



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Thèse n°6

**T H E S E**  
Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Présentée et soutenue publiquement le 20/01/2026

**par Maymouna MEGUENNANI**  
Née le 2 janvier 1997  
A VENISSIEUX (69)

\*\*\*\*

**MISE EN PLACE ET EVALUATION D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES  
PREALABLE A LA REALISATION D'UNE SCINTIGRAPHIE A LA [<sup>123</sup>I]-mIBG**

\*\*\*\*

JURY

Président du jury : Pr ZIMMER Luc (PU-PH)

Directrice de thèse : Dr CHAÏB Sarah (AHU)

Tutrice pédagogique : Dr LEVIGOUREUX-GERVAIS Elise (MCU-PH)

Autre membre du jury : Dr FLAUS Anthime (MCU-PH)

## **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I**

Président	Bruno LINA
Vice-Président en charge de la Recherche	Arnaud BRIOUDE
Vice-Présidente du Conseil d'Administration	Sandrine CHARLES
Vice-Présidente de la Commission Formation	Julie-Anne CHEMELLE
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

### **SECTEUR SANTE**

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Philippe PAPAREL

### **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE**

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**  
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
  
- **CHIMIE ANALYTIQUE**  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (PR-HDR)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
  
- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**  
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)  
Monsieur Thomas BRIOT (MCU-PH)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
  
- **BIOPHYSIQUE**  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)  
Madame Sarah CHAIB (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**  
Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)  
Monsieur Hojjat VAHIDI (ATER)
  
- **ECONOMIE DE LA SANTE**  
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
  
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**  
Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**  
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PU)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (PU-PH)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**  
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Monsieur Matthieu LEBRAT (AHU)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Amanda GARRIDO (MCU)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LE BORGNE (PR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU-HDR)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)  
Madame Francesca ANGILERI (MCU)  
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)
- **PHYSIOLOGIE**  
Madame Elise BELAIDI (PU)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Monsieur Romain GARREAU (AHU)
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**  
Monsieur Sylvain BERTRAND (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Aurélie SANDRE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)  
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

Monsieur Matthieu CURTIL DIT GALIN (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (PU-PH)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

<b>PR :</b>	Professeur des Universités
<b>PU-PH :</b>	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
<b>PHU :</b>	Praticien hospitalo-universitaire
<b>MCU :</b>	Maître de Conférences des Universités
<b>MCU-PH :</b>	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
<b>HDR :</b>	Habilitation à Diriger des Recherches
<b>AHU :</b>	Assistant Hospitalier Universitaire
<b>ATER :</b>	Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à adresser mes plus sincères remerciements à ma directrice de thèse, le Docteur Sarah CHAIB, pour sa disponibilité, sa bienveillance et la pertinence de ses conseils. Ton accompagnement attentif et ta rigueur scientifique ont été d'une grande aide tout au long de ce travail.

Je remercie également les membres de mon jury de thèse, les Docteurs Luc ZIMMER, Elise LEVIGOUREUX-GERVAIS et Anthime FLAUS, pour votre disponibilité ainsi que pour avoir accepté d'évaluer ce travail et de consacrer du temps à sa lecture.

Mes remerciements vont aussi à mes collègues et amis de la faculté, pour les moments partagés, l'entraide précieuse, les échanges stimulants et le soutien moral tout au long de ce parcours. Ces années n'auraient pas eu la même saveur sans ces rires, ces encouragements et cette solidarité au quotidien.

A mon amie Lîna, rencontrée sur les bancs de la faculté, et devenue au fil des années une véritable sœur de cœur. Ton soutien sincère, ta bienveillance, ton écoute et ta présence constante sont d'un réconfort inestimable.

À mon frère Ahmed, le seul de la fratrie à avoir eu le courage de supporter quatre sœurs ! Même au milieu de l'effervescence quotidienne, il a toujours su garder son calme en toutes circonstances.

A ma soeur Hanifa et mes cousines Amina et Zaynab, qui sont à mes côtés au quotidien. Merci pour vos conseils, votre écoute attentive et votre soutien indéfectible. A vos côtés, les réussites sont encore plus belles à partager.

A ma sœur Asma, merci pour ta gentillesse et ta force tranquille qui sont d'un soutien précieux. Je te suis profondément reconnaissante d'avoir toujours été là, dans les moments de doute et dans ceux de joie.

A ma sœur Nassiba, mon acolyte depuis toujours. Depuis notre enfance, nous avons tout partagé : les joies, les doutes, les épreuves et les réussites. Ton soutien, ta présence rassurante, ton écoute et ta complicité sont d'une force précieuse. Tu m'as également fait connaître la joie d'avoir deux merveilleux neveux, Ismaïl et Ali, qui sont comme mes fils. Ils sont une véritable source d'amour et de bonheur au quotidien.

A mon père, merci pour tes précieux conseils, ton écoute attentive et ta tendresse infinie. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me guider et me redonner confiance dans les moments de doute. Ta patience et ta sagesse sont pour moi un repère essentiel. Je te suis infiniment reconnaissante pour ce que tu m'as transmis.

Enfin, je tiens à remercier du fond du cœur ma mère, pour tout ce qu'aucun mot ne saurait pleinement exprimer. Ta patience, ton amour, tes sacrifices et ton soutien inconditionnel m'ont guidé à chaque étape. Merci pour la vie que tu m'as donnée, pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la force que tu incarnes chaque jour. C'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui, j'espère te rendre fière et pouvoir te rendre tout le bien que tu m'as apporté. Tu es le plus beau cadeau que la vie m'ait offert et mon refuge le plus précieux.



*L'Apothicaire*

(Musée des Hospices Civils de Lyon)

## ***Serment des Pharmaciens Au moment d'être reçu Docteur en Pharmacie,***

*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>7</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>12</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>14</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>PARTIE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>1. MEDECINE NUCLEAIRE ET RADIOPHARMACIE</b> .....	<b>18</b>
1.1. GENERALITES DE PHYSIQUE NUCLEAIRE.....	18
1.1.1. <i>Les radionucléides</i> .....	18
1.1.2. <i>Différents rayonnements</i> .....	19
1.1.3. <i>Unités de mesure et grandeurs radioactives</i> .....	20
1.1.4. <i>Choix du radionucléide dans le domaine médical</i> .....	21
1.2. LA RADIOPHARMACIE.....	24
1.2.1. <i>Définition</i> .....	24
1.2.2. <i>Activités de la radiopharmacie</i> .....	24
1.3. LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES.....	26
1.3.1. <i>Définition</i> .....	26
1.3.2. <i>Principe de radiomarquage</i> .....	27
1.3.3. <i>Les différents médicaments radiopharmaceutiques</i> .....	28
1.3.4. <i>Contrôles qualité des radiopharmaceutiques</i> .....	29
1.4. LEGISLATION.....	30
1.5. RADIOPROTECTION.....	31
1.6. MEDECINE NUCLEAIRE.....	33
1.6.1. <i>Principe</i> .....	33
1.6.2. <i>Gamma-caméra</i> .....	34
1.6.3. <i>Activités en médecine nucléaire</i> .....	35
<b>2. PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LES PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES</b> .....	<b>37</b>
2.1. GENERALITES ET DEFINITIONS.....	37
2.1.1. <i>Les Maladies Neurodégénératives</i> .....	37
2.1.2. <i>Le Syndrome parkinsonien</i> .....	38
2.2. LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE (MPI).....	42
2.2.1. <i>Étiologie, épidémiologie et pathogénèse</i> .....	42
2.2.2. <i>Clinique</i> .....	44
2.2.3. <i>Diagnostic</i> .....	45
2.3. LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES.....	47
2.3.1. <i>Démence à corps de Lewy (DCL)</i> .....	47
2.3.2. <i>Atrophie Multisystématisée (AMS)</i> .....	49
2.3.3. <i>Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP)</i> .....	51
2.4. RECAPITULATIF DES DIFFERENTS SYNDROMES PARKINSONIENS DEGENERATIFS.....	53
2.5. L'IMAGERIE COMME OUTIL DIAGNOSTIQUE DES SYNDROMES PARKINSONIENS.....	54
2.5.1. <i>Imagerie conventionnelle</i> .....	54
2.5.2. <i>Imagerie fonctionnelle</i> .....	56
2.5.3. <i>Place des scintigraphies [<sup>123</sup>I]-Ioflupane et [<sup>123</sup>I]-mIBG dans le diagnostic différentiel</i> .....	62
2.6. RECAPITULATIF.....	64

<b>3. PHARMACIE CLINIQUE.....</b>	<b>66</b>
3.1. PRINCIPE .....	66
3.2. RADIOPHARMACIE CLINIQUE .....	68
3.3. INTERACTIONS AVEC LA [ <sup>123</sup> I]-MIBG.....	70
3.4. LES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES .....	75
<b>PARTIE 2 : ÉTUDE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>77</b>
<b>MISE EN PLACE ET EVALUATION D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES PREALABLES A LA REALISATION D'UNE SCINTIGRAPHIE A LA [<sup>123</sup>I]-MIBG ÉTUDE EPM.....</b>	<b>77</b>
<b>1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE EXPERIMENTALE.....</b>	<b>77</b>
<b>2. MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>80</b>
<b>3. RESULTATS.....</b>	<b>88</b>
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>97</b>
<b>5. CONCLUSIONS .....</b>	<b>102</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>104</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>119</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de désintégration de l'Iode 123 .....	22
Figure 2 : Molécule de [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane.....	23
Figure 3 : Molécule de [ <sup>123</sup> I]-mIBG.....	23
Figure 4 : Schéma représentant un MRP émetteur $\gamma$ pour le diagnostic.....	27
Figure 5 : Principe de fabrication d'un MRP.....	28
Figure 6 : Principe de fonctionnement d'une gamma caméra.....	34
Figure 7 : Parcours du patient lors d'un examen diagnostique en médecine nucléaire.....	36
Figure 8 : Voies neuronales impliquées dans les syndromes parkinsoniens .....	38
Figure 9 : Mésencéphale d'un sujet sain (gauche) et d'un patient atteint de la MP (droite) .....	39
Figure 10 : Corps de Lewy de type tronc cérébral dans la substance noire .....	40
Figure 11 : Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en France en 2020, par âge et sexe....	43
Figure 12 : Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe.....	43
Figure 13 : Le transporteur de la dopamine (DAT) dans la neurotransmission dopaminergique.....	56
Figure 14 : Imagerie dopaminergique cérébrale chez des sujets sains et pathologiques par scintigraphie au [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane .....	57
Figure 15 : Métabolisme et transport de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses adrénergiques et des cellules myocardiques (système simplifié du système cardiaque sympathique) .	58
Figure 16 : Scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]-mIBG chez un sujet sain (gauche) versus un sujet insuffisant cardiaque (droite) .....	60
Figure 17 : Combinaison d'imagerie de scintigraphie [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane (à gauche) et [ <sup>123</sup> I]-mIBG (à droite) dans différents syndromes parkinsoniens .....	63
Figure 18 : Chaine décisionnelle du diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens.....	65
Figure 19 : Ensemble des actes de pharmacie clinique constitutifs d'un bilan de médication .....	67
Figure 20 : Interactions médicamenteuses avec la [ <sup>123</sup> I]-mIBG .....	72
Figure 21 : Actes de radiopharmacie clinique dans la prise en charge d'une scintigraphie au [ <sup>123</sup> I]-mIBG .....	76
Figure 22 : Résumé de la population étudiée.....	88
Figure 23 : Indication de la scintigraphie [ <sup>123</sup> I]-mIBG après la mise en place des entretiens pharmaceutiques (mai 2021 à juin 2022).....	94
Figure 24 : Classes médicamenteuses impliquées dans les IP .....	95
Figure 25 : Analyse des entretiens pharmaceutiques téléphoniques .....	95

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP) .....	52
Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques des principaux syndromes parkinsoniens dégénératifs.....	53
Tableau 3 : Comparaison des résultats de scintigraphie [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane et [ <sup>123</sup> I]-mIBG dans différents syndromes parkinsoniens .....	63
Tableau 4 : Récapitulatif des principaux critères cliniques et paracliniques de différents syndromes parkinsoniens dégénératifs .....	64
Tableau 5 : Analyse des patients présentant une divergence clinique et para-clinique.....	91
Tableau 6 : Tableau de contingence des diagnostics divergents selon la période avant et après EP .....	96

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMS : Atrophie Multi Systématisée  
ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé  
ARS : Agences Régionale de Santé  
ASNR : Agence de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection  
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation  
BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière  
CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique  
CSE-HCL : Comité Scientifique et Éthique des Hospices Civils de Lyon  
CSP : Code de la Santé Publique  
CTscan : Computed Tomography scan  
DA : Dopamine  
DCL : Démence à Corps de Lewy  
DESC : Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires  
EANM : European Association of Nuclear Medicine  
EP : Entretien Pharmaceutique  
GHE : Groupement Hospitalier Est  
IM : Interaction Médicamenteuse  
IP : Intervention Pharmaceutique  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
MA : Maladie d'Alzheimer  
MP : Maladie de Parkinson  
MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique  
mIBG : métaIodoBenzylGuanidine  
MRP : Médicaments Radiopharmaceutiques  
NA : Noradrénaline  
PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée  
RNIPH : Recherche N'Impliquant pas la Personne Humaine  
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique  
SN : Substance Noire  
SNA : Système Nerveux Autonome  
SNC : Système Nerveux Central  
SP : Syndrome Parkinsonien  
SPA : Syndrome Parkinsonien Atypique  
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography  
TDM : Tomodensitométrie  
TEMP : Tomographie à Émission Mono Photonique  
TEP : Tomographie par Émission de Positons  
 $^{99m}\text{Tc}$  : Technetium 99 métastable  
 $^{123}\text{I}$  : Iode 123

## ANNEXES

Annexe 1 : Poster sur la mise en place d'entretiens pharmaceutiques avant scintigraphie à l' [ <sup>123</sup> I]-mIBG, JFMN (mars 2023, Paris) .....	104
Annexe 2 : Poster sur l'impact des entretiens pharmaceutiques avant scintigraphie à l' [ <sup>123</sup> I]-mIBG (EAHP, mars 2023, Lisbonne) .....	106
Annexe 3 : Document de support pour la conduite des entretiens pharmaceutiques avant scintigraphie l' [ <sup>123</sup> I]-mIBG au sein des HCL .....	107
Annexe 4 : Protocole court de l'étude EPM .....	109
Annexe 5 : Note d'information patient de l'étude EPM.....	115

## INTRODUCTION

La médecine nucléaire est une spécialité médicale en constante évolution qui offre des perspectives prometteuses pour le diagnostic et la prise en charge des troubles neurologiques en permettant une compréhension plus approfondie des affections pathologiques et des mécanismes biologiques sous-jacents. Parmi ces avancées, la scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-métaIodoBenzylGuanidine ([<sup>123</sup>I]-mIBG) a émergé comme un outil précieux dans le diagnostic différentiel des troubles neurologiques, en particulier dans le cadre des syndromes parkinsoniens et des démences. L'acquisition d'images spécifiques du système nerveux autonome par le biais de cette technique ouvre de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, mais également soulève des défis relatifs à l'optimisation du processus. En effet, la [<sup>123</sup>I]-mIBG est un analogue de la noradrénaline, ciblant spécifiquement les terminaisons post-ganglionnaires du système nerveux sympathique. Certains médicaments et/ou aliments, peuvent interférer avec sa captation au niveau cardiaque, compromettant ainsi la fiabilité des images et l'interprétation des résultats diagnostiques. Ainsi, l'un des enjeux majeurs réside dans l'identification et la gestion des interactions médicamenteuses et/ou alimentaires susceptibles d'altérer la qualité de l'examen. Le radiopharmacien, qui joue un rôle clé dans la dispensation, la qualité et la sécurisation des médicaments radiopharmaceutiques (MRP), est un professionnel de santé particulièrement bien placé pour identifier les interactions médicamenteuses de par son expertise pharmaceutique et son étroite collaboration avec la médecine nucléaire.

Ces dernières années, la radiopharmacie clinique a connu un développement majeur, en grande partie grâce à l'élargissement des missions du radiopharmacien. Ce dernier met désormais le patient au cœur de son approche, en intégrant des actions de médecine personnalisée en menant des entretiens patients, des séances d'éducation thérapeutique et des analyses de prescription avec élaboration de bilans médicamenteux. Cette étude s'inscrit dans

une perspective d'amélioration continue des pratiques de la radiopharmacie et de la qualité des soins.

Dans ce contexte, ce travail se consacre à la mise en place et l'évaluation d'entretiens pharmaceutiques téléphoniques avant la réalisation de scintigraphies au [<sup>123</sup>I]-mIBG pour améliorer la prise en charge des patients en évaluant l'ensemble des traitements des patients (bilan médicamenteux) et repérant d'éventuelles interactions médicamenteuses et/ou alimentaires avec le médicament radiopharmaceutique. Cette approche innovante vise à améliorer la qualité de la procédure, à optimiser la préparation des patients, et à mieux appréhender les enjeux relatifs à la sécurité et à l'efficacité de cette technique diagnostique.

Dans une première partie, nous aborderons les spécificités des MRP, puis nous étudierons la place de la médecine nucléaire dans le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens. La troisième partie traitera de la pharmacie clinique, en s'intéressant tout particulièrement à la radiopharmacie clinique et pour finir nous présenterons l'étude expérimentale menée au sein de l'établissement consacrée à la mise en place des entretiens téléphoniques réalisés avant un examen de scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-mIBG.

# Partie 1 : Étude bibliographique

## 1. Médecine nucléaire et Radiopharmacie

### 1.1. Généralités de physique nucléaire

#### 1.1.1. Les radionucléides

Un radionucléide (ou radioisotope) est une « espèce atomique radioactive, définie par son nombre de masse, son numéro atomique et son état énergétique nucléaire » <sup>(1)</sup>. Cet atome dont le noyau est radioactif, tend à se désintégrer pour rejoindre un état stable en émettant un ou plusieurs rayonnements (tels que les  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ ) <sup>(2)</sup>.

Leur désintégration est caractérisée par la période radioactive également appelée demi-vie. Il s'agit du temps nécessaire pour que la moitié des noyaux radioactifs d'un échantillon se désintègrent. La période varie en fonction du type de radionucléide, allant de fractions de secondes à des milliards d'années. L'énergie émise lors de la désintégration, exprimée en électronvolt (eV), dépend du type de rayonnement qu'il émet.

Certains radionucléides dit « naturels » sont principalement produits par la désintégration radioactive spontanée de noyaux instables présents dans la nature, tels que l'uranium ou le potassium 40. Ils sont retrouvés dans le sol, l'eau ou l'air, et représentent l'essentiel de la radioactivité de l'environnement. Les organismes vivants dont l'Homme peuvent également être source de radioactivité dû à l'ingestion d'aliments contenant des éléments radioactifs <sup>(3)</sup>.

Les radionucléides dit « artificiels » sont créés à partir d'éléments stables initialement non radioactifs <sup>(4)</sup>. Ils peuvent être produits à partir de cyclotrons <sup>(5)</sup> ou dans des réacteurs nucléaires <sup>(6)</sup>.

### 1.1.2. Différents rayonnements

Il existe différents types de rayonnements ionisants ayant chacun des propriétés physiques et biologiques spécifiques. Les principaux types sont les suivants <sup>(7)</sup> :

- **Le rayonnement alpha ( $\alpha$ )** : les rayonnements alpha, aussi appelés particules alpha, sont constitués de noyaux d'Hélium, composés de deux protons et deux neutrons. Ils sont émis par les noyaux radioactifs lourds qui s'allègent en émettant un noyau d'hélium ( $^4\text{He}$ ) pour gagner en stabilité. Leur portée est limitée dans la matière de sorte à ce qu'une feuille de papier peut facilement les arrêter.
- **Le rayonnement bêta plus ( $\beta^+$ )** : les rayons bêta plus sont constitués par des particules légères, nommées positons (antiparticule associée à l'électron). Dans leurs trajectoires, les positons émis par le radioisotope vont rencontrer des électrons négatifs de l'environnement. Leur collision va conduire à une annihilation de la matière et une émission de deux photons gamma de 511 keV émis en coïncidence. La technique d'imagerie par Tomographie par Émission de Positons (TEP) repose sur ce principe physique.
- **Le rayonnement bêta moins ( $\beta^-$ )** : les rayons bêta moins sont constitués par des électrons. L'émission bêta moins permet la conversion d'un neutron en proton. Même si leur portée dans la matière est plus importante que celle des rayons alpha, elle reste limitée. L'énergie déposée étant importante, leur potentiel cytotoxique conduit leur utilisation, tout comme les émetteurs alpha, à des fins thérapeutiques, surtout en oncologie (ex : [ $^{177}\text{Lu}$ ]-Lu-PSMA-617, [ $^{131}\text{I}$ ]NaI).

- Le **rayonnement gamma ( $\gamma$ )** : les rayons gamma sont une forme de rayonnement électromagnétique (émissions de photons d'énergies variables caractéristiques de l'isotope à l'origine du rayonnement). Ces rayonnements sont très pénétrants et peuvent traverser de fortes épaisseurs de matière. Ainsi, ils sont largement utilisés dans le cadre de l'imagerie médicale à des fins de diagnostic.

### 1.1.3. Unités de mesure et grandeurs radioactives

Dans le domaine de la radioactivité, trois unités sont fréquemment utilisées <sup>(7)</sup> :

- Le **Becquerel (Bq)** : unité qui mesure l'activité d'un élément radioactif. Elle représente le nombre de désintégration de la matière radioactive, par seconde. Cette unité est utilisée lors de la prescription et la délivrance des médicaments radiopharmaceutiques (MRP).
- Le **Gray (Gy)** : unité de radioprotection qui mesure l'énergie radioactive, c'est-à-dire la dose que la matière absorbe.
- Le **Sievert (Sv)** : unité de radioprotection qui mesure les effets biologiques et qui permet une évaluation de l'impact du rayonnement sur la matière vivante. Elle prend en compte le type de rayonnement et la sensibilité des tissus.

#### 1.1.4. Choix du radionucléide dans le domaine médical

Les propriétés physiques et chimiques des radionucléides conditionnent leur application médicale.

Ainsi, les émetteurs  $\beta^-$  ou  $\alpha$  seront plutôt utilisés à des fins thérapeutiques. En effet, leur période radioactive étant plus longue et leur énergie déposée plus importante, ces radioéléments entraînent la destruction des cellules cibles cancéreuses. En revanche, pour une utilisation de diagnostic, les émetteurs  $\gamma$  (imagerie monophotonique sur des caméras à scintillations) et les émetteurs  $\beta^+$  (TEP) seront utilisés pour visualiser leur localisation dans l'organisme. A noter que certains MRP thérapeutiques permettent également, en complément de leur application, la réalisation d'examens d'imagerie médicale. En effet, l'émission d'un rayonnement  $\gamma$  accompagne souvent les réactions  $\beta$  ou  $\alpha$ . Un même MRP peut donc être à la fois à visée thérapeutique et diagnostique, c'est le cas de l' $^{131}\text{I}$  (théranostic).

Par ailleurs, il faut également préciser que tous les éléments radioactifs émetteurs  $\gamma$  ou  $\beta^+$  ne sont pas adaptés à une utilisation en imagerie médicale pour plusieurs raisons :

- L'énergie des rayons émis doit se situer dans un intervalle spécifique pour permettre leur détection. Si cette énergie est trop faible, les photons seront fortement absorbés par les tissus, tandis qu'une énergie excessive entraînerait une détérioration de la qualité des images en raison de la difficulté à collecter les photons
- La période radioactive doit être adaptée à l'examen envisagé. Elle doit être suffisamment courte pour minimiser l'exposition du patient, tout en restant suffisamment longue pour garantir l'acquisition d'images de la meilleure qualité possible
- Le coût et la praticité sont des facteurs importants à considérer. La production sur place, d'isotope par des générateurs, présentent des avantages significatifs en termes de

disponibilité. De plus, le coût global du générateur demeure relativement abordable par rapport au nombre d'examens réalisés.

En France, le radionucléide majoritairement utilisé pour le diagnostic est le technétium 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) qui est obtenu par élution du générateur de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  au sein de la radiopharmacie. Sa courte période (6 heures) et l'énergie limitée de son rayonnement gamma (140 keV) rendent son utilisation favorable du point de vue dosimétrique pour le patient <sup>(8)</sup>.

### Exemple de L'Iode 123 ( $^{123}\text{I}$ )

L'iode est un solide cristallin de couleur noire, d'aspect légèrement métallique, et possède 37 isotopes connus. Parmi eux, l'iode 123 (dont le nombre de masse est égal à 123) peut être produit artificiellement de manière directe ou indirecte, à partir de plusieurs réactions nucléaires dans des cyclotrons industriels. Ses applications sont majoritairement médicales dans le cadre de l'imagerie diagnostique. En pratique, il est adapté à la tomographie par émission monophotonique (TEMP), grâce à ses émissions gamma et notamment sa principale émission de 159 keV et sa période radioactive de 13,2 heures <sup>(9)</sup>.

L'Iode 123 décroît en Tellure 123 par capture électronique suivie d'une émission de rayonnement gamma de 159 keV (83,3 %), et de rayonnement X de 27 keV (86,6 %) (**Figure 1** <sup>(10)</sup>).

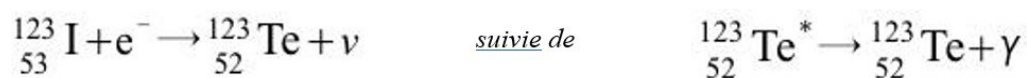


Figure 1 : Schéma de désintégration de l'Iode 123 <sup>(10)</sup>

Ce radionucléide est principalement utilisé seul sous une forme libre (Iodure ( $^{123}\text{I}$ ) de sodium) dans le cadre de scintigraphies thyroïdiennes, mais il peut également être associé à un vecteur, sous forme de Ioflupane (**Figure 2**) ou de méta-IodoBenzylGuanidine (mIBG) (**Figure 3**) dans des indications diverses comme la neurologie.

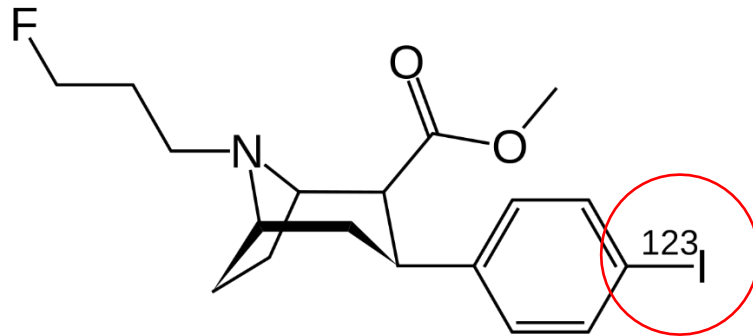


Figure 2 : Molécule de [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane

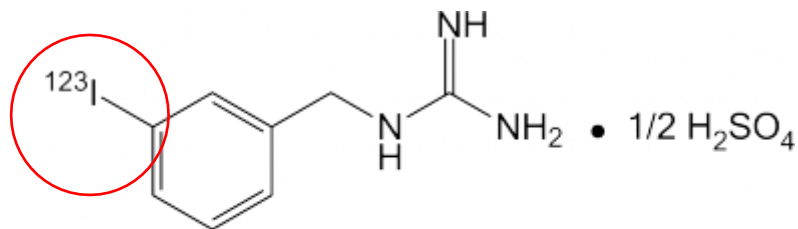


Figure 3 : Molécule de [ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG

## 1.2. La Radiopharmacie

### 1.2.1. Définition

La radiopharmacie est considérée comme une activité pharmaceutique relevant de la pharmacie à usage intérieur (PUI)<sup>(11)</sup>. Elle est le plus souvent délocalisée à proximité du service de médecine nucléaire afin de garantir une prise en charge optimale des patients, notamment avec la préparation et la dispensation des MRP.

### 1.2.2. Activités de la radiopharmacie

Pour répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement ou du groupement hospitalier dont elles relèvent, les PUI sont dotées de plusieurs missions, définies par l'article L5126-1 du Code de Santé Publique (CSP)<sup>(12)</sup>, telles que :

- L'assurance de la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation et la dispensation des médicaments
- Mener toutes actions de pharmacie clinique
- Entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé mentionnés

En plus de ses missions obligatoires, la PUI peut exercer d'autres activités plus spécifiques qui nécessitent de disposer d'une autorisation, à condition qu'elle « dispose des moyens nécessaires au niveau des locaux, du personnel, des équipements et des systèmes d'information »<sup>(13)</sup>. Ainsi, l'autorisation des activités comportant des risques particuliers, comme la préparation des médicaments radiopharmaceutiques, est délivrée pour une durée de 7 ans par les Agences Régionales de Santé (ARS)<sup>(14)</sup>.

Ainsi, les activités radiopharmaceutiques exercées peuvent être :

- Détention, gestion et approvisionnement des produits radiopharmaceutiques
- Référencement et sécurisation du circuit des MRP
- Préparation, contrôle qualité, dispensation et traçabilité des MRP
- Gestion des déchets radioactifs

L'arrêté du 1<sup>er</sup> décembre 2003, relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens qui utilisent des MRP dans les établissements de santé, indique que le pharmacien doit être titulaire du Diplôme d'Études Spécialisées Complémentaires (DESC) de Radiopharmacie et de Radiobiologie pour exercer au sein de la radiopharmacie <sup>(15)</sup>. Il assure l'acte de dispensation du MRP dans son intégralité, ce qui associe à sa délivrance au service de médecine nucléaire, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation des doses à administrer et les informations et conseils nécessaires au bon usage du médicament <sup>(16)</sup>.

## 1.3. Les médicaments radiopharmaceutiques

### 1.3.1. Définition

Le médicament radiopharmaceutique est défini par le CSP comme : « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales »<sup>(17)</sup>. En France, la loi du 8 décembre 1992 qui modifie le CSP, rend officiel le statut des molécules radiomarquées en tant que « médicaments radiopharmaceutiques »<sup>(11)</sup> qui font ainsi partie du monopole pharmaceutique.

Les MRP sont généralement composés (**Figure 4**<sup>(18)</sup>) :

- D'une molécule vectrice, également appelée vecteur, traceur, substrat ou ligand. Il s'agit d'une molécule non radioactive qui peut prendre la forme d'un peptide, d'une nanoparticule ou bien d'un anticorps, présentant une forte affinité envers un organe humain ou une fonction biologique.

*Exemple : mIBG*

- D'un radionucléide ou isotope radioactif, appelé marqueur, qui permet de visualiser la localisation du vecteur (en imagerie diagnostique) ou qui porte l'effet thérapeutique (en thérapie).

*Exemples : Technetium 99m, Iode 123*

Certains MRP peuvent être constitués uniquement du radionucléide, lorsque celui-ci possède une affinité directe pour la cible physiologique. C'est le cas de l'iode 123 qui peut être utilisé seul, sans couplage avec un vecteur.

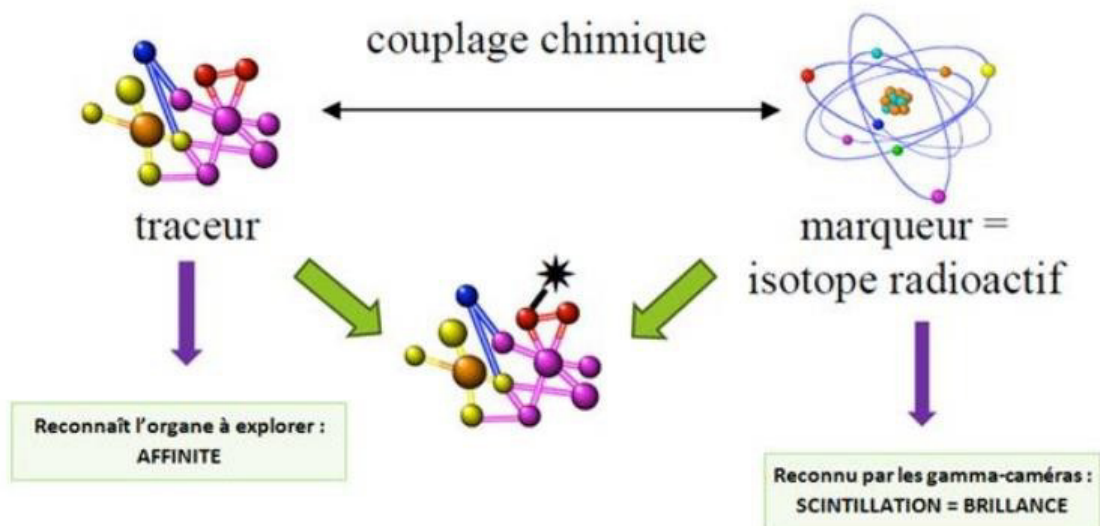


Figure 4 : Schéma représentant un MRP émetteur  $\gamma$  pour le diagnostic <sup>(18)</sup>

### 1.3.2. Principe de radiomarquage

Le principe du radiomarquage repose sur le fait que la molécule vectrice peut comporter en son sein un atome radioactif (ex :  $[^{123}\text{I}]$ -mIBG ou  $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane) ou peut être liée au radionucléide par le biais d'un ligand ou d'un chélateur (ex :  $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ -HDP ou  $[^{177}\text{Lu}]$ -Lu-DOTATATE). En pratique, la molécule vectrice va se lier spécifiquement à des récepteurs ou des antigènes présents sur les cellules cibles. Cette liaison spécifique va permettre la concentration de l'isotope radioactif sur l'organe cible ou le tissu. Le choix du vecteur et du radionucléide dépend donc de la pathologie ou de la partie du corps à étudier.

### 1.3.3. Les différents médicaments radiopharmaceutiques

On distingue différentes classes de MRP (**Figure 5**) telles que :

- Les spécialités pharmaceutiques prêtes à l'emploi, nécessitant une unique étape de conditionnement avant administration.
- Les préparations magistrales réalisées à partir de trousse et de générateurs dans la radiopharmacie. La molécule vectrice représente le composant majeur de la trousse radiopharmaceutique, définie comme « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final »<sup>(17)</sup>.

Les MRP se présentent sous forme de sources non scellées destinées à être administrées au patient par voie orale, parentérale ou pulmonaire, selon son âge et son poids, dans un but thérapeutique ou diagnostic *in vivo* (exploration fonctionnelle ou imagerie)<sup>(19)</sup>.

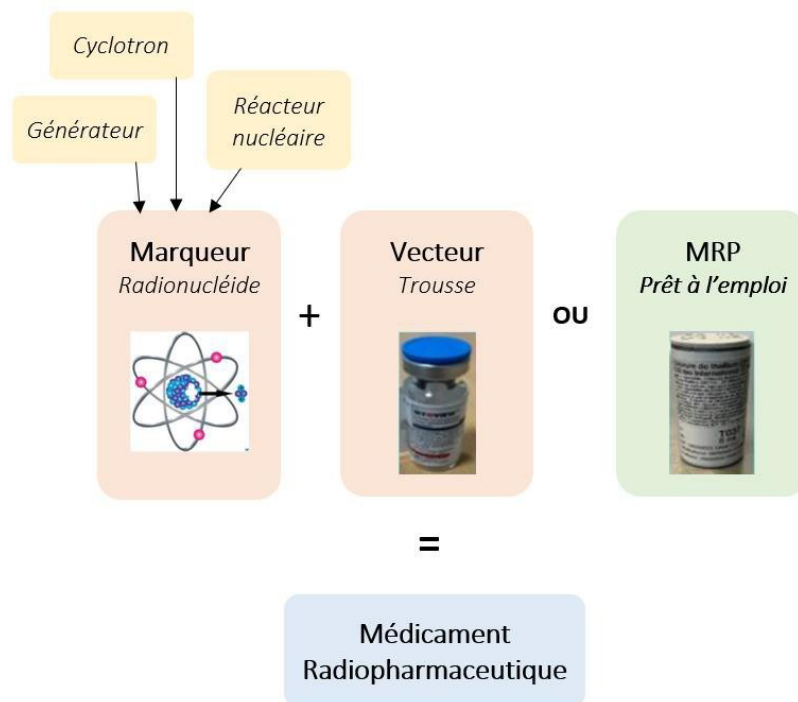


Figure 5 : Principe de fabrication d'un MRP

#### 1.3.4. Contrôles qualité des radiopharmaceutiques

Au sein de la radiopharmacie, des préparations magistrales journalières sont réalisées dans un environnement d'air contrôlé, en conformité avec les indications de la Pharmacopée en vigueur, des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) et des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP). Pour garantir leur efficacité et leur sûreté, des contrôles qualité de différentes natures sont réalisés en conformité avec les documents de référence (Pharmacopée, RCP...) : contrôles physiques (ex : pureté radionucléidique), chimiques (ex : pH, pureté radiochimique), stérilité....

Dans certains cas, comme pour la [<sup>123</sup>I]-mIBG, le MRP est reçu sous forme d'une spécialité pharmaceutique directement prêt à l'emploi. Les contrôles qualité sont alors réalisés en amont par le pharmacien responsable du site de production, selon les spécifications définies dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La radiopharmacie assure alors la traçabilité des lots reçus et veille au respect des conditions de conservation, de transport et de délais d'administration.

La dispensation des MRP est nominative et l'activité dispensée est contrôlée à l'aide d'un activimètre. Cette dernière peut être fixe ou adaptée au poids du patient. Comme tout autre médicament, un ordonnancier permet de tracer les préparations de MRP. Un registre réglementaire répertorie également les entrées et les sorties des sources radioactives.

## 1.4. Législation

Du fait de leur nature radioactive, les MRP sont soumis à une double réglementation définissant ainsi des exigences spécifiques en matière de fabrication et de performance, qui visent à assurer leur sécurité, leur efficacité et leur qualité <sup>(20)</sup>. D'une part, la réglementation qui régit les médicaments dont les autorités compétentes en France sont : l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et les Agences Régionale de Santé (ARS). D'autre part, la réglementation qui régit les radioéléments dont l'autorité compétente en France est l'Agence de Sûreté Nucléaire et de Radioprotection (ASNR). La radiopharmacie est donc également soumise à autorisation pour la détention de radionucléides ou produit ou dispositif en contenant, ceci à des fins médicales ou de recherches biomédicales, délivrée par l'ASNR pour 5 ans <sup>(21)</sup>. De plus, la réalisation des différentes activités pharmaceutiques est soumise au respect de la réglementation en matière de radioprotection de l'environnement, des patients et du personnel, en conformité avec les règles relatives à la protection des travailleurs (Code du travail) <sup>(22)</sup>.

## 1.5. Radioprotection

L'utilisation des rayonnements ionisants dans les établissements de santé requiert la mise en œuvre de mesures de protection visant à garantir la radioprotection et la sécurité des professionnels, des patients, du public et de l'environnement. La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) est une organisation non gouvernementale qui énonce des recommandations, relatives aux mesures d'expositions aux rayonnements ionisants et aux mesures de sécurité, pour les organismes réglementaires et les normes internationales. En France, la bonne mise en œuvre de ces mesures relève de l'ASNR.

Le but est de réduire ou d'empêcher les risques liés à ces rayonnements en appliquant la règle ALARA : As Low As Reasonably Achievable.

Ainsi, le CSP définit la radioprotection selon trois grands principes ; la justification, l'optimisation et la limitation <sup>(23)</sup> :

- La **justification** des activités qui comportent un risque d'exposition aux rayonnements ionisants : « *Une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes* »
- L'**optimisation** de ces expositions, au niveau le plus faible possible : « *L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ou interventions doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché* »

- La **limitation** des doses d'exposition individuelle : « *L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une de ces activités ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale* ». Cette règle ne s'applique donc pas au patient.

## 1.6. Médecine nucléaire

### 1.6.1. Principe

La médecine nucléaire est une spécialité médicale permettant le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique, et dans une moindre mesure, le traitement de diverses affections médicales. Pour cela, deux techniques d'imagerie sont principalement utilisées : la scintigraphie, également appelée TEMP (Tomographie à Émission Mono Photonique) ou SPECT en anglais (Single Photon Emission Computed Tomography) et la TEP (Tomographie par Émission de Positons). Ces techniques d'imagerie médicale d'émission sont dites « fonctionnelles ». Elles s'intéressent, par exemple, au fonctionnement d'un organe, à l'activité cellulaire dans l'organisme ou permettent de visualiser l'activité métabolique des organes et des tissus. De nombreux examens diagnostiques peuvent être ainsi réalisés tels que les explorations cérébrales, cardiaques, endocriniennes, pulmonaires, rénales, oncologiques...

La scintigraphie utilise les isotopes radioactifs émetteurs gamma pour produire des images d'un organe ou d'un processus physiologique. Elle permet une analyse fonctionnelle des organes (perfusion, métabolisme, récepteurs...) avec une bonne résolution spatiale (~ 6–10 mm). Par ailleurs, elle peut être couplée à un scanner (TEMP/TDM ou respectivement en anglais SPECT/CTscan) pour une meilleure localisation anatomique. La scintigraphie planaire fournit des images bidimensionnelles (2D) tandis que la TEMP fournit des images tridimensionnelles (3D).

### 1.6.2. Gamma-caméra

Après administration, le médicament va se distribuer au niveau de l'organe/la cible que l'on cherche à explorer. Le patient est alors placé en position couchée ou semi-assise sous la caméra qui permet de détecter les photons gamma. Cette dernière est constituée d'un collimateur, qui sélectionne les rayons gamma dans une direction, souvent perpendiculaire au cristal, d'un cristal scintillant (généralement de l'iodure de sodium dopé au thallium, NaI(Tl)) qui convertit le rayonnement gamma en lumière, et de photomultiplicateurs, qui permettent la conversion du signal lumineux en un signal électrique et son amplification (impulsions électriques proportionnelles à l'énergie des photons détectés). Enfin, l'analyse de données informatiques permet la reconstitution d'images planaires (bidimensionnelle ou tridimensionnelle) de la région examinée <sup>(24)</sup> (**Figure 6**).

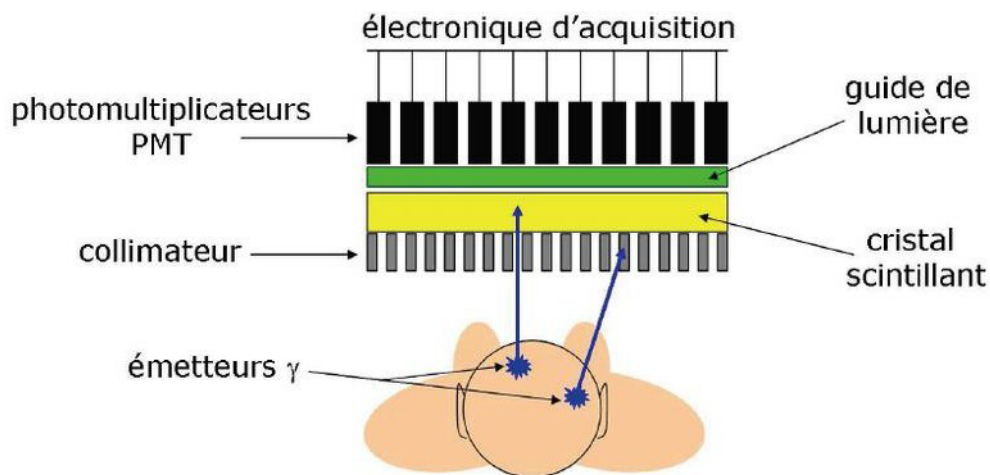


Figure 6 : Principe de fonctionnement d'une gamma caméra

### 1.6.3. Activités en médecine nucléaire

Selon l'enquête nationale 2024 menée par la Société française de médecine nucléaire (SFMN), l'imagerie médicale utilisée pour le diagnostic constitue l'essentiel de l'activité <sup>(25)</sup>. L'année 2024 a enregistré 1 040 683 examens de TEP, soit une augmentation de 14,8 % par rapport à 2023, et une progression globale de 45 % sur les trois dernières années (2022 à 2024). La TEMP demeure également très pratiquée, avec 1 207 415 actes recensés, en hausse de 6 % par rapport à l'année précédente. La répartition de l'activité TEMP est dominée par la cardiologie, qui représente près de la moitié de l'activité des services de médecine nucléaire (48 %), suivie des explorations ostéoarticulaires (33 %). Dans une moindre mesure, on retrouve d'autres indications de scintigraphie telles que l'endocrinologie (6 %), les poumons (5%), la neurologie (2,4%) et les reins (2,2%).

En comparaison, les actes thérapeutiques représentent encore une part minoritaire de l'activité globale, mais leur volume tend à croître, notamment grâce au développement de la radiothérapie interne vectorisée (RIV). En 2024, les procédures RIV par iode-131 ont atteint 15 568 actes, et les autres (hors Lu-177) telles que les traitements par microsphères et iobenguane, ont atteint 1 035 actes, soit une augmentation notable par rapport aux années précédentes.

#### ❖ Circuit standard d'un patient lors d'un examen diagnostique (TEMP) en médecine nucléaire (Figure 7) :

Le patient, directement ou *via* son médecin traitant ou spécialiste, prend rendez-vous auprès du secrétariat médical du service de médecine nucléaire. Il reçoit une convocation qui intègre généralement des consignes à suivre avant de se rendre à l'examen.

Contrairement à d'autres médicaments, il n'y a pas de stock de MRP disponible, dû à la courte durée de vie des radio-isotopes. La commande doit donc être anticipée pour permettre leur réception, le plus souvent, le jour de l'examen.

Le jour de l'examen, le patient se présente pour enregistrement au secrétariat médical. Il est ensuite redirigé dans une salle d'attente avant d'être pris en charge par l'équipe médicale. Une prescription médicale est nécessaire pour la réalisation de l'examen, ainsi qu'une validation pharmaceutique pour garantir la sécurité et la conformité de l'usage du MRP <sup>(26)</sup>. Si le MRP est prêt à l'emploi, le prélèvement de l'activité adéquate est effectué dans une seringue recouverte d'un protège-seringue plombée qui est dispensée pour administration au patient. Si la préparation est réalisée extemporanément, des contrôles qualité (pureté radiochimique, pH, activité...) sont effectués avant la mise en forme pharmaceutique et la dispensation <sup>(27)</sup>. L'administration du MRP au patient est réalisée en respectant les 5 B : Bon patient, Bon médicament, Bonne dose, Bonne voie, Bon moment ; garantissant la sécurité et la traçabilité. Cette injection permet l'acquisition des images, qui seront ensuite interprétées par le médecin nucléaire.

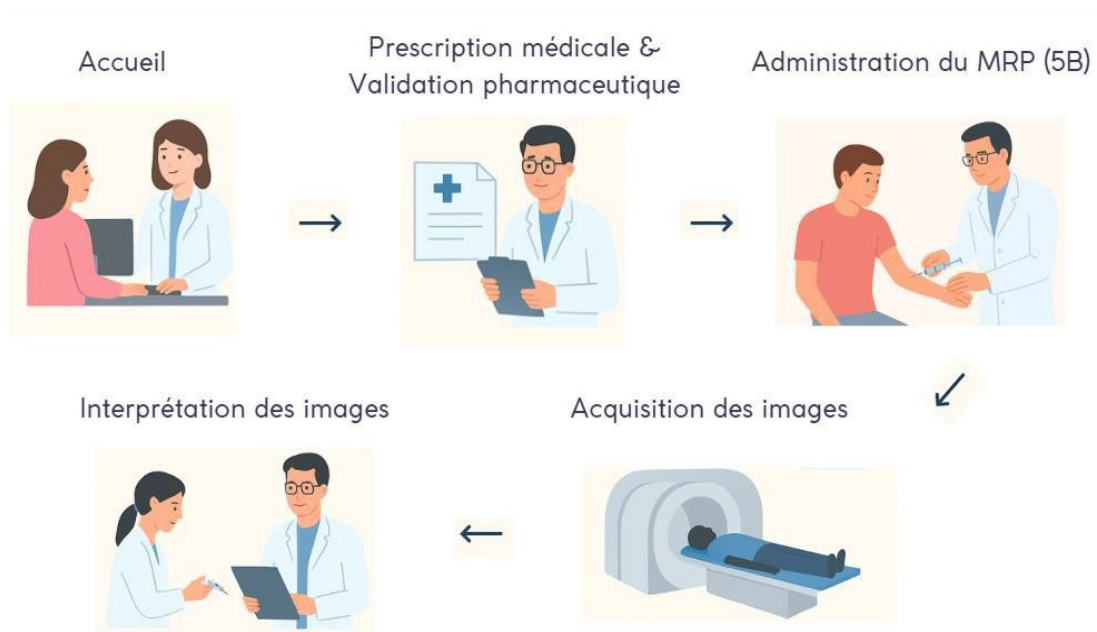


Figure 7 : Parcours du patient lors d'un examen diagnostique en médecine nucléaire

## **2. Place de la médecine nucléaire dans les pathologies neurodégénératives**

### **2.1. Généralités et définitions**

#### 2.1.1. Les Maladies Neurodégénératives

Au cours des dernières décennies, le vieillissement de la population et l'absence de traitement curatifs ont entraîné une augmentation conséquente du nombre de personnes atteintes de maladies neurodégénératives <sup>(28)</sup>. En France, on estime qu'environ 1,2 million de personnes souffrent de troubles neurocognitifs, dont les deux tiers sont attribuables à la Maladie d'Alzheimer (MA) <sup>(29)</sup>.

Le facteur de risque le plus important et commun aux maladies neurodégénératives est l'âge avancé <sup>(30)</sup>. En effet, on estime que la prévalence de la Maladie de Parkinson (MP) passe de 0,04 % chez les 40-49 ans à environ 2 % chez les plus de 80 ans <sup>(31)</sup>. D'autres facteurs, génétiques et environnementaux peuvent également jouer un rôle dans la survenue et la progression de ces maladies <sup>(32)</sup>.

Sur le plan pathologique, les maladies neurodégénératives se caractérisent par l'agrégation anormale de protéines (telles que la  $\beta$ -amyloïde, la protéine tau ou encore l' $\alpha$ -synucléine) et/ou par un dysfonctionnement du réseau synaptique et neuronal <sup>(32)</sup>. A terme, leur évolution progressive entraîne la destruction des cellules nerveuses dans des régions spécifiques du système nerveux central (SNC) et donc une perte progressive de structures ou de fonctions d'un organe ou d'un tissu. Les complications engendrées sont de natures motrices ou cognitives entraînant des symptômes tels que la perte de mémoire ou la difficulté à se déplacer et à parler.

### 2.1.2. Le Syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien (SP) est un syndrome extrapyramidal caractérisé par la présence d'une bradykinésie (ralentissement d'exécution de mouvement), incluant un défaut d'initiation du mouvement (akinésie), associée à un tremblement de repos, une rigidité musculaire et/ou une instabilité posturale, pouvant s'accompagner de troubles de l'équilibre et de la marche <sup>(33)</sup>. Dans le cerveau, les signaux régulant les mouvements corporels se propagent le long des neurones nigrostriés. Ces neurones se projettent du *locus niger* (substance noire) au striatum (noyau caudé + putamen) et libèrent de la dopamine (DA) <sup>(34)</sup>, un neurotransmetteur essentiel pour diverses fonctions, notamment la régulation du mouvement (**Figure 8**) <sup>(35)</sup>.

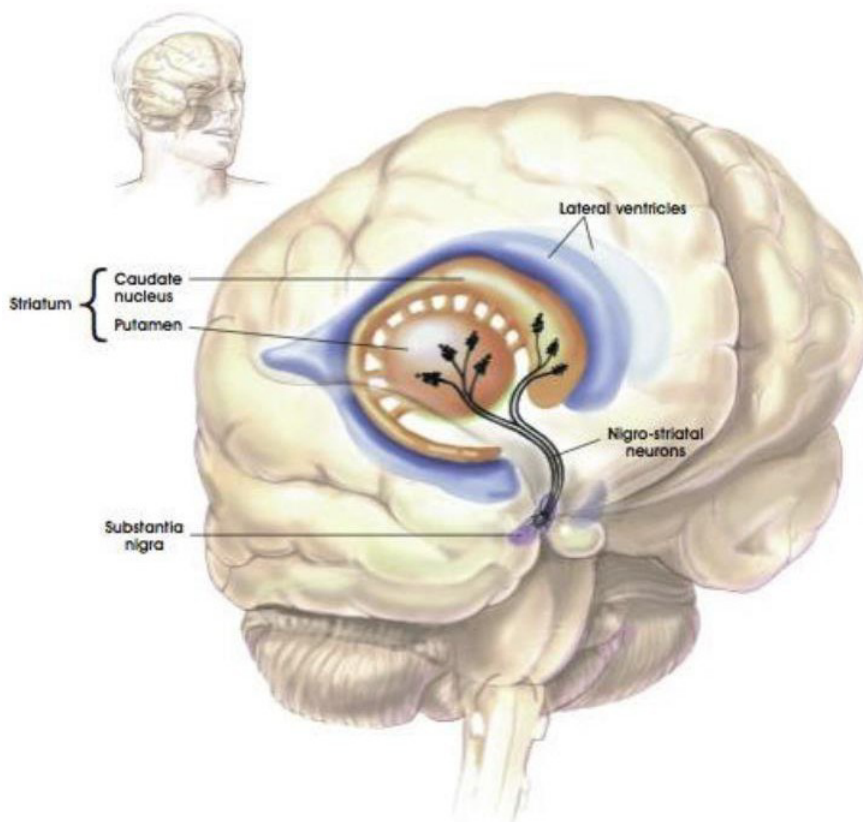


Figure 8 : Voies neuronales impliquées dans les syndromes parkinsoniens <sup>(35)</sup>

Le syndrome parkinsonien le plus caractéristique est retrouvé dans la Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) qui résulte principalement d'une atteinte (dégénérescence, destruction ou atteinte fonctionnelle) de la voie dopaminergique nigro-striée <sup>(36)</sup>. La destruction des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire conduit à un déficit en dopamine, entraînant un déséquilibre entre les niveaux de dopamine et d'acétylcholine (un autre neurotransmetteur) <sup>(37)</sup>. Cette altération se traduit par une dépigmentation de la substance noire, due à un effondrement des niveaux de DA dans le striatum (conduisant à la symptomatologie caractéristique de la MPI) **(Figure 9)** <sup>(38)</sup>. C'est pourquoi la MPI et les syndromes parkinsoniens atypiques (SPA) ou syndromes de « Parkinson-plus » sont regroupés sous le terme de syndromes dits dégénératifs.

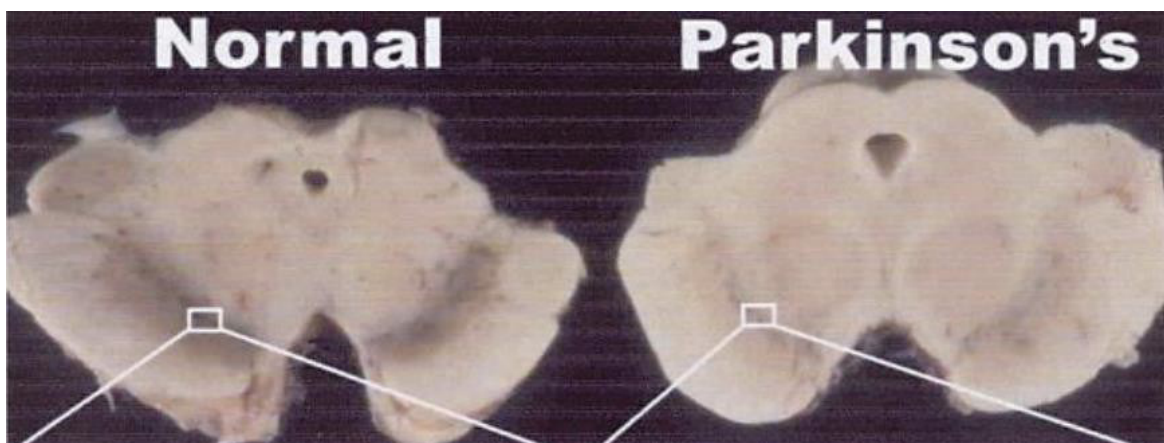


Figure 9 : Mésencéphale d'un sujet sain (gauche) et d'un patient atteint de la MP (droite) <sup>(38)</sup>

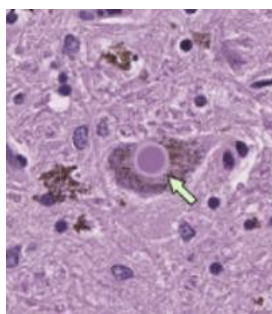
- 1/ A gauche : Pigmentation des neurones dopaminergiques du SNC chez le sujet sain
- 2/ A droite : Disparition de ces neurones chez le patient atteint de MPI

Les syndromes parkinsoniens atypiques se différencient de la MPI par certaines caractéristiques cliniques et physiopathologiques, comprenant notamment la démence, les hallucinations, la dysautonomie, la paralysie du regard <sup>(39)</sup>.

❖ Classification des syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative :

Le diagnostic est parfois difficile car les SPA partagent des symptômes avec la MPI. Actuellement, la classification des maladies dégénératives cérébrales se fait selon le type d'anomalie protéique qui s'agrège et se dépose dans le cerveau des patients. Ainsi, sur le plan neuropathologique, il est possible de distinguer : les **synucléinopathies** comprenant la MPI, la Démence à Corps de Lewy (DCL) et l'Atrophie Multi Systématisée (AMS).

Les synucléinopathies se caractérisent par la présence d'inclusions neuronales intracytoplasmiques appelés corps de Lewy, qui sont de deux types : les corticaux et les sous-corticaux (**Figure 10**) <sup>(40)</sup>. Les corps de Lewy sont constitués principalement d' $\alpha$ -synucléine, une protéine normalement soluble qui, dans ces pathologies, s'accumule sous une forme anormale et insoluble dans le cytoplasme des neurones <sup>(41)</sup>.



*Figure 10 : Corps de Lewy de type tronc cérébral dans la substance noire <sup>(40)</sup>*

*Coupe histologique en microscopie optique : Echelle 100  $\mu$ m  
Tissu cérébral humain post-mortem  
Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine*

Les **tauopathies**, qui regroupent la Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) et la Dégénérescence Corticobasale (DCB). Elles se caractérisent par l'agrégation anormale de la protéine tau dans les cellules neuronales et cellules gliales, provoquant une neurodégénérescence et une gliose. Elles peuvent être primaires (comme la PSP ou la DCB), définies par l'isoforme de Tau impliquée dans l'agrégation ainsi que par les types cellulaires et régions cérébrales affectés, ou secondaires, lorsque l'accumulation de tau est associée à une autre protéinopathie, comme dans la MA <sup>(42)</sup>.

Par ailleurs, il existe des syndromes non dégénératifs dits secondaires qui ne seront pas abordés dans ce travail. Ils sont induits notamment par les médicaments, des substances toxiques ou des accidents cérébraux et constituent une part minoritaire, des cas de syndromes parkinsoniens observés <sup>(39)</sup>.

Ainsi, le diagnostic de certitude des différentes maladies s'effectue en *post-mortem*. Cependant, il existe des différences cliniques et évolutives entre ces pathologies qui s'expliquent en partie par leurs différences de topographie lésionnelle et de distribution cellulaire. Pour étayer son diagnostic, le médecin peut faire appel à différents examens paracliniques en complément de l'examen clinique, comme un bilan uro-dynamique, un enregistrement du sommeil, un bilan neuropsychologique ou encore une imagerie cérébrale (Scanner, IRM, scintigraphie...) (Cf. §2.5).

Les principales pathologies dégénératives cérébrales responsables de SP sont abordées ci-après.

## 2.2. La Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI)

Il ne s'agit pas ici de détailler de manière approfondie la Maladie de Parkinson Idiopathique mais de l'énoncer dans sa globalité, dans le but d'identifier les éléments biologiques, cliniques et diagnostiques importants qui serviront d'aide au diagnostic différentiel avec les syndromes parkinsoniens atypiques.

### 2.2.1 Étiologie, épidémiologie et pathogénèse

La MPI est la seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la Maladie d'Alzheimer<sup>(43)</sup> et la première cause de syndrome parkinsonien<sup>(44)</sup>. Elle affecte principalement les personnes âgées de plus de 60 ans et sa fréquence augmente avec l'âge avancée, qui est son principal facteur de risque. En France, selon les dernières données nationales consolidées (Système National des Données de Santé) publiées par Santé publique France, environ 177 000 personnes ont été traitées pour une maladie de Parkinson en 2020, avec près de 26 000 nouveaux cas diagnostiqués la même année, soit une prévalence de 2,63 pour 1000 personnes. Il existe une prédominance masculine, telle qu'elle est 1,5 fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes<sup>(45)</sup> (**Figure 11**). Sous l'hypothèse d'une incidence annuelle constante, il est estimé que le nombre de personnes atteintes augmenterait de 56 % en 2030 par rapport à 2015, avec en 2030, une personne atteinte sur 120 parmi les personnes âgées de plus de 45 ans<sup>(45)</sup> (**Figure 12**).

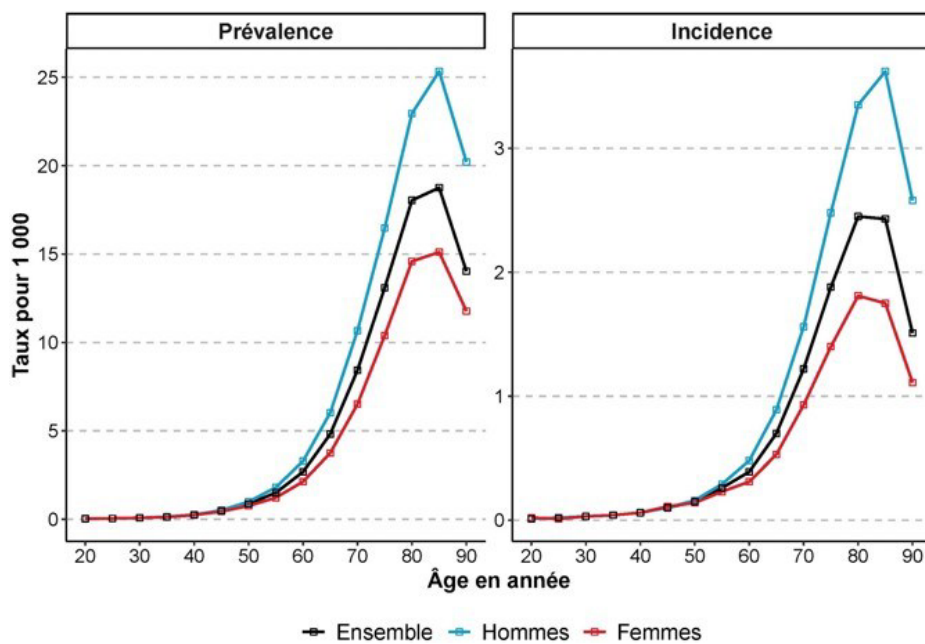


Figure 11 : Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en France en 2020, par âge et sexe



Figure 12 : Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe

L'étiologie reste encore inconnue privilégiant l'hypothèse multifactorielle combinant facteurs environnementaux et génétiques. En effet, certains gènes spécifiques comme le gène SNCA, codant pour l' $\alpha$ -synucléine, ont été identifiés comme causes de formes héréditaires. Néanmoins, seulement 10% des personnes atteintes présentent une mutation de ces gènes <sup>(46,47)</sup>. Il a également été établi que l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les toxines, comme celles entrant dans la composition de certains pesticides ou insecticides, augmenteraient le risque de développer la MP <sup>(48)</sup>. Ces interférences conduiraient à des phénomènes de stress oxydatif et de dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale conduisant à la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire <sup>(46)</sup>.

Du point de vue anatomo-pathologique, dans la MP, l'accumulation d' $\alpha$ -synucléine se situe notamment au niveau du cytoplasme des neurones dopaminergiques de la substance noire <sup>(49)</sup>. Avec la progression, ils peuvent apparaître aussi dans d'autres types de neurones et dans d'autres régions (système limbique, cortex...) <sup>(50)</sup>.

### 2.2.2. Clinique

La progression de la MP est marquée par le développement de symptômes moteurs et non moteurs. Le diagnostic est établi sur la base des symptômes caractéristiques qui sont principalement d'ordre moteur. Ceux-ci sont regroupés sous le terme de « triade parkinsonienne » comprenant l'akinésie/bradykinésie/hypokinésie, la rigidité musculaire et les tremblements de repos. L'instabilité posturale s'ajoute à cette triade dans un stade plus tardif de la maladie. En plus de ces symptômes cardinaux, il existe des atteintes motrices secondaires qui participent également au diagnostic de la pathologie (ex : diminution des expressions faciales, difficulté à avaler et articuler) <sup>(51)</sup>.

Par ailleurs, la MP s'accompagne de symptômes non moteurs tels que des troubles neuropsychiatriques parmi lesquels figurent la dépression ou encore des troubles du système nerveux autonome (SNA) entraînant des problèmes gastro-intestinaux comme la constipation ou des troubles urinaires. On observe également des perturbations du sommeil et une réduction de l'odorat appelée hyposmie. Ces symptômes peuvent apparaître dès les premiers stades de la maladie, avant les premiers symptômes moteurs. Leur aggravation dans le temps est fonction de la progression de la maladie et réduit l'indépendance des malades <sup>(52)</sup>.

### 2.2.3. Diagnostic

Comme évoqué, le seul diagnostic de certitude de la MP est *post-mortem*, avec la réalisation d'une analyse histologique du cerveau des patients parkinsoniens (agrégation corps de Lewy, dépigmentation de la SN). De leur vivant, aucun marqueur biologique ne permet d'établir un diagnostic de certitude <sup>(52)</sup>. Pour qu'un diagnostic de MP soit envisagé, il est nécessaire que le patient présente au moins une bradykinésie associée à un autre trouble moteur. Afin d'écartier d'autres affections motrices, cette atteinte doit également être bilatérale, présenter une asymétrie, et évoluer progressivement au fil du temps pour confirmer le diagnostic <sup>(53)</sup>. Il reste néanmoins difficile de discriminer les symptômes parkinsoniens d'autres pathologies motrices. Il est également difficile d'établir un diagnostic en particulier dans la phase précoce de la maladie en raison de son évolution lente et progressive et de la variabilité des signes cliniques et de leur intensité.

C'est pourquoi le diagnostic peut être réévalué à tout moment en prenant en compte des critères tels que :

- L'absence d'autres étiologies en éliminant les causes de syndrome parkinsonien atypiques et secondaires
- L'absence de signes atypiques

- L'asymétrie des symptômes
- La réponse au traitement par la L-DOPA, utilisé pour pallier le déficit en dopamine. C'est un traitement symptomatique, axé sur l'amélioration des signes et symptômes moteurs et non moteurs <sup>(54)</sup>. Son administration peut être utile pour vérifier si son utilisation est efficace ou non. Si le traitement induit une nette amélioration, la MP est probable. Dans le cas contraire, on peut éliminer cette étiologie.

## **2.3. Les syndromes parkinsoniens atypiques**

### **2.3.1. Démence à corps de Lewy (DCL)**

#### **❖ Epidémiologie**

En France, les données épidémiologiques sont limitées en raison du sous-diagnostic de DCL et de la confusion fréquente avec la MA et la MP. Les estimations issues des organisations nationales suggèrent qu'environ 200 000 personnes seraient concernées en France <sup>(55)</sup>. À l'échelle internationale, l'incidence chez les sujets de plus de 65 ans est comprise entre 0,5 et 1,6 pour 1 000 personnes-années, et la DCL représenterait 3 à 7 % des cas de démence selon les revues systématiques de population <sup>(56)</sup>.

#### **❖ Pathogénèse**

La lésion anatomo-pathologique principale associe la présence de corps de Lewy à une perte neuronale <sup>(57)</sup>. La DCL se caractérise par l'agrégation anormale d' $\alpha$ -synucléine en filaments insolubles au niveau du cytoplasme des neurones dans le SNC, notamment dans le néocortex, les structures limbiques et le tronc cérébral <sup>(58)</sup>.

#### **❖ Clinique et diagnostic**

Le tableau clinique de la DCL se rapproche à la fois de la Maladie d'Alzheimer et de la Maladie de Parkinson, c'est pourquoi elle est difficile à diagnostiquer. Les manifestations cliniques varient et ne se retrouvent pas de manière systématique selon les patients. Majoritairement, des signes neurologiques (par exemple, la perte de mémoire, la sensibilité aux

neuroleptiques...) et psychiatriques (psychose, trouble du sommeil...) sont relevés chez ces patients ainsi que des signes cardinaux tels que <sup>(59)</sup> :

- Des fluctuations du comportement et des performances cognitives
- Des hallucinations visuelles précises
- Un syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité musculaire notamment)

Le diagnostic de la maladie repose majoritairement sur ses manifestations cliniques. Le critère essentiel est la présence d'une démence entraînant un déclin cognitif significatif qui perturbe le fonctionnement normal, sur le plan social ou professionnel. Si ce déclin se produit pendant l'apparition des signes extrapyramidaux ou au plus tard dans l'année qui suit, le diagnostic d'une DCL est probable <sup>(60)</sup>.

### 2.3.2. Atrophie Multisystématisée (AMS)

#### ❖ **Epidémiologie**

En France, la disponibilité de données épidémiologiques nationales est très limitée. Les données reposent essentiellement sur des études régionales. L'une des principales estimations françaises provient d'une étude menée en Gironde, rapportant une prévalence de 1,94 pour 100 000 personnes, confirmant la rareté de cette pathologie <sup>(61)</sup>.

#### ❖ **Pathogénèse**

L'AMS se caractérise par la présence abondante d'agrégats insolubles d' $\alpha$ -synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes (« glial cytoplasmic inclusion » : GCI), associée à une neurodégénérescence progressive dans plusieurs zones du cerveau notamment les régions appartenant au système olivo-ponto-cérébelleux et striatonigrique <sup>(62)</sup>.

#### ❖ **Clinique et diagnostic**

L'AMS se caractérise par la combinaison de symptômes parkinsoniens, de symptômes cérébelleux, de symptômes de dysautonomie et de symptômes pyramidaux, avec une sévérité variable <sup>(63)</sup>. Il existe deux formes de la maladie : l'AMS-P avec un syndrome parkinsonien prédominant (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) et l'AMS-C avec un syndrome cérébelleux prédominant (ataxie cérébelleuse) <sup>(64)</sup>. Les deux formes d'AMS présentent une dysautonomie qui comprend l'hypotension orthostatique et des troubles génito-urinaires (tels que la dysfonction érectile précoce, la fréquence urinaire et l'incontinence urinaire) <sup>(33,63)</sup>. D'un point de vue clinique, l'AMS-P peut ressembler initialement à une MP.

En effet, les patients parkinsoniens peuvent également développer une dysautonomie, même si moins sévère et plus tardive, pouvant rendre le diagnostic difficile <sup>(65)</sup>.

Le diagnostic de la pathologie repose essentiellement sur les critères cliniques avec deux degrés de certitude : possible et probable. Le diagnostic « probable » est suspecté après observation d'une combinaison de symptômes impliquant une dysautonomie en association avec un syndrome parkinsonien (peu réactif à la L-DOPA) et/ou un syndrome cérébelleux <sup>(64)</sup>.

### 2.3.3. Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP)

#### ❖ **Epidémiologie**

À ce jour en France, aucune étude de grande ampleur nationale n'a permis d'établir une prévalence exacte. Les données disponibles proviennent principalement de travaux européens récents qui estiment la prévalence entre 4 et 7 cas pour 100 000 habitants, avec des valeurs extrêmes allant de 1,4 à 17,9 selon les méthodologies. L'incidence est évaluée entre 0,3 et 2,6 pour 100 000 personnes-années <sup>(66)</sup>.

#### ❖ **Pathogénèse**

La PSP se caractérise par une accumulation de la protéine Tau au niveau des cellules neuronales et des cellules gliales dans certaines zones cérébrales, associée à une perte neuronale et une gliose <sup>(67)</sup>.

#### ❖ **Clinique et diagnostic**

La forme clinique de la maladie dépend de l'étendue de l'accumulation et de la répartition de la protéine Tau <sup>(68)</sup>. Il existe cinq formes cliniques de la PSP : PSP traditionnelle de Richardson (PSP-RS), PSP de type parkinsonienne (PSP-P), PSP avec akinésie pure et enrayages cinétiques (PSP-PAGF), la PSP de type démence cortico-basale (PSP-CBS) et la PSP avec aphasia progressive non fluente (PSP-PNFA) <sup>(67)</sup>.

Les manifestations cliniques de la PSP associent des troubles moteurs et non moteurs. Les signes moteurs incluent le syndrome parkinsonien à prédominance axiale (non sensible à la L-DOPA) ainsi qu'une instabilité posturale associée à des chutes précoces <sup>(68,69)</sup>. Il est également possible d'observer des troubles oculomoteurs caractéristiques (verticalité du regard et saccades oculaires). Les signes non moteurs incluent des altérations cognitives <sup>(68,69)</sup>.

En fonction du type de PSP, les signes cliniques sont plus ou moins présents et cette présentation "classique" est plus ou moins marquée.

Souvent, les signes caractéristiques de la maladie n'apparaissent que plusieurs années après le début des symptômes. Il peut être particulièrement compliqué de poser un diagnostic précis, surtout au début de la maladie où il est probable que certains patients soient initialement considérés comme ayant une MP ou une AMS <sup>(70)</sup>. C'est pourquoi le diagnostic repose sur l'exclusion des maladies proches de la PSP (MP, MA, AMS) puis sur une évaluation clinique. Dans le cas de la PSP-RS, les critères diagnostiques qui ont été couramment utilisés sont ceux du *National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and Society for Progressive Supranuclear Palsy* (NINDS-SPSP) (**Tableau 1**) <sup>(67)</sup>.

Observations cliniques	Diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paralysie verticale du regard</li> <li>- Instabilité posturale dans la 1<sup>ère</sup> année suivant l'apparition des symptômes</li> </ul>	PSP qualifiée de probable
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paralysie du regard</li> <li>- Saccades verticales lentes</li> <li>- Instabilité posturale avec chutes dans la première année</li> </ul>	PSP qualifiée de possible

*Tableau 1 : Critères diagnostiques du National Institute of Neurological Disorders and Stroke, and Society for Progressive Supranuclear Palsy (NINDS-SPSP)*

En 2017, le groupe *International Parkinson and Movement Disorder* a revu les critères du NINDS-SPS pour étendre le diagnostic aux autres types de PSP et favoriser le diagnostic clinique précoce en évaluant : le dysfonctionnement oculomoteur, l'instabilité posturale, le dysfonctionnement cognitif et l'akinésie. Le groupe propose de catégoriser le diagnostic en PSP définie, PSP probable, PSP éventuelle et PSP évoquée <sup>(71)</sup>.

## 2.4. Récapitulatif des différents syndromes parkinsoniens dégénératifs

Pathologie	MPI	DCL	AMS	PSP
<b>Pathogénèse</b>	<u>Corps de Lewy</u> : agrégats d' $\alpha$ -synucléine au niveau du cytoplasme des neurones, notamment les neurones dopaminergiques de la substance noire	<u>Corps de Lewy</u> : agrégats d' $\alpha$ -synucléine au niveau du cytoplasme des neurones, notamment dans le néocortex, les structures limbiques et le tronc cérébral	<u>Inclusions cytoplasmiques gliales (GCI)</u> : agrégats d' $\alpha$ -synucléine au niveau du cytoplasme des oligodendrocytes, notamment dans le cervelet, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral	<u>Inclusions Tau</u> : agrégats de protéine Tau au niveau des neurones, astrocytes et oligodendrocytes, notamment dans les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et certaines régions corticales frontales
<b>Clinique</b>	<u>Symptômes moteurs</u> : - « Triade parkinsonienne » = akinésie/bradykinésie/hypokinésie, rigidité musculaire, tremblements au repos - Instabilité posturale plus tardive  <u>Symptômes non moteurs</u> : - Troubles neuropsychiatriques - Troubles du système nerveux autonome - Perturbations du sommeil - Hyposmie	<u>Démence</u> : Troubles cognitifs en rapport avec les activités de la vie quotidienne  <u>Au moins une de ces caractéristiques clés</u> : - Syndrome parkinsonien - Fluctuation de la vigilance et de l'attention - Hallucination visuelles répétées	<u>Dysautonomie</u> : incontinence urinaire, dysfonction érectile, hypotension orthostatique  <u>Au moins une de ces caractéristiques clés</u> : - Syndrome parkinsonien (AMS-P) : bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale - Syndrome cérébelleux (AMS-C) : ataxie de la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse	<u>- PSP-RS</u> : Syndrome parkinsonien symétrique, résistant à la L-DOPA avec instabilité posturale précoce et paralysie du regard verticale supranucléaire  <u>- PSP-P</u> : Syndrome parkinsonien asymétrique, prédominant au niveau des membres, sensible à la L-DOPA, avec paralysie du regard verticale supranucléaire d'apparition tardive
<b>Diagnostic</b>	<u>Observation clinique</u> : - Bradykinésie + un autre trouble moteur. - Atteinte : bilatérale, asymétrique et d'évolution progressive	Présence d'une démence + 2 caractéristiques cliniques type symptômes moteurs parkinsoniens, hallucinations visuelles	<u>Combinaison de symptômes</u> : dysautonomie en association avec un syndrome parkinsonien et/ou un syndrome cérébelleux	Exclusion des maladies proches de la PSP et évaluation clinique

Tableau 2 : Récapitulatif des caractéristiques des principaux syndromes parkinsoniens dégénératifs<sup>(72)</sup>

## 2.5. L'imagerie comme outil diagnostique des syndromes parkinsoniens

### 2.5.1. Imagerie conventionnelle

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, utilise un champ magnétique et des ondes radio pour obtenir des images haute résolution des structures intracrâniennes. C'est l'examen de référence dans l'évaluation initiale des syndromes parkinsoniens afin d'exclure des causes secondaires (comme des lésions vasculaires ou des tumeurs). L'IRM ne permet pas de poser un diagnostic de certitude, mais l'atrophie ou les anomalies de signal dans certaines régions cérébrales, peuvent aider à orienter vers certaines formes atypiques, comme l'atrophie pontocérébelleuse ou putaminale dans l'AMS, ou l'atrophie mésencéphalique dans la PSP <sup>(73,74,75)</sup>.

En pratique, l'IRM est recommandée en première intention dans l'exploration d'un syndrome parkinsonien afin de guider la prise en charge et d'orienter vers les examens fonctionnels appropriés.

La tomodensitométrie (TDM ou CTscan), qui repose sur l'utilisation de rayons X pour générer des images, est aujourd'hui moins utilisée pour ces indications. Elle est utile lorsque l'IRM est contre-indiquée (pacemaker non compatible, implants métalliques, claustrophobie sévère...) ou dans le cadre d'une prise en charge urgente, afin d'exclure une lésion intracrânienne aiguë <sup>(74,76)</sup>. En dehors de ces situations, la tomodensitométrie offre une sensibilité inférieure pour les anomalies structurelles et n'apporte pas d'éléments discriminants spécifiques dans le diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens.

Même si l'IRM et, plus rarement, la tomodensitométrie, permettent d'exclure certaines causes secondaires et d'identifier des anomalies structurelles évocatrices, elles ne suffisent pas toujours à différencier la MP des autres SPA. Dans ces situations, certains examens d'imagerie

fonctionnelle, tels que la scintigraphie myocardique à l' [<sup>123</sup>I]-métaIodoBenzylGuanidine ([<sup>123</sup>I]mIBG, Adreview<sup>®</sup>) et cérébrale à l' [<sup>123</sup>I]-Ioflupane (Datscan<sup>®</sup>) peuvent être indiquées pour affiner l'orientation diagnostique.

## 2.5.2. Imagerie fonctionnelle

### 2.5.2.1. Scintigraphie [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane (Datscan<sup>®</sup>)

Un élément majeur de la pathogénèse des maladies neurodégénératives est le dysfonctionnement de la neurotransmission de la dopamine présynaptique par le transporteur de la dopamine (DAT). Le DAT est une protéine transmembranaire sodium/chlorure-dépendant, responsable de la libération et de la recapture de la dopamine (**Figure 13**)<sup>(77)</sup>. Elle permet le maintien de l'homéostasie dopaminergique dans l'environnement extracellulaire, qui joue un rôle clé dans le mouvement, la motivation et la plasticité striatale. Le DAT constitue donc une cible attrayante pour les examens d'imagerie en neurologie dans le but d'observer l'évaluation *in vivo* du système dopaminergique<sup>(78)</sup>.

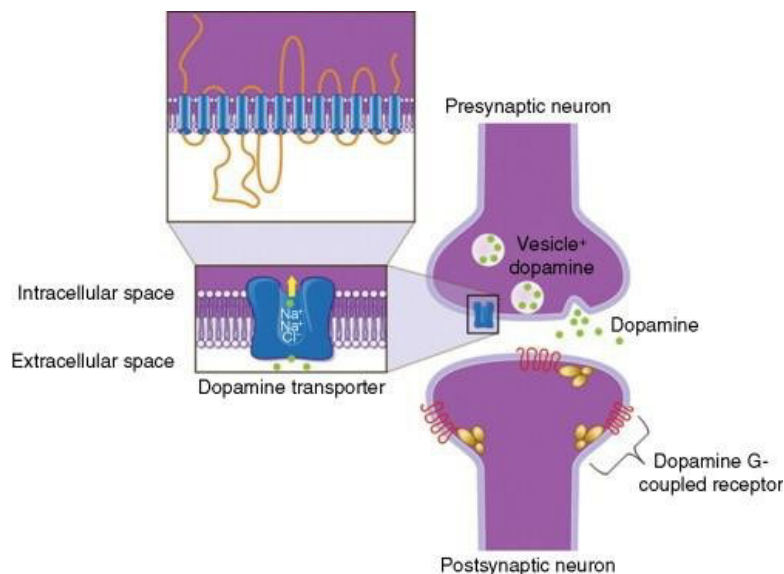


Figure 13 : Le transporteur de la dopamine (DAT) dans la neurotransmission dopaminergique<sup>(77)</sup>

- 1) La dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques et libérée par le neurone présynaptique dans la fente synaptique par exocytose. Elle se fixe aux récepteurs dopaminergiques couplés aux protéines G du neurone postsynaptique
- 2) Le transporteur de la dopamine (DAT), situé sur la membrane présynaptique, permet la recapture de la dopamine depuis l'espace extracellulaire, et assure la terminaison dû au signal dopaminergique et la régulation de l'homéostasie synaptique

Le [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane est un MRP administré par voie intraveineuse et utilisé pour visualiser les DAT du striatum, au niveau du site de recapture présynaptique de la dopamine <sup>(78)</sup>. Deux indications entrent dans le cadre de son AMM <sup>(79)</sup> :

- Diagnostic différentiel entre les tremblements essentiels et ceux liés à un syndrome parkinsonien dégénératif en observant l'atteinte (ou non) de la dénervation dopaminergique de la voie nigrostriée. L'examen sera normal (négatif) en l'absence d'atteinte dopaminergique (Ex : tremblement essentiel).
- Diagnostic différentiel entre la MA et la DCL car cette dernière comporte une atteinte dopaminergique.

La scintigraphie au [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane est l'examen le plus utilisé pour évaluer l'intégrité des voies dopaminergiques cérébrales <sup>(80)</sup>. Il permet de mettre en évidence une dénervation dopaminergique nigrostriale en affirmant (ou éliminant) l'hypothèse d'une dégénérescence dopaminergique <sup>(80)</sup>. Ce qui conduit à distinguer les syndromes parkinsoniens dégénératifs d'autres pathologies (telles que le tremblement essentiel ou un parkinsonisme d'origine psychogène ou induit par des médicaments) (**Figure 14**) <sup>(81)</sup>.

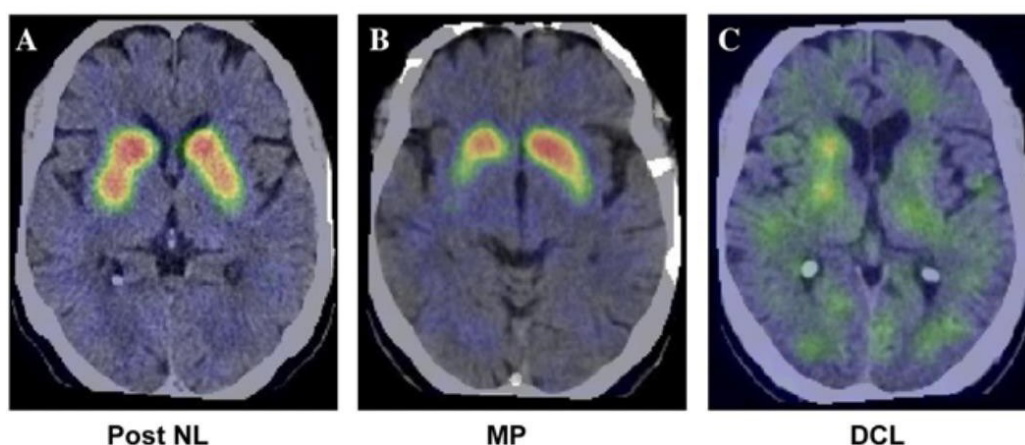


Figure 14 : Imagerie dopaminergique cérébrale chez des sujets sains et pathologiques par scintigraphie au [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane <sup>(81)</sup>

- A. Fixation striatale normale du traceur dans un syndrome parkinsonien post neuroleptique (Post NL), non dégénératif
- B. Hypofixation asymétrique dans une MP.
- C. Hypofixation majeure dans une DCL.

### 2.5.2.2. Scintigraphie cardiaque [<sup>123</sup>I]-métaIodoBenzylGuanidine (mIBG, Adreview®)

La méta-Iodo-Benzyl-Guanidine ou Iobenguane est un dérivé de la guanéthidine (agent bloquant adrénergique) et une molécule analogue de la noradrénaline (norépinéphrine = NE), un neurotransmetteur impliqué dans la régulation du système adrénergique<sup>(82)</sup>. La guanéthidine pénètre dans les terminaisons nerveuses adrénergique périphériques, par transport actif, et prend la place de la noradrénaline en inhibant sa libération<sup>(83)</sup>. Grace à son analogie structurale, la molécule de mIBG se fixe aux cellules de manière similaire. Ainsi, la molécule est captée par les neurones adrénergiques<sup>(84)</sup> et peut être transportée à l'intérieur des cellules, reproduisant les mécanismes de capture et de stockage de la noradrénaline (**Figure 15**)<sup>(85,86)</sup> :

- Au niveau des terminaisons présynaptiques post-ganglionnaires sympathiques (compartiment neuronal) : absorption par un mécanisme actif *via* le transporteur uptake 1, stockage dans les granules de stockage de la noradrénaline et libération par diffusion simple au niveau synaptique.
- Au niveau des cellules myocardiques (compartiment extraneuronal) : captation *via* le transporteur uptake 2.

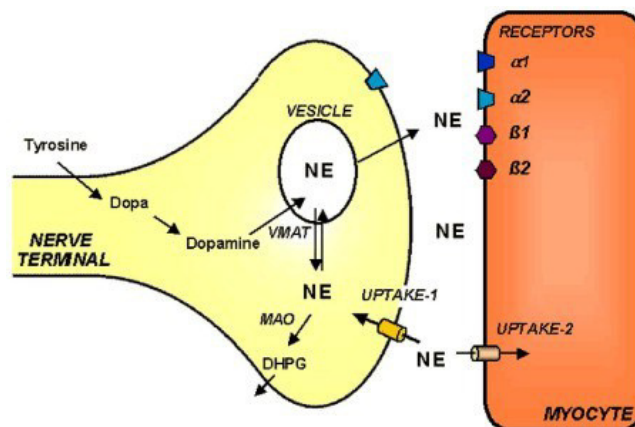


Figure 15 : Métabolisme et transport de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses adrénergiques et des cellules myocardiques (système simplifié du système cardiaque sympathique)<sup>(86)</sup>

NE : Norepinephrine (Noradrénaline)

VMAT : Vesicular Monoamine Transporter (Transporteur vésiculaire de la monoamine)

DHPG : DiHydroxyPhenylGlycol

### 1) Synthèse de la noradrénaline (NE) :

La tyrosine est transformée en DOPA, puis en dopamine.

La dopamine est ensuite transportée dans des vésicules via le transporteur VMAT (Vesicular Monoamine Transporter), où elle est convertie en noradrénaline (NE).

### 2) Stockage et libération :

La NE est stockée dans des vésicules au niveau de la terminaison nerveuse.

Lorsqu'un signal arrive, la NE est libérée dans la fente synaptique pour agir sur les récepteurs adrénergiques situés sur les cellules cibles (ici le myocyte).

### 3) Récepteurs sur le myocyte :

Les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  sont présents sur la membrane du myocyte et sont activés par la NE, ce qui induit une réponse physiologique (ex. contraction cardiaque).

### 4) Recapture et métabolisme :

Uptake-1 : recapture de la NE par la terminaison nerveuse pour être stockée à nouveau ou métabolisée.

MAO (Monoamine Oxidase) : enzyme qui dégrade la NE en DHPG (métabolite).

Uptake-2 : captation de NE par les cellules myocardiques (compartiment extraneuronal) pour une régulation fine de la concentration extracellulaire.

La scintigraphie [ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG est un examen de référence pour explorer la fonction adrénergique présynaptique et fournir des informations sur l'activité cardiaque, la sévérité de la maladie, l'efficacité des thérapeutiques et le pronostic <sup>(87)</sup>. La mIBG est marquée au  $^{123}\text{I}$  afin de permettre la visualisation de l'innervation adrénergique *in vivo* et sa détection par la gamma-caméra lors de l'imagerie. Une fois injectée, sa fixation reflète la densité de l'innervation adrénergique du myocarde <sup>(88)</sup>. Ainsi, la scintigraphie évalue la fonction cardiaque du système adrénergique en mesurant la captation et la rétention de mIBG dans le tissu cardiaque.

Elle est notamment utilisée lors d'une atteinte de la fonction sympathique cardiaque, telle que l'insuffisance cardiaque <sup>(87)</sup>. Le dysfonctionnement du système nerveux sympathique se traduit par une diminution de la fixation de mIBG (hypofixation) <sup>(88)</sup> reflétant la diminution de capture de la noradrénaline au niveau présynaptique cardiaque (**Figure 16**) <sup>(89)</sup>.

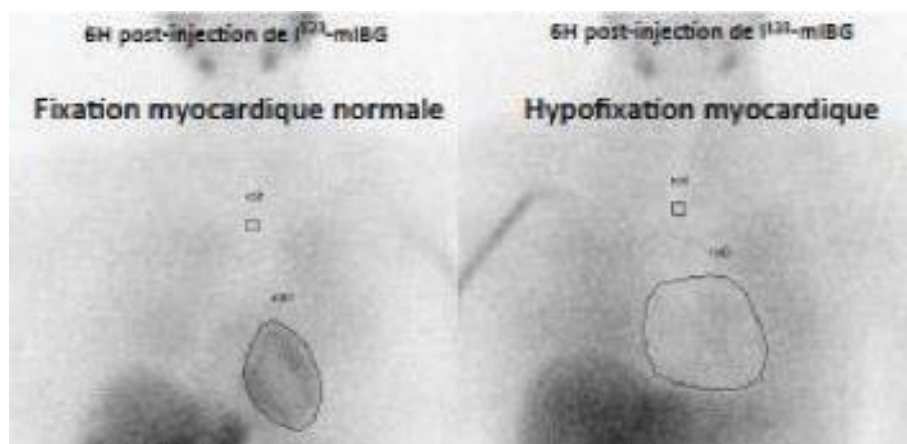


Figure 16 : Scintigraphie à la [ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG chez un sujet sain (gauche) versus un sujet insuffisant cardiaque (droite) <sup>(89)</sup>

- 1/ A gauche : fixation myocardique normale (sujet sain)
- 2/ A droite : hypofixation myocardique (insuffisance cardiaque)

Outre cette application cardiaque, elle peut également être utilisée :

- En oncologie, notamment pour l'imagerie des tumeurs neuroendocrines sécrétant des catécholamines. La molécule radiomarquée s'accumule dans les tumeurs neuroendocrines riches en tissus sympathiques adrénergiques, en particulier le phéochromocytome, le paragangliome et le neuroblastome. L'absorption spécifique et le stockage prolongée de la molécule servent de base pour l'imagerie (et la thérapie) <sup>(90)</sup>.
- En neurologie dans certains syndromes parkinsoniens, l'altération du système adrénergique cardiaque, associée à une diminution de captation de [<sup>123</sup>I]-mIBG par les neurones adrénergiques peuvent être détectées. C'est le cas dans la MP où l'insuffisance cardiaque est une comorbidité courante <sup>(91)</sup>. Il a été démontré que la diminution d'absorption cardiaque de [<sup>123</sup>I]-mIBG lors de la scintigraphie est souvent observée chez ces patients, ce qui se révèle être une méthode utile pour exclure ou confirmer la présence de MP en dépit d'autres syndromes parkinsoniens <sup>(92)</sup>.

### 2.5.3. Place des scintigraphies [<sup>123</sup>I]-Ioflupane et [<sup>123</sup>I]-mIBG dans le diagnostic différentiel

En pratique, lorsqu'un patient présente un tableau clinique de syndrome parkinsonien, l'évaluation diagnostique repose principalement sur des critères cliniques. Pour le conforter dans son diagnostic, le clinicien peut faire appel à des examens paracliniques tels que l'imagerie avec l'IRM en première intention, pour exclure une cause secondaire ou repérer des anomalies évocatrices.

Dans certaines situations lorsque le doute persiste, les examens d'imagerie fonctionnelle peuvent être utilisés :

- Pour déterminer si le SP présente un **caractère dégénératif** et s'accompagne d'une altération de la transmission dopaminergique présynaptique, une scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane peut être réalisée pour confirmer l'existence d'une dénervation dopaminergique nigrostriale <sup>(81)</sup> (**Tableau 3**). Cet examen permet de poser un diagnostic en faveur d'une atteinte dopaminergique lorsque l'étiologie est douteuse mais ne permet pas de distinguer les syndromes parkinsoniens dégénératifs entre eux <sup>(93)</sup> ni de suivre l'évolution de la dégénérescence.
- Si l'interrogation diagnostique porte sur la distinction entre la **MP ou un syndrome parkinsonien atypique**, une scintigraphie à l' [<sup>123</sup>I]-mIBG <sup>(94)</sup> sera alors réalisée. Elle permet d'évaluer l'innervation sympathique myocardique post-ganglionnaire qui est habituellement réduite dans la MP et la DCL <sup>(81)</sup>, mais reste souvent normale dans les atteintes pré-ganglionnaires comme celles de l'AMS et la PSP (**Tableau 3**) <sup>(95)</sup>.

	MPI	DCL	AMS	PSP
<b><math>^{123}\text{I}</math>-Ioflupane</b> <i>Caractère dégénératif</i>	Dénervation dopaminergique striatale	Dénervation dopaminergique striatale	Dénervation dopaminergique striatale symétrique	Dénervation dopaminergique striatale symétrique
	↘	↘	↘	↘
<b><math>^{123}\text{I}</math>-mIBG</b> <i>Innervation sympathique myocardique post-ganglionnaire</i>	Dénervation noradrénergique cardiaque	Dénervation noradrénergique cardiaque	Innervation noradrénergique cardiaque intacte	Index de fixation normale
	↘	↘	N	N

Tableau 3 : Comparaison des résultats de scintigraphie [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane et [ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG dans différents syndromes parkinsoniens

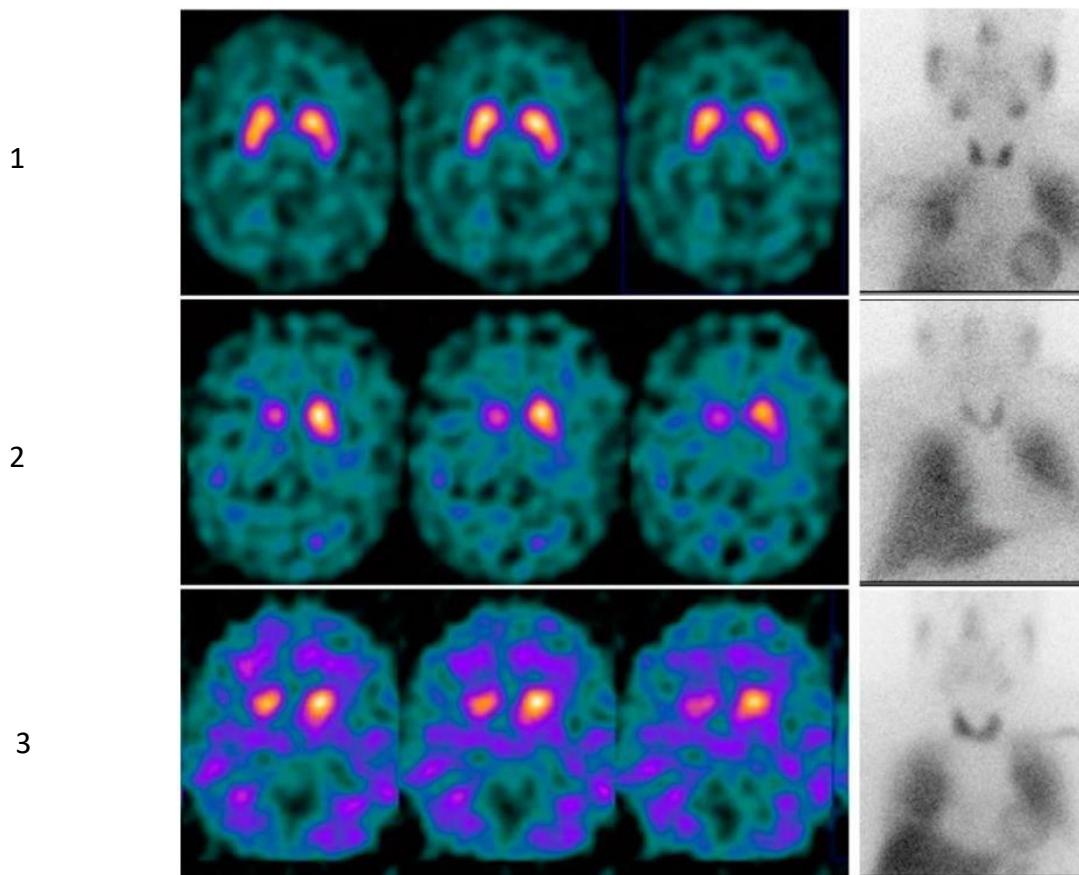


Figure 17 : Combinaison d'imagerie de scintigraphie [ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane (à gauche) et [ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG (à droite) dans différents syndromes parkinsoniens <sup>(96)</sup>

- 1/ En haut : captation préservée à la fois dans les noyaux striaux et intégrité de la fonction sympathique myocardique (sujet sain)
- 2/ Au milieu : hypocaptation striatale asymétrique bilatérale ([ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane) et absence de fonction sympathique myocardique ([ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG) (sujet avec MP)
- 3/ En bas : hypocaptation striatale bilatérale (plus symétrique) avec une présence marquée d'activité corticale non spécifique ([ $^{123}\text{I}$ ]-Ioflupane) et fonction sympathique myocarde intacte ou légèrement diminuée ([ $^{123}\text{I}$ ]-mIBG) (sujet avec AMS-P).

## 2.6. Récapitulatif

Caractéristiques	MPI	DCL	AMS	PSP
Âge début	55–65 ans	> 60 ans	55–65 ans	> 60 ans
Symptôme moteur initial	Triade parkinsonienne : bradykinésie, tremblement de repos, rigidité	Parkinsonisme (=bradykinésie + au moins un des 3 signes : rigidité, instabilité posturale, tremblement de repos) + fluctuations cognitives	Bradykinésie et rigidité, parfois dystonie	Instabilité posturale avec chutes précoces
Tremblement de repos	Fréquent	Possible mais discret	Rare	Rare
Troubles de la marche	Progressifs, tardifs	Présents mais souvent associés aux troubles cognitifs	Précoces, démarche ataxique/raide	Très précoces, chutes répétées
Rigidité/bradykinésie	Asymétrique au début	Asymétrique ou symétrique	Symétrique	Symétrique
Troubles oculomoteurs	Absents	Absents	Absents	Limitation regard vertical (signe clé PSP)
Troubles cognitifs précoces	Absents (tardifs, démence tardive)	Présents d'emblée, fluctuations	Peu marqués	Parfois modérés, tardifs
Hallucinations visuelles	Tardives (souvent iatrogènes)	Fréquentes, précoces	Rares	Rares
Hypotension orthostatique / dysautonomie	Possible (mais tardive)	Rare ou tardive	Très précoce, sévère	Rare
Réponse à la L-DOPA	Bonne (durable, plusieurs années)	Partielle	Faible ou transitoire	Mauvaise
[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane	Déficit dopaminergique	Déficit dopaminergique	Déficit dopaminergique	Déficit dopaminergique
[ <sup>123</sup> I]-mIBG	Fixation MRP diminuée (atteinte sympathique cardiaque)	Fixation MRP diminuée (atteinte sympathique cardiaque)	Fixation MRP normale (pas d'atteinte sympathique cardiaque)	Fixation MRP normale (pas d'atteinte sympathique cardiaque)
IRM	Normale (pas d'atrophie spécifique)	Atrophie ponto-cérébelleuse ± signe du "Hot Cross Bun"	Atrophie du mésencéphale	Atrophie occipitale

Tableau 4 : Récapitulatif des principaux critères cliniques et paracliniques de différents syndromes parkinsoniens dégénératifs

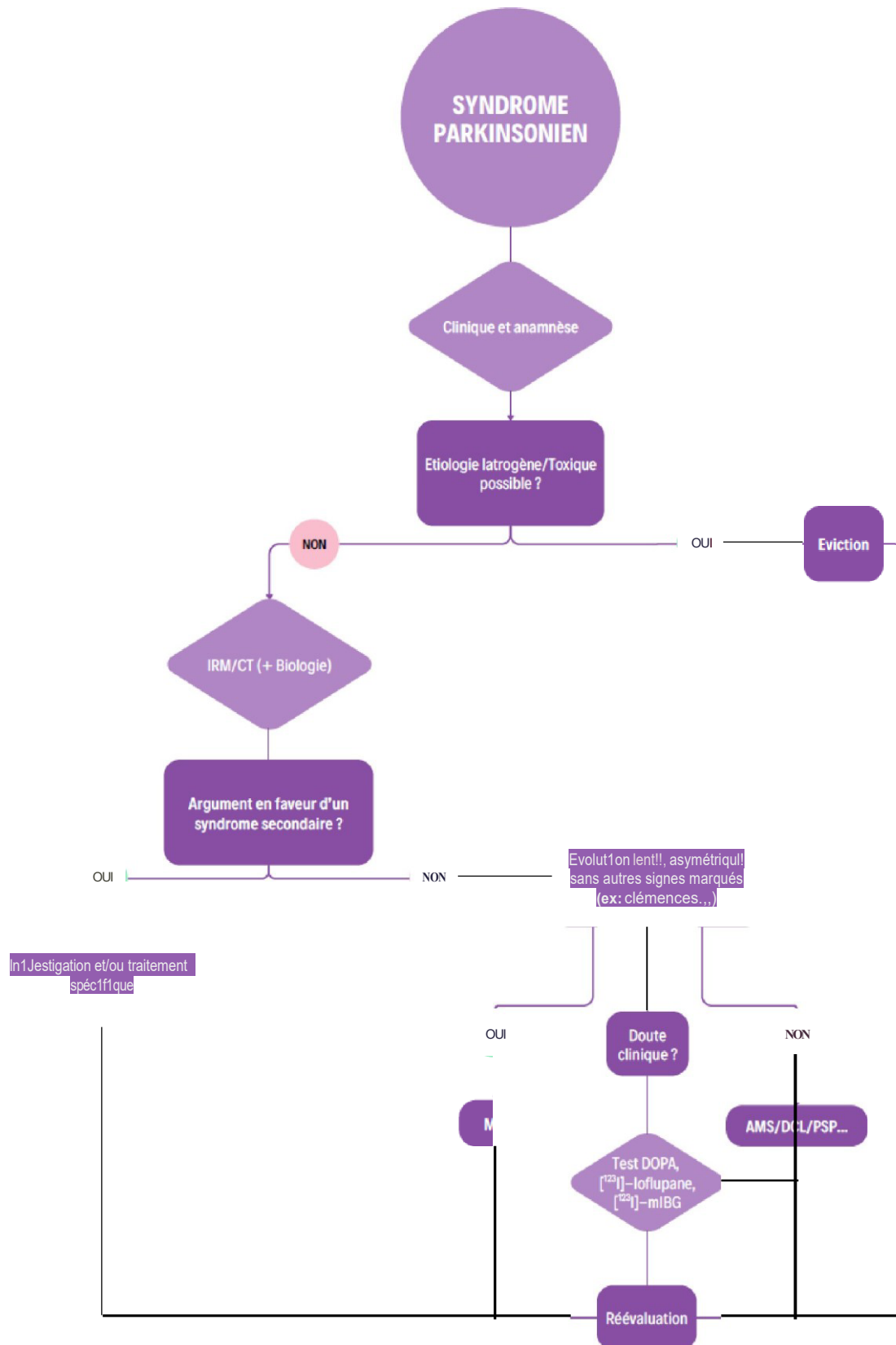


Figure 18 : Chaîne décisionnelle du diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens

### 3. Pharmacie Clinique

#### 3.1. Principe

La pharmacie clinique regroupe « l'ensemble des activités par lesquelles un pharmacien travaille en collaboration avec les autres intervenants de santé pour établir un plan de traitement, le mettre en œuvre et en assurer le suivi auprès du patient »<sup>(97)</sup>. L'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux PUI introduit la pharmacie clinique dans les missions du pharmacien hospitalier à l'article L.5126-1 et relève les actions de pharmacie clinique : « contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé et concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, et en y associant le patient »<sup>(98)</sup>.

Parmi ses missions, le **bilan de médication** occupe une place centrale. Tel que défini par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), il s'agit d'une « analyse critique structurée des produits de santé du patient avec pour objectifs d'optimiser sa thérapeutique et d'établir un consensus entre les professionnels de santé impliqués et le patient. Le bilan de médication s'intéresse notamment à l'atteinte des objectifs thérapeutiques, aux effets indésirables et à l'adhésion médicamenteuse avec une approche holistique du patient » (**Figure 19**)<sup>(99)</sup>.

Pour être complet, ce bilan nécessite un recueil exhaustif et fiable d'informations concernant tous les traitements réellement pris par le patient (prescrits, automédication, complément alimentaire, phytothérapie, observance) : c'est le **bilan médicamenteux**. Ainsi, la réalisation **d'entretiens pharmaceutiques (EP)** constitue un véritable outil pour recueillir ces informations nécessaires et identifier les « problèmes » liés à la thérapeutique, pouvant conduire à une **intervention pharmaceutique (IP)**.

Une intervention pharmaceutique correspond à « toute action documentée du pharmacien visant à résoudre, prévenir ou optimiser un problème lié aux médicaments identifié chez un patient » <sup>(100)</sup>. Le pharmacien initie une proposition de modification de la thérapeutique. Ses conclusions peuvent être transmises sous forme d'avis pharmaceutique, c'est-à-dire une synthèse écrite et argumentée destinée au prescripteur afin d'orienter ou de sécuriser la stratégie thérapeutique.

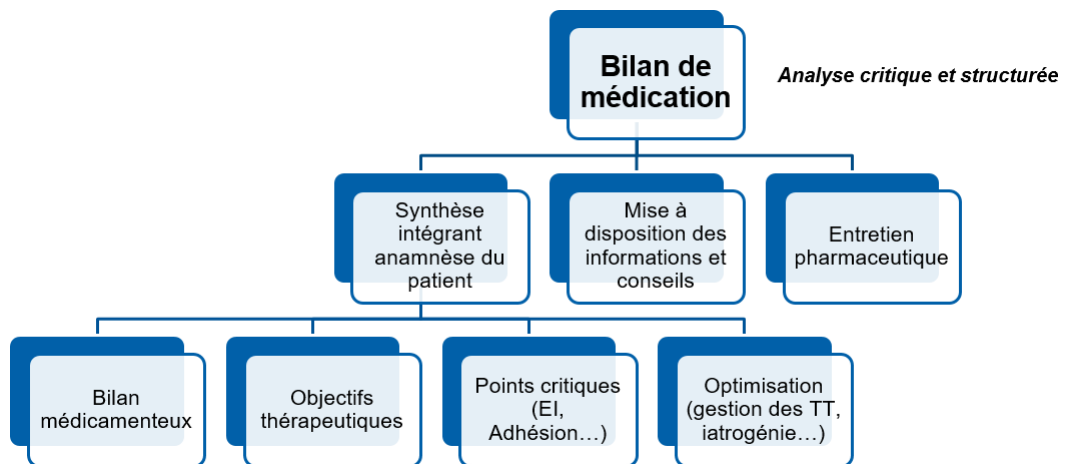


Figure 19 : Ensemble des actes de pharmacie clinique constitutifs d'un bilan de médication

### 3.2. Radiopharmacie clinique

La radiopharmacie clinique se définit comme l'ensemble des activités cognitives du radiopharmacien liées aux soins indirects ou directs apportés aux patients, bénéficiant d'un acte de médecine nucléaire <sup>(101)</sup>. Implantée à proximité du service de médecine nucléaire, la radiopharmacie facilite les échanges entre radiopharmaciens, médecins nucléaires, personnel paramédical (secrétaire) et patients, renforçant ainsi la coordination des soins.

Grâce à son expertise sur les médicaments radiopharmaceutiques et dans les différentes disciplines de la pharmacie hospitalière (pharmacologie, pharmacie clinique...), le radiopharmacien est le mieux placé pour exercer et développer les activités de pharmacie clinique (diagnostic et thérapie) au sein de la médecine nucléaire, telles que définies par la SFPC : validation et analyse pharmaceutique des prescriptions, réalisation de bilans de médication, conciliations médicamenteuses, interventions pharmaceutiques <sup>(99)</sup>, etc...

A titre d'exemple, l'équipe de Nail *et al.* <sup>(102)</sup> a démontré que la réalisation d'entretiens pharmaceutiques préalables à une scintigraphie de vidange gastrique améliorait significativement la qualité des images en identifiant des médicaments altérant la motilité gastrique. Cette étude confirme l'importance du bilan médicamenteux, et plus largement de la radiopharmacie clinique en médecine nucléaire pour sécuriser l'imagerie et éviter des erreurs diagnostiques liées aux traitements.

Dans le cadre des examens de scintigraphies, le radiopharmacien est particulièrement impliqué dans la prévention et la détection des **interactions médicamenteuses (IAM)**.

Comme tous médicaments, les MRP peuvent être à l'origine d'effets indésirables et d'interactions avec d'autres médicaments. Ces dernières représentent un enjeu majeur en imagerie car elles influencent directement la biodistribution du radiotracer et, par conséquent, la qualité diagnostique de l'examen <sup>(103)</sup>.

Cette publication illustre l'impact du bilan de médication et renforce l'idée que l'analyse systématique des traitements est essentielle à la fiabilité diagnostique. Dans cette perspective, le travail effectué au cours de cette étude met en évidence la pertinence des entretiens pharmaceutiques avant la réalisation d'une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG, afin d'identifier les médicaments pouvant interférer avec l'évaluation de l'innervation sympathique cardiaque et prévenir des conclusions diagnostiques erronées.

### 3.3. Interactions avec la [<sup>123</sup>I]-mIBG

Une interaction médicamenteuse se définit comme « la modification de l'effet d'un médicament par la présence d'un autre médicament, d'un aliment ou d'une substance »<sup>(104)</sup>.

Elle peut être<sup>(105)</sup> :

- Pharmacocinétique (PK) : quand elle modifie l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un médicament
- Pharmacodynamique (PD) : quand elle modifie directement l'effet pharmacologique au niveau de la cible ou des systèmes physiologiques

Ce phénomène peut être retrouvé dans le cas d'une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG. En raison de sa nature, la pharmacocinétique de la molécule de mIBG dépend de l'état des tissus producteurs de la NA (ou qui la retire de la circulation) tels que les nerfs sympathiques<sup>(106)</sup>. En outre, les substances exogènes affectant la physiologie de la NA (amélioration ou inhibition de l'absorption, de la libération, du métabolisme ou du catabolisme) peuvent avoir un effet significatif sur la biodistribution de la [<sup>123</sup>I]-mIBG<sup>(107)</sup>. En effet, cette dernière est la cible d'interactions avec de nombreux médicaments et aliments, connus pour interférer dans son absorption et/ou son stockage vésiculaire. Même si la [<sup>123</sup>I]-mIBG a un certain nombre d'applications d'imagerie, nous accorderons une attention particulière aux médicaments concomitants qui pourraient affecter les résultats diagnostiques de l'imagerie de l'innervation sympathique cardiaque, tels que<sup>(108, 109)</sup> (**Figure 20**) :

- Les interactions pharmacocinétiques affectent directement la quantité de mIBG disponible pour la captation neuronale
- Les interactions pharmacodynamiques modifient la physiologie du système sympathique (libération ou stockage de NA)

Drug group	Approved name	Recommended withdrawal time	Mechanism of interaction <sup>a</sup>
Cardiovascular and sympathomimetic drugs			
Antiarrhythmics for ventricular arrhythmias	Amiodarone	Not practical to withdraw	1,3
Combined $\alpha/\beta$ -blocker	Labetalol	72 hours	1,3
Adrenergic neurone blockers	Bretylium	48 hours	2,3
	Guanethidine	48 hours	2,3
	Reserpine	48 hours	2,3
$\alpha$ -Blocker	Phenoxybenzamine (intravenous doses only)	15 days	5
Calcium channel blockers	Amlodipine	48 hours	4,5
	Diltiazem	24 hours	4,5
	Felodipine	48 hours	4,5
	Isradipine	48 hours	4,5
	Lacidipine	48 hours	4,5
	Lercanidipine	48 hours	4,5
	Nicardipine	48 hours	4,5
	Nifedipine	24 hours	4,5
	Nimodipine	24 hours	4,5
	Nisoldipine	48 hours	4,5
	Verapamil	48 hours	4,5
	Inotropic sympathomimetics	Dobutamine	24 hours
Dopamine		24 hours	3
Dopexamine		24 hours	3
Vasoconstrictor sympathomimetics	Ephedrine	24 hours	1
	Metaraminol	24 hours	3
	Norepinephrine	24 hours	3
	Phenylephrine	24 hours	3
$\beta_2$ stimulants (sympathomimetics)	Salbutamol	24 hours	3
	Terbutaline	24 hours	3
	Eformoterol	24 hours	3
	Bambuterol	24 hours	3
	Fenoterol	24 hours	3
	Salmeterol	24 hours	3
Other adrenoceptor stimulants	Orciprenaline	24 hours	3
Systemic and local nasal decongestants, compound cough and cold preparations	Pseudoephedrine	48 hours	3
	Phenylephrine	48 hours	3
	Ephedrine	24 hours	1
	Xylometazoline	24 hours	3
	Oxymetazoline	24 hours	3
Sympathomimetics for glaucoma	Brimonidine	48 hours	3
	Dipivefrine	48 hours	3
Neurological drugs			
Antipsychotics (neuroleptics)	Chlorpromazine	24 hours	1
	Benperidol	48 hours	1
	Flupentixol	48 hours, or 1 month for depot	1
	Fluphenazine	24 hours, or 1 month for depot	1
	Haloperidol	48 or 1 month for depot	1
	Levomepromazine	72 hours	1
	Pericyazine	48 hours	1

**Table 2** (continued)

Dn.g group	Approved name	Recommended withdrawal time	Mechanism of interaction
	Perphenazine	24 hours	
	Pimozide	72 hours	
	Pipociazine	1 month for depot	
	Prochlorperazine	24 hours	
	Promazine	24 hours	
	Sulpiride	48 hours	
	Thioridazine	24 hours	
	Trifluoperazine	48 hours	
	Zuclopenthixol	48 hours, or 1 month for depot	
	Amisulpride	72 hours	
	Clozapine	7 days	
	Olanzapine	7-10 days	
	Quetiapine	48 hours	
	Risperidone	5 days or 1 month for depot	
	Setindole	15 days	
	Zotepine	5 days	
Sedating antihistamines	Promethazine	24 hours	
Opioid analgesics	Tramadol	24 hours	
Tricyclic antidepressants	Amitriptyline	48 hours	
	Amoxapine	48 hours	
	Clomipramine	24 hours	
	Dosulepin (dothiepin)	24 hours	
	Doxepin	24 hours	
	Imipramine	24 hours	
	Lofepramine	48 hours	
	Nortriptyline	24 hours	
	Trimipramine	48 hours	
Tricyclic-related antidepressants	Maprotiline	48 hours	
	Mirtazapine	48 hours	
	Trazolone	48 hours	
	Venlafaxine	48 hours	
	Mirtazapine	8 days	
	Reboxetine	3 days	
CNS stimulants	Amphetamines, e.g. dexamfetamine	48 hours	
	Atomoxetine	5 days	
	Methylphenidate	48 hours	
	Modafinil	72 hours	
	Cocaine	24 hours	
	Caffeine	24 hours	

**a Mechanisms of interaction:**

- 1: Inhibition of sodium-dependent uptake system (i.e. uptake inhibition)
- 2: Transporter interference: inhibition of uptake by active transporter into vesicles, i.e. inhibition of granular uptake, and competition for transporter into vesicles, i.e. competition for granular uptake
- 3: Depletion of content from storage vesicles/granules
- 4: Calcium-mediated
- 5: Other, possible, unknown mechanisms

*Figure 20 : Interactions médicamenteuses avec la [<sup>123</sup>I]-mIBG (108)*

**1. Inhibition du transport primaire (uptake-1) :** certains médicaments bloquent directement le transporteur NET, empêchant la captation normale du radiotracer dans les terminaisons sympathiques

*Exemples : antidépresseurs tricycliques, certains antipsychotiques et sympathomimétiques.*

→ Effet en imagerie : **hypofixation globale** du radiotracer, pouvant simuler une dénervation réelle alors qu'il s'agit d'une interaction médicamenteuse

**2. Interférence du transport : Inhibition du transport actif vers les vésicules ou compétition dans le transport vésiculaire :** certains médicaments interfèrent avec la capacité des cellules à transporter activement le radiotracer dans les vésicules de stockage, réduisant sa rétention (capacité des neurones à le stocker dans leurs vésicules, après l'avoir capté *via* le transporteur NET). Ils peuvent aussi entrer en compétition pour les mêmes systèmes de transport interne

*Exemples : guanéthidine*

→ Effet en imagerie : fixation réduite ou distribution altérée du radiotracer

**3. Épuisement du contenu des vésicules :** certains médicaments réduisent les réserves de catécholamines dans les vésicules nerveuses

*Exemples : réserpine et labetalol*

→ Effet en imagerie : hypofixation du radiotracer

**4. Mécanismes médiés par le calcium :** certains inhibiteurs calciques peuvent modifier la captation ou la rétention du radiotracer

*Exemples : amlodipine, lercanidipine*

→ Effet en imagerie : distribution altérée du radiotracer

Il est également possible que certains aliments/compléments alimentaires contenant de la vanilline (métabolite de la noradrénaline) et des composés de type catécholamine (comme le chocolat, la banane) puissent interférer avec l'absorption de la [<sup>123</sup>I]-mIBG par déplétion des granules de stockage. Les stimulants type thé, café, Ricoré® ou Coca-Cola® peuvent aussi interférer dans son absorption en stimulant l'adrénaline/noradrénaline <sup>(108)</sup>.

Les images de scintigraphie doivent être d'une qualité optimale pour permettre un diagnostic précis. La perturbation de la biodisponibilité du MRP conduisant à une mauvaise distribution, peut entraîner des résultats de scintigraphie peu fiables. Ainsi, il est possible de retrouver des artefacts pouvant conduire à un diagnostic erroné ou à une irradiation du patient sans bénéfice, ce qui est contraire au principe ALARA.

Le recueil de ces interactions par les radiopharmaciens est un réel enjeu pour les examens d'imagerie afin d'améliorer leur fiabilité et garantir une prise en charge optimale des patients. De plus, une mauvaise gestion des interactions médicamenteuses peut entraîner des répétitions d'examens coûteux en raison de la qualité insuffisante des images, ce qui est contraire à la fois au principe ALARA avec une surexposition inutile mais aussi à l'efficacité des soins avec un impact sur les coûts des soins de santé. Cette problématique va donc à l'encontre des objectifs nationaux d'optimisation des ressources définis dans le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficacité des Soins (CAQES), qui s'inscrit dans une démarche globale de « recherche de la pertinence, de l'efficacité et de la régulation de l'offre de soins » <sup>(110)</sup>.

### 3.4. Les entretiens pharmaceutiques

Un **entretien pharmaceutique (EP)** est un « échange entre (un patient) ou (des patients) ou (un patient et un aidant) et un pharmacien (ou un membre habilité de son équipe pharmaceutique) permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » <sup>(99)</sup>. Ainsi, avec sa connaissance approfondie du médicament, le radiopharmacien peut assurer un recueil exhaustif et fiable des traitements médicamenteux. Afin de réaliser ce bilan médicamenteux, la SFPC recommande l'utilisation d'au moins trois sources complémentaires, permettant d'obtenir une vision complète du traitement du patient <sup>(99)</sup>. Par exemple :

- L'ordonnance en cours ou les prescriptions hospitalières
- Le dossier médical et/ou pharmaceutique, qui comporte notamment les antécédents et traitements chroniques
- L'entretien avec le patient, qui permet d'affiner les informations sur la prise réelle des médicaments, l'automédication ou la prise de compléments alimentaires/phytothérapie et les habitudes alimentaires

A des fins diagnostiques, dans le cadre des scintigraphies, l'EP permet d'identifier en amont les médicaments et/ou aliments susceptibles d'interférer avec le médicament radiopharmaceutique et de compromettre la qualité des images, afin de proposer les ajustements si nécessaire. Un **avis pharmaceutique** est alors transmis au prescripteur pour qu'il valide les interruptions de traitements le cas échéant. Il s'agit d'une « synthèse résultant de l'expertise pharmaceutique clinique, permettant de répondre à une problématique liée à la thérapeutique. Cet avis doit être partagé et tracé dans le dossier médical du patient. » <sup>(99)</sup>. Par ailleurs, l'EP constitue un moment privilégié sur le plan éducatif, pour expliquer au patient le déroulement

de l'examen, préciser les consignes à respecter et souligner leur importance pour garantir la fiabilité des résultats.

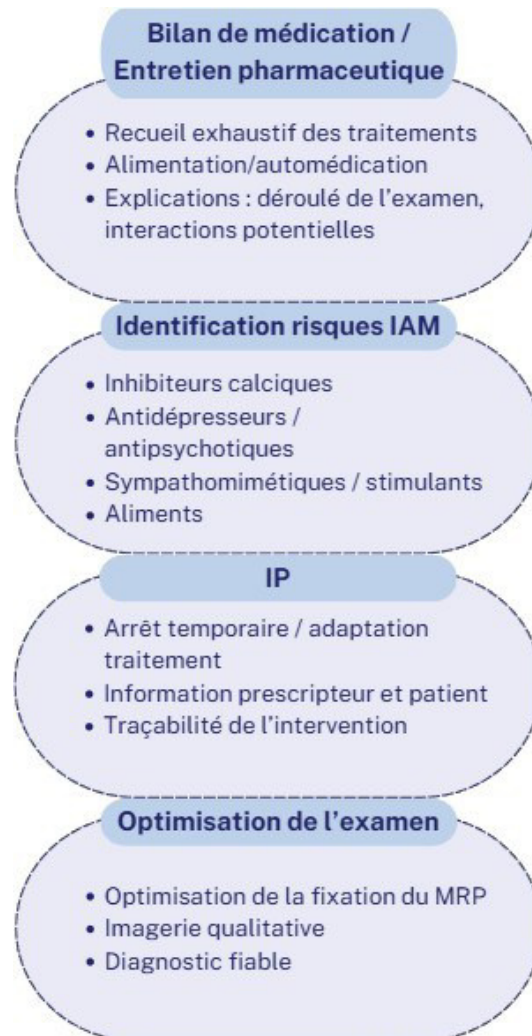


Figure 21 : Actes de radiopharmacie clinique dans la prise en charge d'une scintigraphie au  $[^{123}\text{I}]\text{-mIBG}$

## **Partie 2 : Étude expérimental**

### **Mise en place et évaluation d'Entretiens Pharmaceutiques préalables à la réalisation d'une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG**

#### **Étude EPM**

##### **1. Justification de l'étude expérimentale**

###### **❖ Contexte scientifique**

Depuis plusieurs années, les contrats d'amélioration et de sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations guident les pharmaciens vers un suivi et un accompagnement personnalisé des patients. Cette dynamique a été confortée par l'Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur qui positionne la pharmacie clinique comme une mission obligatoire du pharmacien hospitalier <sup>(98)</sup>. Dans une volonté d'associer le patient à son protocole de soin, des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place dans de nombreux établissements hospitaliers. Ces programmes d'entretiens qui traitent, par exemple, de la gestion des effets indésirables ou des risques d'interactions médicamenteuses, ont clairement démontré leur intérêt en termes de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge.

En ce sens, des programmes d'entretiens pharmaceutiques ont donc été créés dans les services de médecine nucléaire en collaboration avec les radiopharmaciens. Au sein du Groupement Hospitalier Est (GHE), nous avons fait le choix de mettre en place ce type d'entretiens dans le cadre des scintigraphies cardiaques [<sup>123</sup>I]-mIBG, utilisées pour évaluer l'innervation sympathique. De nombreux médicaments, de par leur mécanisme d'action, sont

décrits dans la littérature pour interagir avec la [<sup>123</sup>I]-mIBG en entraînant des difficultés potentielles d'interprétation <sup>(108)</sup>. A ce jour et à notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'intérêt et l'impact de l'instauration d'entretiens pharmaceutiques, pour les examens d'imagerie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG.

Pour répondre à cet objectif, nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement à l'indication neurologique de la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG, c'est à dire dans le cadre de diagnostic différentiel entre la MP et les SPA. Dans ce contexte, deux examens complémentaires de médecine nucléaire sont réalisables :

- **La scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane**, qui montre une dénervation dopaminergique, ce qui confirme le caractère dégénératif de la pathologie
- **La scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-mIBG** qui mesure l'innervation sympathique cardiaque

La combinaison des deux examens peut permettre d'obtenir des résultats concordants avec le diagnostic clinique et orienter de façon fiable le diagnostic différentiel entre les différents syndromes parkinsoniens <sup>(111)</sup> :

- **Dénervation dopaminergique avec dénervation noradrénergique cardiaque** → en faveur d'une MPI ou d'une DCL
- **Dénervation dopaminergique avec innervation noradrénergique cardiaque conservée** → en faveur d'une AMS ou d'une PSP

Toutefois, des situations de divergences entre le résultat de la scintigraphie et le diagnostic clinique peuvent être observées. Ainsi dans notre étude, une divergence sera définie comme une inadéquation des résultats des examens paracliniques (scintigraphies) avec le diagnostic clinique de référence (par exemple, un examen de [<sup>123</sup>I]-Ioflupane positif

**(hypofixation striatale** → traduit une **dénervation dopaminergique**) associé à un examen de [<sup>123</sup>I]-mIBG jugé sans anomalie, alors que le diagnostic clinique suggère une MP).

Ces divergences soulèvent la question de leur origine : pourraient-elles être liées à l'influence de médicaments et/ou d'aliments interférant avec la fixation de la [<sup>123</sup>I]-mIBG ? En ce sens, notre hypothèse serait que la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, contribuerait à réduire la fréquence de ces divergences et optimiser la prise en charge des patients.

#### ❖ Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques, dans le cadre des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]-mIBG, sur le diagnostic différentiel de maladies dégénératives, comme la MP. Les objectifs secondaires étaient, dans un premier temps, de décrire la nature et la fréquence des interventions pharmaceutiques (toutes indications confondues) et dans un second temps, d'évaluer la conformité entre les recommandations des sociétés savantes, sur les temps d'arrêt des médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses et la pratique (toutes indications confondues). Les objectifs de l'études ont été évalués sur la base des critères de jugement définis ci-après.

#### ❖ Résultats attendus

L'arrêt temporaire des traitements qui interagissent avec le médicament radiopharmaceutique devrait aider à une meilleure prise en charge du patient en évitant des interprétations erronées des images obtenues en scintigraphie. L'analyse *a posteriori* des divergences [<sup>123</sup>I]-Ioflupane/[<sup>123</sup>I]-mIBG au regard du diagnostic clinique de référence, devrait conforter l'intérêt de la mise en place des entretiens pharmaceutiques en médecine nucléaire et plus généralement en médecine (**Annexe 1 et Annexe 2**).

## 2. Matériels et méthodes

### ❖ Schéma de l'étude

#### Étude observationnelle rétrospective : recueil des diagnostics de [<sup>123</sup>I]-Ioflupane et [<sup>123</sup>I]mIBG

La traçabilité des MRP et des patients au sein du service de médecine nucléaire est assurée par le logiciel métier Gera® (société Theleme, Anger, FRANCE). Il permet de tracer toutes les étapes du circuit des médicaments ainsi que celles du circuit du patient. A partir de ce logiciel, nous avons effectué une recherche globale de tous les patients ayant réalisé à la fois une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG et une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-Ioflupane, dans le service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 juin 2022. Chaque dossier patient a été examiné conjointement par un étudiant en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire (5AHU) de pharmacie et un radiopharmacien. Les résultats issus des deux scintigraphies ont été recueillis et comparés au diagnostic clinique de référence *via* le dossier informatisé patient (DPI) du logiciel Easily® des Hospices Civils de Lyon. Cette confrontation a permis d'évaluer l'adéquation entre les résultats paracliniques et le diagnostic clinique. Une divergence est ainsi définie par toute situation où l'interprétation des examens scintigraphiques ne concorde pas avec le diagnostic clinique établi, retrouvé dans le DPI.

Les dossiers présentant une divergence ont ensuite fait l'objet d'une analyse approfondie, incluant la recherche des traitements médicamenteux en cours au moment de la réalisation des examens, afin d'évaluer leur éventuel rôle dans ces divergences.

## Entretiens pharmaceutiques

### ○ **Mise en place**

En parallèle, depuis mai 2021, l'équipe médicale et pharmaceutique du GHE ont instauré des entretiens pharmaceutiques téléphoniques ainsi que des analyses personnalisées d'ordonnance avant la réalisation de tout examen d'imagerie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG. Ces entretiens visent à informer le patient des consignes spécifiques et à établir un **bilan médicamenteux**. Ce dernier « est un état des lieux à un instant donné des médicaments d'un patient. Il est le résultat d'une synthèse des informations recueillies sur les médicaments d'un patient » <sup>(112)</sup>. Il permet ainsi d'identifier de potentielles interactions médicamenteuses ou alimentaires pouvant fausser l'interprétation des images. A l'issue de ces entretiens, un compte-rendu comprenant un avis pharmaceutique est rédigé afin de garantir une bonne traçabilité (Cf §3.4). Il regroupe l'ensemble des informations personnelles et médicales du patient, ainsi qu'une liste exhaustive des médicaments et aliments pouvant interférer avec le médicament radiopharmaceutique (**Annexe 3**).

### ○ **Déroulement**

Tout patient réalisant une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG est contacté par un membre de l'équipe pharmaceutique (étudiant 5-AHU, interne ou radiopharmacien) environ une semaine avant sa convocation (lors de la commande du MRP). Les entretiens sont réalisés par téléphone, de manière individuelle. Si un patient est dans l'incapacité de réaliser cet entretien, nous nous adressons à la personne en charge de ses traitements médicamenteux.

L'entretien aborde les points suivants :

- Un rappel de l'examen d'imagerie et ses modalités
- L'intérêt de cet entretien : interaction de certains médicaments avec le MRP, qui pourrait altérer la qualité de l'image de scintigraphie
- Réalisation d'un bilan médicamenteux (recueil de toutes les ordonnances de traitements médicamenteux en cours pris par le patient, y compris l'automédication). Conformément aux recommandations, il est nécessaire de disposer au minimum de trois sources (entretien avec le patient, dossier médical, pharmacien d'officine, ordonnances récentes, entourage ...). Le patient est informé et donne son accord avant de contacter, si nécessaire, d'autres acteurs (médecin, pharmacien, aidant...)
- La prévention des risques d'interactions du MRP avec certains aliments/boissons le jour de l'examen : chocolat, banane, café, thé, Ricoré<sup>®</sup>, Coca-Cola<sup>®</sup> ne doivent pas être pris le matin de l'examen

Après avis pharmaceutique et accord du médecin prescripteur et/ou médecin traitant, le cas échéant, les consignes relatives à l'arrêt temporaire des médicaments impliqués dans les interactions sont données aux patients (conformément aux recommandations des sociétés savantes<sup>(33,108)</sup>).

A l'issue de ces entretiens et de l'analyse pharmaceutique, un compte-rendu est communiqué aux médecins nucléaires du service de diagnostic du GHE et insérer dans le dossier patient informatisé sur le logiciel métier de la médecine nucléaire.

## ❖ Critères de jugement

### ○ Critère principal

Le critère de jugement principal de cette étude rétrospective de cohorte était la fréquence des divergences diagnostiques entre le résultat conjoint des scintigraphies [<sup>123</sup>I]-Ioflupane et [<sup>123</sup>I]-mIBG, comparativement au diagnostic clinique de référence (clinique/paraclinique). L'objectif était de comparer la proportion de ces divergences entre deux périodes distinctes : avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques (janvier 2010 – avril 2021) et après leur instauration sur une période d'un an (mai 2021 – juin 2022).

### ○ Critères secondaires

Les critères secondaires visaient à explorer les facteurs susceptibles d'expliquer les divergences et à évaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques sur la prise en charge. Ils regroupaient :

- Les indications des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]-mIBG
- Le nombre et la nature des médicaments pouvant être impliqués dans une potentielle interaction médicamenteuse lors d'une imagerie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG avant l'instauration des entretiens pharmaceutiques (janvier 2010 à avril 2021)
- Le nombre d'IP réalisées avant une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques en mai 2021 jusqu'en juin 2022.
- Les classes pharmacologiques des médicaments impliqués dans les IP
- La décision du prescripteur quant à l'IP
- La conformité au temps d'arrêt par rapport aux recommandations

### ❖ Population cible et critères d'inclusion

Tout patient majeur ayant réalisé une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis janvier 2010, répondant aux critères prévus dans l'AMM, sont inclus dans cette étude. Plus précisément :

- Tous les patients ayant réalisé une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG pour une indication neurologique (évaluation de l'innervation sympathique cardiaque dans le cadre de diagnostic différentiel de troubles neurodégénératifs) dans la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 juin 2022.
- Tous les patients ayant réalisé une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques (mai 2021), toutes indications confondues, dans le cadre de l'AMM.

### ❖ Critères de non-inclusion

Tous les patients ayant réalisé une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE dans la période comprise entre le 01 janvier 2010 et le 30 avril 2021, ayant une autre indication que neurologique (exemple : cardiologique, oncologique...), ainsi que les patients mineurs au moment de la réalisation de la scintigraphie, ne sont pas inclus dans l'étude.

## ❖ Aspects réglementaires

### ○ Protocole

Cette étude observationnelle rétrospective ne comporte aucune intervention sur la personne, aucun acte supplémentaire de soins, ni participation active des patients. Elle repose exclusivement sur l'exploitation *a posteriori* de données médicales existantes, collectées dans le cadre de la prise en charge courante. Elle a été conduite dans le cadre d'un protocole court (n° AGORA : 22-5016) déclaré auprès du Régime National des Informations sur les Personnes Humaines (RNIPH), conformément à la méthodologie de référence MR-004 définie par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (**Annexe 4**).

Conformément aux exigences réglementaires, l'établissement s'est engagé à respecter l'ensemble des obligations liées à la MR-004, notamment l'information des patients et le respect de leur droit d'opposition au traitement de leurs données personnelles. À ce titre, une note d'information individuelle a été adressée par courrier postal à chaque patient concerné, selon le modèle fourni (**Annexe 5**), précisant que les patients disposaient d'un délai d'un mois à compter de la réception de l'information pour exprimer leur opposition à l'utilisation de leurs données à des fins de recherche.

### ○ Comité éthique

Les comités d'éthique jouent un rôle essentiel dans l'évaluation et l'approbation de ces études. Ils veillent à ce que les protocoles de recherche respectent les principes fondamentaux de l'éthique médicale, garantissant le consentement éclairé des participants, la minimisation des risques, et le respect des normes en matière de confidentialité des données. Conformément à ces exigences, notre étude a été soumise à une évaluation approfondie par le Comité Scientifique et Éthique des Hospices Civils de Lyon (CSE-HCL).

## ❖ Analyses statistiques

Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence (pourcentage) et les variables continues en moyenne  $\pm$  écart-type (ET) ou médiane (intervalle interquartile) au besoin. La proportion des divergences, c'est-à-dire d'une non-adéquation entre les résultats paraclinique et clinique, a été évaluée avant et après la mise en place des entretiens pharmaceutiques. Les comparaisons de proportion entre groupes ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher pour les échantillons indépendants :

**Hypothèse nulle ( $H_0$ )** : la proportion de divergences est identique avant et après EP.

**Hypothèse alternative ( $H_1$ )** : la proportion de divergences diffère entre la période avant EP et la période après EP

**Seuil de significativité  $\alpha = 0,05$**

La p-value mesure la compatibilité entre les données observées et l'hypothèse nulle : une p-value « faible » suggère que les résultats observés sont peu compatibles avec cette hypothèse.

**Si p-value < 0,05 : rejet de  $H_0$   $\rightarrow$**  différence statistiquement significative de la proportion des divergences entre les examens réalisés avant et après EP

**Si la p-value  $\geq 0,05$  : non rejet de  $H_0$   $\rightarrow$**  aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence

Le calcul de p-value est obtenu à l'aide du logiciel R<sup>®</sup>.

Les données ont été collectées dans trois tableaux Excel distincts, tous pseudonymisés et sécurisés par mot de passe fort, conservés sur le serveur des Hospices Civils de Lyon dans le dossier commun de la médecine nucléaire :

1. Tableau de pseudonymisation : associe les initiales des patients à un identifiant unique.

L'accès est restreint et protégé par mot de passe fort.

2. Tableau pseudonymisé des consultations (depuis mai 2021, période d'introduction des EP) : comprend la date de recueil, la date de consultation, l'indication clinique, la posologie, la pharmacie d'officine, le médecin prescripteur, la méthode de recueil de l'ordonnance, la présence d'une intervention pharmaceutique, la classe pharmacologique, le médicament impliqué, l'information transmise au prescripteur, la décision du prescripteur et la conformité au temps d'arrêt.
3. Tableau pseudonymisé des patients ayant effectué les deux examens : inclut la date, l'indication et le résultat de chacun des examens, la présence d'une divergence, ainsi que le médicament potentiellement impliqué dans la divergence.

Cette organisation des données assure la confidentialité des patients, la traçabilité des informations, ainsi que la possibilité de réaliser les analyses statistiques de manière rigoureuse et sécurisée.

### 3. Résultats

#### ➤ Population étudiée

Pendant la durée de notre étude (entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 juin 2022), **80 patients** ont bénéficié d'une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG, toutes indications confondues. Parmi eux, **66 patients (82,5%)** l'ont réalisée dans le cadre d'une indication neurologique. Sur ce groupe, **41 patients (62,1%)** ont également réalisé une scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane, (**Figure 22**). A noter que parmi ces 41 patients, 6 ont réalisé un entretien pharmaceutique avant leur examen à la [<sup>123</sup>I]-mIBG.

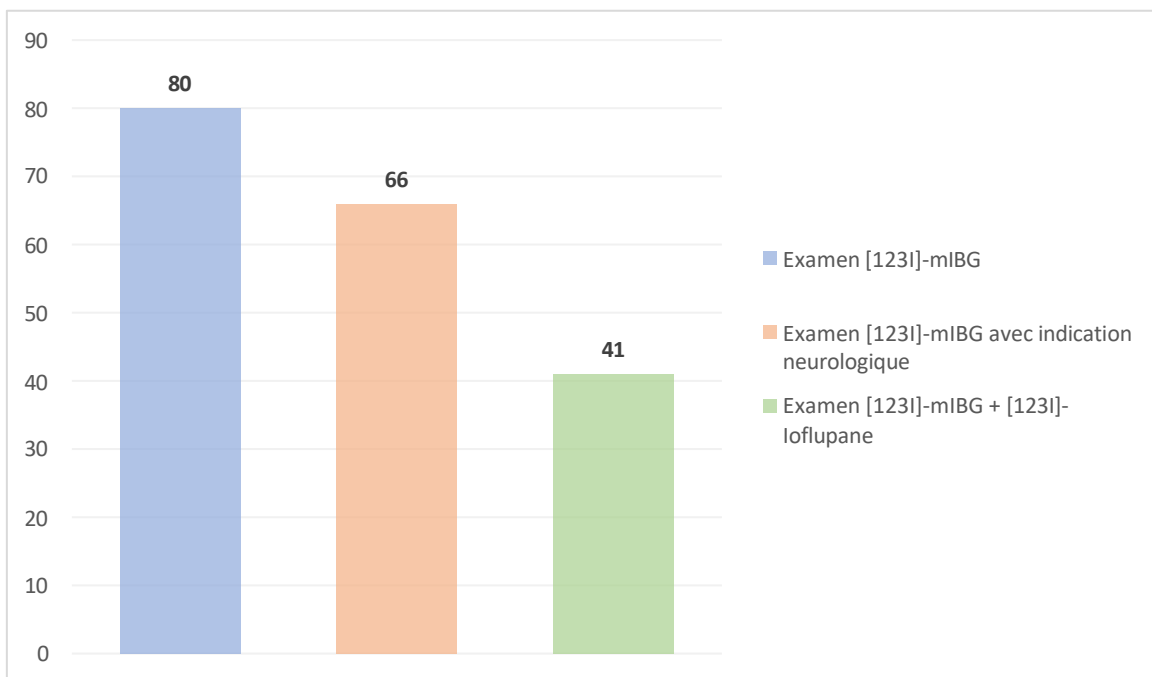


Figure 22 : Résumé de la population étudiée

### ➤ **Divergences diagnostiques**

Parmi les **41 patients** ayant réalisé à la fois une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG et [<sup>123</sup>I]-Ioflupane, **10 patients (24%)** ont présenté une **divergence entre le résultat paraclinique et le résultat clinique (Tableau 5)**.

De manière intéressante, l'ensemble des examens présentant une divergence ont été réalisés dans la période entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 30 avril 2021, soit avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques.

PATIENTS	CLINIQUE	RESULTAT ATTENDU	RESULTAT [ <sup>123</sup> I]-mIBG myocardique	RESULTAT [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane cérébrale
<b>Patient 1</b>	Akinésie, bradykinésie, tremblement au repos du membre supérieur droit → <b>MPI</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	<b>Pas d'argument scintigraphique en faveur d'une dénervation cardiaque</b>	Atteinte dopaminergique bilatérale prédominant sur la voie droite : aspect compatible avec une MPI
<b>Patient 2</b>	- Syndrome parkinsonien : perte d'équilibre avec évolution vers un trouble de la marche et syndrome akinéto-rigide. - Pas de trouble cognitif évident, pas d'hallucination, pas d'hypotension orthostatique → <b>Suspicion MPI</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	<b>Pas d'anomalie de l'innervation sympathique</b>	Atteinte dopaminergique présynaptique bilatérale symétrique : aspect compatible avec une MPI
<b>Patient 3</b>	- Syndrome parkinsonien atypique asymétrique (prédominant à droite non dopa-sensible avec trouble de la déglutition et troubles vésico sphinctériens) → <b>Clinique MPI mais avec quelques atypie type AMS</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : N	<b>Dénervation cardiaque sympathique significative (évoqueur d'une atteinte post-ganglionnaire telle que la MP)</b>	Atteinte dopaminergique bilatérale asymétrique prédominante sur la voie gauche
<b>Patient 4</b>	Syndrome Parkinsonien asymétrique (prédominant à gauche) avec trouble cognitifs sur un versant frontal, (bradyphémie, lenteur des saccades oculaires.)	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓ ou N	<b>Pas d'argument scintigraphique en faveur d'une dénervation sympathique cardiaque</b>	<b>Limites inférieures de la normale en particulier à gauche</b>
<b>Patient 5</b>	- Trouble cognitif et comportementaux atypiques - Syndrome parkinsonien, hypotension orthostatique, fluctuation, hallucination → <b>Suspicion de DCL</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	Aspect scintigraphique en faveur d'une dénervation sympathique significative au niveau de l'aire cardiaque (absence de fixation significative de la mIBG)	<b>Absence de dénervation dopaminergique présynaptique significative ([<sup>123</sup>I]-Ioflupane négatif)</b>

<b>Patient 6</b>	<b>Suspicion de DCL</b> ( <i>pas d'ordonnance ni de compte rendu d'hospitalisation</i> )	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	Discrète dénervation sympathique mais ne permettant pas de retenir une dénervation post-ganglionnaire significative.	Exploration [ <sup>123</sup> I]-Ioflupane dans les limites de la normale
<b>Patient 7</b>	- Ataxie cérébelleuse progressive associée à un syndrome pyramidal → <b>Suspicion d'AMS-C</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : N	Pas d'élément en faveur d'une atteinte post-ganglionnaire significative	Examen dans les limites de la normale. Pas d'élément en faveur d'une atteinte dopaminergique présynaptique
<b>Patient 8</b>	- Trouble cognitifs, discret syndrome parkinsonien, probable dysautonomie → <b>Suspicion de DCL</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	Dénervation myocardique, dans le contexte compatible avec une synucléopathie	Pas de dénervation et image symétrique
<b>Patient 9</b>	<b>Suspicion d'AMS</b> ( <i>pas d'ordonnance ni de compte rendu d'hospitalisation</i> )	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : N	Dénervation sympathique du myocarde compatible avec une synucléopathie	Dénervation dopaminergique bilatérale
<b>Patient 10</b>	- Syndrome parkinsonien (akynésie, bradykynésie) - Trouble moteur et cognitif, trouble du sommeil et dysautonomie. → <b>Suspicion de DCL</b>	[ <sup>123</sup> I]-Ioflupane : ↓ [ <sup>123</sup> I]-mIBG : ↓	Dénervation sympathique significative au niveau de l'aire cardiaque, en l'absence de nécrose myocardique significative compatible avec une synucléopathie	Pas d'élément en faveur d'une atteinte dopaminergique présynaptique.

Tableau 5 : Analyse des patients présentant une divergence clinique et paraclinique

Légende :

[<sup>123</sup>I]-mIBG sans dénervation sympathique cardiaque

[<sup>123</sup>I]-Ioflupane sans dénervation dopaminergique

[<sup>123</sup>I]-mIBG avec dénervation sympathique cardiaque

## Analyse des divergences

L'analyse des 10 patients présentant une divergence entre la clinique et le résultat des examens paraclinique a permis d'identifier plusieurs pistes explicatives (**Tableau 5**) :

- **Scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG sans dénervation sympathique cardiaque**

Chez **2 patients (20%)**, la clinique est en faveur d'une MPI, mais aucune dénervation sympathique cardiaque n'est retrouvée à la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG. Après analyse de leurs ordonnances, il a été mis en évidence la prise d'**amlodipine** pour l'un et de **lercanidipine** pour l'autre, deux inhibiteurs calciques connus pour interférer avec la fixation myocardique de la [<sup>123</sup>I]-mIBG <sup>(108)</sup>.

➔ **Avec le contexte clinique, une hypofixation de la [<sup>123</sup>I]-mIBG est attendue au niveau du myocarde mais les résultats de l'imagerie ne montrent pas de diminution de sa fixation.**

- **Scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane sans dénervation dopaminergique**

Chez **6 patients (60%)**, la clinique est compatible avec un syndrome parkinsonien, mais la scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane ne relève pas d'anomalie (pas de dénervation dopaminergique franche).

➔ **Avec le contexte clinique, une hypofixation du [<sup>123</sup>I]-Ioflupane est attendue, reflétant une dénervation dopaminergique typique des syndromes parkinsoniens dégénératifs.**

- **Scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG avec dénervation sympathique cardiaque**

**Deux patients (20%)** présentent un syndrome parkinsonien, avec une clinique atypique évoquant une possible AMS. Néanmoins, la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG montre une dénervation sympathique cardiaque significative, compatible avec une MPI.

→ Avec le contexte clinique d'une AMS, une hypofixation de la [<sup>123</sup>I]-mIBG n'est pas attendue. Ces cas soulignent la complexité diagnostique des formes mixtes ou atypiques dans le diagnostic différentiel au stade précoce.

A noter également que pour ces 2 patients, les ordonnances et compte rendu d'hospitalisation ne sont pas disponibles dans les logiciels métier. Ainsi, nous ne pouvons émettre l'hypothèse que des interactions médicamenteuses pourraient être la cause de la divergence retrouvée.

### ➤ Mise en place des entretiens

Sur une période d'un an depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques (Mai 2021 - Juin 2022), 20 patients ont réalisé une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG. Les indications étaient principalement neurologiques chez 11 patients (55%) (parmi lesquels 6 ont effectué une [<sup>123</sup>I]-Ioflupane en plus de la [<sup>123</sup>I]-mIBG). Les autres indications étaient oncologiques (phéochromocytome) pour **30%** des cas et cardiologiques pour **15%** des cas (**Figure 23**).

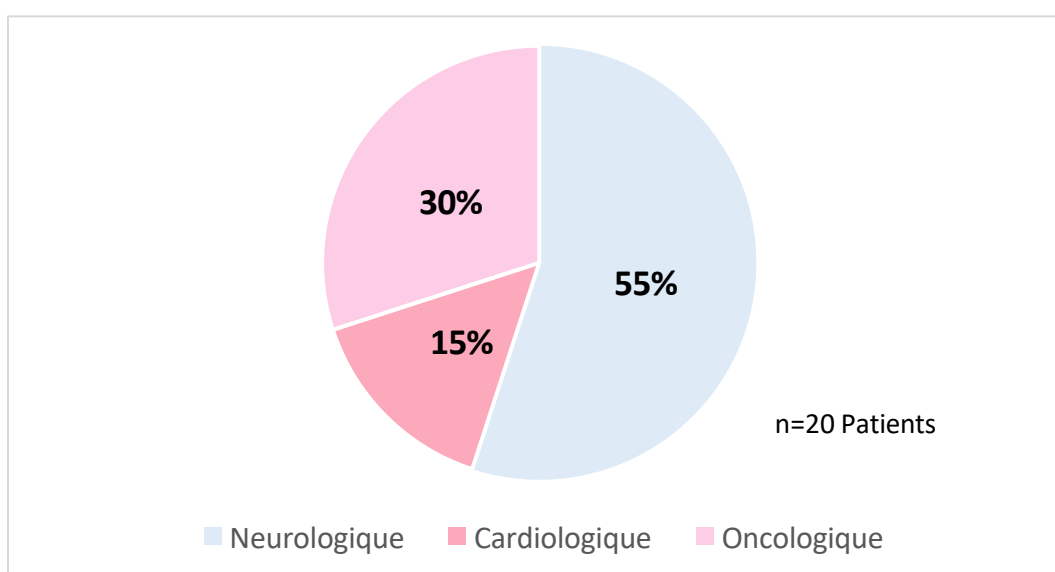


Figure 23 : Indication de la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG après la mise en place des entretiens pharmaceutiques (mai 2021 à juin 2022)

Dans le cadre de cette nouvelle approche, 18 patients sur 20 ont réalisé un entretien pharmaceutique. En effet, deux patients n'ont pas pu en bénéficier : l'un en raison d'une faute de communication avec le secrétariat et l'autre pour non-réponse. Au total, **10 interventions pharmaceutiques (IP)** ont été effectuées chez **9 patients**, ce qui représente 1 patient sur 2 (**50%**). Les médicaments impliqués dans ces interventions étaient principalement des **antihypertenseurs (60%)** et des **antidépresseurs (30%)** (**Figure 24**). Toutes les interventions pharmaceutiques ont été acceptées par les médecins traitants (**100%**), et il est important de

noter que tous les patients ont respecté la recommandation d'arrêter leurs médicaments 48 heures avant l'imagerie, conformément aux guidelines (**Figure 25**). Concernant la consommation de café, 13 patients (**72%**) indiquent en boire et ont respecté la consigne de ne pas en consommer le matin de l'examen.

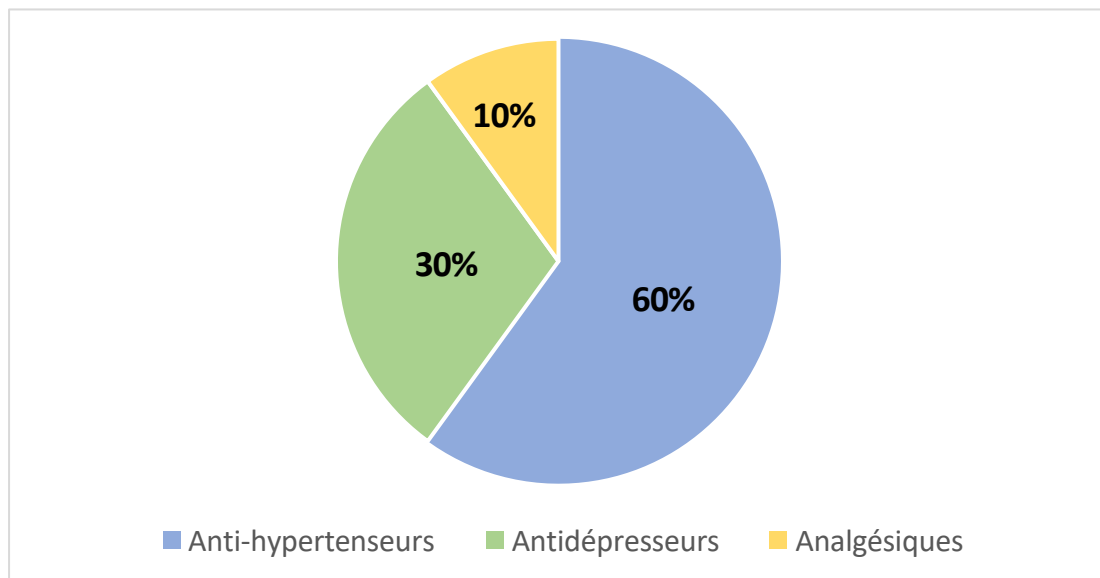


Figure 24 : Classes médicamenteuses impliquées dans les IP

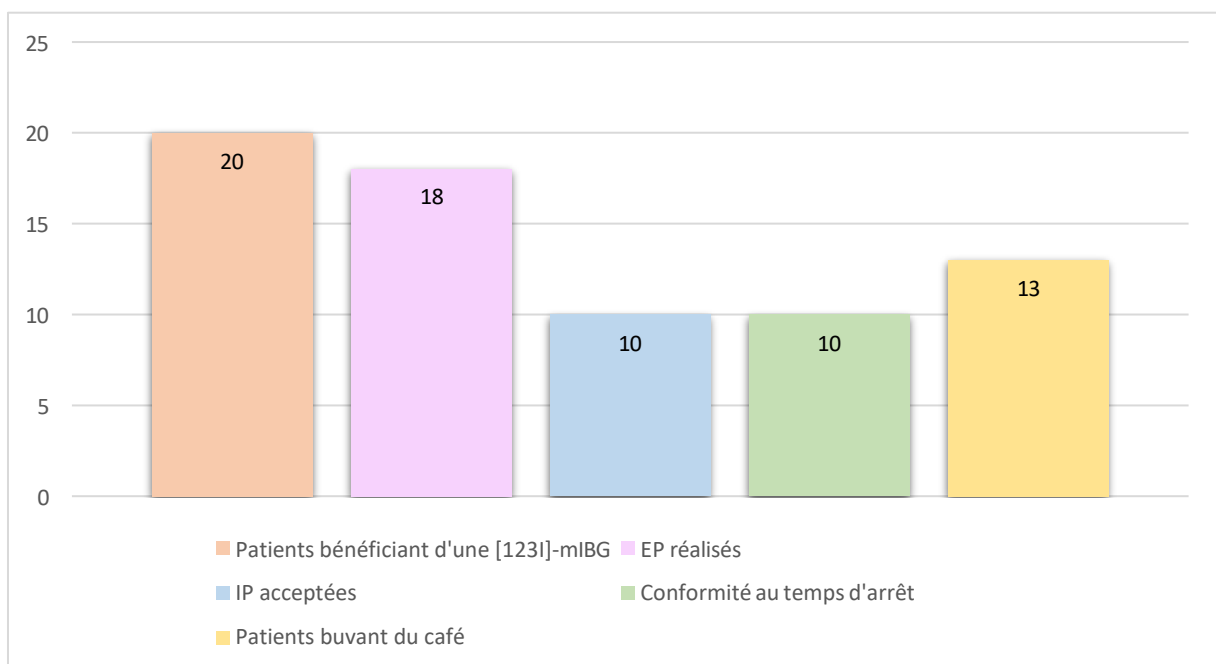


Figure 25 : Analyse des entretiens pharmaceutiques téléphoniques

Un test exact de Fisher a été utilisé afin de comparer la proportion de divergence paracliniques/clinique avant et après la mise en place des entretiens pharmaceutiques, compte tenu des effectifs réduits, sur la période étudiée (Janvier 2010 – Juin 2022) (**Tableau 6**).

Données pour la réalisation du tableau de contingence :

- Nombre de patients ayant réalisés les 2 examens : 41 patients
- Patients ayant réalisés les 2 examens avant EP : 35
- Patients ayant réalisés les 2 examens après EP : 6
- Divergence paraclinique/clinique avant EP : 10
- Divergence paraclinique/clinique après EP : 0

Période	Divergences diagnostiques	Absence de divergence	Total
Avant mise en place des entretiens pharmaceutiques	10 (28,6 %)	25 (71,4 %)	35
Après mise en place des entretiens pharmaceutiques	0	6 (100%)	6
<b>Total</b>	10 (24,4 %)	31 (75,6 %)	41

**Test exact de Fisher (bilatéral) :  $p = 0,31$**

*Tableau 6 : Tableau de contingence des diagnostics divergents selon la période avant et après EP*

La *p-value* a été calculée à partir du tableau de contingence, avec un seuil de significativité fixé à 0,05. La différence observée n'a pas atteint la significativité statistique ( $p \geq 0,05$ ).

La proportion de divergences entre les résultats paracliniques et l'évaluation clinique est de 28,6 % (10/35) avant EP et de 0 % (0/6) après EP.

Bien que la tendance clinique suggère une réduction des divergences après la mise en place des EP, le résultat obtenu de  $p=0,31$ , indique qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux périodes.

## 4. Discussion

Les principaux objectifs de cette thèse étaient d'évaluer l'utilité et l'impact des entretiens pharmaceutiques préalables à la réalisation de scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-mIBG, mis en place en mai 2021 au sein du service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est. L'un des défis majeurs dans la mise en place d'entretiens pharmaceutiques était d'assurer une lecture fiable des images et un diagnostic de confiance, et ainsi permettre l'uniformisation des procédures et garantir la sécurité des patients <sup>(113)</sup>.

L'analyse des résultats de cette étude rétrospective a mis en évidence plusieurs points clés concernant les divergences diagnostiques entre le tableau clinique du patient et les résultats des scintigraphies [<sup>123</sup>I]-mIBG et [<sup>123</sup>I]-Ioflupane, chez les patients présentant des syndromes parkinsoniens.

Tout d'abord, dans 2 des 10 cas, des interactions médicamenteuses potentielles, liées à l'utilisation d'inhibiteurs calciques ont été mise en évidence. Il est à noter que, dans ces cas, bien qu'aucune dénervation n'ait été mise en évidence, la prise d'inhibiteurs calciques pourrait avoir induit une légère augmentation du ratio <sup>(114)</sup>. Cette hypothèse repose sur leur effet sur le calcium intracellulaire, mécanisme impliqué dans la libération des neurotransmetteurs <sup>(115)</sup>. Ainsi, ces traitements ont pu atténuer une hypofixation en modifiant le profil de fixation du radiotracer, possiblement en lien avec une augmentation du ratio, ce qui pourrait expliquer la divergence diagnostique observée chez ces deux patients.

Ces exemples soulignent l'importance de l'arrêt temporaire de certains médicaments et la prise en compte des traitements médicamenteux en cours lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-mIBG <sup>(108,109)</sup>.

De plus, dans 6 des 10 cas, les patients présentent un tableau clinique de syndrome parkinsonien, mais la scintigraphie [<sup>123</sup>I]-Ioflupane ne montre pas de dénervation dopaminergique, ce qui constitue une divergence majeure entre la clinique et les résultats de l'imagerie fonctionnelle.

Chez certains patients présentant un tableau clinique évocateur de syndrome parkinsonien, la scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane peut rester « normale » malgré la présence de symptômes typiques. Ce phénomène, souvent désigné sous le terme SWEDD (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit), peut être observé en particulier chez les malades au stade très précoce de la MP ou dans des formes cliniques non dopaminergiques (parkinsonisme d'origine médicamenteuse, vasculaire ...) <sup>(116,117)</sup>. Ainsi, une scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane normale (négative) n'exclut pas définitivement une dénervation dopaminergique en cours, et doit être interprétée dans le contexte clinique global, avec un suivi et des examens répétés si nécessaire. En effet, différentes études ont montré que des patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement diagnostiqué pouvaient présenter une scintigraphie [<sup>123</sup>I]-Ioflupane négative, et que certains ne présentaient pas d'évolution d'hypofixation au suivi, soulignant ainsi l'hétérogénéité de ce phénomène et la nécessité d'intégrer l'imagerie dans un contexte clinique plus large <sup>(116,117)</sup>.

Par ailleurs, bien que notre étude se soit concentrée sur l'analyse des scintigraphies [<sup>123</sup>I]-mIBG, la scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane peut également être influencée par des interactions médicamenteuses susceptibles de modifier la captation du radiotracer et d'entraîner une interprétation erronée des images <sup>(118)</sup>. En effet, certains médicaments et substances stimulantes peuvent influencer la fixation du radiotracer sur les transporteurs de la dopamine et conduire ainsi à une interprétation erronée des images : la bupropione, les psychostimulants

(méthylphénidate, amphétamines), la cocaïne, ainsi que certains antidépresseurs ou la caféine peuvent réduire la fixation du radiotracteur sur les transporteurs dopaminergiques, provoquant une hypofixation qui pourrait être interprétée à tort comme un déficit dopaminergique (faux positif) <sup>(118)</sup>.

Au GHE, la mise en place d'EP systématiques avant une scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane n'a pas été déployée, principalement en raison de contraintes organisationnelles liées au volume de cette activité. Environ une vingtaine d'examen sont réalisées chaque semaine, ce qui ne permet pas actuellement d'initier cette pratique. Il s'agit néanmoins d'une piste d'amélioration majeure pour renforcer la fiabilité diagnostique à l'avenir.

Enfin, dans 2 cas sur 10, l'absence d'ordonnances médicales et de compte-rendu d'hospitalisation dans le DPI n'a pas permis d'explorer l'hypothèse d'une interaction médicamenteuse susceptible d'expliquer les divergences observées. Cette situation met en évidence que la seule convocation des patients avec une liste de traitements ne suffit pas à garantir une analyse médicamenteuse exhaustive.

Dans ce contexte, la radiopharmacie clinique occupe un rôle central dans l'identification et la gestion de ces interactions potentielles.

En effet, dans la période étudiée, 18 patients sur 20 ont bénéficié d'un entretien pharmaceutique. Au total, 50 % des patients inclus ont bénéficié d'une intervention pharmaceutique, avec un taux d'acceptation de 100 %.

À titre de comparaison, l'étude menée par l'équipe Nail *et al* dans le cadre des scintigraphies de vidange gastrique rapportait des interventions pharmaceutiques sous forme de recommandations médicamenteuses chez environ 75 % des patients, avec un impact direct sur l'interprétation finale des examens dans 20 % des cas <sup>(102)</sup>.

Si les contextes cliniques et les objectifs diffèrent, ces travaux convergent néanmoins pour souligner le rôle essentiel de la radiopharmacie clinique dans l'identification et la gestion des facteurs médicamenteux susceptibles d'altérer la qualité et l'interprétation des examens de médecine nucléaire. Grâce à leur expertise et leur positionnement, les radiopharmaciens sont les mieux placés pour réaliser le bilan médicamenteux complet, lors d'entretien pharmaceutique, et informer le patient sur l'arrêt temporaire des traitements <sup>(119)</sup>.

L'introduction des EP s'est avérée efficace pour contrer cette problématique, en présentant plusieurs avantages :

- Fiabilité accrue des examens, notamment en neurologie, grâce à la maîtrise des interactions médicamenteuses <sup>(113)</sup>
- Amélioration de la gestion des rendez-vous et de l'efficacité des soins : ils contribuent à la réduction des oublis de rendez-vous, garantissant ainsi une meilleure gestion de l'agenda médical et de la réduction des pertes de médicaments. Les patients ont également manifesté leur satisfaction en posant des questions pertinentes, ce qui a renforcé leur implication dans le processus de soins <sup>(120)</sup>
- Adhésion médicale : un patient sur deux a fait l'objet d'une intervention pharmaceutique, intégralement acceptées par les médecins traitants, ce qui souligne l'adhésion médicale à cette nouvelle approche et illustre le rôle central du radiopharmacien dans l'optimisation des protocoles diagnostiques
- Dans la pratique, les temps d'arrêt des médicaments potentiellement interférents sont alignés avec les recommandations des guidelines <sup>(108)</sup>

Cependant, certaines limites ont été identifiées :

- La mise en place d'entretiens pharmaceutiques nécessite une coordination efficace entre les professionnels de santé du service de médecine nucléaire (médecins nucléaire, secrétariat médical). Il est apparu que la communication avec certains patients pouvait être difficile, notamment en cas d'absence de réponse à nos sollicitations, de même que la communication avec les médecins prescripteurs, dont les coordonnées n'étaient pas toujours disponibles.
- Puissance limitée de l'étude : malgré une diminution des divergences diagnostiques, le faible effectif du groupe après mise en place des EP ne permet pas de détecter une différence statistiquement significative (le résultat peut être expliqué par le hasard). Ces résultats suggèrent l'importance de mener une étude sur une population plus importante de patients et de conduire des essais cliniques prospectifs, randomisés et idéalement multicentriques <sup>(102)</sup> pour confirmer l'impact des EP sur la qualité des examens et la sécurité des patients.

Il serait également intéressant de mutualiser les données issues de cette étude avec d'autres radiopharmacies, favorisant ainsi une approche collaborative et multicentrique et de mieux appréhender les bénéfices potentiels des entretiens pharmaceutiques.

La généralisation des entretiens pharmaceutique dans le cadre d'examens scintigraphiques [<sup>123</sup>I]-mIBG au sein d'autres centres de médecine nucléaire et leur intégration dans des recommandations nationales, voire internationales, permettraient d'optimiser la prise en charge des patients et d'améliorer la coordination des soins. Enfin, l'extension de cette pratique à d'autres examens, telles que les vidanges gastriques ou la scintigraphie au [<sup>123</sup>I]-Ioflupane, permettrait de maximiser les bénéfices de cette approche innovante tant pour les patients, que pour le personnel médical et la qualité des diagnostics.

## 5. Conclusions



### C O N C L U S I O N S G E N E R A L E S

THESE SOUS TITRE PAR Mme MEOUENNANJ Maymouna

Les syndromes parasympathiques dégénératifs constituent un groupe de pathologies dont les manifestations cliniques peuvent être proches, rendant le diagnostic différentiel parfois complexe. Dans ce cadre, le recours à l'imagerie fonctionnelle notamment la scintigraphie cérébrale à l'isotope  $^{123}\text{I}$  (Tl-201) (Tl-201) et myocardique à l'iode  $^{123}\text{I}$  métabolite de la guanidine ( $^{123}\text{Tl}$ -MIBG), peuvent s'avérer particulièrement utiles. Toutefois, certains traitements médicamenteux et/ou alimentaires peuvent interférer avec la fixation de ces médicaments radiopharmaceutiques, entraînant un risque d'erreurs d'interprétation et de divergences diagnostiques. Ces interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamiques affectant par exemple l'absorption et le stockage vésiculaire ou pharmacocinétiques en modifiant la biodistribution. En particulier, la flunitrazepam, analogue de la noradrénaline, interagit avec certains neuroleptiques qui peuvent modifier l'absorption du médicament radiopharmaceutique ou encore les sympathomimétiques par épuisement des vésicules de stockage.

Face à cette problématique, des entretiens pharmaceutiques préalables à la réalisation d'une scintigraphie myocardique à  $^{123}\text{I}$ -MIBG ont été mis en œuvre au sein du service de médecine nucléaire du Centre Hospitalier de Lyon, afin d'optimiser la gestion des traitements susceptibles de compromettre la qualité de l'examen et du diagnostic. Ainsi, l'objectif de ce travail a été d'améliorer la prise en charge des patients en réalisant un bilan médicamenteux complet, afin d'identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses et/ou alimentaires, et de veiller à l'interruption des traitements impliqués conformément aux durées préconisées dans les guides.

Dans un contexte neurologique, ce travail a permis d'évaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques au travers de la réduction des divergences diagnostiques et de l'analyse des interventions pharmaceutiques réalisées dans le cadre du parcours patient. Dans notre étude, nous définissons une divergence comme une inadéquation des résultats des examens paracliniques avec le diagnostic clinique de référence.

Dans un premier temps, la méthodologie de ce travail a reposé sur l'élaboration d'une liste des traitements et médicaments susceptibles d'interférer avec la  $^{123}\text{I}$ -MIBG, l'évaluation de la faisabilité des entretiens pharmaceutiques au sein du service puis leur mise en place opérationnelle. Dans un second temps, une analyse rétrospective des dossiers cliniques et de comptes-rendus des résultats de scintigraphies allant de Janvier deux mille dix à Juin deux mille vingt-deux, a été réalisée afin d'évaluer l'évolution des divergences diagnostiques avant et après l'instauration de entretiens. Enfin, une analyse prospective d'un an à partir de la mise en place des entretiens, a été effectuée afin d'évaluer l'impact organisationnel et clinique de ces entretiens au travers des interventions pharmaceutiques réalisées.

L'analyse des données a montré que sur quarante-huit patients étudiés, dix présentaient une divergence diagnostique avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques, soit vingt-quatre pour cent des cas. Après leur introduction, aucune nouvelle divergence n'a été observée sur les quatre-vingt-huit patients inclus, toutes indications confondues, PM compris; dix interventions pharmaceutiques ont été réalisées chez neuf patients, représentant quarante-huit pour cent des patients pris en charge depuis l'instauration des entretiens pharmaceutiques, avec une acceptation systématique des recommandations par les prescripteurs. Ces résultats témoignent d'une amélioration notable de la coordination des soins et de la conformité aux recommandations concernant l'arrêt des traitements interférents, ceci pouvant expliquer l'absence de nouvelle divergence de diagnostic.

Les résultats obtenus sont encourageants et démontrent un impact positif des entretiens pharmaceutiques sur la fiabilité diagnostique et sur la qualité du parcours du patient. Des études complémentaires, de préférence multicentriques, prospectives et randomisées, seraient nécessaires pour confirmer et renforcer ces observations.

Cette recherche a pu mettre en évidence l'intérêt (de la radiopharmacie clinique dans le cadre des SWJ) et la proximité directe avec le service de médecine nucléaire; et à l'expertise du radiopharmacien, occupe un rôle central pour optimiser la prise en charge des patients et sécuriser le parcours des médicaments radiopharmaceutiques. Ces résultats encouragent la poursuite et la généralisation de cette pratique, ainsi que l'ouverture vers des études multicentriques et son extension à d'autres examens de médecine nucléaire.

Le Président de la thèse,  
Professeur L. ZIMMER.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 2 décembre 2025

Professeur L. ZIMMER  
CERMIP - Imagerie de J. vivaffi  
Gmto. o' a' HaQJallwhl  
:111-1AII  
Mr L. Z.

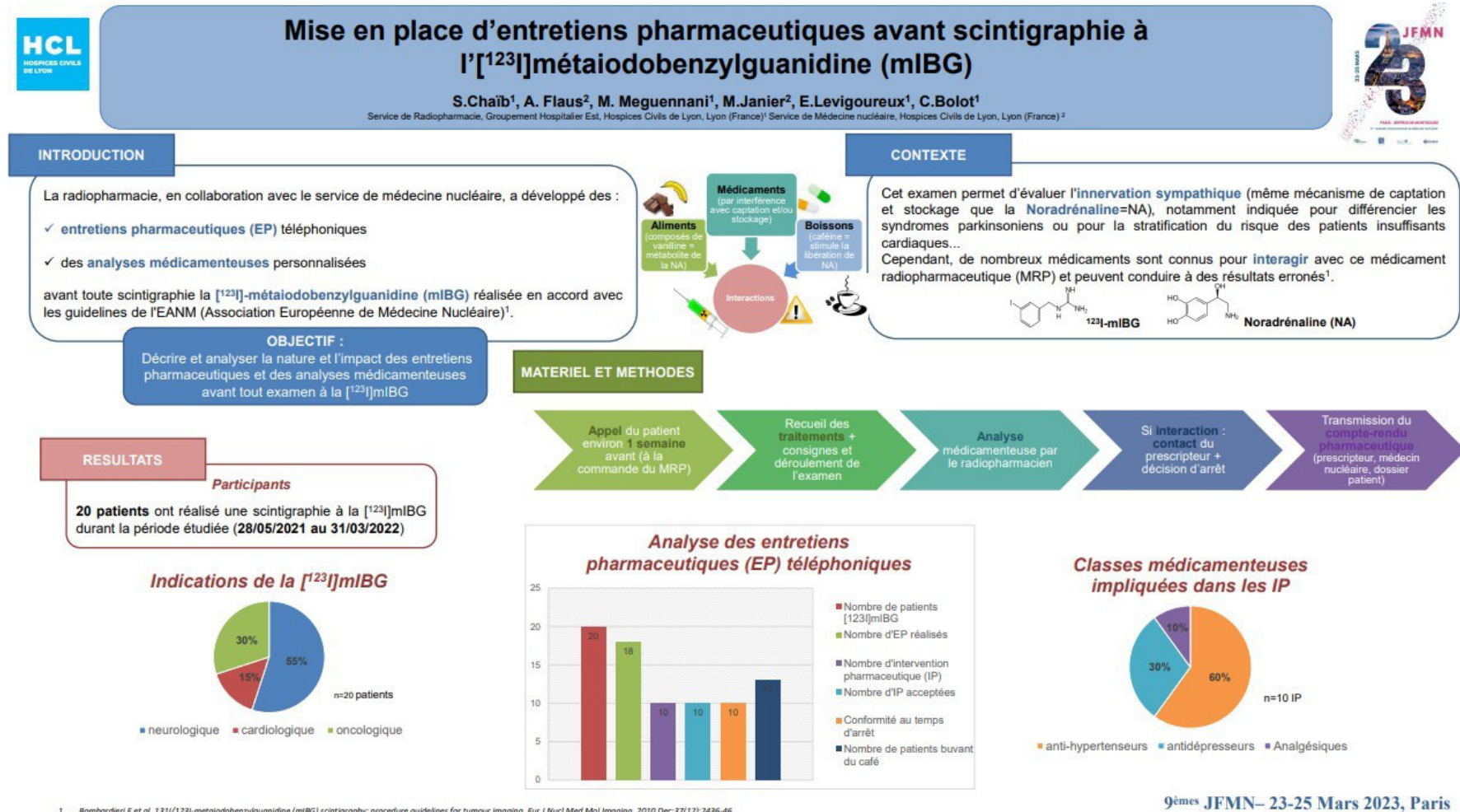


Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Faculté de Pharmacie  
Pour le directeur de l'Université Claude Berlioz de Lyon  
Professeur C. DUSSART



# ANNEXES

Annexe 1 : Poster sur la mise en place d'entretiens pharmaceutiques avant scintigraphie à l' $[^{123}\text{I}]\text{-mIBG}$ , JFMN (mars 2023, Paris)





4CPS-184

## WHAT IS THE ADDITIONNAL VALUE OF PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS BEFORE [\$^{123}\$I]-METAIODOBENZYLGUANIDINE SCINTIGRAPHY?

**Sarah CHAÏB<sup>1</sup>, Anthime FLAUS<sup>2</sup>, Maymouna MEGUENNAN<sup>3</sup>, Elise LEVIGOUREUX<sup>1</sup>, Claire BOLOT<sup>1</sup>, Marc JANIER<sup>2</sup>, Valentine BRÉANT<sup>3</sup>**

1 : Radiopharmacy unit, Pharmacy department, Groupement Hospitalier Est - Hospices Civils de Lyon, Lyon, France  
2 : Nuclear medicine unit, Groupement Hospitalier Est - Hospices Civils de Lyon, Lyon, France  
3 : Pharmacy department, Groupement Hospitalier Est - Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

INTRODUCTION & OBJECTIVES

**Background :**

[\$^{123}\$I]-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy is a tool to assess the **sympathetic innervation**. It is especially indicated in our unit to differentiate atypical Parkinson syndromes.

Many drugs are known to interfere with this radiopharmaceutical wich can lead to false results<sup>1</sup>.

**Aim :**

This study was assessed the **potential added value of stopping interfering drugs** with [\$^{123}\$I]-mIBG in a retrospective study before the recent introduction of **pharmaceutical interviews** in a nuclear medicine department.

(1) Bombardieri E et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Dec;37(12):2436-46.

MATERIAL & METHODS

Retrospective study

- 01/01/2010 to 31/03/2022
- Collection of all patients with both a [\$^{123}\$I]loflupane (another nuclear medicine imaging indicated in the context of Parkinson Disease, PD) and [\$^{123}\$I]mIBG.

Mismatches selection

- Selection of patients with a **divergent diagnosis** between [\$^{123}\$I]loflupane and [\$^{123}\$I]mIBG.
- Normally these two paraclinical examinations should lead to the same diagnosis *i.e.* PD or atypical Parkinson syndrome (for example : multiple system atrophy, MSA).

Drug-drug interaction?

- Analysis of each patient's chart and clinical diagnosis.
- Investigation of possible **drug interactions**.

RESULTS

Retrospective study

42 patients

- [\$^{123}\$I]loflupane +
- [\$^{123}\$I]mIBG

➔

13 patients (31%)

- Mismatch between the 2 imaging techniques

➔

2 patients

- Drug-drug interaction could explain the divergent medical interpretation

**Analysis of the 2 patients**

	Patient n°1	Patient n°2
<b>Paraclinical examinations</b>	[\$^{123}\$I]mIBG : normal [\$^{123}\$I]loflupane: ⚡ → in favor of MSA?	[\$^{123}\$I]mIBG : normal [\$^{123}\$I]loflupane: ⚡ → in favor of MSA?
<b>Clinical diagnosis</b>	→ in favor of PD?	→ PD of mixed origin?
<b>Potential drug interaction</b>	Amlodipine	Lercanidipine

Would **calcium channel blockers** disrupt [\$^{123}\$I]-mIBG cardiac imaging by increasing sympathetic activity<sup>2</sup>?

(2) Stefanelli et al. Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: A limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013 May; 17(10):1326-33

DISCUSSION & CONCLUSION

Risk of underestimating drug interactions because the long-term treatments were not always found

Re-examining these 2 patients but temporarily stopping calcium channel blockers (but progressive disease)?

Conduct a **prospective study** with or without pharmaceutical interview?

Drug interaction can lead to **non-contributory or inconclusive** imaging examinations

There is a **medical interest** to continuing pharmaceutical interviews in nuclear medicine (and other radiopharmaceuticals)?

27<sup>th</sup> EAHP CONGRESS  
22-24 MARCH  
2023

Lisbon

27<sup>th</sup> EAHP Congress – 22-24 March 2023, Lisbon, Portugal

106

(CC BY-NC-ND 4.0) MEGUENNANI

Annexe 3 : Document de support pour la conduite des entretiens pharmaceutiques avant scintigraphie à l' [<sup>123</sup>I]-mIBG au sein des HCL

Validation pharmaceutiques des demandes d'examens avec le <sup>123</sup>I-MIBG

<b>Date de réalisation de l'examen</b>			
<b>Informations patient :</b>	Nom :	Prénom :	DDN :
	Adresse :		
	Numéro de téléphone :		
	Adresse mail :		
<b>Date contact patient</b>			
<b>Indication</b>			
<b>Posologie en MBq</b>			
<b>Informations médecin prescripteur</b>	Nom :		
	Adresse :		
	Numéro de téléphone :		
	Adresse mail :		
<b>Informations pharmacie d'officine</b>	Nom :		
	Adresse :		
	Numéro de téléphone :		
	Adresse mail :		
<b>Recueil de l'ordonnance</b>	Date de l'ordonnance :		
	Prescripteur :		
	Médicaments :		
<b>Automédication</b>			
<b>Information patient sur l'éviction café, ricoré, thé, chocolat, banane et coca-cola.</b>			

Identification du patient		
Nom :	Prénom :	DDN
Classe pharmacologique	DCI	Temps d'arrêt préconisé
Inhibiteur calcique	<input type="checkbox"/> Amlodipine <input type="checkbox"/> Felodipine <input type="checkbox"/> Isradipine <input type="checkbox"/> Lacidipine <input type="checkbox"/> Lercanidipine <input type="checkbox"/> Nicardipine <input type="checkbox"/> Verapamil <input type="checkbox"/> Nitrendipine	<b>STOP</b> 48 heures
	<input type="checkbox"/> Diltiazem <input type="checkbox"/> Nifédipine* <input type="checkbox"/> Nimodipine	<b>STOP</b> 24 heures
Autres antihypertenseurs	<input type="checkbox"/> Labetalol	<b>STOP</b> 72 heures
	<input type="checkbox"/> Reserpine	<b>STOP</b> 48 heures
Sympathomimétique	<input type="checkbox"/> Dobutamine <input type="checkbox"/> Dopamine <input type="checkbox"/> Ephedrine <input type="checkbox"/> Noradrenaline <input type="checkbox"/> Phenylephrine <input type="checkbox"/> Dopexamine	<b>STOP</b> 24 heures
Bronchodilatateur beta 2 mimétique	<input type="checkbox"/> Bambuterol <input type="checkbox"/> Formoterol <input type="checkbox"/> Fenoterol <input type="checkbox"/> Salbutamol <input type="checkbox"/> Salmeterol <input type="checkbox"/> Terbutaline	<b>STOP</b> 24 heures
Décongestionnant nasal	<input type="checkbox"/> Pseudoephedrine	<b>STOP</b> 48 heures
	<input type="checkbox"/> Oxymétazoline	<b>STOP</b> 24 heures
Antiglaucomeux	<input type="checkbox"/> Brimonidine	<b>STOP</b> 48 heures
Antihistaminique	<input type="checkbox"/> Prométhazine	<b>STOP</b> 24 heures
Antipsychotique	<input type="checkbox"/> Olanzapine <input type="checkbox"/> Clozapine	<b>STOP</b> 7 à 10 jours <b>STOP</b> 7 jours
	<input type="checkbox"/> Rispéridone	<b>STOP</b> 5 jours
	<input type="checkbox"/> Amisulpride <input type="checkbox"/> Levomépronazine <input type="checkbox"/> Pimozide	<b>STOP</b> 72 heures
	<input type="checkbox"/> Flupentixol <input type="checkbox"/> Halopéridol <input type="checkbox"/> Propériciazine <input type="checkbox"/> Sulpiride <input type="checkbox"/> Zuclopenthixol	<b>STOP</b> 48 heures
	<input type="checkbox"/> Chlorpromazine <input type="checkbox"/> Fluphenazine <input type="checkbox"/> Perphénazine	<b>STOP</b> 24 heures
Antidépresseur	<input type="checkbox"/> Mirtazapine	<b>STOP</b> 8 jours
	<input type="checkbox"/> Amitriptyline <input type="checkbox"/> Amoxapine <input type="checkbox"/> Maprotiline <input type="checkbox"/> Miansérine <input type="checkbox"/> Trimipramine <input type="checkbox"/> Venlafaxine <input type="checkbox"/> Duloxétine	<b>STOP</b> 48 heures
	<input type="checkbox"/> Clomipramine <input type="checkbox"/> Dosulépine <input type="checkbox"/> Doxépine <input type="checkbox"/> Imipramine	<b>STOP</b> 24 heures
Analgésique opioïde	<input type="checkbox"/> Tramadol	<b>STOP</b> 24 heures
Psychostimulant	<input type="checkbox"/> Modafinil	<b>STOP</b> 72 heures
	<input type="checkbox"/> Amphétamines <input type="checkbox"/> Méthylphenidate	<b>STOP</b> 48 heures
	<input type="checkbox"/> Cocaïne <input type="checkbox"/> Caféine	<b>STOP</b> 24 heures
Intervention pharmaceutique		
<b>Contact auprès du prescripteur :</b> <input type="checkbox"/> Oui (date : ..../..../....) <input type="checkbox"/> Non		
<b>Décision prise en accord avec le prescripteur :</b>		
<b>Date :</b> <b>Signature du pharmacien :</b>		

Annexe 4 : Protocole court de l'étude EPM

 <b>HCL</b> HOSPICES CIVILES DE LYON	LA RECHERCHE	<b>PROTOCOLE COURT</b> Recherche n'impliquant pas la Personne Humaine (RNIPH)- Catégorie : Recherche sur Données	V4
--	-----------------	--	----

Version 03 du 07/02/2023

La clarté, la concision et la précision des informations apportées sont déterminantes pour l'expertise de votre dossier (ORS et CSE).  
 Obligatoirement en français - 5 pages maximum

n° AGORA: <b>22-5016</b>	<b>Mise en place et évaluation d'Entretiens Pharmaceutiques          préalables à la réalisation d'une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-MIBG          EPM</b> RNIPH sur données	
<b>INVESTIGATEUR          PRINCIPAL</b> <i>(coordonnateur          pour les recherches          multicentriques)</i>	Dr Sarah CHAIB Radiopharmacie Groupement Hospitalier Est 59 boulevard Pinel 69677 Bron Cedex 07	Tél : 04 27 85 54 14 Fax: Email : sarah.chaib@chu-lyon.fr
<b>Équipes HCL          associées</b>	<input type="checkbox"/> NON <input checked="" type="checkbox"/> OUI : précisez ci-dessous : <b>Équipes cliniques HCL*</b> : n= 00 1 : Pharmacie 2 : Médecine nucléaire * Si plusieurs équipes HCL : joindre l'accord des différents Chefs de Service HCL sur AGORA <b>Autres équipes HCL *</b> : n= 00 (pharmacie/ biologie/ imagerie etc.) - 1 : ... 2 : ... * Si plusieurs équipes HCL : joindre l'accord des différents Chefs de Service HCL sur AGORA <b>Équipes support HCL **</b> : n= 00 (méthodo / biostats / PSP / CRC / CIC etc.) - 1 : ... 2 : ... ** si travail facturé par les équipes supports : joindre les devis sur AGORA et/ou le budget global	
<b>Financement</b>	121 NON    D Partiellement : visez-vous un appel à Projets? <i>écrivez ici</i> D OUI, précisez ci-dessous: <input type="checkbox"/> PHRCN <input type="checkbox"/> Association <input type="checkbox"/> AAP interne HCL: <i>précisez ici</i> <input type="checkbox"/> PHRCi <input type="checkbox"/> ANR <input type="checkbox"/> PHRIP <input type="checkbox"/> H2020 <input type="checkbox"/> Autres : <i>précisez ici</i> <input type="checkbox"/> PREPS <input type="checkbox"/> RHU	
<b>Partenaire          externe</b>	121 NON <input type="checkbox"/> OUI, précisez : <i>Inserm, CNRS, industriel, etc...</i>	
<b>Équipes hors HCL          associées</b>	121 NON <input type="checkbox"/> OUI: <i>XX</i> centres associés <i>Merci de coller la liste des centres associés complétée sur AGORA en annexe 1 de ce document</i>	
<b>Contexte et          Justification</b>	<p><i>Contexte:</i> Depuis plusieurs années, les contrats d'amélioration et de sécurisation de la prise en charge thérapeutique du patient et du circuit des produits et prestations guident les pharmaciens vers un suivi et un accompagnement personnalisé des patients. Cette dynamique a été confortée par l'Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur qui positionne la pharmacie clinique comme une mission obligatoire du pharmacien hospitalier.</p> <p>Dans une volonté d'associer le patient à son protocole de soin, des entretiens pharmaceutiques ont été mis en place dans de nombreux établissements hospitaliers. Ces programmes d'entretiens qui traitent, par exemple, de la gestion des effets indésirables ou des risques d'interactions médicamenteuses, ont clairement démontré leur intérêt en termes de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge.</p>	

	<p>En ce sens, des programmes d'entretiens pharmaceutiques ont donc été créés dans les services de médecine nucléaire en collaboration avec les radiopharmaciens.</p> <p>Au sein du groupement Hospitalier Est, nous avons fait le choix de mettre en place ce type d'entretiens dans le cadre des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]-metaiodobenzylguanidine (mIBG). Ce médicament radiopharmaceutique (MRP) est prescrit pour la réalisation d'examen d'imagerie afin d'évaluer l'innervation sympathique. Il présente donc plusieurs indications dans diverses spécialités médicales comme la neurologie, la cardiologie ou l'endocrinologie. Il est, par exemple, indiqué pour distinguer le syndrome parkinsonien atypique<sup>1</sup> ou pour la stratification du risque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. De nombreux médicaments, de par leur mécanisme d'action, sont décrits dans la littérature pour interagir avec la [<sup>123</sup>I]mIBG en entraînant des difficultés potentielles d'interprétation.</p> <p>C'est ainsi, que depuis mai 2021, l'équipe médicale et pharmaceutique du GHE ont développé des entretiens pharmaceutiques téléphoniques ainsi que des analyses personnalisées d'ordonnance avant la réalisation de tout examen d'imagerie à la [<sup>123</sup>I]mIBG. A l'issu de ces entretiens, un compte-rendu est rédigé et des consignes sont données aux patients, comme l'arrêt temporaire de certains traitements, après avis médical et conformément aux recommandations des sociétés savantes, comme l'EANM (European Association of Nuclear Medicine)<sup>2,3</sup>.</p> <p>A l'heure actuelle et d'après nos connaissances, il n'existe actuellement aucune étude décrivant l'intérêt et l'impact de l'instauration d'entretiens pharmaceutiques, pour la réalisation d'examen d'imagerie à la [<sup>123</sup>I]mIBG.</p> <p>Pour répondre à cet objectif, nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement à l'indication neurologique de l'examen à la [<sup>123</sup>I]mIBG, c'est à dire dans le cadre de diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson. Dans ce contexte, deux examens complémentaires de médecine nucléaire sont préconisés : l'imagerie au [<sup>123</sup>I]-ioflupane ou Datscan® et l'imagerie à la [<sup>123</sup>I]MIBG. Habituellement, ces deux examens aboutissent au même diagnostic<sup>1</sup>. Mais, dans certains cas, il arrive que ces deux examens soient divergents dans leur interprétation. Nous aimerions savoir si, après analyse, une interaction médicamenteuse pourrait en être l'origine et si, depuis la mise en œuvre des entretiens pharmaceutiques, le nombre de divergence a été réduit. Ces deux éléments pourraient alors être des arguments en faveur de l'utilité des entretiens et des interventions pharmaceutiques.</p>
<p><b>Objectifs</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Objectif principal :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer l'impact des entretiens pharmaceutiques, dans le cadre des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]mIBG, sur le diagnostic différentiel de maladies dégénératives, comme la maladie de Parkinson</li> </ul> </li> <li>• Objectifs secondaires :             <ul style="list-style-type: none"> <li>Décrire la nature et la fréquence des interventions pharmaceutiques (IP), toutes indications confondues</li> <li>Etablir le taux de conformité entre les recommandations des sociétés savantes sur les temps d'arrêt des médicaments impliqués dans les interactions médicamenteuses et la pratique, toutes indications confondues.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Type d'étude</b></p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Cohorte : <input type="checkbox"/> <i>rétrospective</i>    <input type="checkbox"/> <i>Prospective</i>    <input type="checkbox"/> <i>les deux</i>  <input type="checkbox"/> Cas témoin    <input type="checkbox"/> Autre, précisez : ...</p>
<p><b>Méthodologie / Schéma de l'étude</b></p>	<p><b>1) Recueil des diagnostics de Datscan® et (<sup>123</sup>I)MIBG</b></p>

	<p>Sur le logiciel métier de la médecine nucléaire, une recherche de tous les patients ayant réalisés une scintigraphie Datscan® et [<sup>123</sup>I]MIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE entre 2010 et avril 2021 est réalisée. Chaque dossier est analysé par un étudiant et un radiopharmacien et le diagnostic, noté dans le dossier patient, est recueilli.</p> <p><b>2) entretiens pharmaceutiques (depuis mai 2021) :</b></p> <p>Lors de la commande du radiopharmaceutique ([<sup>123</sup>I]mIBG, c'est-à-dire une semaine avant la convocation du patient, l'interne ou le radiopharmacien, se charge de contacter le patient.</p> <p>Entretiens Modalités de réalisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- x entretien individuel      <input type="checkbox"/> entretien collectif</li> <li>- Entretien réalisé en    <input type="checkbox"/> face à face; <input type="checkbox"/> vidéo-conférence; x téléphone; <input type="checkbox"/> autre (préciser)</li> <li>- Entretien réalisé x une fois; <input type="checkbox"/> plusieurs fois</li> </ul> <p>Type d'entretien : <input type="checkbox"/> directif; x semi-directif; <input type="checkbox"/> non directif</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enregistrement : x non    <input type="checkbox"/> oui</li> </ul> <p>L'entretien aborde notamment:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'examen d'imagerie et ses modalités</li> <li>• Le recueil des traitements médicamenteux en cours pris par le patient</li> <li>• L'auto-médication</li> <li>• Les risques d'interactions avec certains aliments/boissons le jour de l'examen (chocolat, banane, café, thé, ricoré, coca-cola)</li> </ul> <p>Après analyse pharmaceutique, les interactions recueillies et la conduite à tenir (arrêt temporaire de traitement) sont communiquées au patient après appel et accord du médecin prescripteur et/ou au médecin traitant, le cas échéant (par mail ou par téléphone).</p> <p>Dans tous les cas, un compte-rendu de l'entretien pharmaceutique est communiqué aux médecins nucléaires du service de diagnostic du GHE par mail et insérer dans le dossier patient sur le logiciel métier (Gera®) de la médecine nucléaire.</p>
<p><b>Critères de jugement</b></p>	<p><i>Énoncé du critère de jugement principal et de tous les critères secondaires. Les critères sont présentés dans l'ordre des objectifs auxquels ils répondent.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Critère principal :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Différence entre le nombre de diagnostics divergents entre Datscan® et [<sup>123</sup>I]mIBG avant (depuis janvier 2010) et après (depuis mai 2021) la mise en place des entretiens pharmaceutiques.</li> </ul> </li> <li>• Critère(s) secondaire(s) :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre et nature des médicaments pouvant être impliqués dans une potentielle interaction médicamenteuse lors d'une imagerie à la [<sup>123</sup>I]mIBG, dans le cadre neurologique, avant l'instauration des entretiens pharmaceutiques (janvier 2010 à avril 2021).</li> <li>- Nombre d'interventions pharmaceutiques (IP) réalisées avant une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]mIBG depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques en mai 2021 jusqu'en juin 2022, toutes indications confondues.</li> </ul> </li> </ul> <p>Classes pharmacologiques des médicaments impliqués dans les IP. Indications des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]mIBG (mai 2021 à juin 2022) Décision du prescripteur quant à l'IP</p>

	- Conformité au temps d'arrêt par rapport aux recommandations						
<b>Population Cible</b>	- Tout patient ayant réalisé une scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis 2010 à avril 2021, ayant une indication neurologique (évaluation de l'innervation sympathique cardiaque dans le cadre de diagnostic différentiel de troubles neurodégénératifs) et tout patient ayant réalisé une scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques (mai 2021), toutes indications confondues, dans le cadre de l'AMM.						
<b>Critères d'Inclusion</b>	- Tout patient ayant réalisé une scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis 2010 à avril 2021, ayant une indication neurologique (évaluation de l'innervation sympathique cardiaque dans le cadre de diagnostic différentiel de troubles neurodégénératifs). Si le patient est mineur, les parents (ou tuteur) sont contactés. - Tout patient ayant réalisé une scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE depuis l'introduction des entretiens pharmaceutiques (mai 2021), toutes indications confondues. Si le patient est mineur, les parents (ou tuteur) sont contactés.						
<b>Critères de NON Inclusion</b>	- 2010 à avril 2021 : Tout patient ayant réalisé une scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG dans le service de médecine nucléaire du GHE ayant une autre indication que neurologique (exemple : cardiologique, oncologique...).						
<b>Effectif attendu et Plan d'Analyse Statistique</b>	<table border="1"> <tr> <td>Nb patients HCL</td> <td><i>Environ</i> 100</td> <td>Nb patients hors HCL</td> <td>0</td> <td>TOTAL</td> <td>100</td> </tr> </table> <p><i>(Préciser ordre de grandeur si nombre final de patients non connu)</i></p>	Nb patients HCL	<i>Environ</i> 100	Nb patients hors HCL	0	TOTAL	100
	Nb patients HCL	<i>Environ</i> 100	Nb patients hors HCL	0	TOTAL	100	
<p><b>Plan d'analyse :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de diagnostics divergents entre Datscan® et [<sup>123</sup>I]mIBG avant la mise en place des entretiens pharmaceutiques : comparaison de deux proportions, échantillons indépendants (test exact de Fisher). Nombre de patients ayant réalisés Datscan® + [<sup>123</sup>I]mIBG : environ 90 patients.</li> <li>- Nombre de diagnostics divergents entre Datscan® et [<sup>123</sup>I]mIBG après la mise en place des entretiens pharmaceutiques : comparaison de deux proportions, échantillons indépendants (test exact de Fisher). Nombre de patients ayant réalisés Datscan® + [<sup>123</sup>I]mIBG : environ 10 patients.</li> <li>- Analyse descriptive des Interventions pharmaceutiques depuis la mise en place des entretiens pharmaceutiques (toutes indications confondues) : nature des médicaments, nombre d'IP, nombre d'IP acceptées par le médecin.</li> </ul>							
<b>Information INDIVIDUELLE des patients*</b>	<p>Une note d'information sera adressée par courrier postal à chaque participant selon le modèle fourni.</p> <p><i>trame de note d'information disponible sur AGORA / cf FAQ si questions sur les modalités d'infos : LIEN)</i></p>						
<p>* Rares cas dans lesquels une information individuelle peut ne pas être requise (à vérifier avec l'équipe RSD de la DRS :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Données anonymes : à vérifier <u>avant</u> soumission sur AGORA avec l'équipe des Rech sur données sur la base d'un protocole rédigé (<u>trame sur Y</u>) + liste des variables complète (trame sur page accueil ou aide d'<u>AGORA</u>) ;</li> <li>2. Art. 13.4 RGPD : lorsque les participants disposent déjà de toutes les informations mentionnées dans l'<u>article 13 du RGPD</u></li> <li>3. Art 14 RGPD : en application de l'article 14-5-b du RGPD et de l'article 58 de la LIL modifiée, l'obligation d'information individuelle de la personne concernée peut faire l'objet d'exceptions dans l'hypothèse où la fourniture d'une telle information se révèle impossible, exigerait des efforts disproportionnés ou compromettrait gravement la réalisation des objectifs du traitement.</li> </ol>							
	<input checked="" type="checkbox"/> Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Cohorte / Registre n'incluant pas de données du SNDS						

<b>Source(s) des données personnelles</b> (choix multiples)	<input type="checkbox"/> Base de données existante, précisez : <i>écrivez ici</i> <input type="checkbox"/> Enquête C>sl Autres données, précisez : informations délivrées par le patient par téléphone ou par la pharmacie d'officine. Bien lister TOUTES les sources de données
<b>Mode de recueil des données personnelles</b> (papier, électronique...)	Recueil électronique sur 2 tableurs Excel protégés par mot de passe fort (minimum 12 caractères dont minimum 1 majuscule, 1 chiffre et 1 caractère spécial)+ un tableau excel pour la pseudonymisation, protégé par un mot de passe et restant sur le serveur HCL.
<b>Circuit des données personnelles ET modalités de protection de leur confidentialité *</b> dont lieu d'hébergement de la base de données	Vous pouvez coller le schéma fonctionnel de la MR4 / Bien détailler pour chacune des sources de données (aux HCL et à l'extérieur) Qui recueille (aux HCL)? : interne en pharmacie, radiopharmacien, étudiant en 5 <sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire de pharmacie. Un tableau avec 12seudon'..',misation avec les initiales patient.  Deux fichiers Excel <u>pseudon'..',misés</u> (sécurisés par mot de passe avec conservation sur le serveur des hospices civils de Lyon (dans la base de données de médecine nucléaire). Accès sécurisé par mot de passe. Hébergement : sur un sous dossier dédié sur serveur HCL restreint aux seuls professionnels de l'étude. Transferts: Absence de transfert. Les données sont collectées sur deux tableurs excel dans le dossier commun 5:/ de la médecine nucléaire ainsi que dans les dossiers patients (Easily, Gera) + le tableau de pseudonymisation (correspondance numéro patient et identité).
	* Attribution d'un code individuel : préciser la structure alphanumérique du code (par exemple : nom du centre numéro d'ordre), utilisation d'une ou plusieurs tables de correspondance (conservation dans les centres investigateurs), localisation de ces tables et durée de conservation... <i>☞</i> sécurisation des échanges.
<b>Variables recueillies</b>	<b>Tableau 1</b> excel tableau pour la pseudonymisation (sécurisés par mot de passe avec conservation sur le serveur des hospices civils de Lyon (dans la base de données de médecine nucléaire). Accès sécurisé par mot de passe. <b>Tableau 2</b> excel pseudonymisé (depuis mai 2021, introduction des entretiens pharmaceutiques) : Date de recueil, Date de consultation, Indication, Posologie, pharmacie d'officine, Médecin prescripteur, méthode recueil ordonnance, présence d'une intervention pharmaceutique, classe pharmacologique, médicament impliqué, information au prescripteur, décision du prescripteur, conformité au temps d'arrêt. <b>Tableau 3</b> excel pseudonymisé (patients ayant effectués à la fois un examen au Datscan® et à la [ <sup>123</sup> ]mIBG): date de l'examen par Datscan®, indication du Datscan®, résultat de l'examen par Datscan®, date de l'examen par [ <sup>123</sup> ]mIBG, indication de la [ <sup>123</sup> ]mIBG, résultat de l'examen par [ <sup>123</sup> ]mIBG, présence d'une divergence de résultat, médicament potentiellement impliqué dans cette divergence. ou coller ici la liste des variables complétée sur AGORA ou le CRF (si liste longue; l'annexer en fin de protocole)
<b>Calendrier/ Organisation de l'étude</b>	Historique des données collectées : Du : 01/01/2010 Au : 30/06/2022 Durée de la collecte des données : De : jan 2022 À : juin 2022 Durée du contrôle et analyse stat: 6mois Durée totale de la recherche : 12 mois
<b>Ethique:</b>	Demande d'avis au Comité Scientifique et Ethique des HCL (CSE-HCL)? C>sl OUI (recommandé): complétez leformulaire de demande sur AGORA
<b>Travail destiné à :</b>	C>sl Thèse Médecine/ Pharma <input type="checkbox"/> Mémoire M2, DU <input type="checkbox"/> Publication <input type="checkbox"/> Mémoire DES <input type="checkbox"/> Thèse de Sciences (PhD) <input type="checkbox"/> Autre: ...
<b>Retombées attendues</b>	L'arrêt temporaire des traitements qui interagissent avec le médicament radiopharmaceutique devrait aider à une meilleure prise en charge du patient en évitant des interprétations erronées des images obtenues en scintigraphie. L'analyse a posteriori des divergences Datscan®/[ <sup>123</sup> ]mIBG devrait conforter l'intérêt de la mise en place des entretiens pharmaceutiques en médecine nucléaire et plus généralement en médecine.



	Publication des résultats sous forme de poster, article : ces publications pourront aider d'autres centres à la mise en place d'entretiens pharmaceutiques dans le cadre de scintigraphie à la [ <sup>123</sup> I]mIBG.
<b>Transparence des résultats</b>	La soumission de résumé est prévue dans un délai de 12 mois pour communication écrite (poster) ou orale dans un congrès national ou international. La soumission d'un article est également envisagée.
<b>Bibliographie</b> (5 maximum)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stathaki M <i>et al.</i> Is There Any Clinical Value of Adding 123I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy to 123I-Ioflupane (DaTscan) in the Differential Diagnosis of Parkinsonism? Clin Nucl Med. 2020 Aug;45(8):588-593. PMID: 32404715.</li> <li>2. Bombardieri E <i>et al.</i> 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Dec;37(12):2436-46.</li> <li>3. Stefanelli <i>et al.</i> Pharmacological interference with 123I-metaiodobenzylguanidine: A limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013 May; 17(10):1326-33</li> <li>4.</li> <li>5.</li> </ol>

---

#### Annexe 1 : liste des centres associés hors HCL

Vous pouvez coller le tableur excel déposé dans AGORA (« liste des centre associés »)

Centre n°	Etablissement = Entité juridique	Investigateur centre Titre Prénom Nom	Service	Nombre patients prévisionnel : OBLIGATOIRE (si pas connu, mettre un ordre de grandeur)
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

 	<b>NOTE D'INFORMATION à L'ATTENTION DU PARTICIPANT</b> <b>Participation à une Recherche sur données</b>	DRS v002
---	--	-------------

**Mise en place et évaluation d'Entretiens Pharmaceutiques préalables à la réalisation d'une scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-MIBG**  
**EPM**

**Version 3.0 du 07/02/2023**

**Responsable du traitement réalisé dans le cadre de l'étude :**

Hospices Civils de Lyon  
BP 2251  
3 quai des Célestins,  
69229 LYON cedex 02

**Responsable scientifique de l'étude :**

Dr Sarah CHAÏB  
Radiopharmacie  
Groupement Hospitalier Est  
59 boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex 07  
04 27 85 54 14

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de leur mission de Recherche dans le domaine de la Santé et dans l'intérêt public, les Hospices Civils de Lyon vous proposent de participer à cette étude qui utilise vos données personnelles et vos données de santé.

**Lisez attentivement cette note d'information avant de décider de participer à cette étude.**  
**Posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Si vous le souhaitez, vous pouvez en discuter avec votre famille, vos amis ou votre médecin traitant avant de prendre votre décision.**  
**Après avoir obtenu les réponses satisfaisantes à vos questions et disposé d'un délai suffisant de réflexion, vous pourrez alors décider si vous souhaitez participer à l'étude ou non.**

## **1. Objectif de l'étude et nature des données recueillies**

Si vous recevez ce courrier c'est que vous avez réalisé une scintigraphie à [<sup>123</sup>I]-metaiodobenzylguanidine (mIBG) dans le service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est du Pr Marc Janier entre 2010 et juin 2022.

Cet examen d'imagerie est indiqué dans l'évaluation de phéochromocytomes, de neuroblastomes ou encore dans l'étude de l'innervation cardiaque dans le cadre de bilan d'insuffisance cardiaque ou de troubles neurocognitifs.

Le service de radiopharmacie associé au service de médecine nucléaire réalise une étude observationnelle rétrospective pour évaluer le bénéfice des entretiens pharmaceutiques téléphoniques dans le cadre de la réalisation de scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]mIBG mis en place dans le service depuis 2021.

Ces entretiens permettent notamment de détecter les éventuels médicaments pouvant interagir avec la [<sup>123</sup>I]mIBG en entraînant parfois des difficultés d'interprétation de l'examen scintigraphique.

Si vous avez réalisé l'examen de scintigraphie à la [<sup>123</sup>I]-metaiodobenzylguanidine (mIBG) avant mai 2021, aucun entretien pharmaceutique n'a été réalisé.

Nous souhaitons donc comparer les données d'un groupe pris en charge avant 2021 et d'un autre pris en charge après 2021, et vérifier ainsi la concordance des données d'imagerie et cliniques en fonction de l'arrêt temporaire de certains médicaments.

Dans tous les cas, cette étude ne modifie nullement votre prise en charge. Aucune information ne vous sera directement demandée. Il ne sera pas nécessaire de revenir dans le service hospitalier.

**Les données suivantes seront recueillies :**

Si un entretien pharmaceutique téléphonique a été réalisé (entre mai 2021 et juin 2022), des données concernant l'analyse pharmaceutique et la nature d'une intervention, le cas échéant, seront analysées comme la classe pharmacologique et médicament impliqué, information au prescripteur, décision du prescripteur ou encore la conformité au temps d'arrêt.

Si vous n'avez pas eu d'entretien pharmaceutique téléphonique (entre janvier 2010 et juin 2022) : une simple analyse de la concordance des données médicales d'imagerie et cliniques sera effectuée ainsi que le recueil des médicaments pris à cette période.

**2. Participation volontaire**

---

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude et d'interrompre votre participation à tout moment sans avoir à donner de raison. Cette décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge thérapeutique et la qualité de vos soins ou sur votre relation avec le professionnel de santé qui vous suit.

Si vous décidez d'arrêter votre participation au cours de l'étude, il vous suffit d'en informer le professionnel de santé qui vous suit. Ce dernier vous transmettra toute nouvelle information concernant l'étude qui pourrait modifier votre décision de participer à celle-ci.

**3. Protection des données**

---

Toutes les données de cette étude seront confidentielles et votre identité sera protégée même lors de la publication des résultats. Elles seront couvertes par le secret médical et uniquement utilisées dans l'objectif fixé par l'étude.

Dans le cadre de cette recherche à laquelle les Hospices Civils de Lyon vous proposent de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Le responsable du traitement des données est le gestionnaire de l'étude dont les coordonnées figurent sur la première page de ce document.

Ce traitement des données est conforme au Règlement Général européen sur la Protection des Données 2016/679 (RGPD) et à la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi Informatique et liberté). Les données de l'étude seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats ou, en cas d'absence de publication jusqu'au rapport final de l'étude, puis seront archivées conformément à la réglementation (au minimum pendant 15 ans après la fin de l'étude ou son arrêt anticipé).

Les résultats de l'étude pourront être communiqués à la communauté scientifique dans la presse, lors de séminaires et de congrès, et seront publiés sur un registre public des recherches, en garantissant la confidentialité absolue des données vous concernant, ainsi que votre anonymat.

**4. Accès à mes données personnelles**

---

Aucune donnée permettant de vous identifier directement à savoir votre nom, votre date de naissance en entier ou vos coordonnées ne sera collectée dans la base de données de cette étude.

Les seules personnes autorisées à consulter votre dossier médical sous sa forme nominative (c'est-à-dire directement identifiable) sont :

- le professionnel de santé qui vous suit et l'équipe soignante ;
- le personnel sous la responsabilité du professionnel de santé qui vous suit, chargés de saisir les données liées à l'étude ou assurer le contrôle des données.

Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel.

En acceptant de participer à cette étude, vous acceptez que vos données à caractère personnel soient traitées dans les conditions décrites ci-dessus.

Conformément au Code de la Santé Publique, vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Ces droits s'exercent auprès du professionnel de santé qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.

## 5. Vos droits

---

En application des dispositions de la loi informatique et libertés modifiée, ainsi que du RGPD, vous disposez à tout moment, d'un droit d'accès, de vérification, de correction, de portabilité (le cas échéant), d'effacement, de limitation et d'opposition au traitement et à la transmission des données vous concernant en en faisant la demande auprès du professionnel de santé qui vous suit dans le cadre de l'étude et qui connaît votre identité.

Vous disposez également du droit de définir des directives relatives au sort de vos données personnelles après votre décès, conformément aux dispositions de la loi Informatique et libertés. Ces directives précisent la manière dont vos droits d'accès, de rectification et d'opposition seront exercés après votre décès.

À noter que, le responsable de traitement peut, au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD, refuser la demande d'effacement si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de l'étude. Ainsi, les données recueillies préalablement à votre opposition pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par l'étude.

À l'issue de l'étude, et si vous le souhaitez, vous pourrez être informé(e) par le professionnel de santé qui vous suit des résultats globaux de cette étude selon les dispositions du Code de la Santé Publique.

Par ailleurs, sauf opposition expresse de votre part adressée au professionnel de santé qui vous suit, vos données recueillies dans le cadre de cette étude pourront être transmises ailleurs dans le monde et réutilisées par des partenaires publics ou privés lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. En cas de transfert de données à caractère personnel hors de l'Union Européenne et/ ou vers un pays ne garantissant pas un niveau de protection suffisant par rapport à l'Union Européenne ou à une organisation internationale, le responsable de traitement mettra en place des garanties appropriées pour ce transfert (Clauses Contractuelles Spécifiques).

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des Données (DPO) des HCL par voie électronique :

[dpo@chu-lyon.fr](mailto:dpo@chu-lyon.fr)

Ou par courrier postal:

**Hospices Civils de Lyon**  
**Le délégué à la protection des données**  
**162 avenue Lacassagne**  
**Bâtiment A - 3e étage - Bureau 316**  
**69003 LYON**

Si vous estimez, après avoir contacté le DPO, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation (plainte) à la CNIL: <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>

## 6. Réglementaire

---

Le Comité scientifique et éthique des HCL a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude.

Le traitement de données à caractère personnel effectué pour cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence n°4 » (MR-004) de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle les HCL ont signé un engagement de conformité et respecte le RGPD.

## 7. Contact

---

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez à tout moment contacter le professionnel de santé qui vous suit dans le cadre de l'étude:

**Dr Sarah CHAÏB**

Service de radiopharmacie - centre de médecine nucléaire  
 59 boulevard Pinel

69677 BRON  
GHE-HCL  
04.27.85.54.14  
sarah.chaib@chu-lyon.fr

Merci d'avoir pris le temps de lire ce document et le cas échéant de participer à l'étude.

Cette notice d'information est remise et conservée par le participant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Lexique de l'Autorité de Sûreté Nucléaire. Radionucléide [Internet]. Disponible sur: <https://www.asn.fr/lexique/R/Radionucleide>
2. G. Galy, M. Frayssé F. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. Lavoisier; 2013. 438 p.).11.
3. La radioactivité naturelle en 10 épisodes. Livret de la SFRP, 1998
4. Stanley J Goldsmith. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. Semin Nucl Med. 2020 Jan;50(1):87-97.
5. ARRONAX. Production des radionucléides. Arronax Nantes [Internet]. Disponible sur : <https://www.arronaxnantes.fr/production-des-radionucleides>
6. ILL Neutrons for Society. Des radioisotopes innovants pour la médecine. [Internet]. Disponible sur : <https://www.ill.eu/fr/neutrons-et-societe/neutron-technology/des-radioisotopes-innovants-pour-la-medecine>
7. Zimmermann R. La Médecine nucléaire: la radioactivité au service du diagnostic et de la thérapie. EDP Sciences; 2012. 182 p.
8. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Radioprotection : Radionucléides. [Internet]. Disponible sur : RADIOPROTECTION : RADIONUCLÉIDES (irsn.fr)
9. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. Radioprotection : Radionucléides. [Internet]. Disponible sur : [https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/professionnels\\_sante/documentation/IRSN-fiche\\_Iode123.pdf](https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/professionnels_sante/documentation/IRSN-fiche_Iode123.pdf)
10. SCHEMA DES
11. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
12. Code de la santé publique - Article L5126-1. Code de la santé publique.
13. Code de la santé publique - Article R5126-9. Code de la santé publique.

14. Code de la santé publique - Article R5126-33. Code de la santé publique.
15. Arrêté du 1er décembre 2003 relatif aux qualifications et à la formation des pharmaciens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques dans les établissements de santé et les syndicats interhospitaliers. (31 décembre 2005).
16. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
17. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
18. Les dessous de votre examen. Scintidoc. Médecine nucléaire, Scintigraphie et TEP Scan. Montpellier. [Internet]. Disponible sur : <https://www.scintidoc.fr/les-dessous-de-votre-examen>
19. Autorité de Sûreté Nucléaire. Médecine nucléaire. 2023. [Internet]. Disponible sur : <https://www.asn.fr/espace-professionnels/activites-medicales/medecine-nucleaire>
20. Charlotte Julien. Contrôles de pureté radiochimique des préparations radiopharmaceutiques technétiées. Thèse de Doctorat, Université d'Aix Marseille, 2022.
21. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire. La démarche pour détenir une source radioactive scellée. [Internet]. Disponible sur : La démarche pour détenir une source radioactive scellée | IRSN
22. Code du travail. Titre V – Prévention des risques d'exposition aux rayonnements, Livre IV, Partie IV, Chapitre Ier (Articles R4451-1 à R4451-146). Disponible sur : Titre V : Prévention des risques d'exposition aux rayonnements (Articles R4451-1 à R4453-34) - Légifrance
23. Code de la santé publique - Article L1333-2. Code de la santé publique.
24. Peter Josef Ell. Nuclear medicine. The Fellowship of Postgraduate Medicine. Postgrad Med J. 1992;68:82-105.
25. Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN). Enquête nationale sur l'activité des services de médecine nucléaire en France – données 2024. Paris : SFMN ; 2025. Disponible sur : [https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2025/03/20250323\\_ENQUETE\\_3.0\\_SITE\\_SFMN-.pdf](https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2025/03/20250323_ENQUETE_3.0_SITE_SFMN-.pdf)
26. Alary E, Bardet M, Basset T, Boulmé R, Cadet P, Chapelet G, et al. Validation pharmaceutique : recommandations de la Société française de pharmacie clinique (SFPC). Le Pharmacien Clinicien. 2022;57(2):108-124.

27. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques de préparation — ligne directrice 4 : préparation de médicaments radiopharmaceutiques. ANSM; 2023. Disponible sur : Bonnes Pratiques de Préparation 2023
28. Van Schependom J, D'haeseleer M. Advances in neurodegenerative diseases. *J Clin Med.* 2023; 21;12(5):1709.
29. Rochoy M, Chazard E, Bordet R. Epidemiology of neurocognitive disorders in France. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019;17(1):99-105.
30. Santé Publique France. Maladies neurodégénératives. 2023. [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
31. Parkinson's disease. Causes, biological mechanisms, symptoms, diagnosis and treatment. 2025. [Internet]. Disponible sur : Parkinson's disease | Paris Brain Institute.
32. David M. Wilson III, Mark R. Cookson, Ludo Van Den Bosch, Henrik Zetterberg, David M. Holtzman and Ilse Dewachter. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *CellPress.* 2023;186(4):693-714.
33. Alex C. Vertes, Morris R. Beato , James Sonne, Mahammed Z. Khan Suheb. Syndrome Parkinson-Plus. *StatPearls.* 2023.
34. Narimane ZEGHBIB. Synthèse de nouveaux inducteurs chimiques de la maladie de Parkinson Étude relation structure-activité. Thèse de Doctorat, Université de Paris-Est, 2016.
35. Bethesda MD. Rebuilding the Nervous System with Stem Cells. *Stem Cell Information.* National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services, 2009.
36. L.Defebvre, F.Lejeune. Pathologie extrapyramidale : apport diagnostique de l'imagerie fonctionnelle et morphologique. *Médecine Nucléaire.* 2010;34(8):464-472.
37. Hornykiewicz O. The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease. *Wien Klin Wochenscr.* 1963; 75:309-12.
38. Frank C, Pari G, Rossiter JP. Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Canadian family physician. Médecin de famille canadien.* 2006;52: 862-868.

39. France Parkinson. Les syndromes parkinsoniens. [Internet]. Disponible sur : <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/evolution-maladie/syndromes-parkinsoniens/>
40. Barker and Foltynie. How common is dementia with Lewy bodies ? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003 ; 74: 697-698
41. Koga S, Sekiya H, Kondru N, Dickson DW. Neuropathology and molecular diagnosis of synucleinopathies. Molecular Neurodegeneration. 2021;16 :83.
42. Gayatri Devi. Les tauopathies. Manuel de neurologie clinique. 2023 ;196 :251-265.
43. Lonneke ML de Lau, Monique MB Breteler. Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol.2006;5(6):525- 35.
44. Shrimanker I, Tadi P, Schoo C, Sánchez-Manso JC. Parkinsonism. National Library of Medicine. StatPearls; 2024.
45. Santé Publique France. Maladie de Parkinson : données. 2023. [Internet]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-de-parkinson/la-maladie/#tabs>
46. Sarah Chaïb. Apport de l'imagerie moléculaire et fonctionnelle pour l'exploration et la prise en charge des dyskinésies induites par lévodopa dans la maladie de parkinson. Thèse de Doctorat, Université de Lyon, 2021.
47. Gautier CA, Corti O, Brice A. Mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease.Rev Neurol(Paris) 2014; 170:339-43.
48. Tanner CM. Is the cause of Parkinson's disease environmental or hereditary? Evidence from twin studies. Adv Neurol. 2003; 91: 133-42.
49. Surabhi Mehra, Shruti Sahay, Samir K Maji.  $\alpha$ -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom. 2019 Oct;1867(10):890-908.
50. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging. 2003;24(2):197-211.

51. Shahed, J., Jankovic, J. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb. Clin.Neurol.* 2007;83:329–342.
52. Brisson Sandie. Potentiel thérapeutique de neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches embryonnaires de souris dans un modèle murin de la maladie de Parkinson. Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, 2017.
53. Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., and Lees, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry.* 1992;55:181–184.
54. Melissa J.Armstrong, Michael S.Okun. *Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease.* JAMA. 2020;323(6):548-560.
55. France Alzheimer. *Mieux comprendre la maladie à corps de Lewy.* Paris; 2021.
56. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, et al. The prevalence and incidence of Dementia with Lewy Bodies: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(S1):S83-95.
57. Ferchichi S, Giraud M, Smaghe A. La démence à corps de Lewy. *La Revue de Gériatrie.* 2000;25:493-498.
58. Angela M.Sanford. *Lewy Body Dementia.* Clinics in Geriatric Medicine. 2018;34(4):603-615.
59. Lacomblez L, Mahieux-Laurent F. *Les démences du sujet âgé.* Paris, John Libbey Eurotext, Pathologie Science Formation, 2003 ; 111p.
60. Etienne Dominguez. *La démence à corps de Lewy.* Thèse de doctorat, Université de Picardie, 2018.
61. Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, Sourgen C. Prevalence of multiple system atrophy. *Lancet.* 2000;355(9202):495-6.
62. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):79-100.
63. A.Foubert-Samier, F.Tison, W.G.Meissner. *L'atrophie multisystématisée.* Pratique Neurologique-FMC. 2015;6(2):115-123.

64. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9):670-6.
65. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(5):584-9.
66. Lyons S, Trépel D, Lynch T, Walsh R, O'Dowd S. The prevalence and incidence of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2023;270(9):4451-65.
67. Nobili Olivia. Approche orthophonique de la paralysie supranucléaire progressive : rapport de cas. Mémoire de certificat de Capacité d'Orthophoniste. Université Clermont-Auvergne, 2021.
68. Hector A. Gonzalez-Usigli. Paralysie supranucléaire progressive (PSP). *Le Manuel MSD*. 2022.
69. Nikolaos Giagkou, Günter U Höglinger, Maria Stamelou. Progressive supranuclear palsy. *Int Rev Neurobiol* 2019 ;149:49-86.
70. Williams, D.R., Lees, A.J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol.* 2009; 8:270–279.
71. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864 .
72. Johannes Levin, Alexander Kurz, Thomas Arzberger, Armin Giese, Günter U Höglinger. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Deutsches Arzteblatt International.* 2016; 113(5): 61–69.
73. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
74. Brooks DJ. Diagnostic imaging in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:71-3.
75. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2012;27(14):1754-62.

76. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011;221(2):564-73.
77. C.R. Overk, E.J. Mufson. Dopamine Transporter: Aging and Parkinson's Disease. *Encyclopedia of Movement Disorders.* 2010;330-332.
78. Farwa Ali, Hugo Botha. DATScan in Mild Cognitive Impairment. *American Academy of Neurology.* 2023;101(12):505-506.
79. Haute Autorité de Santé. DaTSCAN 74 MBq/ml, solution injectable. 2007. [Internet]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4058\\_datscan\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4058_datscan_.pdf)
80. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen NI, Booij J, Henderson TA, Herholz K, et al. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with <sup>123</sup>I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med.* 2012;53(1):154-63.
81. Brisson Sandie. Potentiel thérapeutique de neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches embryonnaires de souris dans un modèle murin de la maladie de Parkinson. Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, 2017.
82. Arnold F. Jacobson, Mark I. Travin. Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: Comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol.* 2015 Oct;22(5):980-93.
83. Pierre Allain. Agoniste alpha-2 adrénergiques et imidazoles. *Pharmacorama.* [Internet]. Disponible sur : <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/agonistes-alpha-2-adrenergiques-imidazoles/#:~:text=La%20guanéthidine%20est%20un%20médicament%20qui%20ne%20traverse,est%20parfois%20désigné%20sous%20le%20terme%20de%20sympathoplégique.>
84. Tobes MC, Jaques S, Wieland DM, Sisson JC. Effect of Uptake-One Inhibitors on the Uptake of Norepinephrine and Metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med.* 1985;26(8):897-907.
85. N.Valli. Évaluation de l'innervation sympathique cardiaque par la scintigraphie myocardique à la <sup>123</sup>I-métaiodobenzylguanidine <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in heart disease. *Médecine Nucléaire.* 2010;34(3):184-190.

86. Shu Z., Zhu X. The widely used SPECT and PET tracers for cardiac sympathetic nervous system. *Nuclear Medicine and Biomedical Imaging*. 2017;Volume 2(3) :2-7.
87. Pellegrino T., Petretta M., De Luca S., Paolillo S., Boemio A., Carotenuto R., Petretta di Nuzzo C., Perrone-Filardi P., Cuocolo A. Reproductibilité des résultats d'un protocole d'imagerie cardiaque 123I-métaiodobenzylguanidine à faible dose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40:1549-1557.
88. Solanki K, Bomanji J, Moyes J, Mather S, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun*. 1992;13:513-21.
89. Agostini D, Manrique A, Hugentobler A, Sabatier R, Belin A, Costo S, et al. Scintigraphie cardiaque à la 123I-métaiodobenzylguanidine et cardiomyopathies : « le retour »: (Insuffisance cardiaque et scintigraphie à la 123I-MIBG). *Médecine Nucl*.2007;31(9):464-72.
90. Vittoria Rufini, Maria Lucia Calcagni, Richard P Baum. Imaging of neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2006 ;36(3) :228-247.
91. Matthieu Breton. Neuroblastome : intérêt et valeur pronostique de la scintigraphie 123I-MIBG post-opératoire. Thèse de doctorat, Université de Paris Descartes, 2016.
92. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, Cocciolillo F, Di Giuda D, Fagioli G, et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. 2012;22(1):43-55.
93. S. Prange, S. Thobois. Utilisation de l'imagerie cérébrale dans notre pratique face à un syndrome parkinsonien. *Pratique Neurologique-FMC*. 2020;11(2):135-141.
94. Novellino F, Arabia G, Bagnato A, Cascini GL, Salsone M, Nicoletti G, et coll. Combined use of DAT-SPECT and cardiac MIBG scintigraphy in mixed tremors. *Mov Disord*. 2009;24:2242-2248.
95. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:494-500.

96. Villena-Salinas J, Ortega-Lozano SJ, Amrani-Raissouni T, Agüera-Morales E, Caballero-Villarraso J. Comparative Study between the Diagnostic Effectiveness of Brain SPECT with [<sup>123</sup>I]Ioflupane and [<sup>123</sup>I]MIBG Scintigraphy in Multiple System Atrophy. *Biomedicines*. 2024;12(1):102.
97. Ampe E, Spinewine A, Wilmottel L, HECQ J. D, Tulkens PM. La pharmacie clinique : un développement récent de l'activité des pharmaciens pour une prise en charge optimisée des patients du point de vue médicamenteux. *Louvain Méd*. 2006;125(8):275-90.
98. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur. (JORF n°0292 du 16 décembre 2016).
99. Mouchoux C, et al. Lexique de la pharmacie clinique 2025. Mise à jour des lexiques 2018 & 2021. *Le Pharmacien Clinicien* (2025).
100. Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Standards pour la pratique de la pharmacie clinique. Paris: SFPC; 2021.
101. Buck A. Rhodes, William B. Hladik III, and Jeffrey P. Norenberg. *Clinical Radiopharmacy: Principles and Practices*. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1996;26(2): 77-84.
102. Nail V, Chapot A, Nachar O, et al. Medication reconciliation enhances the accuracy of gastric emptying scintigraphy. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2024;9(1):68.
103. Sampson CB. Drugs and chemicals which affect the purity, biodistribution and pharmacokinetics of radiopharmaceuticals. *J. Biopharm Sci*. 1990; 1(4):381-400.
104. Lynch KL. Drug Interactions: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Chem*. 2022;68(1):143–55.
105. Hesslewood S, Leung, E. Drug interaction with radiopharmaceuticals. *Eur. Jour. Nucl. Med*. 1998; 21 (4): 348-356.
106. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: A review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med*. 1994;21:545-59.

107. Solanki K, Bomanji J, Moyes J, Mather S, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun.* 1992;13:513-21.
108. Bombardieri E et al. <sup>131</sup>I/<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Dec;37(12):2436-46.
109. Stefanelli A, Treglia G, Bruno I, Rufini V, Giordano A. Pharmacological interference with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine: a limitation to developing cardiac innervation imaging in clinical practice? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1326-1333.
110. ARS Pays de la Loire. Guide de remplissage 2025 — données 2024 : Le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins (CAQES). Pays de la Loire ; avril 2025.
111. Asahi T, Kashiwazaki D, Yoneyama T, Noguchi K, Kuroda S. DaTscan and MIBG scintigraphy for indication of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2016;56:125-31.
112. Haute Autorité de Santé (HAS). Harmonisation du bilan médicamenteux – Référentiel. Saint-Denis la Plaine (FRA) : Haute Autorité de Santé; 31 juil. 2025.
113. Rhodes BA, Hladik WB, Norenberg JP. Clinical radiopharmacy: principles and practices. *Semin Nucl Med.* 1996;26(2):77-84.
114. Watanabe H, et al. Cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in neurodegenerative parkinsonism – possible effects of concomitant medications. *Frontiers in Neurology.* 2019.
115. Neher E, Sakaba T. Calcium control of neurotransmitter release. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(7): 9-16.
116. Piccini P, et al. Dopamine transporter imaging, current status of a potential biomarker: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11234.
117. Bocalini C, Nicastro N, Perani D, Garibotto V. Distinctive clinical and imaging trajectories in SWEDD and Parkinson's disease patients. *Neuroimage Clin.* 2024;42:103592.

118. Chahid Y, Sheikh ZH, Mitropoulos M, Booi J. A systematic review of the potential effects of medications and drugs of abuse on dopamine transporter imaging using [123I]I-FP-CIT SPECT in routine practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:1974-1987.
119. Lancaster JW, Grgurich PE. Impact of student pharmacists on the medication reconciliation process in high-risk hospitalized general medicine patients. *Am J Pharm Educ*. 2014;78(2):34.
120. Chaib S, Daru E, Triplet A, Gacon R, Ravier L, Lachachi C, Hoegy D, Bolot C, Levigoureux E, Breant V. Intérêt de la radiopharmacie clinique dans un service de médecine nucléaire. *Médecine Nucléaire*. 2025;49(1):10.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

**MEGUENNANI Maymouna**

**MISE EN PLACE ET EVALUATION D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES  
PREALABLE A LA REALISATION D'UNE SCINTIGRAPHIE A LA [<sup>123</sup>I]-MIBG**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2026, 131 p.

**RESUME**

Les syndromes parkinsoniens dégénératifs constituent un groupe de pathologies dont les manifestations cliniques peuvent être proches, rendant le diagnostic différentiel parfois complexe. Dans ce cadre, le recours à l'imagerie fonctionnelle notamment la scintigraphie cérébrale à l'Iode

<sup>123</sup>Ioflupane ([<sup>123</sup>I]Ioflupane) et myocardique à l'Iode <sup>123</sup> méta-IodoBenzylGuanidine ([<sup>123</sup>I]mIBG), peuvent s'avérer particulièrement utiles. Toutefois, certains traitements médicamenteux et/ou aliments peuvent interférer avec la fixation de ces médicaments radiopharmaceutiques entraînant un risque d'erreurs d'interprétation et de divergences diagnostiques. Pour répondre à cet enjeu, des entretiens pharmaceutiques, préalables à la réalisation de cette scintigraphie myocardique à l' [<sup>123</sup>I]mIBG ont été instaurés au sein du service de médecine nucléaire du Groupement Hospitalier Est afin d'identifier et interrompre les médicaments impliqués, avant la réalisation de l'examen. Dans un premier temps, une analyse rétrospective a été réalisée et a soulevé 24 % de divergences diagnostiques avant ces entretiens, contre aucune après leur mise en place. Puis, une analyse prospective a confirmé l'importance des entretiens pharmaceutiques : des interventions pharmaceutiques ont été nécessaires pour 45 % des patients, toutes ont été acceptées par les prescripteurs. Ces résultats suggèrent une amélioration de la fiabilité diagnostique et de la coordination des soins. Des études prospectives et multicentriques seraient utiles pour confirmer ces données. Enfin, ce travail souligne le rôle essentiel de la radiopharmacie clinique dans l'optimisation et la sécurisation des scintigraphies à la [<sup>123</sup>I]mIBG, et plus largement des examens de médecine nucléaire.

**MOTS CLES**

Radiopharmacie clinique Entretiens pharmaceutiques Scintigraphie [<sup>123</sup>I]mIBG Syndromes parkinsoniens

**JURY**

Pr. ZIMMER Luc (PU-PH) Dr. CHAIB Sarah (AHU)

Dr. LEVIGOUREUX Elise (MCU-PH)

Dr. FLAUS Anthime (MCU-PH)

**DATE DE SOUTENANCE**

20 Janvier 2026

**CONTACT**

Mail du directeur de thèse : sarah.chaib@chu-lyon.fr