

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE
« Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 88

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Evan TERRIER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 OCTOBRE 2023

***Pharmacie clinique appliquée à la radiopharmacie :
entre pertinence, faisabilité, impacts cliniques et
répercussions organisationnelles***

JURY

Président : **Monsieur Nicolas ARLICOT** - Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Tours

Membres : **Madame Anne-Claire DUPONT** - Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Madame Laura FOUCAULT - FRUCHARD - Pharmacien, Maître de Conférences Universitaire, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Tours

Monsieur Mickaël BOURGEOIS - Pharmacien, Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Nantes

Monsieur Henri PASQUESOONE - Médecin, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU de Tours

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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.

Date : 25 Octobre 2023

L'étudiant TERRIER Evan

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas ARLICOT, pour l'honneur que tu me fais en présidant ce jury de thèse et en jugeant ce travail. Je tiens à témoigner ma profonde gratitude et te remercier pour tes conseils avisés tout au long de mon parcours.

A Madame le Docteur Anne-Claire DUPONT, pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci de m'avoir impliqué dans ce sujet à la fois novateur et stimulant où tu as su me guider à chaque étape de ce projet tout en m'empêchant de m'éparpiller. Je souhaite te remercier pour ta grande disponibilité, ta bienveillance, pour tout.

A Madame le Maître de Conférences Universitaire Laura FOUCAULT-FRUCHARD, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse tout en apportant ton expertise en pharmacie clinique, je te remercie sincèrement.

A Monsieur le Maître de Conférences Universitaire Mickaël BOURGEOIS, pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres du jury. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Henri PASQUESOONE, j'espère que tu auras plaisir à parcourir cette thèse, tout comme je suis heureux de ta présence dans ce jury. Reçois toute ma reconnaissance.

A mes parents, Marlène, Ezéchiél, pour leur amour inconditionnel, pour m'avoir constamment poussé au-delà de mes limites, pour avoir fait de moi l'homme que je suis devenu, je ne peux que dire merci, même si ça ne se sera jamais suffisant. Je vous aime !

A mes frères, Eliakim, Elian, Elijah et à ma sœur, Mélinda, vous êtes chiant mais je vous aime !
Sachez que je serai toujours là pour vous quoiqu'il arrive dans la vie... j'irai même jusqu'à apprendre à décrocher le téléphone de temps en temps !

A Isabelle, toi qui partages ma vie depuis maintenant plus de 5 ans, toi qui me supportes depuis autant de temps. Je te remercie pour tout, pour ta patience, ton soutien sans faille, ton amour indéfectible... J'ai vraiment hâte de découvrir, ensemble, ce que l'avenir nous réserve.

A Sloane, toi qui es un ami hors pair, toi qui m'as donné goût aux sciences, je ne peux que te remercier pour tout ce que tu m'as apporté. Je te souhaite la meilleure des vies avec Mélodie et tes loulous !

A Justine, je ne comprends toujours pas comment tu as pu me supporter toutes ces années en TP ! En tout cas, je ne peux que te remercier pour tout le soutien et la joie de vivre que tu m'as apporté. Bonne chance dans ta nouvelle aventure professionnelle et familiale à Angers.

A Mario, Anthony et Roxane, pour votre soutien lors de la rédaction de ma thèse, pour votre expertise de futurs radiopharmaciens, pas pour le Monopoly en tout cas, mais parce que Saclay des liens, merci !

A toute l'équipe de radiopharmacie de Tours (Serge, Fanfan et Sylvain) et d'Orléans, à toute l'équipe de la PUI de Trousseau, Bretonneau et Clocheville, à toute l'équipe de la PUI de Bourges, à tous mes co-internes, externes et chefs avec qui j'ai pu échanger tout au long de mon cursus et qui m'ont guidé et aidé à progresser au cours de mon internat, je vous remercie.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des figures	10
Liste des tableaux	10
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Partie I : Notions générales	15
1. <i>L'activité de radiopharmacie</i>	15
1.1. Préambule : Médecine nucléaire	15
1.1.1. Définitions	15
1.1.2. Examens de diagnostics en médecine nucléaire : applications	16
1.1.2.1. Tomographie par émission mono-photonique	17
1.1.2.2. Tomographie par émission de positons	19
1.1.3. Radiothérapie: explication et applications	22
1.2. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques	24
1.2.1. Définitions	24
1.2.1.1. Médicaments radiopharmaceutiques	24
1.2.1.2. Radiopharmacie	26
1.2.2. Contextes réglementaires	26
1.2.2.1. Autorisations	26
1.2.2.2. Radioprotection	27
1.2.2.3. Gestion et préparation de médicaments radiopharmaceutiques	28
1.2.2.3.1. Locaux et équipements	28
1.2.2.3.2. Personnels	29
1.2.2.3.3. Circuit du médicament radiopharmaceutique	30
1.2.2.3.3.1. Prescription médicale	30
1.2.2.3.3.2. Commande et stockage	31
1.2.2.3.3.3. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques	31
1.2.2.3.3.4. Validation pharmaceutique et administration	32
1.2.2.3.3.5. Gestion des déchets radioactifs	32
1.2.2.4. Gestion et prise en charge médicamenteuses	33
2. <i>Pharmacie Clinique</i>	35
2.1. Histoire et définition	35
2.1.1. Pharmacie clinique	35
2.1.2. Soins pharmaceutiques	36
2.2. Contexte législatif	36
2.3. Intérêts et activités de la pharmacie clinique	37
Partie II : Recueil des recommandations de pharmacie clinique en radiopharmacie	41
1. <i>Contexte</i>	41
2. <i>Choix et méthodologie</i>	42
3. <i>Résultats</i>	45
3.1. [18F]-Fluorodésoxyglucose	45
3.1.1. Généralités	45
3.1.2. Recommandations générales	46

3.1.3.	Hyperglycémie	48
3.1.3.1.	Contexte.....	48
3.1.3.2.	Recommandations	49
3.1.4.	Interactions médicamenteuses	52
3.2.	Scintigraphie myocardique	54
3.2.1.	Généralités	54
3.2.1.1.	Epreuve d'effort.....	54
3.2.1.2.	Epreuves de vasodilatation pharmacologique.....	55
3.2.2.	MRP utilisés en scintigraphie myocardique.....	56
3.2.2.1.	[^{99m} Tc]-Tétrofosmine.....	57
3.2.2.1.1.	Recommandations spécifiques	57
3.2.2.2.	Chlorure de thallium-[²⁰¹ Tl]	58
3.2.2.2.1.	Recommandations spécifiques	59
3.2.2.3.	[^{99m} Tc]-Albumine humaine plasmatique	59
3.2.2.4.	[^{99m} Tc]-Sestamibi.....	60
3.2.2.4.1.	Recommandations spécifiques	61
3.2.2.5.	[¹²³ I]-Iobenguane.....	61
3.2.2.5.1.	Recommandations spécifiques	62
3.2.3.	Recommandations par les sociétés savantes	64
3.2.4.	Interactions médicamenteuses	66
3.3.	Le couple théranostique Gallium-68 / Lutécium-177 dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines	69
3.3.1.	Généralités	69
3.3.1.1.	Tumeurs neuroendocrines	69
3.3.1.2.	Radio-théranostic.....	70
3.3.2.	[⁶⁸ Ga]-Edotrétotide.....	71
3.3.2.1.	Généralités.....	71
3.3.2.2.	Recommandations	72
3.3.3.	[¹⁷⁷ Lu]-Oxodotrétotide	75
3.3.3.1.	Généralités.....	75
3.3.3.2.	Recommandations	75
3.3.4.	Interactions médicamenteuses.....	79
3.4.	Utilisation de l'iode radioactif dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes ...	80
3.4.1.	Généralités	80
3.4.2.	[¹²³ I]-Iodure de sodium.....	81
3.4.2.1.	Généralités.....	81
3.4.2.2.	Recommandations	81
3.4.3.	[¹³¹ I]-Iodure de sodium.....	84
3.4.3.1.	Généralités.....	84
3.4.3.2.	Recommandations	85

Partie III : Etat des lieux de l'activité de pharmacie clinique en radiopharmacie au sein des centres HUGO

1.	Introduction	90
2.	Matériel et Méthode	90
3.	Résultats.....	91
3.1.	Analyses réglementaires	91
3.2.	Analyses radiopharmaceutiques.....	94
3.2.1.	Généralités	94
3.2.2.	MRP utilisés en diagnostic	97
3.2.2.1.	Examens TEP	97
3.2.2.1.1.	[¹⁸ F]-FDG.....	97
3.2.2.2.	Examens TEMP	101
3.2.2.2.1.	Scintigraphie myocardique.....	101
3.2.2.2.2.	Amylose cardiaque.....	101

3.2.3. MRP utilisés dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines	102
3.2.4. MRP utilisés dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes	103
4. Autre	104
Discussion.....	107
Bibliographie.....	112
Annexe 1 : Questionnaire sur la pharmacie clinique en radiopharmacie	119

Liste des figures

Figure 1 - Principe de l'imagerie TEMP (2)	18
Figure 2 - Principe de l'imagerie TEP (2).....	21
Figure 3 - Processus de pharmacie clinique (32)	39
Figure 4 - Répartition de l'activité de radiopharmacie au CHU de Tours en 2022.....	43
Figure 5 - Répartition de l'activité TEP au CHU de Tours en 2022	44
Figure 6 - Répartition de l'activité TEMP au CHU de Tours en 2022.....	44
Figure 7 - Eléments vérifiés lors de l'analyse réglementaire de l'ordonnance	92
Figure 8 - Informatisation des prescriptions médicales.....	92
Figure 9 - Nombre journalier de dispensation de MRP.....	93
Figure 10 - Temps journalier d'analyse des ordonnances pour l'ensemble des patients.....	93
Figure 11 - Type de diffusion de l'intervention pharmaceutique.....	94
Figure 12 - Analyse radiopharmaceutique des ordonnances de MRP utilisés en diagnostic, thérapie et marquages cellulaires	95
Figure 13 - Qui analyse l'ordonnance de MRP ?	96
Figure 14 - A quel moment l'analyse de l'ordonnance est réalisée ?	97
Figure 15 - Vérification d'un délai entre chimiothérapie IV et examen TEP au [18F]-FDG ...	98
Figure 16 - Limite glycémique avant un examen TEP au [18F]-FDG.....	99
Figure 17 - Maintien de la prise d'antidiabétique oraux avant un examen TEP au [18F]-FDG99	
Figure 18 - Maintien de l'insulinothérapie avant un examen TEP au [18F]-FDG	100
Figure 19 - Médicaments suspendus avant un examen de scintigraphie myocardique.....	101
Figure 20 - Vérification de l'absence de prise de fer IV avant l'injection de [99mTc]-HMDP dans l'amylose cardiaque	102
Figure 21 - Vérification d'un délai entre analogues de la somatostatine et MRP indiqués dans les TNE.....	103
Figure 22 - Médicaments suspendus avant un examen nécessitant de l'iode isotopique	104
Figure 23 - Est-il envisagé de développer la radiopharmacie clinique dans le futur ?	105
Figure 24 - Limites actuelles au développement de la radiopharmacie clinique	105

Liste des tableaux

Tableau I - Exemple de radionucléides utilisés en TEMP.....	17
Tableau II - Exemple de radionucléides utilisés en TEP	20
Tableau III - Exemple de radionucléides utilisés en radiothérapie	23
Tableau IV - Les différents niveaux d'analyses pharmaceutiques selon la SFPC (31)	40
Tableau V - Interactions médicamenteuses du [18F]-FDG	53
Tableau VI - Interactions médicamenteuses relatives à la scintigraphie myocardique	68
Tableau VII - Interactions médicamenteuses du [68Ga]-Edotrétotide et du [177Lu]-Oxodotrétotide	79
Tableau VIII - Interactions médicamenteuses du [123I]-Iodure de sodium.....	83
Tableau IX - Interactions médicamenteuses du [131I]-Iodure de sodium	89

Liste des abréviations

123I	Iode-123
131I	Iode-131
177Lu	Lutécium-177
18F	Fluor-18
201Tl	Thallium-201
68Ga	Gallium-68
99Mo	Molybdène-99
99mTc	Technétium-99 métastable
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ARS	Agence régionale de santé
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ASNC	American society of nuclear cardiology
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPH	Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
CHU	Centre hospitalier universitaire
CSP	Code de santé publique
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
EANM	European association of nuclear medicine
ECG	Electrocardiogramme
ESUR	Société européenne de radiologie urogénitale
FDG	Fluorodésoxyglucose
FIP	Fédération internationale pharmaceutique
HMDP	Hydrométhyl-diphosphonate
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HUGO	Hôpitaux universitaires du grand-ouest
IDE	Infirmier diplômé d'état

IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
IV	Intraveineux
keV	Kiloélectronvolt
MBq	Mégabecquerel
MERM	Manipulateur en électroradiologie médicale
mIBG	Meta-iodobenzylguanidine
MRP	Médicament radiopharmaceutique
NFS	Numération de formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
PET	Positron emission tomography
PSMA	Antigène membranaire spécifique de la prostate
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIS	Radiothérapie interne sélective
RIV	Radiothérapie interne vectorisée
SFMN	Société française de médecine nucléaire
SFPC	Société française de pharmacie clinique
SNMMI	Society of nuclear medicine and molecular imaging
SPECT	Single photon emission computed tomography
SSTR	récepteur à la somatostatine
TEMP	Tomographie par émission mono-photonique
TEP	Tomographie par émission de positons
TNE	Tumeur neuroendocrine
TNE-GEP	Tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique
TSH	Hormone thyroïdienne
ZAC	Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

L'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé est un texte réglementaire français qui vise à améliorer la qualité des soins et à minimiser les risques liés à la prise de médicaments dans les établissements de santé en France. Les établissements de santé doivent se conformer à ces dispositions pour assurer une gestion médicamenteuse appropriée et sécurisée (1). Cet arrêté précise que la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge dans un établissement de santé et vise à prévenir et traiter les événements indésirables, les infections associées aux soins et les iatrogénies liés aux différentes activités de ces établissements.

L'activité de médecine nucléaire constitue une discipline médicale spécifique au sein de l'hôpital, souvent confondue avec l'activité de radiologie conventionnelle. Cette activité pluridisciplinaire et rigoureuse nécessite une organisation chronométrée et présente plusieurs contraintes. En effet, les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) dont l'administration est nécessaire pour les examens d'imagerie médicale tels que la scintigraphie, la tomographie par émission de positons (TEP), et d'autres techniques utilisant la radioactivité à des fins diagnostiques et thérapeutiques, sont produits dans les unités de radiopharmacie au sein du service de médecine nucléaire. Les MRP ont la particularité d'avoir une courte période d'utilisation du fait de leur période radioactive et d'être préparés extemporanément ou commandés pour un patient donné.

La radiopharmacie est une branche spécialisée de la pharmacie et de la médecine nucléaire qui se concentre donc sur la préparation, le contrôle qualité et la dispensation des MRP. En France, la radiopharmacie est soumise à une double réglementation impliquant à la fois l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) visant à garantir à la fois la sécurité des patients en ce qui concerne l'utilisation des MRP et la protection contre les risques liés à la radioactivité.

Cette complexité dans la gestion des MRP et des procédures, ainsi que la nécessité de respecter les contraintes liées à la radioprotection, ont fait de la radiopharmacie, de façon historique, une discipline pharmaceutique principalement axée sur le versant pharmacotechnique.

Le radiopharmacien est le professionnel de santé réglementairement responsable de la gestion et de la sécurisation du circuit du MRP et doit s'assurer également de son bon usage. En effet, parmi ses missions sont inclut également toutes les activités relatives à l'acte de dispensation du MRP, associant à sa délivrance, une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale avec notamment la vérification de l'absence d'interactions médicamenteuses.

A partir des différents référentiels disponibles (résumé des caractéristiques des produits et recommandations des sociétés savantes) et dans le but de maîtriser ces risques, le premier objectif de ce travail a été de recueillir, de décrire et de synthétiser les différentes interactions médicamenteuses potentielles ou avérées avec les MRP majoritairement utilisés dans le service médecine nucléaire du CHU de Tours. Quatre axes d'explorations ont ainsi été retenus :

- la scintigraphie myocardique
- l'imagerie au [18F]-Fluorodésoxyglucose chez des patients présentant une hyperglycémie
- le couple théranostique ([68Ga]-Edotrétotide / [177Lu]-Oxodotrétotide) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines
- et enfin l'utilisation d'iode radioactif dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.

Dans un second temps, un recensement des pratiques de pharmacie clinique appliquées à la radiopharmacie au sein des hôpitaux universitaires du grand-ouest (HUGO) a été réalisé sous forme de questionnaire informatique. Il a permis d'effectuer un état des lieux des actions entreprises dans chacun des centres concernant la façon dont sont analysées les ordonnances médicales et plus particulièrement celles contenant les MRP préalablement cités. Il a également permis de faire un bilan initial concernant les limites du développement de cette activité de radiopharmacie clinique au sein des centres HUGO.

Partie I : Notions générales

1. L'activité de radiopharmacie

1.1. Préambule : Médecine nucléaire

1.1.1. Définitions

En milieu naturel sur Terre, la plupart des noyaux atomiques sont considérés comme stables, ce qui signifie qu'ils restent indéfiniment identiques à eux-mêmes. D'autres noyaux sont dits instables en raison d'un excès de protons, de neutrons ou bien des deux. Afin d'atteindre un état stable, ces atomes radioactifs, appelés radionucléides, subissent spontanément une transformation (« désintégration radioactive »). Enfin, certains noyaux avec un surplus d'énergie sont dits excités. Le phénomène physique qui permet à ces noyaux instables ou excités de libérer de l'énergie sous forme d'un ou de plusieurs rayonnements (γ ou X) ou de particules (positons, électrons, alpha, neutrons), est connu sous le nom de radioactivité.

La médecine nucléaire est une spécialité médicale qui repose sur l'utilisation de substances radioactives à des fins de diagnostic ou de thérapie. C'est un service d'imagerie permettant la réalisation d'explorations fonctionnelles (Tomographie par émission de positons (TEP) ou la Tomographie par émission mono-photonique (TEMP)) d'un processus biologique d'un tissu ou d'un organe d'un patient.

On définit la scintigraphie (comprenant la TEP et la TEMP) comme étant une technique d'imagerie par émission, c'est-à-dire l'utilisation d'une source de rayonnements ionisants interne au patient, par opposition aux techniques par transmission en radiologie ou en scannographie où la source de rayonnements ionisants est scellée et externe au patient. Ainsi, le principe de la scintigraphie est d'injecter un radionucléide (plus ou moins combiné à des molécules spécifiques ou vecteur) qui se fixeront spécifiquement dans la région d'intérêt du corps du patient.

Dans un service de médecine nucléaire, différents types de rayonnements ionisants sont utilisés. On distinguera les rayonnements électromagnétiques (émetteurs gamma) et particulaires (émetteurs bêta et alpha) :

- Rayonnements gamma (γ) : un rayonnement gamma (ou photon γ) est un rayonnement électromagnétique émis lors de la désexcitation d'un atome excité. Les photons γ sont très pénétrants, c'est-à-dire qu'ils traversent facilement les tissus du corps humain et peuvent donc être détectés à l'extérieur du corps par des équipements adaptés. Ainsi, ils sont utilisés dans des techniques d'imagerie médicale telles que la scintigraphie, afin de visualiser la distribution des radionucléides dans le corps.
- Rayonnements bêta plus (β^+) : lors de la désintégration radioactive de certains radionucléides, il y a transformation d'un proton surnuméraire en neutron avec émission d'un positon et d'un neutrino. Les positons ainsi émis vont traverser la matière jusqu'à rencontrer un électron du milieu pour s'annihiler mutuellement et émettre deux photons γ de haute énergie (511 keV) dans des directions opposées (180°) qui seront captés par des caméras TEP.
- Rayonnement bêta moins (β^-) : lors de la désintégration radioactive de certains radionucléides, il y a transformation d'un neutron en un proton avec émission d'un électron et d'un antineutrino. Ionisants et possédant un parcours moyen très faible dans les tissus (de l'ordre du millimètre dans l'eau), les électrons émis par désintégration β^- sont utilisés principalement en radiothérapie pour détruire des tissus ciblés.
- Rayonnements alpha (α) : Lors de la désintégration radioactive de radionucléides possédant un excès de nucléons, le retour à la stabilité nucléaire passe par l'émission spontanée de particules α afin de diminuer leurs masses. Ces particules sont des noyaux d'hélium composés de deux protons et de deux neutrons. Très ionisantes et peu pénétrantes, les particules α ont un parcours trop faible dans les tissus (de l'ordre de la centaine de micromètre dans l'eau), elles ne sont pas adaptées à la détection externe et donc ne sont pas utilisées directement en médecine nucléaire pour l'imagerie, mais sont utilisés en radiothérapie interne vectorisée pour cibler spécifiquement des cellules cancéreuses pour exemple.

1.1.2. Examens de diagnostics en médecine nucléaire : applications

Mission historique de la médecine nucléaire, l'imagerie métabolique permet le diagnostic initial et l'évaluation de nombreuses maladies notamment en cancérologie, cardiologie, neurologie, infectiologie et bien d'autres. Les techniques d'imagerie nucléaire fournissent des informations fonctionnelles et métaboliques qui complètent souvent les

informations anatomiques fournies par d'autres modalités d'imagerie (2), telles que la scannographie, la radiographie ou encore l'IRM.(3)

Dans les prochains paragraphes, ces différentes techniques seront détaillées.

1.1.2.1. Tomographie par émission mono-photonique

La Tomographie par émission mono photonique (TEMP) ou SPECT en anglais (Single-Photon Emission Computed Tomography) permet d'obtenir des images tridimensionnelles de la distribution des radio-isotopes émettant des photons γ dans l'organe ou la partie du corps analysée, à partir de la superposition de coupes bidimensionnelles.

Le processus de TEMP comprend plusieurs étapes (Figure 1) :

- Administration d'un radiotracer : Le radio-isotope approprié est administré au patient, généralement par voie intraveineuse. Le choix du radio-isotope dépend de la zone du corps à imager, du type d'information recherchée, de la période radioactive, de l'énergie et de l'intensité du rayonnement du photon γ émis. (Tableau I) (4)

<i>Radionucléide</i>	<i>Période radioactive</i>	<i>Energie gamma (keV) et intensité</i>
Gallium 67	3,26 jours	93,3 (38,1%), 184,5 (21%) et 300,2 (16,6%)
Technétium 99m	6 heures	140,5 (89,6%)
Indium 111	2,8 jours	171,3 (90%) et 245,3 (94%)
Iode 123	13,3 heures	159 (83,2%)
Iode 131	8 jours	364,5 (81,2%)
Thallium 201	3,04 jours	167,4 (10%) et 135,3 (2,6%)

Tableau I - Exemple de radionucléides utilisés en TEMP

- Détecteurs gamma : Des caméras sensibles aux rayonnements γ , appelées gamma-caméras sont équipées de scintillateurs (ce sont des cristaux scintillants comme l'iodure de sodium activé par le thallium (NaI(Tl)) ou l'iodure de césium activé par le thallium (CsI(Tl))) qui vont convertir l'énergie déposée par le rayonnement γ (qui sera

filtré au préalable par des collimateurs) en photons de lumière visible qui seront détectés et amplifiés par des photomultiplicateurs.

- Acquisition des données : Lorsque les photons atteignent les photomultiplicateurs, ils libèrent des électrons qui sont amplifiés et convertis en signaux électriques proportionnels à l'intensité détectée. Ces signaux électriques sont ensuite numérisés et stockés dans des ordinateurs dédiés.
- Reconstruction des images : À partir des données enregistrées, des algorithmes informatiques spécialisés reconstruisent des images tridimensionnelles de la distribution des radio-isotopes dans le corps. Ces images fournissent des informations sur la concentration et la localisation spatiale des radio-isotopes ciblés.

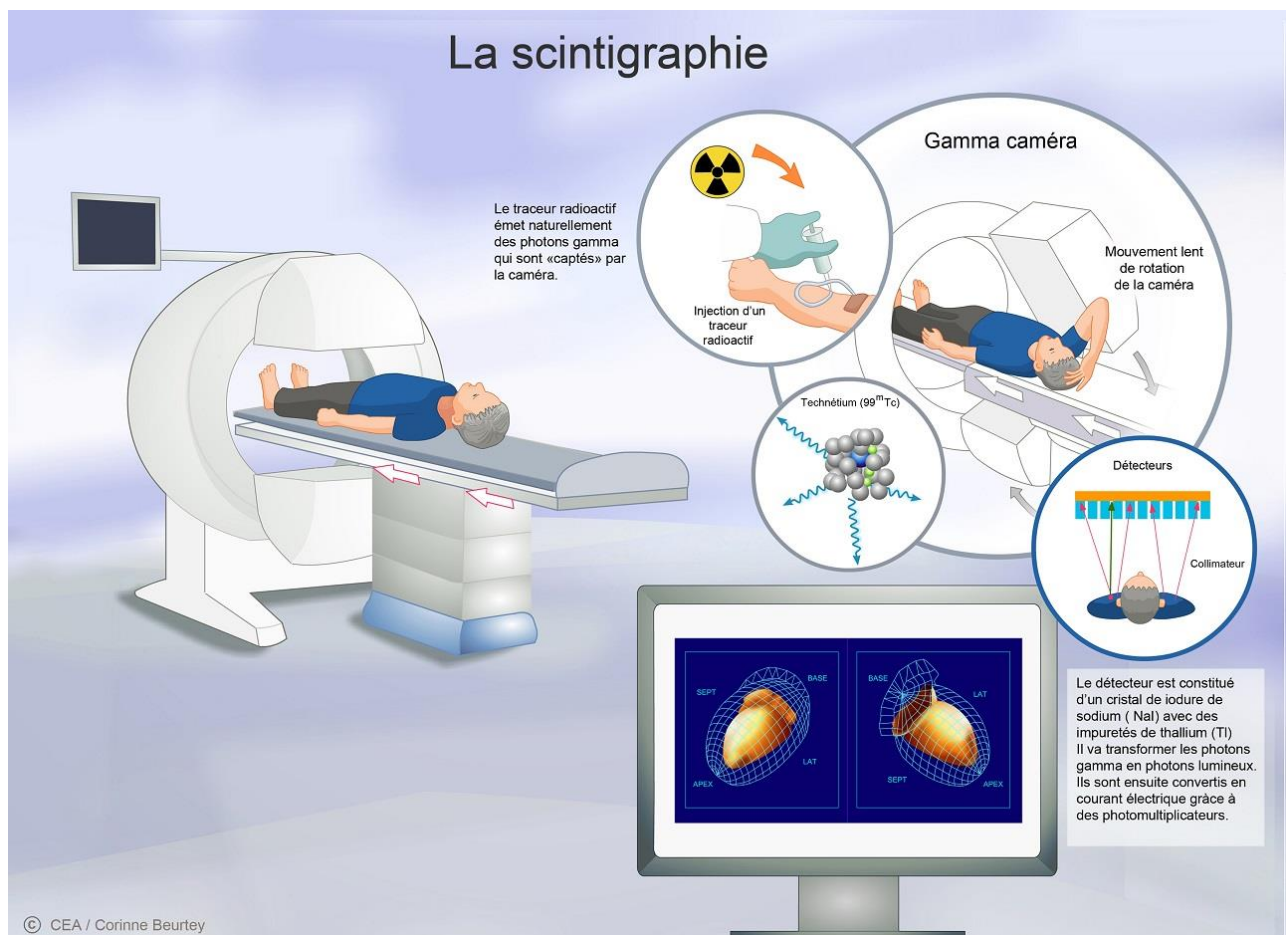


Figure 1 - Principe de l'imagerie TEMP (2)

Le radionucléide le plus utilisé en scintigraphie TEMP est le technétium-99 métastable (^{99m}Tc), produit à partir d'un générateur de molybdène-99 (^{99}Mo) / Technétium-99m. Un générateur est un système contenant un radionucléide parent déterminé (^{99}Mo) servant à la

production d'un radionucléide de filiation (^{99m}Tc) obtenu par élution (5). Le ^{99}Mo est fixé sur une colonne en alumine au centre du générateur et en se désintégrant, se transformera en ^{99m}Tc qui sera disponible pour l'élution par du chlorure de sodium (NaCl) sous forme de pertechnétate de sodium ($\text{TcO}_4^- \text{Na}^+$). L'éluât technété ainsi produit est exploité pour le marquage de trousseaux pour créer des médicaments radiopharmaceutiques qui sont utilisés dans plusieurs procédures diagnostiques TEMP comme la scintigraphie osseuse (détection de zones d'ostéogénèses anormales), la scintigraphie myocardique (évaluation de la perfusion sanguine du muscle cardiaque et détections d'anomalies fonctionnelles liés à une ischémie ou à un infarctus du myocarde), la scintigraphie rénale (évaluation de la fonction rénale, de la filtration glomérulaire et détection d'obstructions du système urinaire), la scintigraphie hépatique et biliaire (évaluation de la fonction hépatique ou du flux biliaire, détection de tumeurs hépatiques), la scintigraphie pulmonaire (évaluation de la perfusion pulmonaire et de sa ventilation lors d'embolies pulmonaires), la scintigraphie cérébrale (détection d'anomalies de perfusions cérébrales dans des maladies neurodégénératives) ou enfin dans certains diagnostics d'oncologie gynécologiques par exemples. La solution de pertechnétate de sodium peut également être injectée directement au patient afin d'obtenir une imagerie de la muqueuse intestinale et digestive ou de la thyroïde.

Ces applications ne sont qu'un aperçu des utilisations les plus courantes du [^{99m}Tc] en médecine nucléaire. Ce radionucléide présente l'avantage d'une période radioactive relativement courte (environ 6 heures), ce qui réduit l'exposition du patient aux rayonnements tout en permettant une acquisition rapide des images nécessaires au diagnostic.

1.1.2.2. Tomographie par émission de positons

La Tomographie par émission de positon (TEP) ou PET en anglais (Positron Emission Tomography) permet d'obtenir des images tridimensionnelles de la distribution des radio-isotopes émetteurs de positons dans l'organe ou la partie du corps analysée.

Le processus de TEP comprend plusieurs étapes (Figure 2) :

- Administration d'un radiotraceur : Un radio-isotope émetteur β^+ (positons) est administré par voie intraveineuse au patient pour s'accumuler dans la région d'intérêt diagnostic. (Tableau II) (4,6) Le radiotraceur est généralement une molécule imitant le comportement chimique d'une substance spécifique dans le corps telle que du

glucose, des neurotransmetteurs ou des protéines spécifiques à certaines maladies. Lors de la désintégration de ces radionucléides injectés au patient, des positons sont émis qui rencontrent des électrons du milieu pour entrainer un phénomène d'annihilation, c'est-à-dire qu'il y aura transformation instantanée de la masse en énergie avec la création de deux photons γ de haute énergie (de 511 keV) émis dans des directions opposées à 180° l'un de l'autre.

<i>Radionucléide</i>	<i>Période radioactive</i>	<i>Energie gamma (keV)</i>	<i>Energie bêta plus moyenne (keV) et intensité</i>
Carbone 11	20,4 minutes	511	385,5 (99,8%)
Azote 13	9,96 minutes	511	491,8 (99,8%)
Oxygène 15	2,04 minutes	511	735,3 (99,9%)
Fluor 18	109,8 minutes	511	249,8 (100%)
Cuivre 64	12,7 heures	511	190,2 (37,2%) et 278,1 (17,9%)
Gallium 68	68 minutes	511	836,1 (87,9%)
Iode 124	4,18 jours	511	685,9 (11,2%) et 973,6 (11,2%)

Tableau II - Exemple de radionucléides utilisés en TEP

- Détection et reconstruction des images : Les deux photons γ émis lors de l'annihilation des positons sont captés simultanément et en coïncidence par des détecteurs sous forme de cristaux disposés en couronne autour du patient et sensibles aux rayonnements γ . Ces détecteurs vont enregistrer la position et le temps d'arrivée de millions de coïncidences afin de reconstruire une image TEP tridimensionnelle de la distribution et de la localisation du médicament radiopharmaceutique dans les organes et dans le corps du patient, ainsi les zones de forte concentration de radiotraceur indiquent des régions d'activité métabolique élevée ou de liaison spécifique du radiotraceur à des récepteurs ou des protéines spécifiques.

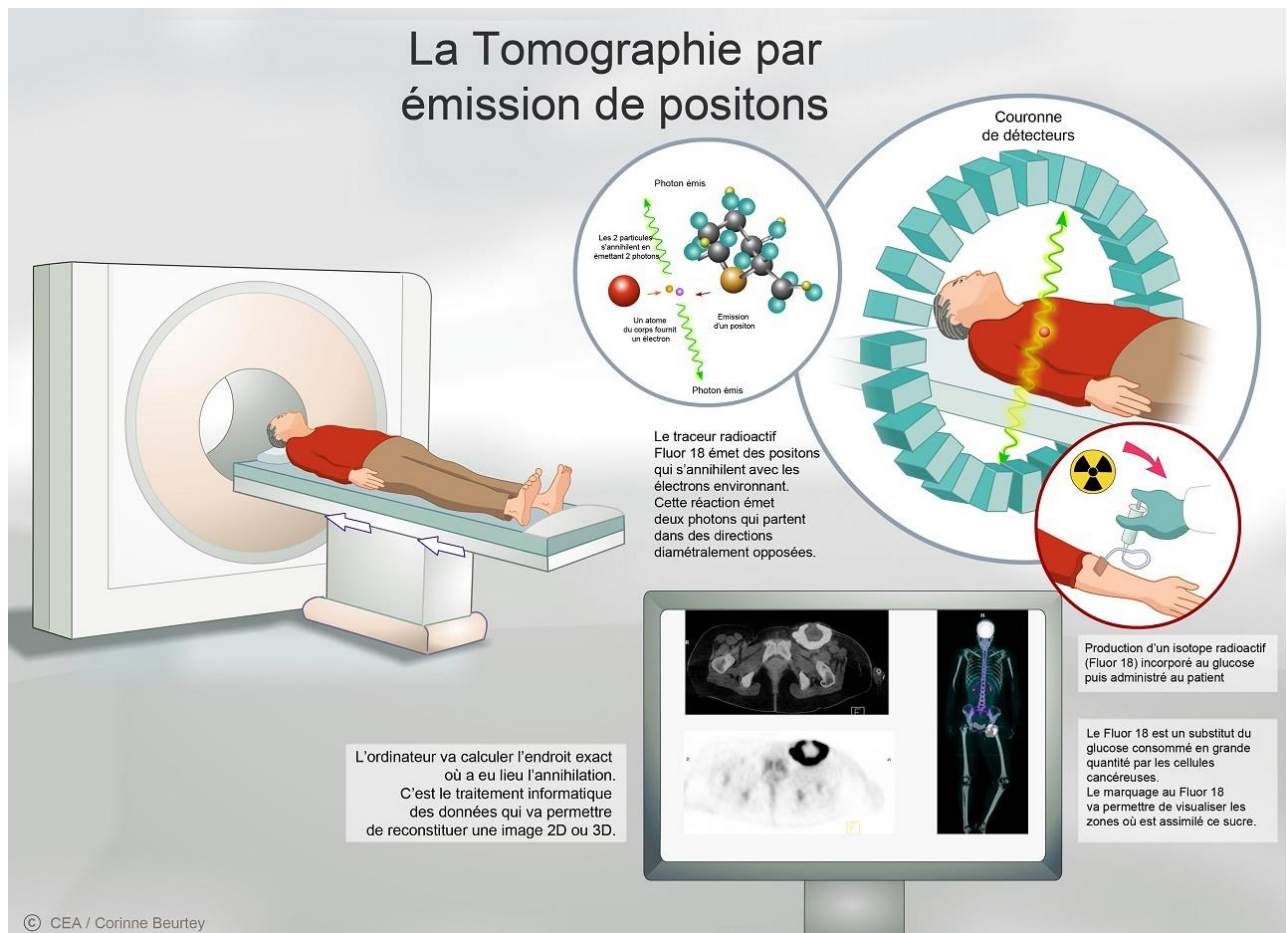


Figure 2 - Principe de l'imagerie TEP (2)

La TEP est utilisée pour le diagnostic et l'évaluation de la progression de certaines maladies telles que les maladies neuro-dégénératives ou en cancérologie. Il existe plusieurs médicaments radiopharmaceutiques décrits pour être utilisés en imagerie TEP, les dérivés fluorés (Fluor-18 (^{18}F)) étant les radionucléides les plus couramment utilisés. Le [^{18}F]-Fluorodésoxyglucose ([^{18}F]-FDG) est un dérivé fluoré analogue du glucose qui sera assimilé par la cellule et métabolisé en fluoro-2-désoxyglucose-6-phosphate par une hexokinase intracellulaire, piégeant ainsi ce métabolite fluoré dans la cellule. Une hyperfixation du [^{18}F]-FDG est le témoin d'une augmentation de la métabolisation du [^{18}F]-FDG et permet donc de détecter et de visualiser la présence de cellules métaboliquement actives (cellules tumorales et infectieuses), ou d'inflammation. Par ailleurs, le [^{18}F]-FDG a une distribution identique au glucose et se fixe donc naturellement dans les cellules cérébrales ou dans le tractus rénal parasitant ainsi le diagnostic de certaines pathologies cérébrales, le suivi de certains cancers (avec la recherche de récurrences et métastases) ou l'évaluation de la réponse à un traitement spécifique.

D'autres radiopharmaceutiques fluorés ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) comme la [^{18}F]-FluoroDOPA (en cancérologie pour le diagnostic et le suivi de cancers où une augmentation du transport intracellulaire et de la décarboxylation de l'acide aminé dihydrophénylalanine est recherché ou en neurologie dans le diagnostic et l'évaluation de la maladie neurodégénérative comme la maladie de Parkinson), la [^{18}F]-Fluorocholine (dans la détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risques) ou la [^{18}F]-Fluoroestradiol (dans la caractérisation des lésions métastatiques exprimant des récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte).

Enfin d'autres médicaments radiopharmaceutiques contenant du Gallium-68 (^{68}Ga) sont de plus en plus utilisés de par ses caractéristiques physico-chimique proches du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (radio-métal ou chimie de chélation) comme le [^{68}Ga]-Edotrétotide (en cancérologie pour la localisation de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques surexprimant des récepteurs à la somatostatine) ou le [^{68}Ga]-Gozétotide (en oncologie pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) chez des patients atteints de cancer de la prostate).

1.1.3. Radiothérapie: explication et applications

La radiothérapie interne concerne une minorité de patients par rapport à l'activité diagnostique. Cependant, cette activité est en plein essor étant donné l'augmentation du nombre de radionucléides d'intérêt médical étudiés dans ce domaine. Contrairement à la radiothérapie externe (où la source de rayonnements ionisants est à l'extérieur du patient, ainsi le rayonnement devra traverser la peau et les tissus avant d'atteindre la zone tumorale à détruire), les seules techniques de thérapies utilisées en médecine nucléaire sont la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et radiothérapie interne sélective (RIS).

Le principe de la radiothérapie repose sur l'utilisation de l'énergie des rayonnements ionisants pour détruire un tissu ou une tumeur en créant des dommages à l'ADN de façon directe ou indirecte (par la radiolyse de l'eau majoritairement) altérant ainsi le fonctionnement cellulaire et pouvant conduire soit à une survie de la cellule (avec mutation ou avec réparation cellulaire) soit à une mort cellulaire (par apoptose ou nécrose). Elle repose sur l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques émetteur de rayonnements α ou β^- (Tableau III) car ce sont des radionucléides peu pénétrants qui déposeront leur énergie sur une faible distance permettant

donc une irradiation directe des cellules ciblées, tout en minimisant les dommages aux tissus sains environnants. Par ailleurs, la radiothérapie présente l'avantage d'avoir un effet thérapeutique prolongé car après la fixation sur une cible spécifique, le temps d'irradiation dépendra à la fois de la période radioactive du radionucléide (de quelques heures à quelques jours : pouvant nécessiter une hospitalisation) et de la période biologique (temps nécessaire pour éliminer biologiquement (élimination urinaire majoritairement) la moitié du radionucléide) permettant ainsi une augmentation de l'efficacité thérapeutique.

<i>Radionucléide</i>	<i>Période radioactive</i>	<i>Emission principale</i>	<i>Energie (keV) et intensité</i>
Yttrium 90	2,7 jours	β^-	β^- : 2279,8 (100%)
Iode 131	8,02 jours	β^-	β^- : 606,3 (89,4%) γ : 364,5 (81,2%)
Samarium 153	40,3 heures	β^-	β^- : 704,7 (49,2%) γ : 103,2 (29,2%)
Lutécium 177	6,7 jours	β^-	β^- : 498,3 (79,3%) γ : 208,4 (10,4%)
Radium 223	11,43 jours	α	α : 5607 (25,8%) et 5715 (49,6%)

Tableau III - Exemple de radionucléides utilisés en radiothérapie

La radiothérapie interne vectorisée est une approche thérapeutique qui consiste en la délivrance d'une dose élevée de médicaments radiopharmaceutiques par voie systémique chez un patient afin de détruire un tissu d'intérêt. Ils peuvent être dispensés tels quel car ont un tropisme naturel pour l'organe d'intérêt ou bien être couplé à un vecteur avant administration au patient. Les vecteurs utilisés en RIV sont spécifiques d'une cible cellulaire d'intérêt, ils peuvent être des anticorps (utilisé en radioimmunothérapie) ou bien des peptides ou protéines.

On peut citer comme exemple en RIV :

- [^{131}I]-Iodure de sodium : l'iode-131 ayant un tropisme naturel pour les cellules thyroïdiennes, il sera dispensé par voie orale dans le traitement de l'hyperthyroïdie et du cancer de thyroïdien différencié.
- [^{223}Ra] (dichlorure de Radium-223) : se comporte comme le calcium et cible de façon sélective les zones métastatiques dans les tissus osseux. Il est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration
- [^{177}Lu]-Oxodotrétotide : traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques exprimant des récepteurs à la somatostatine.

- [^{177}Lu]-Vipivotide tétraxétan (Pluvicto®): dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA).
- [^{90}Y] (citrate d'yttrium-90) : traitement de l'hypertrophie de la synoviale du genou (radio-synoviorthèse).
- [^{90}Y]-Ibritumomab tiuxétan : C'est un anticorps monoclonal IgG1 d'origine murine marqué à l'yttrium-90 et utilisé dans le traitement de lymphomes non Hodgkinien à cellules B CD20+ ou de lymphomes folliculaires.

La radiothérapie interne sélective ou radio-embolisation est à la frontière de la médecine nucléaire et de la radiologie interventionnelle. Utilisée dans le traitement local des carcinomes hépatocellulaires et des cholangiocarcinome non résécables, elle consiste en l'injection locale et sélective de microsphère (en verre ou en résine) radiomarquée à l'yttrium 90 (^{90}Y) via l'artère hépatique afin d'emboliser et d'irradier la tumeur hypervascularisée ciblée.

1.2. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques

1.2.1. Définitions

1.2.1.1. Médicaments radiopharmaceutiques

Selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP), un médicament radiopharmaceutique (MRP) est défini comme étant « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales » (5). Ainsi, les MRP sont des médicaments pouvant être à visée diagnostique ou thérapeutique en fonction des caractéristiques physiques des radionucléides utilisés.

Parmi les médicaments radiopharmaceutiques, on distingue :

- Les médicaments prêts à l'emploi : ce sont des spécialités pharmaceutiques fabriquées et livrées par le fournisseur. Nous pouvons citer comme MRP prêt à l'emploi, tout médicaments possédant un radionucléide issu de cyclotrons (comme les dérivés fluorés (^{18}F) utilisé en TEP ou le thallium (^{201}Tl) utilisé en TEMP) ou bien de réacteurs nucléaires (comme les dérivés de l'iode (^{123}I ou ^{131}I) ou le lutécium (^{177}Lu) pour la thérapie).

- Les préparations radiopharmaceutiques : ce sont des préparations extemporanées réalisées dans un service de radiopharmacie, pour lesquels il y aura couplage d'un vecteur appelé trousse radiopharmaceutique avec un radionucléide issu de l'élution d'un générateur (cas le plus fréquent) ou d'un précurseur. Nous pouvons citer comme exemple les préparations radiopharmaceutiques composées de technétium-99 métastables en TEMP ou de gallium 68 en TEP.
 - Une trousse radiopharmaceutique est défini par l'article L5121-1 du CSP comme étant « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final » (5). C'est un produit pharmaceutique possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM), non radioactif et ayant un usage radiopharmaceutique. Elle se présente sous forme lyophilisé, stérile, apyrogène et est composé généralement d'un vecteur (molécule ayant une affinité pour une fonction ou un organe d'intérêt) et d'un réducteur (dichlorure d'étain ou acide ascorbique) mais peuvent aussi contenir des tampons, des ligands secondaires ou encore des conservateurs.
 - Un générateur est défini par l'article L5121-1 du CSP comme étant « tout système contenant un radionucléide parent déterminé servant à la production d'un radionucléide de filiation obtenu par élution ou par toute autre méthode et utilisé dans un médicament radiopharmaceutique » (5). Un générateur est un produit pharmaceutique possédant une AMM et permet l'obtention d'un radionucléide d'intérêt utilisé pour le couplage de trousse pour les différents examens d'imagerie en médecine nucléaire. On peut citer les générateurs de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (molybdène-99 / technétium-99 métastable), $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (germanium-68 / gallium-68) ou encore $^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$ (rubidium-81 / krypton-81 métastable).
 - Un précurseur radiopharmaceutique est défini par l'article L5121-1 du CSP comme étant « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration » (5). C'est un produit pharmaceutique possédant une AMM et pouvant se résumer en une solution de radionucléides prête à l'emploi (différente des radionucléides issus d'un générateur) et utilisée pour le radiomarquage de trousse dans une préparation radiopharmaceutiques. On peut citer comme exemple des solutions d'iodures

de sodium (^{123}I), d'oxinate et chlorure d'indium (^{111}In) ou encore le chlorure d'yttrium (^{90}Y)

En d'autres termes, tous les produits radiopharmaceutiques, qu'ils soient à visée thérapeutique ou diagnostique, qu'ils soient livrés prêt à l'emploi ou préparés dans une radiopharmacie, constituent des médicaments.

1.2.1.2. Radiopharmacie

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) d'un établissement de santé a pour mission d'après l'article L5126-1 du CSP (7) d'assurer la gestion, l'approvisionnement, la vérification des dispositifs de sécurité, la préparation, le contrôle, la détention, l'évaluation, la dispensation des médicaments et d'en assurer la qualité ; de mener toute action de pharmacie clinique ; d'entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé et d'évaluer leur bon usage. Ces missions s'appliquent donc aux médicaments radiopharmaceutiques, trousseaux, générateurs et précurseurs. C'est pourquoi, conformément à l'article R5126-8 du CSP (8), une PUI dispose de locaux, de moyens en personnel, de moyens en équipement et d'un système d'information pour répondre à ces missions. Cette section de la PUI implantée à proximité immédiate du service de médecine nucléaire est appelée radiopharmacie. Les activités de la radiopharmacie font partie des missions obligatoires de la PUI (regroupant les activités relatives aux médicaments radiopharmaceutiques et leurs environnements), mais doivent également répondre aux besoins de patients pris en charge dans un service d'imagerie médicale qu'est le service de médecine nucléaire.

1.2.2. Contextes réglementaires

1.2.2.1. Autorisations

Les activités de la radiopharmacie ainsi que la préparation de médicaments radiopharmaceutiques sont soumises à une double réglementation :

- Dispositions relatives aux médicaments pour la préparation des MRP et des dispositifs médicaux radioactifs dont les autorités compétentes sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et les Agences Régionales de Santé (ARS).

- L'activité de radiopharmacie nécessite une **autorisation de la PUI** à réaliser la préparation de MRP délivrée pour 7 ans par le directeur de l'ARS après avis de la section H de l'Ordre national des pharmaciens (9).
- Par ailleurs, toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicaments (comme les générateurs, trousses ou précurseurs) doit faire l'objet d'une **autorisation de mise sur le marché** délivrée par l'ANSM.
- Dispositions relatives aux radionucléides pour leurs détentions et utilisations dont les autorités compétentes sont l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) et l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).
 - Les activités de médecine nucléaire présentant des risques d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants (ainsi que l'administration délibérée des substances radioactives pour des pratiques médicales ou expérimentales) sont soumises à un régime d'autorisation, d'enregistrement ou de déclaration. L'ASN reçoit les déclarations, procède aux enregistrements et accorde les autorisations pour une durée maximale de 10 ans. (10)

1.2.2.2. Radioprotection

La radioprotection est la protection contre les rayonnements ionisants, c'est-à-dire l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants produits sur les personnes, directement ou indirectement, y compris par les atteintes portées à l'environnement.

Les rayonnements ionisants (RI), quelle que soit leur origine (naturelle ou artificielle), possèdent suffisamment d'énergie pour arracher des électrons aux atomes de la matière qu'ils rencontrent. Lorsqu'ils traversent les constituants des cellules vivantes, ils peuvent altérer les structures moléculaires, détruire ou modifier les cellules et produire deux catégories d'effets biologiques :

- Effets déterministes ou effets tissulaires. Ce sont des effets biologiques liés à la mort cellulaire qui apparaissent systématiquement et de façon précoce en présence de fortes doses et en dépassant un certain seuil. La gravité des dommages augmente avec le débit de dose et la dose reçue.

- Effets stochastiques ou effets aléatoires. Ce sont des effets biologiques liés à la survie des cellules lésées qui concernent principalement des cancers et des effets génétiques héréditaires apparaissant avec un certain temps de latence après le début de l'exposition. La probabilité d'apparition de ces effets augmente en fonction du débit de dose et de la dose reçue.

Afin d'éviter les effets déterministes pouvant survenir notamment en cas d'accidents radiologiques et de réduire autant que possible les risques d'apparition d'effet aléatoires, le système de radioprotection repose sur trois grands principes inscrit dans le CSP : la justification des activités comportant un risque d'exposition à des RI, l'optimisation des expositions à ces rayonnements au niveau le plus faible raisonnablement possible et la limitation des doses d'exposition individuelle à ces rayonnements (11). L'ASN contrôle les procédures techniques et organisationnelles mises en œuvre pour respecter l'ensemble de ces principes. La réglementation de la radioprotection précise les dispositions particulières applicables à chacune des trois catégories de personne : public, patients et travailleurs (12).

1.2.2.3. Gestion et préparation de médicaments radiopharmaceutiques

Le service de radiopharmacie doit se conformer à un ensemble de réglementations englobant les locaux et équipements, le personnel et la gestion du circuit des médicaments radiopharmaceutiques.

1.2.2.3.1. Locaux et équipements

La conception, superficie, aménagement et agencement des locaux de la radiopharmacie doit être adapté aux missions et activités dont elle est chargée. Ils sont installés et équipés de façon à assurer la bonne conservation, le suivi des MRP, de même que leur sécurité et celle du personnel concerné (13). Ils sont conçus et adaptés en fonction de la nature et du nombre d'opérations à effectuer et doivent répondre aux exigences réglementaires relatifs aux installations utilisant des radionucléides en sources non scellées à des fins médicales. En plus de se conformer aux réglementations en matière de radioprotection, les installations et équipements utilisés pour la manipulation des radionucléides doivent également respecter les

normes pharmaceutiques établies par les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (14) et les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH) (15).

Les locaux de préparation de MRP sont des Zones à Atmosphères Contrôlées (ZAC) dans lesquelles sont préparées majoritairement des MRP aseptiques en système clos au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne ou particulaire. Il est recommandé d'utiliser des enceintes blindées, ventilées en dépression, placées dans un environnement au minimum en classe D (la classe C est recommandée), équipées de sas pour l'entrée des matériels ou des produits. Par ailleurs, le local de préparation de MRP est placé en surpression par rapport aux locaux adjacents.

1.2.2.3.2. Personnels

L'équipe de radiopharmacie est principalement composée de radiopharmaciens, d'internes ou étudiants en pharmacie, de préparateurs en pharmacie hospitalière et de manipulateurs en électroradiologie.

La gérance de la PUI est assurée par un pharmacien qui est responsable des dispositions du CSP ayant trait à l'activité pharmaceutique (16). Tout pharmacien doit par ailleurs définir par écrit les attributions des pharmaciens qui l'assistent ou auxquels il donne délégation (17). Le délégataire est tenu responsable des actes et décisions prises pour l'activité ainsi déléguée. Par conséquent, seuls les radiopharmaciens, exerçant au sein d'une PUI et ayant reçu une délégation écrite du pharmacien gérant la PUI, peuvent avoir la responsabilité technique de la préparation et du contrôle des MRP (14).

Les radiopharmaciens, qui assurent l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousse et précurseurs ainsi que leur dispensation, doivent être titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de radiopharmacie et de radiobiologie créé par l'arrêté du 29 avril 1988 susvisé (18). Les pharmaciens peuvent se faire aider par des préparateurs en pharmacie hospitalière ou par toute autre catégorie de personnels spécialisés attachés à la PUI en raison de leurs compétences tels que les manipulateurs en électroradiologie qui seront alors placés sous l'autorité technique du pharmacien (16).

1.2.2.3.3. Circuit du médicament radiopharmaceutique

Le circuit du médicament radiopharmaceutique est un processus complexe qui vise à administrer le bon médicament radiopharmaceutique au bon patient, avec la bonne activité. Il comprend plusieurs étapes clés rappelés dans l'article 13 de l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (1), telles que la prescription, la préparation, la validation pharmaceutique, l'administration et enfin la gestion des déchets radioactifs.

1.2.2.3.3.1. Prescription médicale

Etant considéré comme substance vénéneuse listée d'après l'article L1333-21 du CSP (19), les MRP sont soumis à une réglementation spécifique en terme de prescription médicale, décrit dans l'article R5132-3 du CSP (20). En effet, ce sont des médicaments réservés à l'usage hospitalier qui sont soumis à une prescription restreinte par un médecin nucléaire. Elle est rédigée, après examen du patient, sur une ordonnance et doit faire figurer :

- Concernant le prescripteur : « Les nom et prénoms, la qualité ou la spécialité du prescripteur [...], sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée. »
- Concernant le patient : « Les nom et prénoms, le sexe, la date de naissance, la taille et le poids. » Ces deux dernières mentions sont essentielles car dans le domaine de la radiopharmacie, les posologies sont généralement exprimées en activité par poids (MBq / Kg) ou bien à une certaine activité (MBq) en fonction de l'indice de masse corporelle.
- Concernant le MRP : « La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune, la posologie et le mode d'emploi, et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée. » Le nom de la trousse, le radionucléide et l'activité à administrer doit donc être mentionné sur la prescription.

1.2.2.3.3.2. Commande et stockage

Les commandes et les approvisionnements des trousse, précurseurs, médicaments radiopharmaceutiques et générateurs sont effectués par le radiopharmacien (14). La commande des produits radiopharmaceutiques est à la fois fonction des plannings de production des laboratoires pharmaceutiques mais aussi du planning de programmation des patients dans le service de médecine nucléaire. Les activités commandées des MRP, précurseurs et générateurs sont donc strictement en rapport avec leur utilisation, afin de ne stocker que le minimum de sources radioactives, et sont en rapport avec les activités maximales autorisées.

1.2.2.3.3.3. Préparation des médicaments radiopharmaceutiques

Une préparation de MRP est, d'après la définition des BPP (14), un médicament radiopharmaceutique préparé suite à une réaction chimique entre une trousse et un radionucléide (obtenu par générateur ou sous forme d'un précurseur), formulé et mis en forme pharmaceutique de façon à être adapté à l'usage qui en est prévu, et qui est présenté dans un conditionnement approprié, convenablement étiqueté et destiné à être administré aux patients. D'après l'article L4211-1 du CSP, cette activité de préparation est réservée aux radiopharmaciens (21).

On entend par préparation de MRP toutes les opérations de préparation (synthèse, marquage, reconstitution) et de conditionnement, y compris le conditionnement en dose unitaire permettant l'administration du médicament au patient. Ces MRP, généralement préparés de façon extemporanée, n'étant pas stérilisés dans leur récipient final, toutes les opérations sont conduites de façon aseptique selon un procédé de transfert en système clos ou en système ouvert ou encore après une étape de filtration stérilisante terminale. Par ailleurs, des dispositions sont prises et suivies pour éviter toute contamination particulière, microbiologique, radioactive, toute contamination croisée et toute confusion.

Les contrôles de qualité des préparations de MRP sont effectués conformément aux recommandations existantes du fabricant et/ou selon les procédures validées par le radiopharmacien, en tenant compte des monographies de la Pharmacopée européenne quand elles existent. Ils sont réalisés par une personne différente de celle qui a préparé le MRP et permettent de vérifier la conformité aux conditions de préparation. Ils consistent en une

vérification des caractéristiques physico-chimiques (détermination de la pureté radiochimique par procédé séparatif ou du pH), des propriétés organoleptiques (aspect visuel, activité, volume), des aspects microbiologiques (les essais de stérilité du produit fini ne sont pas demandés dans les monographies) et réglementaires (étiquetage, numéro de lot et date et heures limite d'utilisation) des préparations. Par ailleurs, aucune préparation ne doit être dispensée avant que le radiopharmacien en charge de cette libération n'ait certifié qu'elle réponde aux spécifications établies dans le dossier de préparation.

1.2.2.3.3.4. Validation pharmaceutique et administration

D'après l'article R4235-48 du CSP, le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance, une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament (22). Ainsi, avec les différentes données disponibles sur le patient (âge, sexe, taille, poids, antécédents médicaux et thérapeutiques ou indication), le radiopharmacien doit vérifier la cohérence technico-réglementaire de la prescription avant toute dispensation de doses de MRP à administrer.

L'administration de MRP est effectuée par du personnel appartenant aux catégories définies réglementairement comme autorisé à administrer des MRP tel que les Manipulateurs en Electroradiologie Médicale (MERM), les infirmiers diplômés d'état ou encore les médecins. Ils s'assurent, avant administration du MRP, de la vérification de l'identité du patient et des médicaments à administrer au regard de la prescription médicale, de la date de péremption des médicaments et leur aspect et enfin du mode d'administration. Par ailleurs, lorsque le médicament n'a pas été administré, l'information est tracée sur le support de prescription et le prescripteur et le pharmacien en sont informés (1).

1.2.2.3.3.5. Gestion des déchets radioactifs

La préparation de MRP implique la génération de déchets ou d'effluents contaminés par des radionucléides qui présentent un risque d'exposition et de contamination qu'il convient de

maîtriser pour protéger à la fois les travailleurs, les patients, le public et l'environnement. Ainsi, leur élimination doit être réalisée dans les filières autorisées et selon un plan de gestion des déchets préalablement établi et mis en œuvre par le responsable de l'activité nucléaire.

1.2.2.4. Gestion et prise en charge médicamenteuses

Selon l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (30) et explicité dans le guide de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) (23), la prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant un objectif commun : l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient pris en charge dans un établissement de santé. C'est pourquoi, ces établissements de santé disposent d'un système de management de la qualité visant à assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient. Comme mentionnées à l'article L6111-2 du CSP (24), ce système de management de la qualité s'inscrit dans la politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins et la gestion des risques associés aux soins visant à prévenir et traiter les événements indésirables, les infections associées aux soins et les iatrogénies liés aux différentes activités des établissements de santé.

Pour l'activité de radiopharmacie, les dispositions particulières applicables aux radionucléides complexifient et amplifient les risques liés au circuit du MRP dans les services de médecine nucléaire. Ainsi, le système de management de la qualité en radiopharmacie doit s'interfacer avec celui de la PUI et celui du service de médecine nucléaire afin de sécuriser la globalité du circuit du médicament (25). Dans ce contexte, le radiopharmacien est le professionnel de santé réglementairement responsable de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques et s'assure de son bon usage.

Le bon usage des médicaments fait partie intégrante d'une bonne pratique médicale. Ce terme a été défini en 2008 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique comme étant l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, à un patient qui le tolère bien (26). Il est préconisé pour cela que tous les acteurs aient une formation initiale et continue, une évaluation entre pairs de la pratique professionnelle et un

recours aussi souvent que nécessaire à la lecture du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et des autres textes réglementaires concernant le médicament prescrit.

Par ailleurs, après la mise sur le marché d'un médicament, des données scientifiques peuvent apporter de nouvelles informations sur la tolérance, sur des utilisations hors AMM conduisant par la suite à des extensions d'indications ou sur des adaptations de posologies en fonction des situations cliniques des patients. Tous ces éléments complètent l'information initiale du médicament présent dans les RCP et aboutissent à l'écriture de référentiels de bon usage du médicament intégrant ces données scientifiques.

Enfin, l'informatisation des processus de prise en charge médicamenteuse est une condition essentielle de sa sécurisation, d'autant plus que le circuit du MRP est un processus à risque car complexe, avec beaucoup d'interfaces, plusieurs acteurs et différentes contraintes en lien avec la radioactivité. Ainsi, un logiciel de gestion de la radiopharmacie est prévu pour s'intégrer dans le système d'assurance qualité de l'établissement et de sécurité informatique et permet une traçabilité de l'ensemble du circuit du MRP, de la validation pharmaceutique des prescriptions médicales et des commandes des MRP jusqu'à leur administration au patient et la gestion des déchets radioactifs. Il est conçu, installé et vérifié de façon à éviter les erreurs, permettre le traitement des demandes urgentes et respecter le secret médical. Il permet la sauvegarde, l'archivage et la protection des données conformément à la législation en vigueur. Il doit par ailleurs être interfacé avec le système d'information radiologique du service de médecine nucléaire comme le logiciel de prescription et de prise de rendez-vous des patients (14).

2. Pharmacie Clinique

2.1. Histoire et définition

2.1.1. Pharmacie clinique

Le pharmacien a toujours joué un rôle crucial en tant que prestataire de soins de santé. En effet, les pharmaciens d'officines ont depuis longtemps acquis, notamment au travers de l'acte de dispensation, une relation de proximité avec le patient. Cette proximité permet au pharmacien de prodiguer son expertise au patient afin de maximiser son adhésion thérapeutique, d'améliorer son observance aux traitements et de créer une relation de confiance patient-soignant.

Bien qu'historiquement plus éloigné du patient, le pharmacien hospitalier a acquis cette place plus récemment au travers du développement de la pharmacie clinique. En s'intéressant à la fois au patient, à sa physiopathologie et aux médicaments avec leurs propriétés pharmacologiques, le pharmacien hospitalier pratique maintenant diverses activités auprès du patient telles que l'analyse pharmaceutique des prescriptions, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient, la surveillance du traitement, le conseil aux patients et soignants ou plus récemment les entretiens ou consultations pharmaceutiques.

La pharmacie clinique est donc une branche de la pharmacie hospitalière ayant été défini par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) comme étant une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants (27).

Historiquement, la pharmacie clinique est née dans les années 60 aux États-Unis, à la suite de procès fait aux médecins par les patients ayant subi des erreurs médicamenteuses. Charles Walton, de l'université du Kentucky, a défini en 1961 la pharmacie clinique comme étant « *l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients* ». Elle s'est ensuite développée dans les années 70 au Royaume Uni et au Canada, et plus précisément à Québec, puis en Europe vers les années 90. Ainsi, bien que l'exercice de la pharmacie clinique reste une jeune discipline en Europe et plus particulièrement en France, elle

est particulièrement bien implantée dans les pays anglo-saxons où le pharmacien fait partie intégrante des services de soins et dont le rôle est central, reconnu et valorisé.

2.1.2. Soins pharmaceutiques

Le concept de soins pharmaceutiques est explicité dans le document de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) « *Elargir la pratique pharmaceutique – Recentrer les soins sur le patient* » édité en 2006 (28). Le concept de soins pharmaceutiques est apparu au milieu des années 70 et stipule que tous les praticiens devraient assumer la responsabilité des conséquences du traitement médicamenteux chez leur patients. C'est dans les années 90 qu'une définition est proposée par Hepler et Strand (29) puis adoptée par la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) en 1998: « *Les soins pharmaceutiques sont chargés de fournir le traitement médicamenteux dans le but d'obtenir des résultats précis qui améliorent ou maintiennent la qualité de vie du patient* ».

Selon le lexique de la pharmacie clinique de la SFPC (27), les soins pharmaceutiques ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie du patient. Ils correspondent à l'ensemble des attentions reçues par le patient, résultant de sa relation avec le pharmacien et son équipe. Ces attentions peuvent être préventives, curatives, palliatives et peuvent concerner les produits de santé et/ou les autres déterminants de santé du patient (contexte biomédical, psychologique et social). Les soins pharmaceutiques sont prodigués en lien avec les autres professionnels de santé et, le cas échéant avec les aidants du patient.

2.2. Contexte législatif

C'est avec l'ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux PUI (30) modifiant l'article L5126-1 du CSP (7) qu'apparaît l'activité de pharmacie clinique dans les missions de la PUI. Il est en effet notifié que les PUI, devant répondre aux besoins pharmaceutiques des personnes prises en charge dans des établissements de soins, ont pour mission de mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé, mais aussi de concourir à la qualité des soins en collaboration avec les autres professionnels de santé et en y associant le patient.

Il faudra attendre 2019 avec le décret n°2019-489 (31) pour disposer du détail de ces missions. Ce décret reprend alors les termes de la pharmacie clinique qui seront définis en 2021 par la SFPC dans son lexique de la pharmacie clinique (27) :

- L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions ;
- La réalisation de bilans de médication ;
- L'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient et, le cas échéant, son entourage ;
- Les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;
- L'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments.

2.3. Intérêts et activités de la pharmacie clinique

Le pharmacien clinicien est un expert dans le domaine du médicament du fait de ses connaissances et son expérience pharmacothérapeutique. Il a la charge d'optimiser des choix thérapeutiques, de formuler des interventions pharmaceutiques aux prescripteurs afin de réduire la iatrogénie, et d'optimiser la dispensation des médicaments aux patients. Ainsi, les activités de pharmacie clinique concourent à la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse, à la promotion du bon usage des produits de santé, la sécurisation du parcours du patients aux différents points de transition (intra-/extra-structure, ville-hôpital-ville) et à l'évaluation continue de la pertinence et de l'efficacité de la thérapeutique proposée (32).

Les activités de pharmacie clinique à l'hôpital sont chronologiquement réparties en 3 phases et réalisées selon la disponibilité des équipes pharmaceutiques :

- A l'admission : la conciliation médicamenteuse d'entrée et l'entretien pharmaceutique permettent d'obtenir des informations complémentaires sur le patient, de mesurer son adhésion thérapeutique ainsi que son observance aux traitements médicamenteux.
- Pendant le séjour : l'analyse pharmaceutique permet d'optimiser le traitement médicamenteux et de diminuer l'iatrogénie médicamenteuse.
- En préparation de la sortie de l'établissement de santé : la conciliation médicamenteuse de sortie et un entretien avec le patient permettent de faire le point sur sa prise en charge thérapeutique, et de rendre le patient acteur de sa santé.

Le développement de la pharmacie clinique n'étant pas synchrone dans les différents établissements de soins français, la SFPC a proposé un modèle de prestations en 2018 afin d'homogénéiser sur le territoire l'offre de services cliniques des équipes pharmaceutiques. Ce modèle comporte trois types de prestations de la pharmacie clinique qui dépendent de l'intégration des équipes pharmaceutiques dans les services de soin, de l'accès aux données physiopathologiques des patients et des priorisations des patients en fonction des contextes cliniques et thérapeutiques (Figure 5) (32).

- Prestation de type 1 : la dispensation des produits de santé. Elle concerne tous les patients et doit être réalisée quel que soit le type de structure. C'est une étape de mise à disposition des produits de santé et vise la mise en sécurité du patient, dans un contexte où l'information est restreinte a minima aux données rédigées sur la prescription médicale. C'est un acte pharmaceutique associant la délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle de doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament.
- Prestation de type 2 : le bilan de médication. C'est une étape visant à opérer une analyse approfondie de la situation médico-pharmaceutique d'un patient et de ses besoins en termes de produits de santé, au regard des paramètres cliniques, biologiques et du contexte du patient, afin de caractériser d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique qui n'auraient pas été identifiés lors d'un acte de dispensation de routine. En amont de la dispensation, une synthèse pharmaceutique écrite, ou conciliation médicamenteuse, est opérée ce qui conduira à la formulation d'interventions pharmaceutiques pouvant aboutir à l'arrêt de certains médicaments après analyse de leur pertinence. Cette prestation permet d'identifier les patients et situations à risque sur lesquelles un suivi pharmaceutique spécifique doit être engagé.
- Prestation de type 3 : le plan pharmaceutique personnalisé. C'est une étape qui vient après l'identification des patients et des situations à risques identifiés dans un bilan de médication préalable. Ce processus comprend l'expertise pharmaceutique clinique des données du dossier patient, le développement d'un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient et/ou ses aidants naturels et un avis pharmaceutique faisant émerger une analyse et des préconisations d'optimisation hiérarchisées incluant la diffusion orale et écrite de recommandations, conseil et informations. L'expertise pharmaceutique clinique concerne la gestion des problèmes liés à la thérapeutique avec

la génération d'interventions pharmaceutiques à la suite de la détection d'interactions pharmaceutiques. Cette activité nécessite une expertise solide du pharmacien sur le plan clinique et pharmacothérapeutique, une étroite collaboration avec les autres professionnels de santé et du temps pharmacien alloué à cette activité.

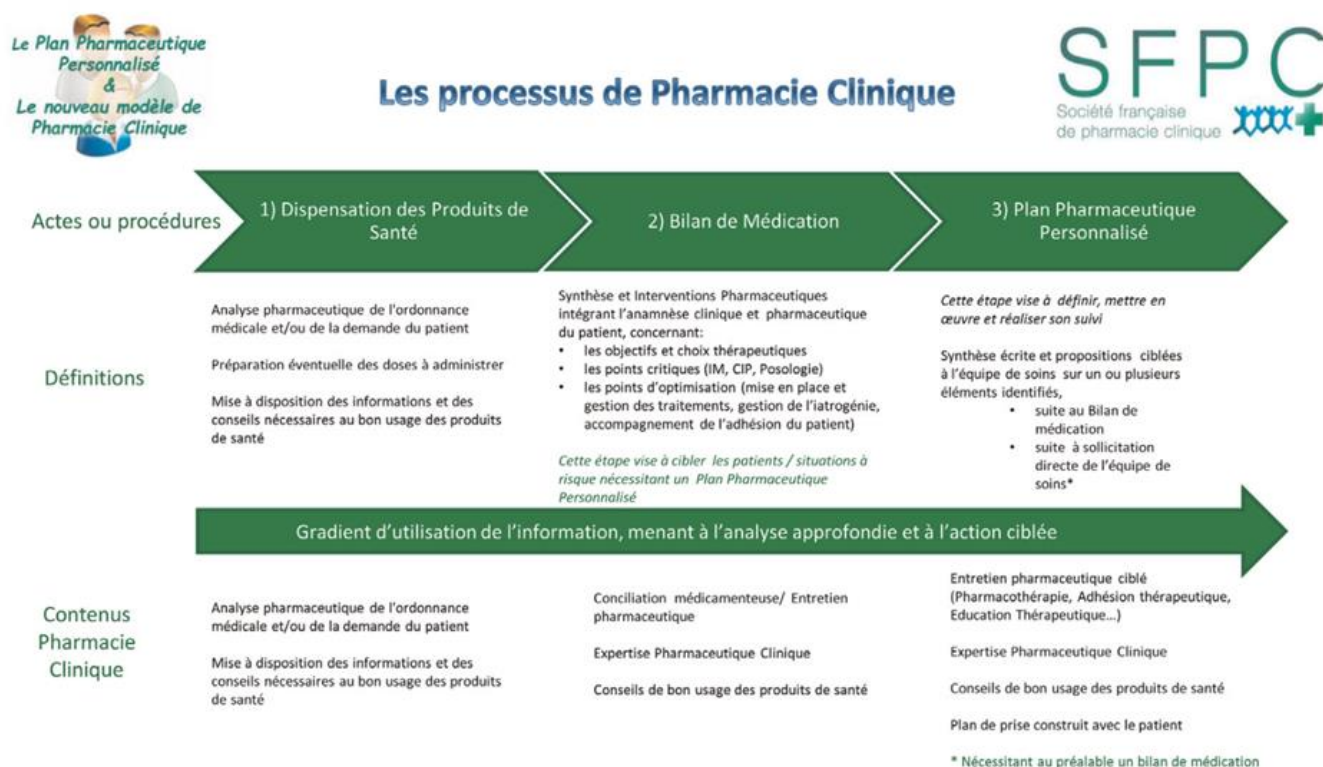


Figure 3 - Processus de pharmacie clinique (32)

L'analyse pharmaceutique d'une prescription fait partie intégrante de l'acte de dispensation et s'intègre dans le processus de soins pharmaceutiques. C'est une étape de la validation de l'ordonnance médicale qui vise à vérifier les posologies, les dosages, les durées de traitement, les modes et rythmes d'administration et de vérifier l'absence de contre-indications, d'interactions ou de redondances médicamenteuses en tenant compte de multiples paramètres tels que l'historique médicamenteux, physiopathologique, paramètres biologiques, objectifs thérapeutiques, observance, situation personnelle et sociale du patient. Par ailleurs, l'analyse pharmaceutique est mission obligatoire du pharmacien clinicien dictée par l'article R4235-48 du CSP (22).

La SFPC distingue trois niveaux d'analyses pharmaceutiques en fonction de la profondeur d'analyse de la prescription médicale : la revue de prescription, la revue des thérapeutiques et le suivi pharmaceutique. La SFPC recommande une prise en charge en suivi pharmaceutique (de niveau 3) de tous les patients et ajoute que les niveaux 1 et 2 peuvent être requis pour des patients déjà connus, ne justifiant plus d'un suivi complet. (Tableau IV) (33)

<i>Niveau d'analyse</i>	<i>Contenu</i>	<i>Éléments nécessaires</i>
1 - Revue de prescription	Choix et disponibilité des produits de santé, posologie, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient.
2 - Revue des thérapeutiques (ou analyse documentée)	Niveau 1 + Adaptations posologiques, liens avec les résultats biologiques, événements traceurs	Niveau 1 + Données biologiques.
3 - Suivi pharmaceutique (ou analyse dans l'unité de soins et suivi clinique)	Niveau 2 + Respect des objectifs thérapeutiques, monitorages thérapeutiques, observance, liens avec la conciliation, le conseil et l'éducation thérapeutique.	Niveau 2 + Historique médicamenteux et objectifs thérapeutiques.

Tableau IV - Les différents niveaux d'analyses pharmaceutiques selon la SFPC (31)

Partie II : Recueil des recommandations de pharmacie clinique en radiopharmacie

1. Contexte

Il a été défini dans la première partie que la radiopharmacie est un domaine de la pharmacie hospitalière relatif à l'approvisionnement, la détention, la gestion, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, générateurs, trousseaux et précurseurs ainsi que leur dispensation. Outre le versant pharmacotechnique évident et historique de cette définition, elle inclut également toutes les activités relatives à l'acte de dispensation du MRP, associant à sa délivrance, une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament. Ainsi, une des missions du radiopharmacien est de mener des actions de pharmacie cliniques au travers de l'analyse pharmaceutique qui est une étape de la validation de l'ordonnance médicale. Elle doit être réalisée à la fois de façon réglementaire avec la vérification de la prescription du bon MRP (posologie, dosage, durée de traitement, modes et rythmes d'administration) au bon patient, mais aussi de façon pharmaceutique avec notamment la vérification de l'absence d'interactions médicamenteuses.

Certains des traitements habituels des patients peuvent modifier la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des différents MRP utilisés en imagerie ou en thérapie dans un service de médecine nucléaire et ainsi entraîner une altération de la qualité des images conduisant à des résultats faussement positifs ou négatifs ou bien entraîner une modification de l'efficacité thérapeutique, voire même à la génération d'événements indésirables secondaires, lors d'une radiothérapie interne.

Afin de maîtriser ces risques, un des outils à notre disposition est le résumé des caractéristiques du produit. C'est un document destiné aux professionnels de santé qui synthétise notamment les informations relatives aux indications thérapeutiques, aux contre-indications, aux modalités d'utilisation et aux effets indésirables d'un médicament. Il est fixé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement des médicaments à base de plantes. Il est également possible de s'appuyer sur les recommandations ou guides des différentes sociétés savantes de médecine nucléaire ou de radiopharmacie rédigée à partir des données publiées dans la littérature scientifique. Ces sociétés savantes peuvent être nationales (Société Française de Médecine Nucléaire et

d'imagerie moléculaire (SFMN) ou Société Française de Radiopharmacie (SoFRa)) ou internationales (European Association of Nuclear Medicine (EANM) ou Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)).

Néanmoins, l'écriture d'un RCP ou d'un référentiel de bon usage a l'inconvénient de figer les données à un instant « t ». Les événements scientifiques ultérieurs vont modifier ce que l'on sait d'un produit donné, pour une indication donnée. Mais le processus qui conduit à une modification du RCP ou de l'avis de transparence est d'une grande lenteur. L'actualisation d'un référentiel est aujourd'hui le parent pauvre de cette pratique, d'autant plus que les différents MRP utilisés en médecine nucléaires possèdent leurs AMM depuis plus de 15 ans tout comme les recommandations associées à leurs utilisations. D'une façon pratique, la société française de pharmacologie et de thérapeutique estime qu'un référentiel ne devrait être considéré comme valide que dans les 5 à 7 années suivant son écriture (26).

A partir des différents référentiels disponibles, l'objectif de cette partie est de recueillir, de décrire et de synthétiser les différentes interactions médicamenteuses potentielles ou avérées avec les MRP utilisés dans un service de médecine nucléaire.

2. Choix et méthodologie

Devant la disparité de médicaments radiopharmaceutiques disponible compte tenu des différents types d'exams (imagerie ou thérapie), de l'hétérogénéité des organes pouvant être ciblés ou encore des caractéristiques physico-chimiques des radionucléides utilisés en routine, il a été décidé de cibler l'analyse des différents référentiels en fonction de nos pratiques.

En effet, sur 13279 dispensations de MRP réalisées en 2022 au sein du centre hospitalier universitaire (CHU) de Tours, 98,2% de l'activité était représentée par de l'imagerie diagnostique, dont 49,9% pour la tomographie par émission de positons et 48,3% pour la tomographie par émission mono-photonique (Figure 4). Bien que la thérapie représente 1,8% de l'activité totale, il nous a paru important, étant donné le type de rayonnement, l'énergie et l'activité injectée au patient, de nous intéresser aux différentes interactions médicamenteuses des MRP utilisés en routine dans notre service. Ainsi, l'exploration des pathologies

thyroïdiennes à l'iode isotopique et des tumeurs neuroendocrines au Lutathéra® sera développée dans cette partie.

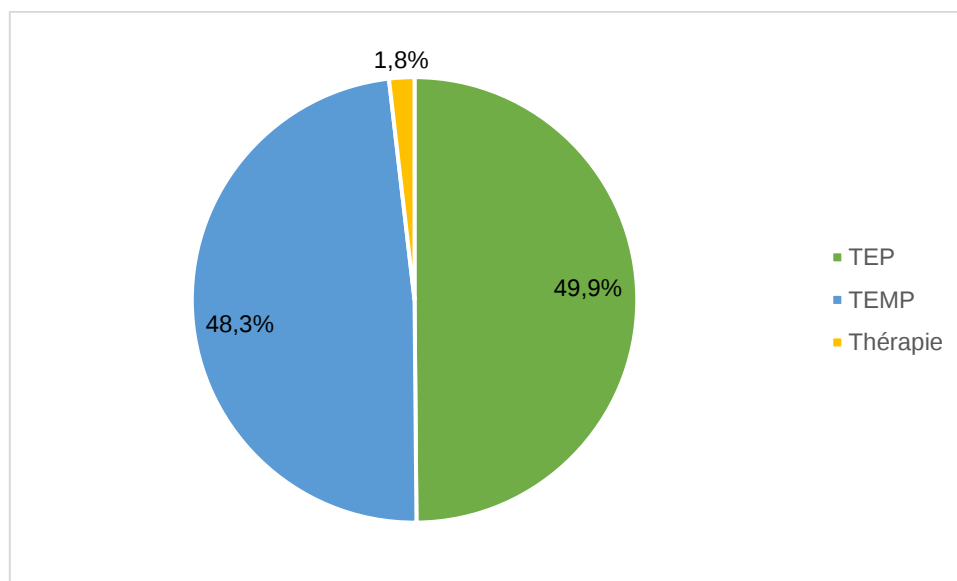


Figure 4 - Répartition de l'activité de radiopharmacie au CHU de Tours en 2022

La dispensation de [^{18}F]-FDG représentant 92,1% de l'activité TEP au sein du CHU de Tours (les 7,8% restant représentent les marqueurs galliés (1,4%) et les autres marqueurs TEP (6,4%) dont la [^{18}F]-Fluorocholine ou [^{18}F]-FluoroDOPA) (Figure 5), il a paru indispensable de travailler sur ce sujet, d'autant plus que la gestion des patients diabétiques est une préoccupation majeure à la réalisation de cet examen. Par ailleurs, depuis l'obtention de l'AMM des générateurs radiopharmaceutiques germanium-68 / gallium-68 dans le milieu des années 2010, il a été observé une augmentation croissante du nombre d'examens TEP avec ce radionucléide (34). Ainsi une étude des interactions médicamenteuses relatives à l'injection de [^{68}Ga]-Edotrétotide sera également développée dans cette partie.

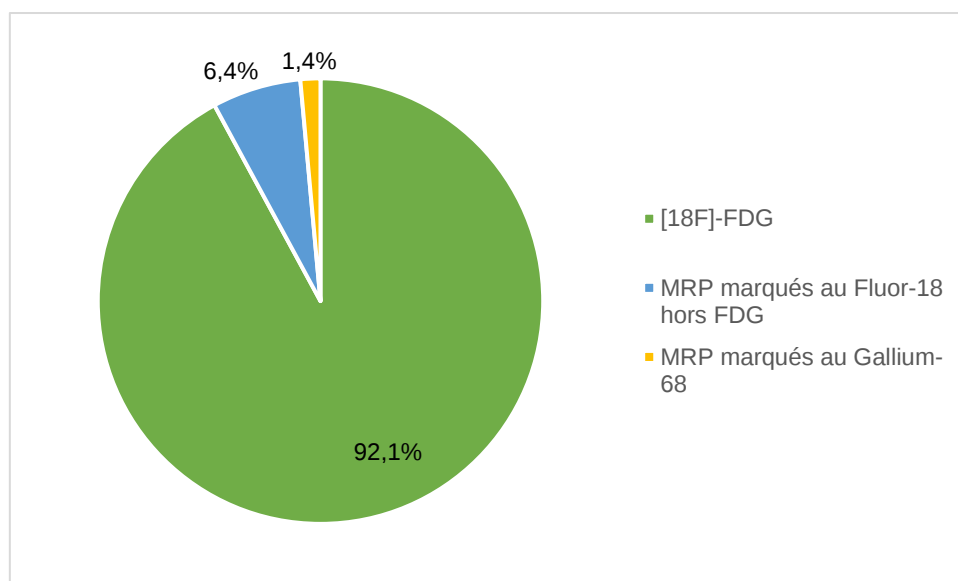


Figure 5 - Répartition de l'activité TEP au CHU de Tours en 2022

Concernant la répartition de l'activité TEMP au CHU de Tours, elle est représentée par la scintigraphie myocardique à hauteur de 57,2% dont 32,7% pour le [^{99m}Tc]-Tétrofosmine et 22,9% pour le chlorure de thallium- ^{201}Tl] (Figure 6). Ainsi, l'étude des interactions médicamenteuses entre les nombreux traitements consommés par les patients atteints de troubles cardio-vasculaires et les MRP injectés à des fins diagnostiques sera développée dans les prochaines sous-sections.

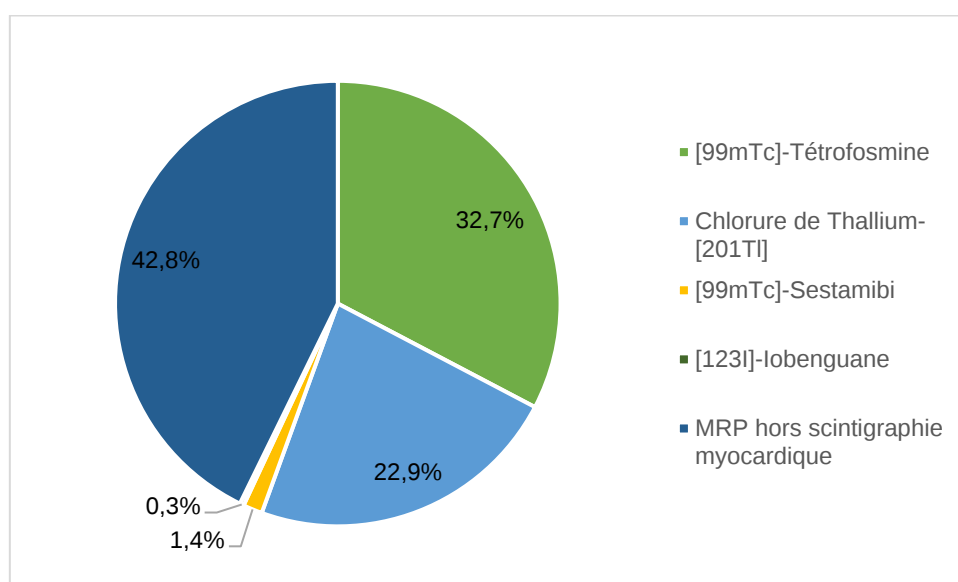


Figure 6 - Répartition de l'activité TEMP au CHU de Tours en 2022

En résumé, bien que tous les MRP disponibles dans une radiopharmacie devraient bénéficier d'une étude des référentiels, il a été retenu quatre axes de travail pour cette thèse que sont :

- Examen TEP au [^{18}F]-FDG
- Scintigraphie myocardique
- Couple théranostique ([^{68}Ga]-Edotrétotide / [^{177}Lu]-Oxodotrétotide) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines
- Utilisation de l'iode radioactif dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes

3. Résultats

3.1. [^{18}F]-Fluorodésoxyglucose

3.1.1. Généralités

Le [^{18}F]-Fluorodésoxyglucose ou [^{18}F]-FDG est le premier MRP émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une première AMM en 1998. C'est un MRP prêt à l'emploi utilisé pour le diagnostic initial et pour le suivi de pathologies oncologiques, neurologiques, infectieuses ou inflammatoires. Le [^{18}F]-FDG est un analogue structural du glucose où le groupement hydroxyle en 2 est remplacé par un atome de fluor-18 (ayant une période physique proche de 110 minutes et se désintégrant en oxygène-18 stable).

Après administration, le MRP se distribue physiologiquement partout dans le corps en se concentrant plus particulièrement dans les cellules dont la principale source d'énergie est le glucose comme le cerveau, le myocarde, et dans une moindre mesure au niveau des poumons et du foie. Concernant les pathologies cancéreuses, les cellules tumorales malignes présentant un fonctionnement exacerbé de la glycolyse, on observe une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse. Après la distribution du [^{18}F]-FDG dans le corps du patient, le MRP s'internalise dans les cellules métaboliquement actives par les mêmes mécanismes que le glucose. Il traverse les membranes cellulaires grâce à des transporteurs actifs (co-transporteurs glucose sodium dépendant (SGLT) 1 et 2) ou passifs (transporteurs de glucose (GLUT) 1 à 5). Une fois internalisé, le [^{18}F]-FDG va subir l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse,

pour devenir du [18F]-Fluorodésoxyglucose-6-phosphate ([18F]-FDG-6P). Etant donné que l'enzyme suivante de la glycolyse n'agit pas sur le [18F]-FDG-6P et que la déphosphorylation par les phosphatases intracellulaires est un mécanisme lent, le [18F]-FDG-6P reste piégé et s'accumule dans la cellule pouvant ensuite être repérée lors de la TEP. L'accumulation cellulaire de [18F]-FDG, se faisant par des mécanismes de transport actifs qui sont en partie dépendants de l'insuline, elle peut être influencée par l'alimentation, les conditions nutritionnelles ou par l'existence de pathologies hyperglycémiantes. En effet, l'augmentation de la concentration de [18F]-FDG dans les cellules de patients diabétiques est plus faible à cause d'une modification de la distribution tissulaire et du métabolisme du glucose.

Il existe plusieurs limites de la TEP au [18F]-FDG :

- La faible captation du MRP par des cancers bien différenciés à faible taux de prolifération et/ou à faible activité glycolytique, c'est le cas pour certains types histologiques comme certaines tumeurs endocrines bien différenciées ou un cancer de la prostate androgéno-dépendant pour exemple.
- La taille des lésions, ou encore les mouvements respiratoires, rendant notamment difficile la caractérisation de micronodules pulmonaires.
- Des tumeurs (hépatocarcinome en particulier) pour lesquelles le [18F]-FDG-6P peut être déphosphorylé et diffuser hors de la cellule maligne.
- L'hyperfixation physiologique de l'organe rendant difficile la détection des lésions cancéreuses recherchées, ou la gêne à l'interprétation liées à l'élimination physiologique du MRP, notamment au niveau urologique.

3.1.2. Recommandations générales

Afin d'améliorer la qualité d'un examen TEP au [18F]-FDG et de réduire les fixations physiologiques parasitant l'interprétation médicale des images, il est essentiel que le patient suive avec rigueur un ensemble d'étapes de préparation préalable à l'examen :

- Dans le but d'éviter la sécrétion endogène d'insuline en période post-prandiale augmentant la fixation de [18F]-FDG dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux et diminuant la fixation du MRP dans les lésions tumorales d'intérêt (35), le patient doit respecter une période de jeûne d'au moins 4 heures selon les RCP du [18F]-

FDG (36) et d'au moins 6 heures selon les recommandations de la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) (37).

- L'appareil urinaire étant visualisé sur les images lors des examens TEP, il est recommandé aux patients de boire abondamment et uniquement de l'eau avant l'injection du MRP et de vider la vessie avant l'acquisition des images.
- Il est recommandé au patient de ne pas pratiquer d'effort physique au moins 6h, et préférentiellement 24h, avant l'examen TEP afin d'éviter une hyperfixation du MRP au niveau musculaire (37,38).
- Au moment de l'injection du MRP, il est également recommandé que le patient reste au repos strict, c'est-à-dire allongé confortablement ou en position semi-allongée en confort thermique (éviter une exposition au froid) afin d'éviter une hyperfixation du [18F]-FDG dans les cellules adipeuses brunes à la suite de leurs activations ou dans les myocytes, mais aussi en relaxation (sans lire ni parler) dans une pièce sombre en l'absence de bruit afin d'éviter d'augmenter le métabolisme glucidique cérébral lors d'examens neurologiques.
- Les pathologies infectieuses et/ou inflammatoires, ainsi que les processus régénératifs après une intervention chirurgicale, peuvent provoquer une accumulation significative du [18F]-FDG et entraîner la survenue de résultats faux positifs lorsque la recherche de lésions infectieuses ou inflammatoires n'est pas le but de l'examen par TEP au [18F]-FDG. Ainsi, un délai de 6 semaines post-chirurgie est souhaitable afin de s'affranchir des fixations au niveau du tissu de cicatrisation (38).
- Lorsque l'examen TEP est indiqué pour évaluation à la fin du traitement des pathologies cancéreuses, il est recommandé de respecter un délai d'au moins 4 à 6 semaines après la dernière administration de chimiothérapie afin d'éviter des résultats faux négatifs et d'au moins 2 à 3 semaines après la dernière cure de radiothérapie afin de s'affranchir de l'inflammation induite. Lorsque l'intervalle entre les cycles de chimiothérapie est inférieur à 4 semaines, l'examen TEP doit être effectué juste avant le début d'un nouveau cycle et respecter au minimum un délai de 10 jours (36–38).
- L'administration de facteurs stimulant l'hématopoïèse (G-CSF et GM-CSF) modifiant la biodistribution du [18F]-FDG pendant plusieurs jours en augmentant sa fixation au niveau de la moelle osseuse et de la rate, il est recommandé de respecter un délai d'au moins 5 jours entre le facteur de croissance et l'examen par TEP afin de réduire cette interférence (36).

La grossesse constitue une contre-indication relative à la réalisation d'un examen TEP au [18F]-FDG et la décision est donc intégrée dans le cadre de la balance bénéfice/risque, la dose au fœtus étant de l'ordre d'une dizaine de millisievert en dehors de toute procédure d'optimisation. Ainsi, lors de l'administration d'un MRP à une femme en âge de procréer, il est important de s'informer sur une éventuelle grossesse grâce à un test de grossesse ou à un dosage des β -HCG datant de moins de 48 heures. Toute femme en âge de procréer, non ménopausée et sans moyen contraceptif efficace, n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Concernant l'allaitement maternel, il convient de réfléchir à la possibilité de repousser l'administration jusqu'à la fin de l'allaitement. Lorsque l'administration de [18F]-FDG est considérée comme nécessaire et sachant que l'exposition du nourrisson est principalement due à l'exposition externe (il existe une captation du [18F]-FDG par les tissus mammaires stimulés mais sa concentration dans le lait maternel est faible (39)), l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après l'injection de MRP et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

3.1.3. Hyperglycémie

3.1.3.1. Contexte

L'hyperglycémie désigne une concentration de glucose dans le sang au-delà des valeurs normales ($[0,7-1,1]$ g/L ou $[3,9-6,1]$ mmol/L). Elle est un symptôme caractéristique du diabète, mais peut également survenir dans d'autres situations, telles que le stress, les infections ou la prise de certains médicaments dits hyperglycémifiants.

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par la présence en excès de glucose dans le sang. La physiologie de cette pathologie est liée à l'association d'une baisse de l'efficacité de l'insuline sur les tissus cibles (insulino-résistance) et d'un dysfonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas sécrétrices d'insuline (insulinopénie). Un diagnostic de diabète est posé devant une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) vérifiée à 2 reprises, ou par une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L (2 g/L) à n'importe quel moment de la journée, accompagnée de signes cardinaux tels que l'asthénie, polyurie et polydipsie.

Le diabète de type 2 est le plus fréquent (92% des diabètes), qualifié d'épidémie au niveau mondial et en forte progression dans le monde entier. L'incidence de personnes diabétiques progresse rapidement avec le vieillissement général de la population et

l'augmentation de l'espérance de vie des diabétiques, tout comme l'incidence de pathologies oncologiques (40). Ceci revêt une importance croissante étant donné que la grande majorité des examens TEP au [18F]-FDG sont réalisées pour l'évaluation de maladies malignes. D'ailleurs, dans l'étude de Martin et al (35), il a été dénombré une prévalence élevée de patients diabétiques atteints de pathologies oncologiques avérées ou suspectées, à hauteur de 16,7%, nécessitant un examen TEP au [18F]-FDG.

3.1.3.2. Recommandations

Etant donné que l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme diminue les performances diagnostiques de l'examen, il est essentiel que la glycémie soit optimisée le jour de l'examen. Il conviendra donc de veiller à ce que le patient soit à jeun pour son examen afin de garantir une faible glycémie et insulinémie, de notifier sur le dossier patient du statut diabétique et du contrôle glycémique de sa pathologie ainsi que les traitements pris car ce sont des informations pouvant être pertinentes pour l'interprétation de l'examen.

Dès l'arrivée dans le service de médecine nucléaire, une vérification systématique de la glycémie capillaire est réalisée grâce à un lecteur de glycémie. Bien que l'objectif soit d'être dans les normes glycémiques (généralement entre 3,9 et 7 mmol/L), une hyperglycémie à jeun allant jusqu'à 11 mmol/L (2 g/L) ne présente pas de contre-indication absolue à la réalisation de l'examen TEP. Par ailleurs, l'attente associée à une bonne hydratation peut parfois permettre de diminuer la glycémie du patient, c'est pourquoi il peut être demandé à certains patients dont le diabète est instable ou mal équilibré (souvent associé à une infection) d'arriver plus tôt que l'heure de convocation dans le service afin de corriger d'éventuelles situations hyperglycémiques. Au-delà de 11 mmol/L (2 g/L), il est souhaitable de reprogrammer l'examen, sauf urgence, après discussion avec le médecin prescripteur. L'injection d'insuline peut être discutée, mais l'injection du [18F]-FDG sera alors retardée de 2 à 3 heures en fonction de la voie d'administration de l'insuline à action rapide car l'injection d'insuline induit une captation musculaire du MRP (37,38).

Des recommandations spécifiques s'appliquent aux thérapeutiques entraînant une modification de la glycémie. Outre les médicaments antidiabétiques qui seront détaillés ci-dessous, on peut citer par exemple les corticoïdes, solutés glucosés, valproate, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital ou les catécholamines (36). Même si aucuns référentiels n'ont été

décrits pour l'usage de ces médicaments modificateurs de la glycémie, ils peuvent interférer avec la qualité des images. Un arrêt de ces thérapeutiques peut être entrepris, en accord avec l'état physiopathologique du patient et après concertation avec le médecin prescripteur.

- En ce qui concerne le patient diabétique non insulino-dépendant, la prise en charge de sa pathologie est réalisée par des antidiabétiques oraux. Un des moyens de gestion est de programmer l'examen TEP en fin de matinée, en respectant un jeûne de 6 heures. Les recommandations de la SFMN préconisent de poursuivre ces traitements oraux le matin de l'examen (37).
 - La metformine est un médicament de la famille des biguanides utilisé en première intention en monothérapie ou en association. On retrouve parmi ses interactions médicamenteuses connues, celles avec les produits de contrastes iodés qui potentialisent le risque d'acidose lactique. Il est conseillé d'arrêter la metformine le jour de l'examen et de ne le reprendre que 48h plus tard, après contrôle de la fonction rénale, selon la SFMN et l'EANM (37,38), mais des recommandations plus récentes de la Société Européenne de Radiologie Urogénitale (ESUR) précisent que cette interruption de traitement de 48 heures n'est pertinente que pour les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 mL/min/1,73m² (41). Par ailleurs, la metformine provoque une augmentation significative de l'accumulation du [18F]-FDG intestinale, notamment grêle ou colique, pouvant parasiter l'interprétation d'un examen lorsqu'il faut localiser des lésions néoplasiques intra-abdominales. L'utilité d'une interruption de 48 à 72 heures peut être discutée, à condition que le diabète reste bien contrôlé (37,42).
 - Les antidiabétiques oraux de la famille des sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, glicazide, glimépiride, glipizide) ou des glinides (répaglinide) induisent une insulino-sécrétion et une augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'insuline augmentant la captation du glucose par les cellules. Ainsi, à cause de leurs mécanismes d'actions, ces médicaments ne devraient pas être pris par le patient dans les 6 heures précédant l'examen TEP.
 - Les antidiabétiques de la famille des incrétino-mimétiques (exénatide, dulaglutide, sémaglutide ou liraglutide) ou des incrétino-potentiateurs comme les gliptines (sitagliptine, saxagliptine ou vildagliptines) ont des effets glucose-dépendants car vont augmenter la sécrétion d'insuline déclenchée par le repas.

Or l'examen TEP devant se réaliser seulement si le patient est à jeun, ces médicaments peuvent être pris normalement.

- Les autres antidiabétiques oraux comme la famille des gliflozines (dapagliflozines ou empagliflozines), des inhibiteurs des alphaglucosidases (acarbose ou miglitol) n'agissant pas sur la sécrétion d'insuline, ces médicaments peuvent également être pris normalement.
- En ce qui concerne le patient diabétique insulino-dépendant, la prise en charge de sa pathologie relève d'une insulinothérapie. Il existe plusieurs options de planification possible d'un examen TEP au [18F]-FDG pour un patient diabétique :
 - Il peut être programmé en fin de matinée ou en milieu de journée. Le patient doit prendre un petit-déjeuner tôt le matin (vers 7 heures), avec son injection d'insuline habituelle, puis rester à jeun jusqu'à son examen.
 - Le MRP doit être administré au moins de 6 heures après la dernière injection sous-cutanée d'insuline à action rapide (Actrapid®, Umuline rapide®) ou analogue rapide de l'insuline (insuline asparte (Fiasp®, Novorapid®), insuline glulisine (Apidra®), ou insuline lispro (Humalog® ou Lyumjev®))
 - L'administration de FDG n'est pas recommandée le même jour que l'injection d'insuline à action intermédiaire et/ou à action prolongée. (38)
 - Il peut être programmé en début de matinée :
 - L'administration du MRP est compatible avec des injections d'insulines lentes (dégludec (Tresiba®), détémir (Levemir®), glargine (Abasaglar®, Lantus® ou Toujeo®)) la veille au soir. Le petit-déjeuner sera alors pris après l'examen TEP. (37)
 - L'injection d'insulines de durée d'action intermédiaire (Isophane (Insulatard®) ou Neutre Protamine Hagedorn (Umuline NPH®)) ou des insulines (Mixtard® ou Umuline Profil®) et des analogues de l'insuline prémélangés (asparte (Novomix®) ou lispro (Humalog mix®)) ne sont pas recommandés.
 - Chez les patients sous perfusion continue d'insuline, il est recommandé d'interrompre la pompe à insuline pendant au moins 4 heures avant l'administration du [18F]-FDG et de la réactiver dès la fin de l'examen, au moment de prendre son petit-déjeuner (38).

3.1.4. Interactions médicamenteuses

Un tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses (Tableau V) a été construit à partir des recommandations présentées dans les précédents paragraphes. Les molécules n'ayant pas d'interactions et pouvant donc être pris par le patient avant son examen TEP au [18F]-FDG n'y sont mentionnées.

Médicaments		Type d'interaction médicamenteuse (IM)	Recommandations
Antidiabétiques oraux	Metformine	IM avec les produits de contrastes iodés	Si DFG < 30mL/min/1.73m ² , arrêt le jour de l'examen et reprise 48h plus tard
		Augmentation de l'accumulation intestinale du [¹⁸ F]-FDG	Interruption de 48 à 72 heures si le diabète est contrôlé
	Sulfamides hypoglycémiants	Insulino-sécréteurs	Pas de prise 6 heures avant l'examen
	Glinides		
Insulinothérapie	Insuline à action rapide ou analogues	Augmentation de l'accumulation musculaire et adipeuse du [¹⁸ F]-FDG	Pas de prise 6 heures avant l'examen Programmation de l'examen en fin de matinée ou dans l'après-midi de préférence
	Insuline à action Intermédiaire		Pas de prise 6 heures avant l'examen
	Insuline à action prolongée		Programmation de l'examen en début de journée et insuline à prendre la veille au soir
	Insulines mélangées		Pas de prise 6 heures avant l'examen
	Pompe à insuline		Interrompre la pompe à insuline pendant 4 heures avant l'examen
Chimiothérapie IV		Risque de faux négatif	Délai de 4 à 6 semaines lors de l'examen en fin de traitement Délai d'au moins 10 jours lorsque l'examen est entre deux cycles
Stimulant de l'hématopoïèse	Erythropoïétine, Darbépoïétine ou dérivés de l'époétine bêta	Augmentation de l'accumulation médullaire et splénique du [¹⁸ F]-FDG	Délai de 5 jours entre le facteur de croissance et l'examen TEP
Autres médicaments	Corticoïdes, Solutés glucosés, Valproate, Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, Catécholamines	Médicaments hyperglycémiants pouvant diminuer l'accumulation sur les cellules cancéreuses du [¹⁸ F]-FDG	Un arrêt thérapeutique le matin de l'examen peut être discuté

Tableau V - Interactions médicamenteuses du [¹⁸F]-FDG

3.2. Scintigraphie myocardique

3.2.1. Généralités

La scintigraphie myocardique est un examen diagnostique permettant d'évaluer la perfusion myocardique au repos et/ou après un test de provocation d'ischémie myocardique (stress pharmacologique ou épreuve d'effort) afin de détecter les territoires ayant un déficit relatif de fixation et donc de perfusion myocardique (ischémie ou infarctus du myocarde). Cet examen permet également de renseigner sur la contractilité globale du muscle cardiaque, mais aussi d'étudier le métabolisme cellulaire en particulier d'évaluer la viabilité myocardique (après un infarctus du myocarde par exemple) afin de visualiser s'il subsiste au niveau de l'infarctus des zones encore viables donc qui peuvent récupérer une certaine contraction.

Les performances diagnostiques et pronostiques de la scintigraphie myocardique sont fortement dépendantes de la qualité de l'épreuve de provocation de l'ischémie à laquelle elle est couplée. L'épreuve d'effort constitue sans conteste le test de provocation de référence mais quand l'effort est contre-indiqué, impossible ou risque d'être sous-maximal et alors à l'origine de faux négatifs, il faut savoir lui substituer une autre épreuve. Cette alternative est une épreuve de stress pharmacologique nécessitant un traitement vasodilatateur ou sympathomimétique. Par ailleurs, que le stress soit physique ou pharmacologique, toute épreuve doit être réalisée sous la surveillance d'un cardiologue entraîné à la pratique de cet examen et aux manœuvres de réanimation. Il doit obligatoirement être assisté par une deuxième personne (MERM, IDE, ou, si besoin, par un autre médecin) habilitée à la manipulation et à l'injection du MRP et également aux manœuvres de réanimation.

D'autre part, pour que la fixation et la répartition myocardique du traceur soient réellement le reflet de la répartition des flux coronaires lors de l'épreuve de stress, il est recommandé de maintenir si possible la situation de stress durant une minute après l'injection du MRP et, sauf situation d'urgence, de ne pas administrer de traitement anti-ischémique dans les deux minutes suivant l'injection du traceur (43,44).

3.2.1.1. Epreuve d'effort

Une épreuve d'effort est un examen médical consistant à l'enregistrement d'un électrocardiogramme (ECG) durant le déroulement d'une activité physique calibrée et soutenue

afin d'en analyser les réactions du cœur. L'effort peut être réalisé sur un tapis roulant (permettant de normaliser l'effort par rapport au poids du patient et de faire apparaître plus facilement l'ischémie myocardique) ou une bicyclette ergométrique (permettant d'obtenir de bons tracés ECG tout en limitant les artéfacts musculaires liés à l'activité physique et de faciliter la mesure de la pression artérielle à l'effort).

Afin que la fixation et la répartition myocardique du traceur soient réellement le reflet de la répartition des flux coronaires lors de l'épreuve de stress, il est recommandé d'injecter le MRP au maximum de l'effort et de maintenir si possible la situation de stress durant une minute après l'injection du radiotraceur et, sauf situation d'urgence, de ne pas administrer de traitement anti-ischémique dans les deux minutes suivant l'injection du radionucléide. L'association à une imagerie isotopique ne doit pas conduire à négliger les informations fournies par l'épreuve d'effort (seuil d'apparition des signes, tolérance à l'effort, profil tensionnel...) car elles sont d'un apport incontestable tant diagnostique que pronostique et permettent de nuancer les conclusions de l'examen, en particulier s'il existe une discordance entre l'ECG et la scintigraphie, ou si la scintigraphie est d'interprétation délicate (défaut de perfusion à la limite de la significativité).

Parmi les contre-indications au test d'effort, on peut citer la dissection aortique, l'anévrisme de l'aorte abdominale, un infarctus du myocarde récent (inférieur à 1 mois), une hypertension artérielle sévère non contrôlée, un thrombus ventriculaire ou une phlébite récente ou encore une myocardite ou péricardite évolutive (43,45).

3.2.1.2. [Epreuves de vasodilatation pharmacologique](#)

Lorsque l'épreuve d'effort est impossible à réaliser, certains traitements vasodilatateurs coronaires peuvent augmenter le débit coronaire sans modification notable du travail cardiaque ou de la consommation du myocarde en oxygène. Ces traitements disponibles pour cette indication sont :

- Régadénoson (Rapiscan®) : C'est un agoniste des récepteurs de l'adénosine provoquant une vasodilatation coronarienne et une augmentation du débit sanguin coronaire. Etant plus cardiosélectif et ayant un effet d'action et une cinétique d'élimination rapide, c'est un médicament de premier choix pour le test de vasodilatation pharmacologique.

- Dipyridamole (Persantine®) : C'est un médicament ayant des propriétés vasodilatatrices coronariennes avec augmentation du débit coronarien global par inhibition du captage de l'adénosine et accroissement de l'apport d'oxygène.
- Dobutamine (Dobutrex®) : C'est un médicament sympathomimétique, c'est-à-dire agoniste des récepteurs adrénergiques permettant l'augmentation du débit cardiaque.
- Adénosine (Adenoscan®) : C'est un nucléoside endogène ayant des effets dromotropes (diminution de la conductibilité des fibres musculaires) et chronotropes négatif (ralentissement du rythme cardiaque) lui permettant d'être classé comme vasodilatateur périphérique et anti-arythmique.

Concernant les contre-indications communes, on peut citer les pathologies respiratoires telles que l'asthme décompensée ou la BPCO spastique, des antécédents de fibrillation auriculaire non-anti-coagulée, une hypotension (< 90 mmHg) ou hypertension artérielle systémique (> 200 mmHg), l'HTAP sévère, une fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 35%, les sténoses carotidiennes ou encore l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus du myocarde récent (<1 mois) (43).

D'une façon générale, les explorations couplées à une provocation pharmacologique sont moins riches d'enseignement que celles réalisées après épreuve d'effort : aucune information quant aux capacités fonctionnelles des patients, modification de la signification des profils tensionnels comme de la réponse chronotrope, valeur moins affirmée de certains critères de gravité scintigraphiques telles que la fixation pulmonaire du traceur ou la dilatation cavitaire. Pour toutes ces raisons, le choix doit prioritairement se porter sur l'épreuve d'effort chaque fois que celle-ci peut être valablement réalisée et analysée. Les épreuves de stress pharmacologiques couplées à l'imagerie isotopique ne constituent, sauf indication élective, qu'une alternative conservant une bonne valeur diagnostique mais dont l'apport pronostique est probablement moindre, et en tout cas moins nettement établi (43).

3.2.2. MRP utilisés en scintigraphie myocardique

Parmi les différents médicaments radiopharmaceutiques utilisés en imagerie TEMP pour l'exploration cardiovasculaire, seront développés ceux majoritairement utilisés en routine.

3.2.2.1. [^{99m}Tc]-Tétrofosmine

Le [^{99m}Tc]-Tétrofosmine (Myoview®) est un MRP commercialisé en France depuis 2003, indiqué en scintigraphie myocardique pour l'étude de la perfusion myocardique dans un but de diagnostic et de localisation d'une ischémie ou d'une séquelle de nécrose cardiaque. Il est également indiqué, en association avec un ECG synchronisé, pour l'évaluation quantitative de la réserve coronaire (46) et de la fonction ventriculaire gauche (47).

La tétrófosmine est un complexe cationique lipophile qui, une fois chélatée avec une solution de pertechnétate de sodium, diffuse passivement jusqu'aux mitochondries des cellules myocardiques, indépendamment des pompes Na-K-ATPases, en représentant un reflet de l'activité mitochondriales et donc de la viabilité cellulaire. Sa distribution intra-myocardique reflète le débit coronaire de chaque territoire vasculaire des vaisseaux épicaudiques, jusqu'à la microcirculation coronaire, ainsi une sténose coronaire ou une altération distale de la microcirculation peuvent entraîner une hypofixation du MRP (48).

D'un point de vue pharmacocinétique, la fixation myocardique est rapide et atteint un maximum d'environ 1,2% de l'activité injectée avec une rétention suffisante pour permettre l'acquisition des images du myocarde dès la quinzième minute et jusqu'à 4 heures après l'injection. Cette fixation dépend à la fois du flux sanguin et de la fraction d'extraction du MRP. Le [^{99m}Tc]-Tétrofosmine est rapidement éliminé du compartiment sanguin après injection intraveineuse (10 minutes après l'injection, moins de 5 % de l'activité administrée est retenu dans la circulation) et environ 66 % de l'activité injectée est éliminée après 48 heures, dont environ 40 % par voie urinaire et 26 % par voie fécale (47).

3.2.2.1.1. Recommandations spécifiques

Outre les contre-indications relatives à la grossesse et l'allaitement nécessitant une attention particulière, il faut également vérifier l'absence de contre-indications à l'épreuve d'effort ou de stimulation pharmacologique. Par ailleurs, il est recommandé de pratiquer l'examen chez des patients à jeun ou n'ayant pris qu'un petit déjeuner léger le matin de l'examen. Afin de réduire l'irradiation de la vessie, il faut conseiller au patient de boire abondamment et de vider sa vessie aussi souvent que possible dans les heures qui suivent l'examen.

Il n'y a pas eu d'études d'interactions médicamenteuses formelles entre le [^{99m}Tc]-Tétrofosmine et d'autres médicaments et aucune interaction n'a été signalée lors des essais cliniques au cours desquels du Myoview® a été administré à des patients recevant d'autres médicaments. Néanmoins, certaines associations sont à prendre en compte car pouvant induire des résultats faussement négatifs dans le diagnostic de la maladie coronarienne en diminuant l'étendue et la gravité de l'ischémie induite par l'épreuve de stress chez certains patients. C'est le cas des médicaments agissant sur la fonction myocardique et/ou sur le débit coronaire, tels que les bêtabloquants, les antagonistes calciques ou les dérivés nitrés (47,49).

3.2.2.2. Chlorure de thallium-[^{201}Tl]

Utilisé depuis les années 70 en scintigraphie myocardique, le chlorure de thallium-[^{201}Tl] est un MRP prêt à l'emploi indiqué chez l'adulte pour l'étude de la perfusion coronarienne et de la viabilité cellulaire en cas de cardiopathie ischémique, de cardiomyopathie, de myocardite, de contusion du myocarde ou d'atteinte cardiaque secondaire. Le thallium-201 est un cation monovalent analogue du potassium qui, après internalisation cellulaire dépendant des pompes Na-K-ATPases, se désintègre par capture électronique en mercure-201 avec une période physique de 3,04 jours et en émettant des photons γ de 167 keV détectés en imagerie TEMP. La distribution du chlorure de thallium-[^{201}Tl] dans le myocarde permet de visualiser les zones où le flux sanguin est altéré (en cas d'ischémie ou d'infarctus) car une diminution ou absence de signal signifie que le chlorure de thallium-[^{201}Tl] est moins, voire pas du tout, stocké dans les cardiomyocytes.

D'un point de vue pharmacocinétique, après injection intraveineuse, le chlorure de thallium-[^{201}Tl] est rapidement éliminé du compartiment vasculaire (environ 90%) pour se distribuer dans différents organes. Au niveau du myocarde, la fraction d'extraction du MRP est d'environ 85% au premier passage, l'accumulation maximale reste relativement constante pendant 20 à 25 minutes et est atteinte en 10 minutes environ après l'injection au repos et en 5 minutes après l'effort. Par ailleurs, cette accumulation dans le tissu musculaire cardiaque dépend de la qualité de l'effort physique développée car, comparée à sa valeur au repos, la fixation est multipliée par 2 à 3 à l'effort, entraînant une réduction de la fixation dans les autres organes (50).

3.2.2.2.1. Recommandations spécifiques

Il est nécessaire de vérifier les contre-indications habituellement retrouvées lors d'une injection de MRP comme la grossesse, l'allaitement mais aussi l'âge des patients car l'administration de chlorure de thallium-[²⁰¹Tl] n'est pas indiquée chez l'enfant âgé de moins de 18 ans. Il faut également vérifier l'absence de contre-indications à l'épreuve d'effort ou de stimulation pharmacologique. Par ailleurs, il est recommandé de pratiquer l'examen chez des patients à jeun d'au moins 4 heures avant l'examen. Afin de réduire l'irradiation de la vessie, il faut conseiller au patient de boire abondamment et de vider sa vessie aussi souvent que possible au cours des premières heures qui suivent l'examen.

D'après les RCP du chlorure de thallium-[²⁰¹Tl] et bien qu'aucunes données précises ne soient disponibles, seule la digoxine, un inhibiteur de la pompe Na-K-ATPases des membranes cellulaires des cardiomyocytes, pourrait présenter une interaction médicamenteuse avec le MRP en diminuant la captation myocardique du radionucléide. Par ailleurs, certaines associations sont à prendre en compte, notamment celles avec les tests de provocation de l'ischémie (effort ou pharmacologique) car pouvant induire des résultats faussement négatifs dans le diagnostic de la maladie coronarienne en masquant l'étendue et la gravité de l'ischémie induite chez certains patients (50).

3.2.2.3. [^{99m}Tc]-Albumine humaine plasmatique

Après le radiomarquage d'une trousse d'albumine humaine plasmatique avec une solution de pertechnétate de sodium, le [^{99m}Tc]-Albumine humaine ou Vasculocis® est un MRP indiqué dans l'évaluation de la fonction cardiaque dans l'insuffisance cardiaque, l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche (lors de cardiopathies valvulaire ou congénitales, lors d'une transplantation cardiaque ou lorsqu'un patient est sous chimiothérapie cardiotoxique (comme les anthracyclines)) ou pour la ventriculographie isotopique chez les patients insuffisants cardiaques afin de préciser la part des troubles de la fonction systolique et diastolique ou d'établir un suivi sous traitement (51,52).

L'albumine humaine sérique est un des composants naturels du sang qui, après injection du MRP, se distribue exclusivement dans tous le compartiment vasculaire pendant au moins 4

heures (sauf dans les organes excrétoires comme les reins et la vessie). Ainsi, grâce à l'émission des photons γ , une visualisation et une mesure de la contraction cardiaque est possible.

Concernant les recommandations relatives à l'utilisation de ce MRP, il est conseillé au patient d'être bien hydraté avant le début de l'examen et d'uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants. Les contre-indications relatives à l'usage du Vasulocis® sont la grossesse et l'allaitement. Enfin, il n'existe aucune interactions avec d'autres médicaments connue à ce jour (51,52).

3.2.2.4. [^{99m}Tc]-Sestamibi

La molécule active présente dans les différents MRP commercialisés (Stamicis®, Cardiomibi®, Technescan Sestamibi®) est le tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (I) qui est indiqué en scintigraphie myocardique dans la détection et la localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde), pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la mobilité régionale des parois myocardiques (53).

Après reconstitution à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium, un complexe cationique lipophile de six molécules se forme autour du radionucléide (MIBI = 2-méthoxy-isobutylisonitrile). Après injection intraveineuse, le [^{99m}Tc]-Sestamibi se distribue rapidement hors du compartiment sanguin (92% du MRP en 5 minutes) vers différents organes dont le myocarde. Au niveau du cardiomyocyte, le [^{99m}Tc]-Sestamibi est capté et retenu dans les mitochondries après diffusion passive et cette rétention cellulaire reflète la viabilité des cellules myocardiques car les cellules endommagées de façon irréversible ne fixent plus le MRP (la fixation myocardique, qui dépend du débit coronaire, est de 1,5% de l'activité injectée à l'issue d'une épreuve de stimulation et de 1,2 % de celle injectée au repos). L'élimination du [^{99m}Tc]-Sestamibi se fait principalement par l'intermédiaire des reins et du système hépatobiliaire (53).

3.2.2.4.1. Recommandations spécifiques

Après l'injection du [^{99m}Tc]-Sestamibi, il est recommandé au patient de s'hydrater avant le début de l'examen et d'uriner aussi fréquemment que possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux radiations. Le patient doit, si possible, être à jeun depuis au moins 4 heures avant l'examen et doit consommer une légère collation composée d'aliments lipidiques (ou boire un ou deux verres de lait) après chaque injection et avant l'acquisition des images afin d'augmenter la clairance hépatobiliaire du MRP réduisant ainsi l'activité hépatique lors de l'acquisition des images. Il est également nécessaire de vérifier l'absence de contre-indications comme la grossesse, l'allaitement mais également les contre-indications applicables à la stimulation ergométrique ou à l'épreuve pharmacologique (53).

Par ailleurs, des interactions médicamenteuses entre le [^{99m}Tc]-Sestamibi et d'autres médicaments ont été décrites dans les RCP (53) comme :

- Traitements affectant la fonction myocardique : Des médicaments, affectant la fonction myocardique et/ou le débit sanguin, peuvent engendrer des résultats faussement négatifs lors du diagnostic des coronaropathies comme les bêtabloquants ou les inhibiteurs calciques qui réduisent la consommation d'oxygène et affectent donc également la perfusion ou en inhibent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant l'épreuve de stimulation. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie.
- Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) : Il a été démontré que l'administration d'IPP augmente de manière significative la fixation du [^{99m}Tc]-Sestamibi sur la paroi gastrique. La proximité de celle-ci avec la paroi myocardique inférieure pouvant conduire à un diagnostic erroné, il est recommandé d'interrompre l'utilisation des IPP 3 jours avant l'examen.

3.2.2.5. [^{123}I]-Iobenguane

Le [^{123}I]-Iobenguane ou [^{123}I]-mIBG (meta-iodobenzylguanidine) est un MRP historiquement développé dans les années 80 pour visualiser les tumeurs de la médullosurrénale mais par son mécanisme d'action, va permettre l'évaluation scintigraphique de l'innervation

sympathique du myocarde chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II ou III avec une fraction d'éjection ventriculaire $\leq 35\%$. En effet, le mIBG étant un analogue de la guanéthidine, il va diffuser et s'accumuler sans métabolisation dans les terminaisons pré-synaptiques des réseaux sympathiques noradrénergiques permettant, grâce au radionucléide présent dans ce MRP, une représentation de la fonction d'internalisation et donc de l'intégrité et de la santé de l'innervation sympathique cardiaque peut être faite. Ayant une période physique de l'ordre de 13,3 heures, l'iode-123 se désintègre par capture électronique en tellure-123 qui se désexcite ensuite vers un état stable en émettant des rayonnements γ de 159 keV (83.2%) détectés en imagerie TEMP (48,54,55).

D'un point de vue pharmacocinétique, après l'injection intraveineuse du [^{123}I]-Iobenguane, on retrouvera une forte diffusion hors du système vasculaire vers le foie (33% de la dose injectée) et plus faiblement vers les poumons (3%) ou le myocarde (0,8%). Après captation, un mécanisme de transfert actif concentre au moins une partie de l'iobenguane intracellulaire vers les granules de stockage avec une demi-vie efficace de 11,4 heures. L'iobenguane est en grande partie éliminée à l'identique par les reins (70 à 90% des doses administrées sont éliminées dans les urines dans les 4 premiers jours) mais il existe également une formation de métabolites de l'iode-123 qui peuvent être retrouvés dans les urines (représentant environ 5 à 15% de la dose administrée) (54).

3.2.2.5.1. Recommandations spécifiques

Pour que l'examen TEMP au [^{123}I]-Iobenguane soit de bonne qualité diagnostique, il est nécessaire de veiller à ce que le patient soit bien hydraté (pas à jeun) avant le début de l'examen et qu'il vide sa vessie aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants. Par ailleurs, il faut également veiller à l'absence de contre-indications relative à l'administration de ce MRP comme la grossesse ou l'allaitement.

Afin de minimiser l'irradiation de la glande thyroïde, la captation thyroïdienne de l'iodure libre (lié au tropisme naturel de l'iode vers cet organe) doit être empêchée en utilisant de l'iode stable administré oralement :

- Chez l'adulte, le blocage de la thyroïde doit être effectué environ 1 heure avant l'administration de [¹²³I]-Iobenguane, avec une administration unique d'iodure de potassium ou d'iodate de potassium.
- Chez l'adolescent, l'enfant et le nourrisson, le blocage de la thyroïde doit être effectué par l'administration d'iodure de potassium ou d'iodate de potassium, environ 1 heure avant l'administration du MRP, dans la soirée qui suit l'administration et le jour suivant (au total 3 prises en 2 jours).
- Le perchlorate de potassium ou le perchlorate de sodium peut être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'incompatibilités à l'iode.

De nombreux médicaments peuvent (ou pourraient théoriquement) interférer avec la captation et/ou le stockage du [¹²³I]-Iobenguane. Dans la mesure du possible et en accord avec le clinicien, un arrêt de ces médicaments est souhaitable avant l'injection du MRP et une conciliation médicamenteuse est indispensable au médecin nucléaire pour interpréter l'examen. Parmi les médicaments susceptibles de prolonger ou réduire la captation du MRP par les terminaisons nerveuses cardiaques, on peut en citer plusieurs qui seront détaillés dans le Tableau VI (48,54,55) :

- Certains inhibiteurs calciques comme la nifédipine, la nicardipine ou l'amlodipine ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion prolongent la rétention de l'iobenguane et doivent être arrêtés 14 jours avant l'examen.
- Une diminution de la captation du MRP est observée lors de l'administration thérapeutique des produits suivants : réserpine (Tensionorme®), labétalol, les inhibiteurs calciques (diltiazem, nifédipine, vérapamil), les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine et leurs dérivés), les opioïdes (dont le tramadol), la cocaïne, les phénothiazines (cyamémazine ou chlorpromazine) nécessitent un arrêt compris entre 7 et 28 jours selon la molécule.
- Certains médicaments induisent la libération du mIBG des granules de stockage comme avec la prise d'agents sympathomimétiques (comme les bronchodilatateurs ou les décongestionnants nasaux) devant être suspendu 1 à 2 semaines avant l'examen.
- Certains aliments contenant de la vanilline ou autres analogues des catécholamines sont à arrêter avant l'examen (comme le chocolat ou les fromages bleus) car l'administration de [¹²³I]-Iobenguane peut augmenter la libération de noradrénaline et entraîner un épisode d'hypertension transitoire qu'il est nécessaire de prévenir

3.2.3. *Recommandations par les sociétés savantes*

La SFMN recommande qu'une épreuve d'effort ne devrait pas être programmée chez un patient à jeun depuis la veille au soir. Il est souhaitable cependant que les patients ne mangent pas durant les 2 heures (3 heures selon l'American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) (48)) qui précèdent la réalisation de l'examen. Pour les patients convoqués en début de matinée, il est recommandé de prendre un petit déjeuner léger avant l'examen. En revanche, lorsque l'examen débute par une acquisition de repos avec un MRP technétié, il est souhaitable que les patients soient à jeun ou qu'ils n'aient pris qu'un petit déjeuner léger le matin de l'examen de manière à limiter la captation digestive du traceur. (44).

Etant donné que les traitements inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire contenant du Dipyridamole (Persantine® per os par exemple) augmente les concentrations sanguines en adénosine, ils doivent être arrêtés au moins 12 heures avant la perfusion d'adénosine (44,48) et au moins 2 jours avant la perfusion de régadénoson (48,56).

Il est également recommandé de suspendre tous les aliments et thérapies contenant des bases xanthiques car ils inhibent l'effet coronaro-dilatateur des traitements utilisés pour l'épreuve de stress pharmacologique, la rendant donc inefficace et inutile si certaines précautions n'ont pas été prise (43,44,48) :

- Il est recommandé au patient de ne pas consommer de café, thé, ricorée, boissons énergétiques, chocolat ou soda caféinés dans les 12 heures précédant le test.
- Les médicaments contenant des bases xanthiques comme la théophylline (Dilatrane® ou Tedralan®) ou l'aminophylline ne doivent pas être pris depuis au moins 5 jours
- Les traitements contenant de la caféine (57) comme principe actif doivent être suspendus depuis au moins 5 jours :
 - Antalgiques :
 - Paracétamol/Caféine (Claradol®, Cefaline Hauth®, Dalféine®, Prontadol®)
 - Paracétamol/Acide acétylsalicylique/Caféine (Actron®)
 - Paracétamol/Opium/Caféine (Lamaline®)
 - Paracétamol/Codéine/Caféine (Prontalgine®)
 - Acide acétylsalicylique/Caféine (Aspro caféine®)
 - Ibuprofène/Caféine (Ipraféine®)

- Traitement de l'épilepsie : Phénobarbital/caféine (Alepsal®),
- Traitements d'appoints de l'asthénie : GCForm®, Guronsan®
- Traitement de la migraine : Gynergène caféine®
- Traitement préventif du mal des transports : Mercalm®
- Topique cutanée à base de caféine : Percutaféine®. Après pénétration du principe actif dans la circulation sanguine, il reste détectable 10 heures après l'application et ce, indépendamment de la durée du traitement (58).

Certains médicaments comme les antiangoreux (dérivés nitrés, bêta-bloquants ou antagonistes calciques, statines) modifient les résultats de l'imagerie de la perfusion myocardique en période d'effort en diminuant l'étendue et la gravité de l'ischémie réversible, voire en éliminant complètement l'ischémie de certains patients, une suspension de ces thérapeutiques doit être discutée avec le clinicien. Si cela n'est pas médicalement contre-indiqué, il est recommandé de supprimer (44) :

- la prise de dérivés nitrés ou d'antagonistes calciques avec un délai d'au moins 24 heures avant l'examen.
- la prise de bêta-bloquants avec un délai d'au moins 48 heures avant l'examen.

En définitive, l'ASNC recommande de ne pas interrompre la prise de ces médicaments avant un test de stress par crainte d'évènements ischémiques délétères pour le patient. De plus, il est peu probable que l'interruption des statines pendant un jour ou deux annule les effets protecteurs de ces derniers (49).

Certaines maladies comme l'insuffisance rénale chronique (IRC) ou l'insuffisance cardiaque empêchent les reins d'excréter normalement le potassium, elles contribuent à l'hyperkaliémie (valeur normale : kaliémie $> 5,5$ mmol/L) car l'homéostasie du potassium est pour une bonne part assurée par l'excrétion rénale (59). Ainsi la prise de médicaments ou d'aliments contenant du potassium (comme la banane, les légumes ou fruits secs) chez ces patients peuvent entraîner des hyperkaliémies responsables de troubles électrocardiographique (avec modification des tracés ECG comme une intervalle PR $> 0,2s$, ondes P aplaties ou absentes, onde T ample et pointue, élargissement de QRS $> 0,12s$, tachycardie ventriculaire, bradycardie, fibrillation ventriculaire, asystolie (60)) et il conviendra de les suspendre 48 heures avant l'examen scintigraphique et notamment lorsque l'imagerie nécessite un ECG (61,62). Par ailleurs, même si les lignes directrices recommandent aux patients exposés à un risque d'hyperkaliémie, particulièrement ceux qui présentent une IRC avancée, de réduire leur apport

alimentaire en potassium, peu d'essais ont mesuré l'impact de telles restrictions alimentaires sur les patients atteints d'IRC (59,63).

3.2.4. Interactions médicamenteuses

En prenant en compte les recommandations générales et celles spécifiques à chacun des médicaments radiopharmaceutiques cités dans les précédentes parties, un tableau synthétique (Tableau VI) des principales interactions médicamenteuses retrouvées en scintigraphie myocardiques a été créé comme suit :

Examen concerné	Médicaments	Type d'interaction médicamenteuse	Recommandations
Tests d'épreuve pharmacologiques	Antiagrégants plaquettaires contenant du Dipyridamole (<i>Persantine®</i> per os)	Augmentation des concentrations sanguines en adénosine	Adénosine : délai de 12 heures Régadénoson : délai de 48 heures
	Médicaments bases xanthiques : Théophylline (<i>Dilatrane®</i> ou <i>Tedralan®</i>) ou Aminophylline	Inhibition de l'effet coronaro-dilatateur	Délai de 5 jours
	Médicaments contenant de la caféine ; Antalgiques, antimigraineux, antiépileptique, antiasthénique		
	Antiangoreux : dérivés nitrés ou antagonistes calciques	Diminution de l'étendue et de la gravité de l'ischémie	Si arrêt : délai de 24 heures
	Antiangoreux : Bêta-bloquants		Si arrêt : délai de 48 heures
Chlorure de Thallium-[²⁰¹Tl]	Glycoside cardiotonique : Digoxine (<i>Digoxine Nativelle®</i> ou <i>Hemigoxine Nativelle®</i>)	Diminution de la captation myocardique du MRP	A prendre en compte dans l'écriture des comptes rendus
[^{99m}Tc]-Sestamibi	Inhibiteurs de la pompe à protons : Oméprazole (<i>Mopral®</i>), Pantoprazole (<i>Eupantol®</i>), Esoméprazole (<i>Inexium®</i>), Lansoprazole (<i>Lanzor®</i> , <i>Ogast®</i>) Rabéprazole (<i>Pariet®</i>)	Augmentation de la fixation gastrique du MRP : proximité avec la paroi myocardique → risque de diagnostic faussement positif ou négatif	Délai de 3 jours
[¹²³I]-Iobenguane	Antalgiques : Opiïdes dont le Tramadol (<i>Contramal®</i> ou <i>Topalgic®</i>)	Diminution de la captation myocardique du MRP	Délai de 7 à 14 jours
	Antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline (<i>Laroxyl®</i>), Imipramine (<i>Tofranil®</i>), Amoxapine (<i>Defanyl®</i>), Doxépine (<i>Quitaxon®</i>))		Délai de 7 à 21 jours
	Antipsychotiques : Loxapine (<i>Loxapac®</i>)		Délai de 21 à 28 jours
	Antipsychotiques : Phénothiazine (chlorpromazine (<i>Largactil®</i>), prométhazine (<i>Phenergan®</i>)) Thioxanthène (zuclopenthixol (<i>Clopixol®</i>) ou flupentixol (<i>Fluanxol®</i>)) Butyrophénones (Dropéridol (<i>Droleptan®</i>), Halopéridol (<i>Haldol®</i>) ou Pipampérone (<i>Dipiperon®</i>))		
	Médicaments sympathomimétiques : Adrénaline, dopamine, dérivés de l'amphétamine (Méthylphénidate (<i>Ritaline®</i>)), décongestionnants	Libération du MRP hors du lieu de stockage synaptique	Délai de 7 à 14 jours

	(Pseudoéphédrine (<i>Actifed rhume</i> ®) ou Xylométazoline (<i>Otrivin</i> ®)), bronchodilatateurs (Salbutamol (<i>Ventoline</i> ®), Terbutaline (<i>Bricanyl</i> ®))		
	Médicaments de cardiologie : Réserpine (<i>Tensionorme</i> ®), Inhibiteurs calciques (Diltiazem (<i>Mono Tildiem</i> ®), Nifédipine (<i>Adalate</i> ®), Vérapamil (<i>Isoptine</i> ®))	Prolongations de la rétention du MRP dans les synapses	Délai de 14 jours
	Médicament de cardiologie : Labétalol (<i>Trandate</i> ®)	Diminution de la captation myocardique du MRP et de la libération du MRP hors des synapses	Délai de 21 jours

Tableau VI - Interactions médicamenteuses relatives à la scintigraphie myocardique

3.3. Le couple théranostique Gallium-68 / Lutécium-177 dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines

3.3.1. Généralités

3.3.1.1. Tumeurs neuroendocrines

Les cellules du système neuroendocrinien sont réparties de façon ubiquitaire dans tout l'organisme et particulièrement dans le tractus gastro-intestinal, pancréas, thyroïde et les poumons. Leur fonctionnement est similaire aux cellules nerveuses car après la réception d'un signal, elles produisent et sécrètent des hormones comme la sérotonine, l'insuline, l'adrénaline ou de la gastrine. Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) sont rares et représentent environ 1% des cancers digestifs mais parce que les patients ont une longue survie globale, les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée. En France, l'incidence des TNE est en hausse et estimée à 5,25 / 100000 soit environ 3500 nouveaux cas par an et une prévalence estimée à 35 / 100000 soit 23310 patients. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, principalement au niveau hépatique. La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée (plus de 80% des patients) se situe autour de 50% à 5 ans et 40% à 10 ans, contre 4,5% à 5 ans pour les tumeurs peu différenciées (64). Les TNE-GPE constituent un groupe de tumeurs hétérogènes possédant, entre-autre, des caractéristiques fonctionnelles communes telles que l'expression à leurs surfaces de récepteurs à la somatostatine (SSTR) avec une prédominance pour le sous-type 2 (SSTR-2) retrouvé dans 80 à 90% des cas et une minorité de présence des sous-types 3 et 5 (65). Ces récepteurs sont donc utilisés à des fins diagnostiques et thérapeutiques dans le cadre de la prise en charge des TNE-GEP.

La stratégie diagnostique des TNE-GEP se base principalement sur des techniques d'imageries et sur des examens biologiques (66) :

- Imagerie anatomique (échographie ou scanner) : permet de distinguer les différentes structures morphologiques ainsi que les éventuelles masses tumorales.
- Imagerie fonctionnelle non spécifique notamment lors d'examens TEP après injection de [18F]-FluoroDOPA ou de [18F]-FDG.
- Imagerie fonctionnelle spécifique : injection d'analogues de la somatostatine radiomarquées à l'Indium-111 ([¹¹¹In]-Pentotrétotide) en imagerie TEMP ou au Gallium-68 ([⁶⁸Ga]-édotrétotide) en TEP.
- Marqueurs biologiques
- Examens anatomopathologiques

Les traitements des TNE-GEP sont variés et dépendent principalement du type de tumeur, du grade tumoral, de l'état de différenciation des tumeurs, de la présence de métastases et de la possibilité d'une résection chirurgicale (66) :

- Chirurgie : elle dépend de la taille et de la localisation de la tumeur mais des études rétrospectives tendraient à prouver que la réduction de la charge tumorale avant l'utilisation de la RIV entraînerait une meilleure réponse à la thérapie et une amélioration de la survie sans progression (67).
- Médicaments :
 - Les chimiothérapies cytotoxiques sont utilisées pour détruire et ralentir la progression des cellules cancéreuses. L'association entre la capécitabine et le témolozomide est la plus appropriée pour les patients atteints de tumeurs relativement agressives ou symptomatiques, indépendamment de l'expression des SSTR (67).
 - Les traitements ciblés comme le Sunitinib ou l'Everolimus agissent en inhibant la croissance tumorale.
 - Les analogues de la somatostatine de longue durée d'action, comme l'octréotide et le lanréotide, vont inhiber la synthèse d'hormones produites par la tumeur et ont des effets antiprolifératifs.
- Radiothérapie : elle peut être externe ou plus récemment interne vectorisée grâce au [¹⁷⁷Lu]-Oxodotrétotide (Lutathera®) dans le traitement des TNE métastatiques non-opérables.

3.3.1.2. Radio-théranostic

La radio-théranostic est une approche médicale pouvant être définie comme l'utilisation de procédures diagnostiques isotopiques spécifiques afin de sélectionner le traitement le plus adapté et le plus efficace pour un patient donné (68).

A l'instar des analyses immunohistochimiques, les méthodes d'imagerie TEP ou TEMP permettent une analyse non invasive et quantitative de toutes les lésions dans le corps, une estimation de l'hétérogénéité inter-lésion et intra-lésion de l'expression de la cible mais également une étude de la biodistribution du MRP utilisé pour le diagnostic afin d'obtenir un premier indicateur sur la réponse ou non à un traitement et sur les éventuels effets secondaires

possibles. En se basant sur ces données, une décision thérapeutique sera prise en faveur d'un médicament non radioactif se fixant naturellement à la cible ou d'une thérapie interne vectorisée qui sera structurellement similaire voir même identique au MRP utilisé en diagnostic.

La plupart des radio-théranostics ciblent les récepteurs surexprimés à la surface cellulaire afin d'identifier si et dans quelle mesure une cible moléculaire particulière est présente dans chaque lésion cancéreuse du corps, permettant ainsi de déterminer quel patient serait éligible pour la RIV. Le patient est périodiquement soumis à des examens d'imagerie après le début de la RIV afin de détecter toutes variations des niveaux d'expressions la cible afin d'améliorer l'indice thérapeutique (la relation entre l'efficacité et la toxicité) en modifier correctement la dose de médicament ou bien en considérant des alternatives en cas de progression de la maladie.

Hormis l'iode-131 qui est un radionucléide répondant à la définition de radio-théranostic du fait de ses émissions à la fois γ pour l'aspect diagnostique et β^- pour la thérapie et son tropisme naturel pour les cellules thyroïdiennes, on peut dénombrer deux couples radio-théranostiques usuellement utilisés au CHU de Tours :

- Le couple [^{68}Ga]-Edotrétotide (SomaKit-TOC®) / [^{177}Lu]-Oxodotrétotide (Lutathéra®) dans les TNE-GEP exprimant des récepteurs à la somatostatine (SSTR-2).
- Le couple [^{68}Ga]-Gazétotide (Locametz®) / [^{177}Lu]-Vipivotide tétraxétan (Pluvicto®) dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et surexprimant l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA).

3.3.2. [^{68}Ga]-Edotrétotide

3.3.2.1. Généralités

Le [^{68}Ga]-Edotrétotide ou SomaKit-TOC® est un MRP émetteur de positons ayant eu une AMM en France en 2017. C'est un MRP, à usage diagnostique utilisé en TEP, indiqué pour la visualisation de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de TNE-GEP bien différenciées confirmées ou suspectées. Le [^{68}Ga]-Edotrétotide radiomarké avec une solution de chlorure de gallium-68 (ayant une période physique proche de 67,7 minutes et se désintégrant par émission β^+ (88%) et capture électronique (12%) en zinc-68 stable) est MRP analogue de la somatostatine ayant une grande affinité pour les SSTR-2 mais également au

SSTR-5 dans une moindre mesure. Après fixation sur ces récepteurs, la solution de [^{68}Ga]-Edotrétotide paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic (69).

D'un point de vue pharmacocinétique, après administration intraveineuse du MRP, il se distribue physiologiquement dans tout l'organisme en s'accumulant majoritairement dans la rate et les reins, et dans une moindre mesure dans le foie, l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales. L'accumulation dans ces organes atteint un plateau environ 50 minutes après l'injection, c'est pourquoi il est recommandé de démarrer l'acquisition des images 40 à 90 minutes après l'injection. Concernant l'élimination du MRP, le peptide est excrété par voie urinaire de façon inchangée et près de 16% de l'activité injectée est éliminée par les reins dans les 2 à 4 heures. Par ailleurs, la vitesse d'élimination étant considérablement inférieure à la période physique du gallium-68, elle aura peu d'impact sur la période efficace du MRP qui devrait être légèrement inférieure à 68 minutes.

L'évolution des TNE est lente, aussi une réévaluation de l'extension de la maladie par l'imagerie fonctionnelle de l'expression des récepteurs de la somatostatine est indiquée tous les 2 à 3 ans pour chaque patient (64).

3.3.2.2. [Recommandations](#)

L'imagerie TEP au [^{68}Ga]-Edotrétotide est indiquée dans le bilan d'extension ou la surveillance des TNE-GEP, dans la détection, caractérisation et classification des TNE devant la découverte de métastases, de symptômes évocateurs ou de marqueurs biologiques spécifiques pathologiques. Il est également indiqué pour évaluer si un patient est éligible à une radiothérapie couplée à un peptide liant des récepteurs SSTR (comme le [^{177}Lu]-Oxodotrétotide) ou pour la surveillance de la réponse thérapeutique aux différents traitements disponibles. Ainsi, il est nécessaire de suivre un ensemble de mesures de précaution afin de diminuer le risque d'erreurs d'interprétation des images et donc de maximiser l'impact de l'examen TEP au [^{68}Ga]-Edotrétotide dans la prise en charge du patient :

- Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun mais il doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition. Par ailleurs, il sera demandé au patient de vider la vessie avant l'injection du MRP puis avant l'acquisition des images (69,70).

- Une augmentation de la fixation du [⁶⁸Ga]-Edotrétotide reflète la présence de récepteurs de la somatostatine dans les tissus. Cependant, il existe une fixation physiologique du MRP dans certains organes comme la rate, les reins, l'hypophyse, le foie, la thyroïde, les glandes surrénales, salivaires et le crochet du pancréas. Ainsi un foyer d'hyperfixation du SomaKit-TOC® dans certaines situations morphologiques particulière comme lors d'anomalies de la rate (splénectomie, splénose, rate accessoire intra-pancréatique) par exemples pouvant être détectées de manière fortuite et diagnostiqués à tort comme des TNE (69,70).
- Des résultats positifs nécessitent également d'évaluer la possibilité de présence d'une autre affection pathologique caractérisée par une surexpression de récepteurs de la somatostatine comme (69,70) :
 - Inflammations subaiguës dues à des zones de concentration des lymphocytes (incluant une adénopathie) à la suite d'une vaccination par exemple.
 - Maladies thyroïdiennes (nodule autonome ou syndrome d'Hashimoto).
 - Oncologie : lors de tumeurs de l'hypophyse, de certains cancers du poumon (carcinome à petites cellules), de méningiomes ou de carcinomes mammaires.
 - Syndromes lymphoprolifératifs comme lors de la maladie de Hodgkin et dans les lymphomes malins non-Hodgkinien.
- Des résultats faussement négatifs ont été rencontrées (69–71) :
 - Lors de cas de dédifférenciation de métastases
 - Lorsque la quantité de SSTR exprimés par la tumeur est diminuée ou nulle (lors de paragangliomes, carcinomes médullaires de la thyroïde, neuroblastomes, phéochromocytomes).
 - Lorsque la tumeur est trop petite pour être détectées.
 - Lorsque des foyers d'hyperfixation se trouve sur des sites de biodistribution physiologique du MRP.
 - Dans le cas du syndrome de Cushing, l'exposition à long terme à l'hypercortisolisme endogène peut réguler négativement l'expression des SSTR et influencer les résultats d'imageries par la création de faux négatifs. Par conséquent, chez les patients atteints de syndrome de Cushing dont on suspecte une TNE-GPE, une normalisation de l'hypercortisolisme doit être envisagée avant de réaliser l'examen TEP au [⁶⁸Ga]-Edotrétotide (69).

La grossesse constitue une contre-indication relative à la réalisation d'un examen TEP au [^{68}Ga]-Edotrétotide et la décision doit donc être prise en fonction de la balance bénéfice/risque vis-à-vis du fœtus. Concernant l'allaitement maternel, il convient de réfléchir à la possibilité de reporter l'administration jusqu'à la fin de l'allaitement. Lorsque l'administration du [^{68}Ga]-Edotrétotide est considérée comme nécessaire et sachant que l'exposition du nourrisson est principalement due à l'exposition externe l'allaitement doit être interrompu pendant au moins 7 périodes physiques (soit 8 heures) selon les recommandations de l'EANM car le niveau de radiation dans le lait n'entraîne pas d'exposition pour l'enfant supérieure à 1 millisievert (70) et de 12 heures après l'injection de MRP selon les RCP (69) et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

La somatostatine n'étant pas utilisable directement pour un usage thérapeutique, dans l'indication des TNE, à cause de sa faible demi-vie, des analogues synthétiques ont été développés. Ceux-ci agissent principalement en inhibant la synthèse des hormones produites par les tumeurs en se fixant naturellement aux récepteurs de la somatostatine et sont donc principalement utilisés pour réguler les symptômes liés à cette surproduction hormonale. Entrant en compétition avec le [^{68}Ga]-Edotrétotide pour la liaison aux mêmes récepteurs de la somatostatine, des recommandations spécifiques s'appliquent pour la prise en charge de ces interactions médicamenteuses :

- Il est donc recommandé d'interrompre temporairement l'utilisation de ces thérapies avant une imagerie avec le [^{68}Ga]-Edotrétotide pour éviter un diagnostic faussement négatif (69,70). L'intervalle de temps entre l'interruption de la thérapie et l'examen TEP dépend du type de médicament utilisé :
 - Les principaux analogues à action prolongée utilisés, ayant une demi-vie moyenne de 27 à 50 jours à selon la molécule (72,73), sont l'octréotide (Sandostatine LP®) et le lanréotide (Myrelez LP® ou Somatuline LP®). Un délai de 3 à 4 semaines est donc nécessaire pour limiter l'effet compétitif. Ainsi, la programmation de l'examen avant la dose mensuelle est la meilleure option (71).
 - Le principal analogue d'action rapide utilisé, ayant une demi-vie d'élimination d'environ 100 minutes (74), est l'octréotide (Siroctid® ou Sandostatine®). Ainsi, un délai de 24 heures est suggéré pour limiter l'effet compétitif (71).

Par ailleurs, l'administration répétée de doses élevées de glucocorticostéroïdes avant l'administration de [^{68}Ga]-Edotrétotide pouvant entraîner une expression insuffisante des SSTR2

disponible pour la fixation du MRP, des défauts de visualisations des TNE peuvent conduire à des diagnostics faussement négatifs. Ainsi, la prise de glucocorticostéroïdes doit être recherchée et pris en compte dans le compte-rendu final. Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations officielles quant à l'interruption de traitement, relevant de la précaution d'emploi (69).

3.3.3. [^{177}Lu]-Oxodotrétotide

3.3.3.1. Généralités

Le [^{177}Lu]-Oxodotrétotide ou Lutathéra® est un MRP prêt à l'emploi utilisé en RIV, ayant eu une AMM en France en 2017. Il est indiqué pour le traitement des TNE-GEP inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez l'adulte. Une imagerie préalable par [^{68}Ga]-Edotrétotide permettant de confirmer la surexpression de ces récepteurs dans les tissus tumoraux est un prérequis au traitement par Lutathéra®. La posologie recommandée est de quatre perfusions de 7400MBq avec un intervalle de temps entre chaque administration de 8 semaines.

Le radionucléide d'intérêt couplé à l'oxodotrétotide (ou DOTA0-Tyr3-Octreotate) est le Lutécium-177 ayant une période physique proche de 6.65 jours et se désintégrant par émission β^- en hafnium-177 stable avec une émission maximale β^- de 498,3 keV (79,3%) mais aussi un faible rayonnement γ de 113 keV (6.2%) et 208 keV (10,4%).

Le [^{177}Lu]-Oxodotrétotide est un analogue de la somatostatine ayant une grande affinité pour les SSSTR-2. Une fois lié aux cellules malignes surexprimant ces récepteurs, le lutécium-177 va émettre un électron d'une pénétration maximum dans les tissus de 2,2 mm, ce qui est suffisant pour tuer les cellules tumorales cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines. Par ailleurs, à la concentration utilisée (environ 10 $\mu\text{g/mL}$ au total, à la fois pour les formes libre et radiomarquée), le peptide oxodotrétotide n'exerce pas d'effet pharmacologique significatif (75).

3.3.3.2. Recommandations

En raison de la forte activité de [^{177}Lu]-Oxodotrétotide injectée et de son mécanisme d'action, il est nécessaire d'en maîtriser ses effets indésirables. C'est pourquoi des analyses biologiques sont requises afin d'évaluer ou de réévaluer l'état du patient avant chaque perfusion

de traitement dans le but d'adapter le protocole thérapeutique si nécessaire avec par exemple une modification voire interruption temporaire de la dose administrée, un allongement de l'intervalle entre les perfusions de 8 à 16 semaines ou une diminution du nombre de cures. Ces analyses doivent être réalisées avant chaque cures (2 à 4 semaines avant l'administration puis une fois juste avant la perfusion), toutes les 4 semaines pendant au moins 3 mois après la dernière perfusion de Lutathera® et par la suite, tous les 6 mois afin de détecter des effets indésirables tardifs potentiels (67,71,75,76). On retrouve :

- Analyse de la fonction rénale : Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale compte tenu de la possible augmentation de l'exposition aux radiations chez ces patients. Ainsi, une évaluation de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine est demandée afin d'adapter la prise en charge :
 - Le traitement par Lutathera® est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine < 30 mL/min.
 - Le traitement par Lutathera® n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine à l'initiation est < 40 mL/min.
 - Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux avec une clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min.

Etant donné que le MRP est presque exclusivement éliminé par le système rénal, il est obligatoire d'administrer simultanément une solution d'acides aminés contenant de la L-lysine et de la L-arginine. Cette solution d'acides aminés, administrée par voie intraveineuse 30 minutes avant la perfusion du MRP et pendant 4 heures, contribue à diminuer la réabsorption rénale du [^{177}Lu]-Oxodotrétotide, ce qui a pour conséquence une diminution significative des doses de rayonnement au niveau du rein.

- Ionogramme : Les taux de potassium sérique doivent être mesurés avant chaque administration de MRP car les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min, le risque d'hyperkaliémie transitoire due à la solution d'acides aminés est augmenté et doit être pris en considération.
 - En cas d'hyperkaliémie, les antécédents d'hyperkaliémie du patient ainsi que les traitements concomitants doivent être vérifiés.
 - L'hyperkaliémie doit donc être corrigée avant de commencer la cure de Lutathera® et le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter les symptômes d'hyperkaliémie tels que des dyspnées, faiblesses, engourdissements, douleurs thoraciques et manifestations cardiaques

(anomalies de la conduction ou arythmies cardiaques) et une hydratation du patient à raison d'au moins un verre d'eau toutes les heures est recommandé.

- Un électrocardiogramme doit être effectué avant la sortie du patient.
- Analyse hématologique : Une surveillance hématologique doit être réalisée au début et pendant le traitement et, en cas de toxicité de type myélosuppression, jusqu'à résolution. Elle comprend une numération de la formule sanguine contenant une numération des leucocytes, une numération plaquettaire et une hémoglobininémie.
 - Une attention particulière est requise pour les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie ou une radiothérapie externe (impliquant plus de 25% de la moelle osseuse) car ils sont plus sensibles à une hématotoxicité sous Lutathera®.
 - Par ailleurs, les patients ayant initialement une fonction hématologique sévèrement altérée (à l'exception de la lymphopénie) avec par exemple une hémoglobininémie <80 g/L, une thrombocytemie <75 G/L, ou une leucocytemie <2 G/L, l'initiation du traitement n'est pas recommandée.
- Analyse de la fonction hépatique : Il est recommandé de surveiller les transaminases hépatiques (alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT)), la bilirubinémie et l'albuminémie pendant le traitement.
 - Les patients ayant une insuffisance hépatique à l'initiation avec soit une bilirubine totale >3 fois la limite supérieure de la normale, soit une albuminémie <30 g/L et un INR (International Normalized Ratio) >1,5 ne doivent être traités par [¹⁷⁷Lu]-Oxodotréotide qu'après une évaluation rigoureuse de la balance bénéfique/risque étant donné le risque accru d'exposition aux radiations chez ces patients.
 - Une préoccupation particulière concerne le risque d'hépatotoxicité cumulative radio-induites chez les patients atteints de maladies hépatiques étendues et ayant subi une radio-embolisation antérieure, une procédure elle-même associée à un risque de lésion hépatique induite par la radiation à long terme (67).

Une précaution d'emploi du [¹⁷⁷Lu]-Oxodotréotide nécessitant l'interruption temporaire d'administration du MRP a lieu comme lors de la survenue d'une maladie intercurrente telle qu'une infection des voies urinaires devant être résolue ou stabilisée pour la reprise du traitement ou encore lors d'une chirurgie majeure, auquel cas le traitement doit être suspendu pendant 12 semaines après la date de la chirurgie. Par ailleurs, afin de prévenir les nausées et

vomissements liés au traitement, un bolus intraveineux d'un médicament antiémétique doit être administré au moins 30 minutes avant le début de la perfusion de la solution d'acides aminés.

Une grossesse connue ou suspectée constitue une contre-indication à l'injection intraveineuse du [^{177}Lu]-Oxodotrétotide vis-à-vis du risque d'exposition du fœtus aux rayonnements ionisants (75).

La somatostatine et ses analogues agissent principalement en inhibant la synthèse des hormones produites par les tumeurs en se fixant naturellement et de façon compétitive aux récepteurs de la somatostatine, ils peuvent interférer avec l'efficacité du [^{177}Lu]-Oxodotrétotide en entrant en compétition pour la liaison à ces mêmes récepteurs de la somatostatine, des recommandations spécifiques (identiques à celles décrites dans le chapitre 3.3.2.2 pour le [^{68}Ga]-Edotrétotide) s'appliquent pour la prise en charge de ces interactions médicamenteuses :

- Il est donc recommandé d'interrompre temporairement l'utilisation de ces thérapies avant une imagerie avec le [^{68}Ga]-Edotrétotide pour éviter un diagnostic faussement négatif (69,70). L'intervalle de temps entre l'interruption de la thérapie et l'examen TEP dépend du type de médicament utilisé :
 - Les principaux analogues à action prolongée utilisés, ayant une demi-vie moyenne de 27 à 50 jours à selon la molécule (72,73), sont l'octréotide (Sandostatine LP®) et le lanréotide (Myrelez LP® ou Somatuline LP®). Un délai de 30 jours est donc nécessaire pour limiter l'effet compétitif. Ainsi, la programmation de l'examen avant la dose mensuelle est la meilleure option (75).
 - Le principal analogue d'action rapide utilisé, ayant une demi-vie d'élimination d'environ 100 minutes (74), est l'octréotide (Siroctid® ou Sandostatine®). Ainsi, un délai de 24 heures est suggéré pour limiter l'effet compétitif (75,76).

L'administration répétée de doses élevées de glucocorticostéroïdes avant l'administration de [^{177}Lu]-Oxodotrétotide pouvant entraîner une expression insuffisante des SSTR-2 disponible pour la fixation du MRP, une diminution de l'efficacité d'action de la RIV peut survenir. Par conséquent, il convient d'éviter la prise de glucocorticostéroïdes en tant que traitement antiémétique préventif. Dans le cas où les traitements précédemment administrés contre les nausées et les vomissements sont insuffisants, une dose unique de corticostéroïdes peut être utilisée, mais elle ne doit pas être administrée avant l'initiation ni dans l'heure qui suit la fin de la perfusion de Lutathera (75).

Enfin, l'absence d'inhibition ou d'induction significative des enzymes CYP450 humaines et l'absence d'interaction spécifique avec la glycoprotéine P (transporteur d'efflux) ou les transporteurs OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, et BCRP dans les études précliniques suggèrent que Lutathera® présente une faible probabilité de causer d'autres interactions significatives (75).

3.3.4. Interactions médicamenteuses

Etant donné la similarité de caractéristiques pharmacologiques du SomaKit-TOC® et du Lutathera®, un tableau récapitulatif commun des interactions médicamenteuses (Tableau VII) avec le [⁶⁸Ga]-Edotrétotide et le [¹⁷⁷Lu]-Oxodotrétotide a été construit à partir des recommandations présentées dans les précédents paragraphes.

Médicaments		Type d'interaction médicamenteuse (IM)	Recommandations	
Somatostatines et analogues d'action prolongée	Octréotide (Sandostatine LP®)	Liaison compétitive sur les SSTR : diminution de l'accumulation du MRP sur les cellules cancéreuses	<u>SomaKit-TOC®</u> : Pas de prise 3 à 4 semaines avant l'examen (programmation de l'examen avant la dose mensuelle)	<u>Lutathera®</u> : Pas de prise 30 jours avant l'administration
	Lanréotide (Myrelez LP® ou Somatuline LP®)			
Somatostatines et analogues d'action rapide	Octréotide (Siroctid® ou Sandostatine®).		Pas de prise 24 heures avant l'examen	
Glucocorticostéroïdes		Diminution de l'expression des SSTR : diminution de l'accumulation du MRP sur les cellules cancéreuses	<u>SomaKit-TOC®</u> : Traitement à prendre en compte dans le compte-rendu final	<u>Lutathera®</u> : Pas de prise avant l'administration ni 1 heure après la fin de la perfusion

Tableau VII - Interactions médicamenteuses du [⁶⁸Ga]-Edotrétotide et du [¹⁷⁷Lu]-Oxodotrétotide

3.4. Utilisation de l'iode radioactif dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes

3.4.1. Généralités

L'iode, élément chimique de la famille des halogènes, est un oligoélément essentiel à la physiologie humaine car il intervient dans le processus de synthèse des hormones de la thyroïde. La thyroïde est une glande endocrine responsable de la concentration sélective de l'iode nécessaire à la formation des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine (ou T3) et la tétraïodothyronine (ou T4)) qui interviennent entre autres dans la régulation de l'activité métabolique (glycolyse, lipolyse, synthèse protéiques, thermorégulation), dans la synthèse et la sécrétion de l'hormone thyroïdienne (TSH) ou dans la croissance et le développement du système nerveux central.

Par définition, les propriétés physiques et biologiques des isotopes radioactifs de l'iode sont identiques à celles de l'iode stable. Ces isotopes vont donc subir, du fait de leurs tropisme pour la thyroïde, une capture dans les thyrocytes puis sont organifiés, stockés et mis à disposition dans le processus de synthèse des hormones thyroïdiennes. Leur concentration est maximale en 24h dans la thyroïde et leurs mécanismes d'élimination passent majoritairement par les reins, mais aussi les selles et les glandes sudoripares.

Un dysfonctionnement thyroïdien peut être caractérisé par un déficit ou une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes d'origine centrale ou périphérique entraînant des conséquences variées en termes de symptomatologie (trouble métaboliques et endocriniens, ophtalmiques ou cardiologique pour exemple) ou de complications (cardiovasculaires, rénales ou musculaires pour exemple). De plus, il existe dans l'ensemble des pays industrialisés une forte augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde qui atteint 4/100 000 habitants chez les hommes et 13,5/100 000 chez les femmes, avec une mortalité stable de l'ordre de 0,5/100 000 (77). Ainsi, l'imagerie scintigraphique à l'iode-123 [^{123}I] ou la radiothérapie à l'iode-131 [^{131}I] ont une place importante dans la prise en charge de l'ensemble des patients atteints de maladies thyroïdiennes.

3.4.2. [^{123}I]-Iodure de sodium

3.4.2.1. Généralités

Le [^{123}I]-Iodure de sodium est un MRP prêt à l'emploi à usage diagnostique utilisé en TEMP ayant eu une AMM en France en 1989. Ayant une période physique de l'ordre de 13,3 heures, l'iode-123 se désintègre par capture électronique en tellure-123 qui se désexcite ensuite vers un état stable en émettant des rayonnements γ de 159 keV (83.2%). C'est un MRP, indiqué pour l'exploration fonctionnelle et/ou morphologique de la glande thyroïde au cours des examens de scintigraphie thyroïdienne et pour l'étude de la fixation thyroïdienne de l'iode radioactif. Les résultats des taux de fixation à la 24^{ème} heure sont généralement utilisés pour calculer les activités thérapeutiques d'iode-131 nécessaires. En effet, après injection intraveineuse du MRP, environ 20% de l'iode-123 se fixe au niveau de la thyroïde lors du premier passage, la concentration maximale thyroïdienne est atteinte en quelques heures (l'acquisition des images peut être réalisée 3 à 6 heures après l'administration) et l'iodure thyroïdien est éliminé avec une demi-vie biologique de l'ordre de 80 jours, ainsi l'acquisition des images n'est limitée que par la période physique du radionucléide (78).

Les scintigraphies thyroïdiennes réalisées à visée diagnostique, peuvent être réalisées avec du [^{123}I]-Iodure de sodium ou avec du [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] libre (ayant un tropisme pour les thyrocytes, il est capté mais sans organification ni stockage dans les cellules). Bien que les deux isotopes soient facilement disponibles, l'iode-123, malgré une fiabilité diagnostique supérieure et une mesure du taux de fixation plus fiable (possibilité de quantification), requiert une commande spéciale, un coût supérieur et un délai d'acquisition des images plus long pouvant limiter son choix dans certains services de médecine nucléaire (79).

3.4.2.2. Recommandations

Une grossesse connue ou suspectée constitue une contre-indication relative à l'injection intraveineuse du [^{123}I]-Iodure de sodium vis-à-vis du risque d'exposition du fœtus aux rayonnements ionisants. Lorsque l'administration du [^{123}I]-Iodure de sodium est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 1,5 à 3 jours suivant l'administration du MRP du fait de la présence d'iode-125 comme impureté radionucléidique et le lait produit pendant cette période doit être éliminé (78).

Avant l'imagerie scintigraphique au $[^{123}\text{I}]$ -Iodure de sodium, des recommandations spécifiques sont faites aux patients dans le but d'obtenir de meilleures images possibles. Elles consistent en une diminution des apports en iode afin d'éviter une compétition de stockage entre l'oligoélément « froid » et radioactif dans la cellule thyroïdienne et donc une diminution de la fixation isotopique du MRP:

- Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun pour cet examen mais il doit éviter les suppléments alimentaires riche en iode tels que les fruits de mer (poissons, crevettes, huîtres, palourdes, etc.), les viandes transformées, salées, fumées ou panées ou encore les plats industriels. Tous les plats doivent être préparés avec du sel non iodé et il est recommandé d'éviter de manger au restaurant (80,81). Il est par ailleurs demandé au patient de boire abondamment de l'eau après l'injection du MRP et jusqu'au soir de l'examen.
- De nombreux médicaments sont susceptibles de modifier la fixation thyroïdienne de l'iodure. Ainsi une conciliation médicamenteuse devrait être réalisée systématiquement avant un examen au $[^{123}\text{I}]$ -Iodure de sodium. Parmi les médicaments dont il est recommandé de retarder la prise avant d'effectuer une mesure du taux de fixation de l'iodure par la thyroïde disponible (Tableau VIII) (78), une attention particulière est portée en routine sur :
 - Exploration radiologique récente de moins de 2 mois avec injection de produits de contraste iodés.
 - Utilisation de médicaments antiseptiques (povidone iodée (Bétadine®)) à la suite d'un usage de toilette quotidienne au long cours ou d'une chirurgie récente autour de la zone à visualiser.
 - Utilisation de médicaments contenant de l'iodure comme l'amiodarone, dont le délai de sevrage est de 4 semaines et devant être préalablement remplacé par un autre médicament antiarythmique.

Médicaments		Type d'interaction médicamenteuse (IM)	Recommandations : délai de sevrage
Antithyroïdien de synthèse	Propylthiouracile (<i>Proracyl</i> ®) ou Benzythiouracile (<i>Basdène</i> ®)	Modification de la fixation thyroïdienne de l'iode	1 semaine
	Thiamazole (<i>Thyrozol</i> ®) ou Carbimazole (<i>Néomercazole</i> ®)		
Divers	Salicylés		2 semaines
	Corticoïdes		
	Anticoagulants		
	Antiparasitaires		
	Pénicillines		
	Sulfamides		
	Perchlorate		
	Antihistaminiques		
	Préparations vitaminées		
	Fluidifiants bronchiques		
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine sodique (<i>Levothyrox</i> ®, <i>TCAPS</i> ®)		2 à 3 semaines
	Liothyronine sodique (<i>Cynomel</i> ®)		
	Association de Liothyronine et Lévothyroxine (<i>Euthyral</i> ®)		
Antiarythmique	Amiodarone (<i>Cordarone</i> ®)		4 semaines
Médicaments de neurologie	Lithium (<i>Theralithe</i> ®)		
	Benzodiazépine		1 à 9 mois
Antiseptique	Povidone iodée (<i>Bétadine</i> ®)		
Produits de contraste iodés	<u>Hydrophile</u> (<i>Iomeron</i> ®, <i>Omnipaque</i> ®, <i>Xenetix</i> ®)		1 à 2 mois
	<u>Liposolubles</u> pour cholécystographie par voie orale		6 à 9 mois
	<u>Huileux</u> : pour bronchographie (<i>Lipiodol</i> ®)		6 à 12 mois
	<u>Huileux</u> : pour myélographie (<i>Lipiodol</i> ®)		2 à 10 ans

Tableau VIII - Interactions médicamenteuses du $[^{123}\text{I}]$ -Iodure de sodium

3.4.3. $[^{131}\text{I}]$ -Iodure de sodium

3.4.3.1. Généralités

Utilisé depuis 1941 pour le traitement des hyperthyroïdies, une formulation galénique adaptée à l'administration par voie orale sous forme de gélule a été commercialisée en France en 1999. Ainsi, le $[^{131}\text{I}]$ -Iodure de sodium est un MRP prêt à l'emploi indiqué en RIV, chez l'enfant et l'adulte, pour les indications suivantes :

- Traitement des hyperthyroïdies (tels que la maladie de Basedow, le goitre multinodulaire toxique ou les nodules autonomes). L'activité administrée, dépendant de l'origine de l'hyperthyroïdie, de la taille de la thyroïde, de la fixation thyroïdienne et de la clairance de l'iode, se situe généralement entre 200 et 800 MBq pour un patient de masse corporelle moyenne (70 kg). Il peut être nécessaire de répéter le traitement jusqu'à une activité cumulée maximale de 5 000 MBq et en cas d'hyperthyroïdie persistante, le traitement peut être répété après 6 à 12 mois.
- Traitement des carcinomes thyroïdiens vésiculaires et/ou papillaires, y compris en cas de métastases. Après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'activité à administrer pour éliminer le reliquat de tissu thyroïdien est comprise entre 1850 et 3700 MBq et est fonction de l'importance du reliquat et de la fixation de l'iode radioactif. Pour le traitement de métastases, l'activité administrée varie entre 3 700 et 11 100 MBq (82).

Il est par ailleurs fréquemment associé à une intervention chirurgicale ou aux antithyroïdiens de synthèse (82,83). En effet, le traitement par iode-131 (ou irathérapie) est un traitement ciblé du cancer de la thyroïde. Son utilisation doit être adaptée aux facteurs de risque de rechute ou de maladie persistante, de façon à limiter une exposition inutile aux radiations ionisantes et en préservant au mieux la qualité de vie des patients. Ainsi, il peut être utilisé comme thérapeutique pour la destruction ou la réduction des sites tumoraux afin d'augmenter la survie globale, comme adjuvant pour l'irradiation et la destruction des éventuels résidus post-opératoires afin d'augmenter la survie sans récurrence ou enfin dans un objectif de suivi personnalisé afin de diagnostiquer et de localiser une éventuelle maladie résiduelle grâce aux rayonnements gamma émis par le MRP et capté lors d'un examen scintigraphique post-ablation (84).

La substance pharmacologiquement active est l'iode-131 sous la forme d'iodure de sodium, ayant une période radioactive de 8,02 jours et se désintégrant par émission β^- (d'énergie maximale de 606,3 keV (89,4%)) en xénon-131 qui se désexcite ensuite vers un état stable en émettant des rayonnements γ de 364,5 keV (81,2%). Le [^{131}I]-Iodure de sodium est un MRP ayant un tropisme naturel pour la glande thyroïde où il présente un long temps de résidence, il induit une irradiation sélective de cet organe car une fois internalisé dans le thyrocyte, le radionucléide va émettre des électrons d'une pénétration maximum dans les tissus de 0,5 à 0,8 mm, ce qui est suffisant pour détruire les cellules cibles tout en ayant un effet limité sur les cellules voisines saines. Par ailleurs, aux concentrations utilisées, l'oligoélément radioactif n'exerce pas d'effets pharmacologiques significatifs (82).

D'un point de vue pharmacocinétique, après administration orale, le MRP est rapidement absorbé au niveau de la partie haute du tube digestif (90% en 60 minutes) vers la circulation sanguine avant d'être captée et fixée par la thyroïde à hauteur de 20% lors du premier passage (pour un maximum atteint après 24 à 48 heures). L'élimination est urinaire à 37-75% et fécale à 10% environ, avec une excrétion par voie sudorale quasiment négligeable (chez des patients euthyroïdiens ayant une fonction rénale normale, 50 à 75% de l'activité administrée est excrétée dans les urines dans les 48 heures). La période efficace de l'iode radioactif est d'environ 12 heures dans le plasma et d'environ 6 jours dans la thyroïde. Ainsi, après administration du MRP, la période efficace est de 6 heures pour 40% environ de l'activité administrée, et de 8 jours pour les 60% restants. Par ailleurs, de petites quantités de [^{131}I]-Iodure de sodium sont fixées par les glandes salivaires et la muqueuse gastrique et peuvent également être retrouvées dans le lait maternel, le placenta et les plexus choroïdes (82).

3.4.3.2. Recommandations

L'irathérapie n'étant pas un traitement anodin, des recommandations concernant la prise de [^{131}I]-Iodure de sodium par les patients sont à suivre afin d'en maîtriser les effets indésirables (82) :

- Irradiation vésicale : il est recommandé aux patients de boire abondamment (près de 1,5L) et d'uriner le plus souvent possible. Une sonde urinaire devra être mise en place avant l'administration du MRP chez les patients présentant des troubles mictionnels.

- Irradiation du côlon : l'utilisation de laxatifs (autres que les laxatifs de lest – ispaghul – qui n'accélèrent pas le transit intestinal) peut s'avérer nécessaire chez les patients ayant moins d'une selle par jour. Chez les patients présentant une pathologie digestive, la gélule doit être administrée avec prudence et une association avec des antihistaminiques H2 ou des inhibiteurs de la pompe à protons peut être réalisée.
- Sialoadénite : cette affection des glandes salivaires peut survenir après l'administration d'activités élevées d'iode radioactif, il est recommandé au patient de consommer des confiseries ou des boissons contenant de l'acide citrique (jus de citron, vitamine C) afin de stimuler la sécrétion salivaire avant le traitement.
- Hyponatrémie : Des manifestations graves d'hyponatrémie ont été rapportées après un traitement par le [¹³¹I]-Iodure de sodium chez des patients âgés ayant subi une thyroïdectomie totale. Ainsi, des dosages réguliers des électrolytes sériques doivent être envisagés chez ces patients présentant des facteurs de risque tels que l'âge avancé, le sexe féminin, l'utilisation de diurétiques thiazidiques et une hyponatrémie préalable à l'irathérapie.
- Les patients présentant une hyperthyroïdie auto-immune (comme la maladie de Basedow) doivent recevoir une corticothérapie préventive par prednisone (0,5 à 1 mg /Kg pendant 1 mois suivi d'une décroissance progressive des doses) afin de prévenir le risque d'une aggravation de l'ophtalmopathie
- L'absorption du MRP étant influencée par la vidange gastrique (qui est augmentée par l'hyperthyroïdie et diminuée par l'hypothyroïdie), le patient doit être mis à jeun avant la prise de la gélule afin de faciliter le passage digestif dans un estomac vide. Il est également conseiller au patient de boire abondamment de l'eau citronnée (environ 1,5 litres).

Le traitement par gélule de [¹³¹I]-Iodure de sodium est absolument contre-indiqué en cas de grossesse (ou désir de grossesse dans les 6 mois suivants la prise du traitement), d'allaitement (interruption d'au moins 8 semaines avant l'administration et ne doit pas être repris), de surcharge iodée d'origine alimentaire ou médicamenteuse (risque de compétition concernant l'absorption par les thyrocytes entraînant une diminution de l'efficacité du traitement), de suspicion de ralentissement de la motilité gastrointestinale ou dans les pathologies de l'œsophage tels qu'une sténose œsophagienne, une gastrite évolutive ou un ulcère gastroduodénale (risque de stase de la gélule au niveau du tractus digestif avec une

surexposition de tissus sains). Parmi les contre-indications relatives, on retrouve l'hyperthyroïdie sévère, les ophtalmopathies évolutives, les goitres compressifs avec sténose trachéale ou de plus de 80 grammes, les insuffisances rénales ou l'incontinence (82,83).

Afin d'augmenter l'absorption de l'iode-131 haute dose dans le tissu thyroïdien (et les éventuelles métastases), une stimulation pré-thérapeutique avec de la thyrotropine alfa (Thyrogen®) peut être réalisée chez certains patients après expertise médicale. Dans ce cas, une injection de 0,9 mg de thyrogen® est administrée par voie intramusculaire pendant 2 jours consécutifs 48 à 72 heures de l'administration de la thérapie au [¹³¹I]-Iodure de sodium (84).

De nombreuses substances pharmacologiques interagissent également avec une prise d'iode-131. Les mécanismes de ces interactions sont variés et peuvent reposer sur une modification de la liaison aux protéines, ou sur une modification des propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de l'iode radioactif. En conséquence, une éventuelle diminution de la fixation thyroïdienne doit être considérée. Il est donc indispensable de concilier soigneusement tous les traitements pris par le patient avant l'administration de la gélule de [¹³¹I]-Iodure de sodium afin d'identifier ceux dont la prise doit être suspendue. Ces traitements à suspendre avant l'irathérapie sont résumés dans le tableau IX à partir des différentes recommandations disponibles (82–84).

- En cas de carcinome thyroïdien, le traitement substitutif de l'insuffisance thyroïdienne doit être arrêté avant l'administration d'iode radioactif afin d'assurer une fixation suffisante. Il doit être interrompu 14 jours avant pour la Liothyronine sodique (Cynomel®) et 4 semaines avant pour la Lévothyroxine sodique (Levothyrox®, TCAPS®). Le traitement substitutif sera repris 2 jours après l'administration d'iode radioactif.
- De même, il convient d'arrêter les médicaments antithyroïdiens de synthèse une semaine avant l'administration d'iode radioactif pour traiter l'hyperthyroïdie, et de ne les reprendre que plusieurs jours après.
- Les topiques iodés tels que les antiseptiques (bétadine® pour exemple) ou les collyres iodés doivent être interrompus 1 à 2 semaines avant la radiothérapie.
- Les produits de contrastes iodés doivent être suspendus au moins 4 à 6 semaines avant l'irathérapie avec des distinctions pour ceux hydrosolubles (3 à 4 semaines), ceux

liposolubles pour cholécystographie (3 mois), ceux huileux (6 à 12 mois) et ceux pour myélographie (2 à 10 ans) (83)

- Une diminution de la fixation de l'iode par les tissus thyroïdiens pouvant perdurer sur plusieurs mois en raison de la longue demi-vie de l'amiodarone (20 à 100 jours), son utilisation doit être remplacée par un autre médicament antiarythmique et un suivi de l'iode sériques et/ou urinaires 3 à 6 mois après l'arrêt de l'amiodarone doit être entreprise pour déterminer l'élimination de la charge excessive d'iode avant la thérapie à l'iode-131.

Médicaments		Type d'interaction médicamenteuse (IM)	Recommandations : délai de sevrage
Antithyroïdien de synthèse	Propylthiouracile (<i>Proracyl</i> ®) ou Benzylthiouracile (<i>Basdène</i> ®)	Modification de la fixation thyroïdienne de l'iode	1 semaine avant et jusqu'à plusieurs jours après
	Thiamazole (<i>Thyrozol</i> ®) ou Carbimazole (<i>Néomercazole</i> ®)		
Divers	Salicylés		1 semaine
	Corticoïdes (sauf Basedow)		
	Antiparasitaires		
	Anticoagulants		
	Pénicillines		
	Sulfamides		
	Perchlorate		
	Antihistaminiques		
Topiques iodés	Antiseptique (Povidone iodée (<i>Bétadine</i> ®))		1 à 2 semaines
	Collyres iodés (povidone iodée 5%)		
Divers	Préparations vitaminées		1 à 2 semaines selon l'abondance en iode
	Fluidifiants bronchiques		
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine sodique (<i>Levothyrox</i> ®, <i>TCAPS</i> ®)		2 à 3 semaines
	Liothyronine sodique (<i>Cynomel</i> ®)		
	Association de Liothyronine et Lévothyroxine (<i>Euthyral</i> ®)		
Médicaments de neurologie	Lithium (<i>Theralithe</i> ®)		4 semaines
	Benzodiazépine		
Antiarythmique	Amiodarone (<i>Cordarone</i> ®)		3 à 6 mois
Produits de contraste iodés	Hydrophile (<i>Iomeron</i> ®, <i>Omnipaque</i> ®, <i>Xenetix</i> ®)		3 à 4 semaines
	Liposolubles pour cholécystographie par voie orale		3 mois
	Huileux: pour bronchographie (<i>Lipiodol</i> ®)		6 à 12 mois
	Huileux: pour myélographie (<i>Lipiodol</i> ®)		2 à 10 ans

Tableau IX - Interactions médicamenteuses du [¹³¹I]-Iodure de sodium

Partie III : Etat des lieux de l'activité de pharmacie clinique en radiopharmacie au sein des centres HUGO

1. Introduction

Afin d'aider à la structuration des soins, de l'enseignement et de la recherche en pharmacie hospitalière au sein des hôpitaux universitaires du grand ouest (HUGO), un réseau inter-régional HUGOPHARM a été créé en 2020. Il permet également de renforcer les interactions entre les praticiens hospitaliers et hospitalo-universitaires des établissements membres de HUGO, représenté par les CHU d'Angers, de Brest, de Nantes, d'Orléans, de Rennes et de Tours, de renforcer la visibilité et l'attractivité de la pharmacie hospitalière dans ces centres et de rendre plus compétitif la recherche institutionnelle en facilitant l'obtention d'appels à projets inter-régionaux et nationaux. Parmi les différents axes de travaux développés, on peut citer celui sur la pharmacie clinique appliqué à la radiopharmacie. Ce travail de thèse s'inscrit dans cette thématique (85).

2. Matériel et Méthode

Afin de recenser les pratiques de pharmacie clinique appliquées à la radiopharmacie dans les différents services de radiopharmacie des établissements membres du groupe HUGOPHARM, un questionnaire informatique, créé grâce au site *Google Forms*, a été validé et envoyé par courriel le 04 juillet 2023 pour un délai de deux mois, avec une relance programmée au bout d'un mois.

Ce formulaire, disponible en annexe 1, a permis d'effectuer dans un premier temps, un état des lieux des pratiques concernant l'analyse réglementaire et radiopharmaceutique des ordonnances, puis de détailler les actions de pharmacie cliniques réalisées, ou non, dans les différentes thématiques que sont la gestion de l'hyperglycémie lors d'un examen TEP au [^{18}F]-FDG, la prise en charge des patients lors de scintigraphies myocardiques, le couple théranostique gallium-68 et lutécium-177 dans les tumeurs neuroendocrines ou encore la gestion autour de l'administration d'iode radioactif. Il permet également au répondant une auto-évaluation et de se prononcer sur la pratique de la radiopharmacie clinique dans son établissement.

Après réception des formulaires, une analyse globale des pratiques a été réalisée. Par ailleurs, les actions entreprises dans le service de radiopharmacie de Tours sont détaillées ci-dessous à partir des observations faites au cours des différents stages de mon cursus.

3. Résultats

Au total, 78% (7/9) des établissements de santé ont répondu au questionnaire dont deux sites du CHU de Nantes, le CH départemental de Vendée, le CHU de Rennes, le CHU de Brest, le CHR d'Orléans et le CHU de Tours. Seuls le CH du Mans et le CHU d'Angers n'ont pas répondu.

3.1. Analyses réglementaires

Pour rappel, le radiopharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance, une vérification de la cohérence technico-réglementaire et une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale avec les différentes données disponibles sur le patient avant toute dispensation de doses de MRP à administrer. Dans ce contexte, il est intéressant de regarder de plus près quelles données sont analysées lors de la vérification réglementaire de l'ordonnance (Figure 7).

Tous les établissements répondants vérifient que les mentions suivantes figurent sur l'ordonnance : le MRP prescrit, la dose, l'identité du patient et son poids. A noter que la taille et l'IMC sont vérifiés lorsque les posologies en dépendent.

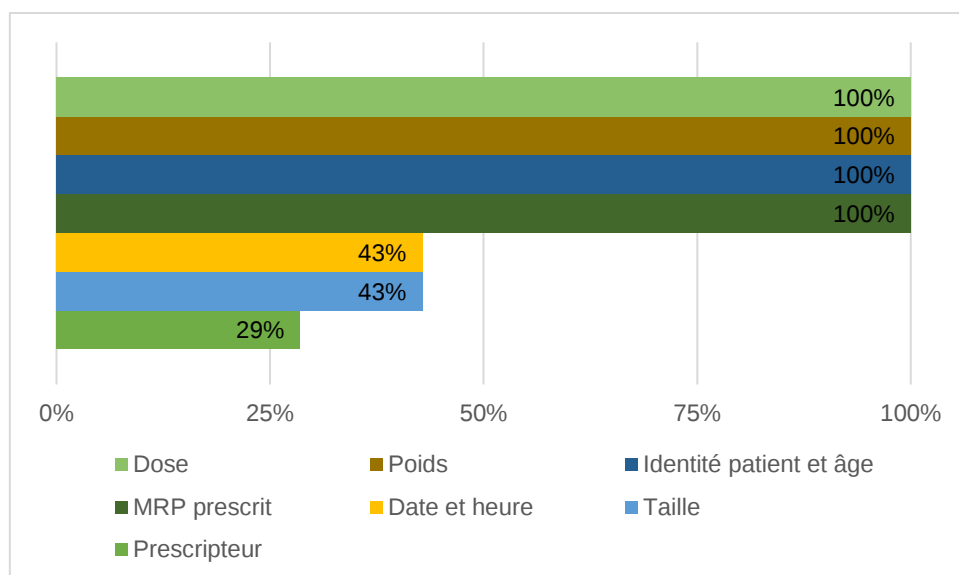


Figure 7 - Eléments vérifiés lors de l'analyse réglementaire de l'ordonnance

La vérification de la présence de la signature du prescripteur est effectuée dans 29% des cas, ce qui correspond aux établissements pour lesquels les prescriptions médicales ne sont pas entièrement informatisées (Figure 8). En effet certains logiciels métiers possèdent un système de blocage informatique empêchant la dispensation du MRP tant que la prescription n'est pas signée par le médecin nucléaire.

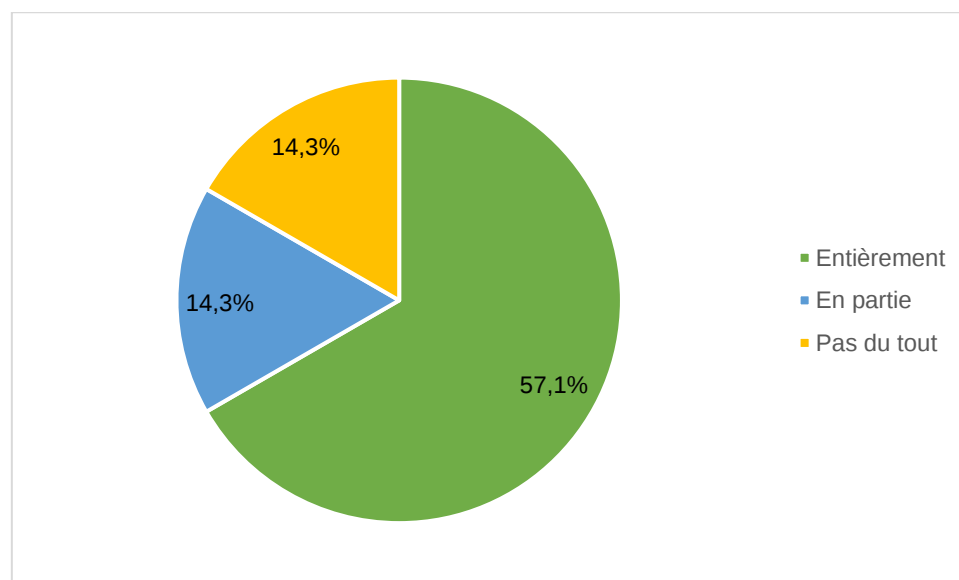


Figure 8 - Informatisation des prescriptions médicales

Une majorité des établissements hospitaliers questionnés (72%) dispense à minima 45 médicaments radiopharmaceutiques par jour (Figure 9).

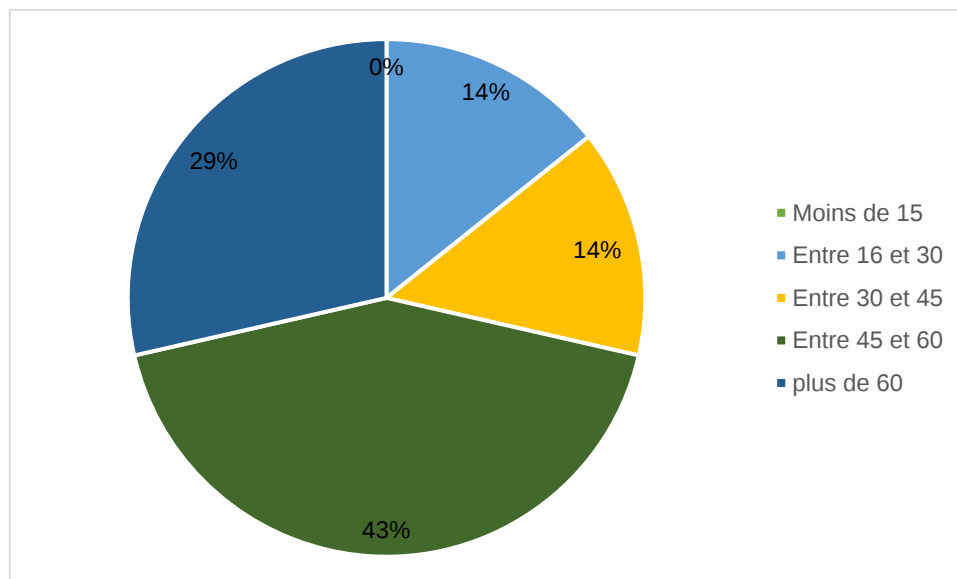


Figure 9 - Nombre journalier de dispensation de MRP

Le temps journalier alloué à l'analyse des ordonnances de l'ensemble des patients est variable selon les établissements et dure en moyenne 15 minutes (Figure 10)

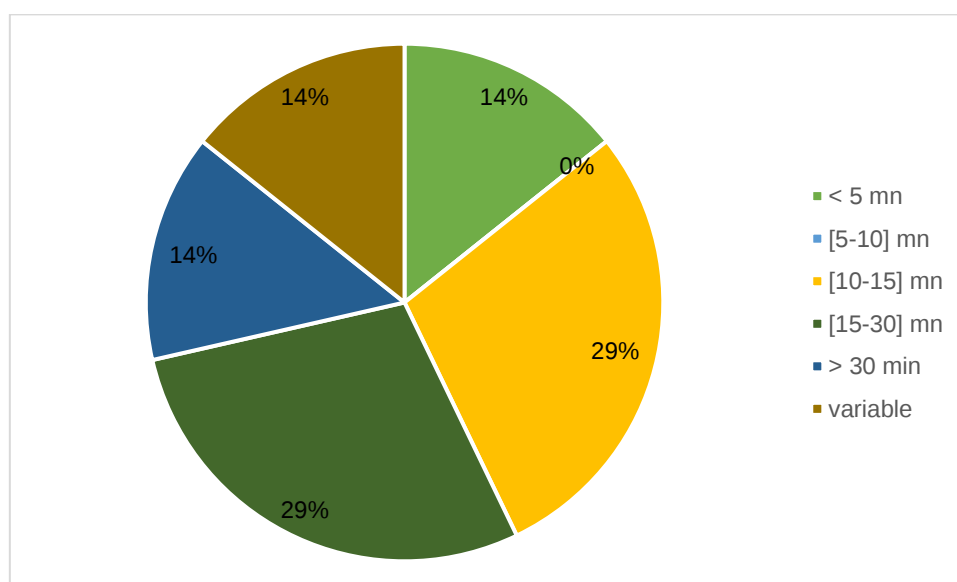


Figure 10 - Temps journalier d'analyse des ordonnances pour l'ensemble des patients

La transmission des interventions pharmaceutique aux médecins nucléaires se fait dans la grande majorité des cas de façon directe et après appel téléphonique (Figure 11). A noter par

ailleurs qu'un des établissements transmet l'information aux médecins exclusivement grâce au logiciel métier et qu'un autre centre a créé un formulaire spécifique d'analyse des interactions médicamenteuses après déclaration.

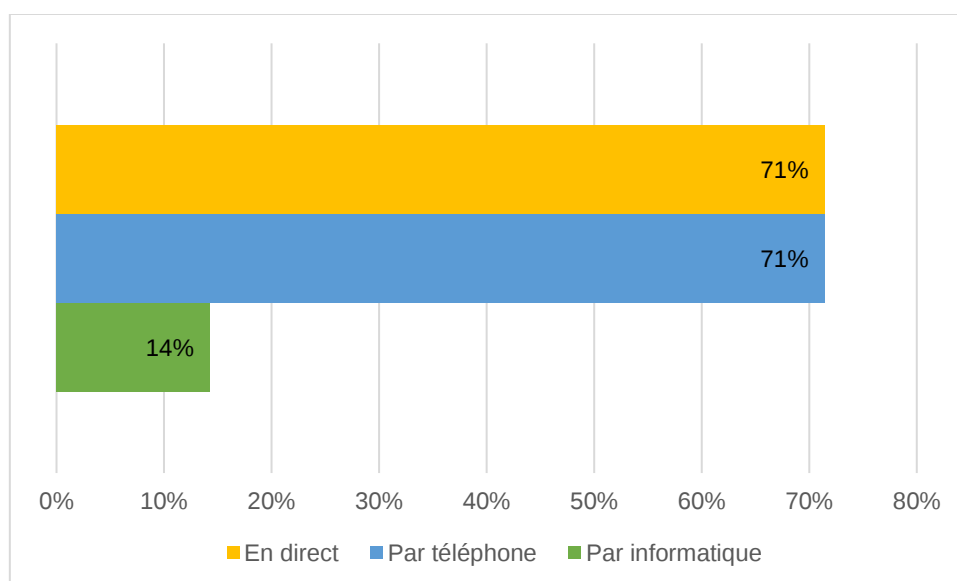


Figure 11 - Type de diffusion de l'intervention pharmaceutique

Au CHU de Tours, les prescriptions médicales ne sont pas informatisées. Dès la prise de rendez-vous du patient, l'ordonnance est rédigée et signée par le médecin nucléaire qui la transmet ensuite à l'équipe radiopharmaceutique qui vérifie que toutes les informations réglementaires soient présentes comme l'identité patient (nom, prénom, date de naissance, sexe, poids), le MRP avec sa posologie, la date et heure d'injection prévue ainsi que la signature du médecin nucléaire. Cette analyse est effectuée pour toutes les demandes de rendez-vous de médecine nucléaire (imagerie, thérapie ou marquage cellulaire) et, sauf rajout de dernière minute, est réalisée de quelques jours à quelques semaines avant la venue du patient.

3.2. Analyses radiopharmaceutiques

3.2.1. Généralités

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance fait partie intégrante de l'acte de dispensation d'un MRP par le radiopharmacien. En effet, grâce à la vérification des données cliniques ou biologiques provenant du dossier patient informatisé ou bien du patient lui-même

après entretien avec celui-ci, elle permet de sécuriser le circuit du médicament et ainsi d'améliorer le bon usage du médicament radiopharmaceutique.

Tous les établissements de santé de la région grand-ouest analysent les ordonnances de MRP de façon comparable (Figure 12). A noter que tous les centres, sauf un, ont une activité de radiomarquage isotopique des différentes lignées cellulaires sanguines :

- Une analyse clinique, comprenant la justification de l'examen ainsi que les éventuelles contre-indications cliniques (grossesse et allaitement), est systématiquement réalisée quel que soit l'utilisation du MRP prescrit.
- Six établissements sur sept (86%) réalisent une analyse biologique de l'ordonnance. Elle comprend la vérification de l'absence de contre-indications biologiques comme la vérification de la numération de formule sanguine (NFS), de la glycémie ou encore de la fonction rénale par exemple.
- 71% des établissements déclarent réaliser une analyse pharmaceutique des traitements du patient avec notamment la vérification des interactions médicamenteuses. A partir des déclarations recueillis, tous les centres répondants pratiquent une activité de pharmacie clinique de type 1 sans réaliser de conciliations médicamenteuses d'entrée ou de bilan de médication (selon la définition de la SFPC (32)).
- Aucun des répondants ne pratique d'entretiens pharmaceutiques avec le patient.

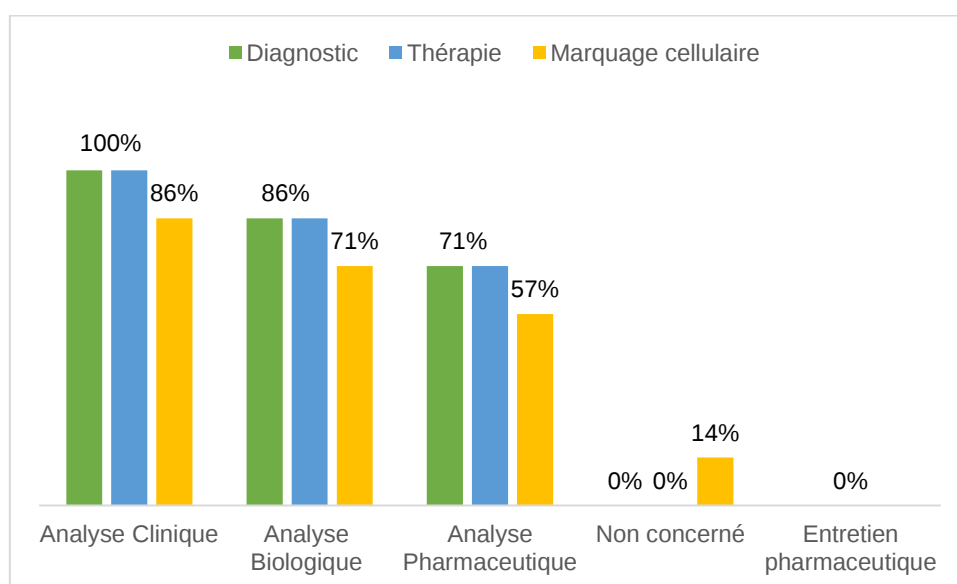


Figure 12 - Analyse radiopharmaceutique des ordonnances de MRP utilisés en diagnostic, thérapie et marquages cellulaires

L'analyse des ordonnances est réalisée en majorité par les médecins (71% pour la thérapie et les examens diagnostics et 57% pour les marquages cellulaires) et les radiopharmaciens (71% pour la thérapie et les marquages cellulaires et 57% pour les examens diagnostics). A noter que dans 43% des cas, les informations relatives aux interactions médicamenteuses avec les traitements des patients programmés en imagerie sont vérifiées par les secrétaires médicales lors de la prise des rendez-vous (Figure 13).

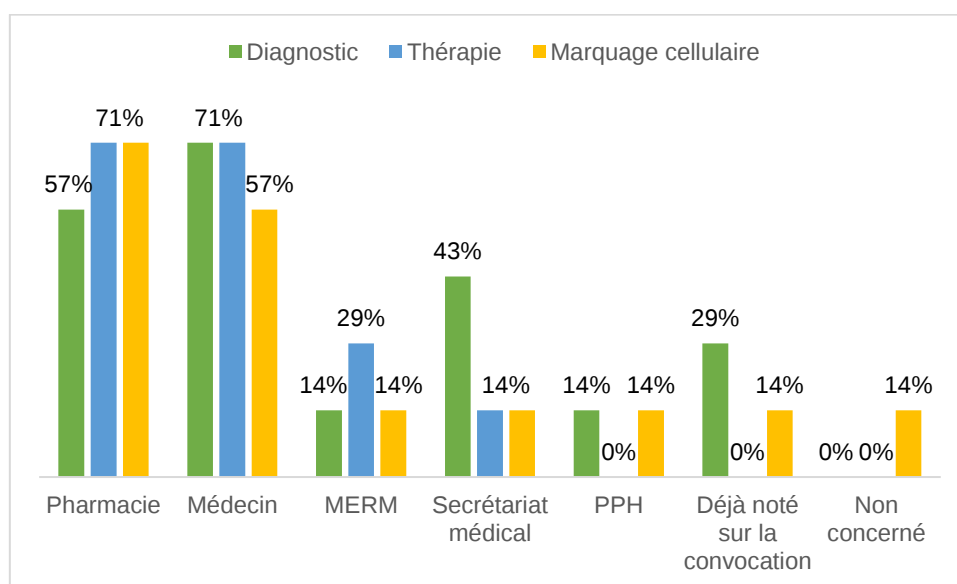


Figure 13 - Qui analyse l'ordonnance de MRP ?

Le moment où l'analyse de l'ordonnance est effectuée est très hétérogène au sein des hôpitaux universitaires du grand-ouest (Figure 14). Cependant, une tendance majoritaire se démarque avec la réalisation de l'analyse des interactions médicamenteuse lors de la programmation du patient (plus d'une semaine avant le rendez-vous) et de l'analyse clinique, biologique et réglementaire la veille ou le jour même.

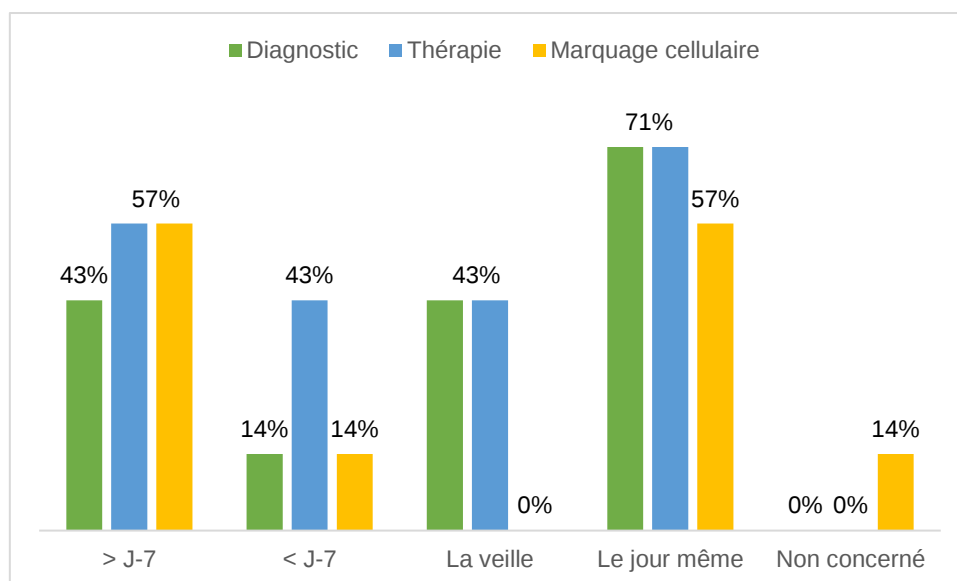


Figure 14 - A quel moment l'analyse de l'ordonnance est réalisée ?

3.2.2. MRP utilisés en diagnostic

3.2.2.1. Examens TEP

3.2.2.1.1. [^{18}F]-FDG

Comme présenté dans le Tableau V, il existe un certain nombre d'interactions médicamenteuses entre la prise de médicaments et la qualité d'un examen nécessitant l'administration de [^{18}F]-FDG. Ainsi une vérification systématique du respect des recommandations est essentielle à la bonne prise en charge médicale du patient. Dans cette partie, il est intéressant de se pencher sur l'activité de pharmacie clinique centrée sur les patients ayant une hyperglycémie et ceux suivis en oncologie. A noter que 6 établissements sur 7 ont une activité d'imagerie TEP au [^{18}F]-FDG.

La présence d'un délai entre la chimiothérapie intraveineuse (IV) du patient et l'injection du [^{18}F]-FDG est vérifiée dans 57% des établissements (Figure 15). Dans la plupart des cas, cette vérification a lieu lors de la programmation des patients par les secrétaires médicales.

Le service de radiopharmacie du CHU de Tours a mis en place une activité de pharmacie clinique s'intégrant dans une maquette de stage d'un externe en pharmacie. Chaque jour, l'externe en pharmacie vérifie systématiquement les dossiers informatiques de tous les patients programmés à J+2 et contrôle que la date de la dernière cure de chimiothérapie IV soit bien

espacée de 10 jours avant l'imagerie TEP. Après avoir recueillis ces informations, la décision finale de maintenir ou déplacer l'examen du patient revient au médecin prescripteur. Grâce à cette analyse, durant entre 30 et 45 minutes par jour, 113 patients ayant une chimiothérapie dans les 10 jours avant l'examen ont été détecté en 2022, conduisant à la reprogrammation de 22 patients et à la réutilisation de ces créneaux libre pour de nouveaux patients.

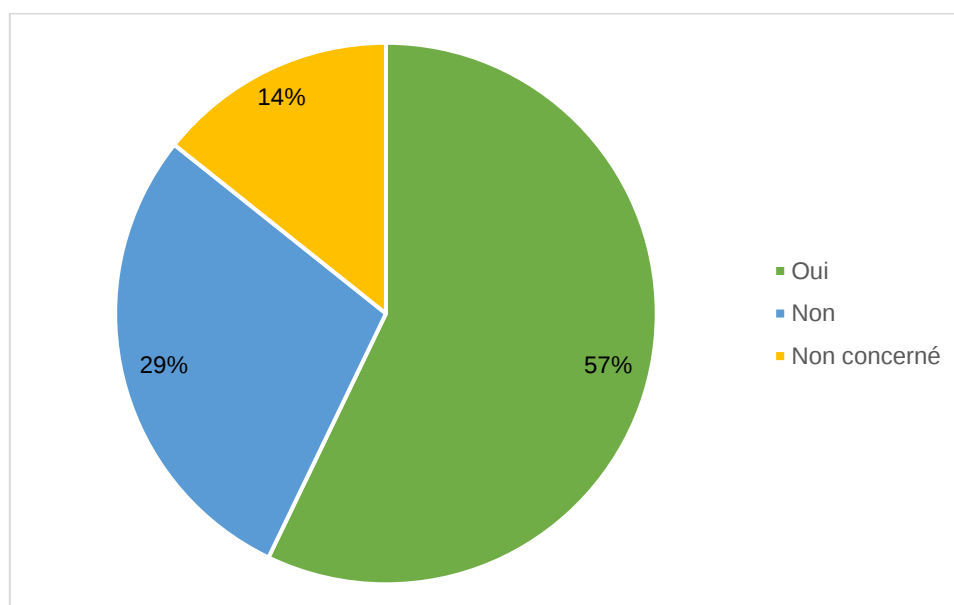


Figure 15 - Vérification d'un délai entre chimiothérapie IV et examen TEP au [18F]-FDG

Un préalable à l'injection de [^{18}F]-FDG est que le patient soit dans une plage glycémique adéquate à la bonne réalisation et interprétation de son examen d'imagerie. Ainsi, une glycémie capillaire est réalisée dès l'arrivée dans le service de médecine nucléaire et si elle est supérieure à 2 g/L, le patient verra son rendez-vous décalé à un autre jour chez 57% des établissements de la région grand-ouest (Figure 16). Cette limite est réduite à 1,5 g/L dans un CHU, et les médecins nucléaires évaluent au cas par cas dans un centre.

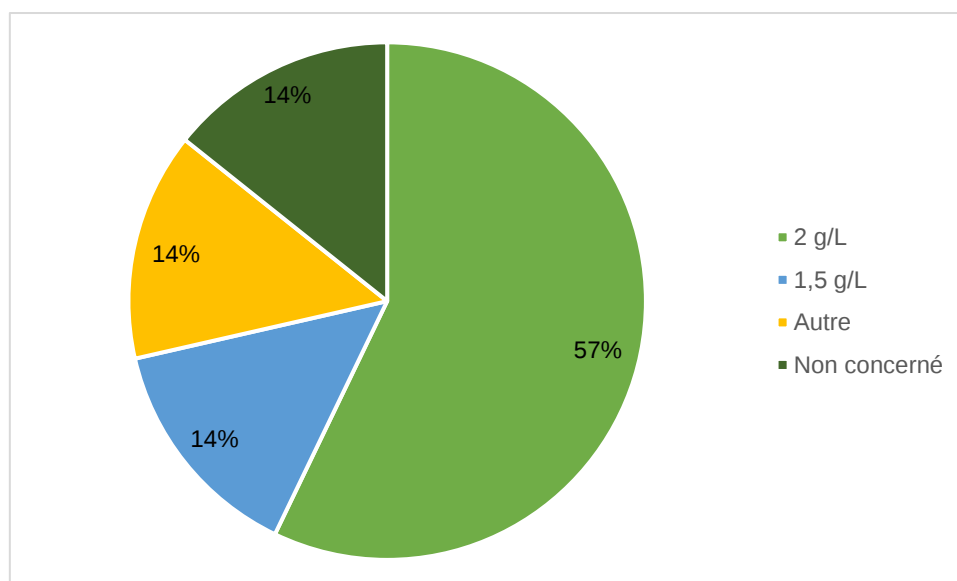


Figure 16 - Limite glycémique avant un examen TEP au [18F]-FDG

Dans la grande majorité des services ayant répondu au questionnaire (71%), les médicaments antidiabétiques oraux des patients sont maintenus avant l'examen TEP au [18F]-FDG (Figure 17). Au CHU de Tours, il est demandé au patient de se présenter en respectant un jeûne d'au moins 4 heures et de prendre tous ses traitements habituels le matin de l'examen à l'exception de la metformine. Au CHR d'Orléans, il est demandé au patient de sauter la prise de sulfamides hypoglycémiantes ou de glinides et de maintenir la prise de metformine avant l'examen.

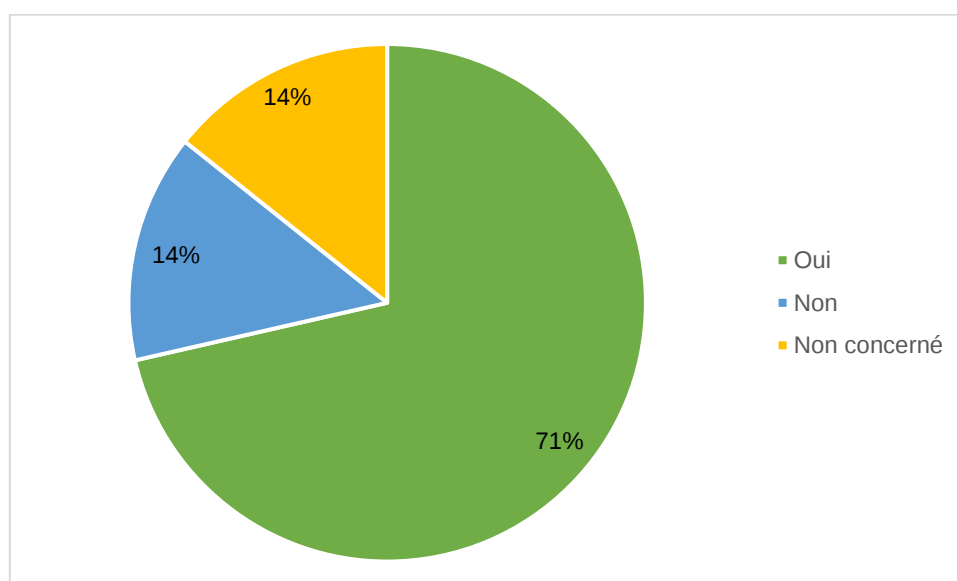


Figure 17 - Maintien de la prise d'antidiabétique oraux avant un examen TEP au [18F]-FDG

La prise en charge du patient diabétique sous insulinothérapie est très hétérogène (Figure 18). En effet, hormis un centre maintenant la prise de tout type d'insuline avant un examen TEP, la tendance est à la poursuite de la prise d'insuline lente (57%) ou de la pompe à insuline (43%) et à l'arrêt de l'insuline rapide (43%) ou intermédiaire (29%). Il est également à noter qu'un CHU adapte la prise en charge de ces patients en fonction du moment où le patient est programmé de la façon suivante:

- Si l'examen est dans la matinée : pas d'injection d'insuline rapide ni de petit déjeuner
- Si l'examen est dans l'après-midi : injection d'insuline rapide le matin seulement et prise d'un petit déjeuner léger.
- Pour les patients sous pompe à insuline, l'examen doit-être programmé tôt dans la matinée. La pompe sera programmée en mode nuit (débit basal faible) jusqu'à la fin de l'examen.

Au CHU de Tours, il est demandé au patient de se présenter au rendez-vous médical en respectant un jeûne alimentaire d'au moins 4 heures, la prise d'insuline lente est possible la veille au soir et la dernière prise d'insuline rapide doit respecter un délai d'au moins 4 heures avant l'examen TEP. Par ailleurs, les patients hospitalisés ne doivent pas avoir reçu de perfusion de glucose 5% depuis au moins 6 heures et la nutrition entérale ou parentérale doit être arrêtée depuis au moins 12 heures.

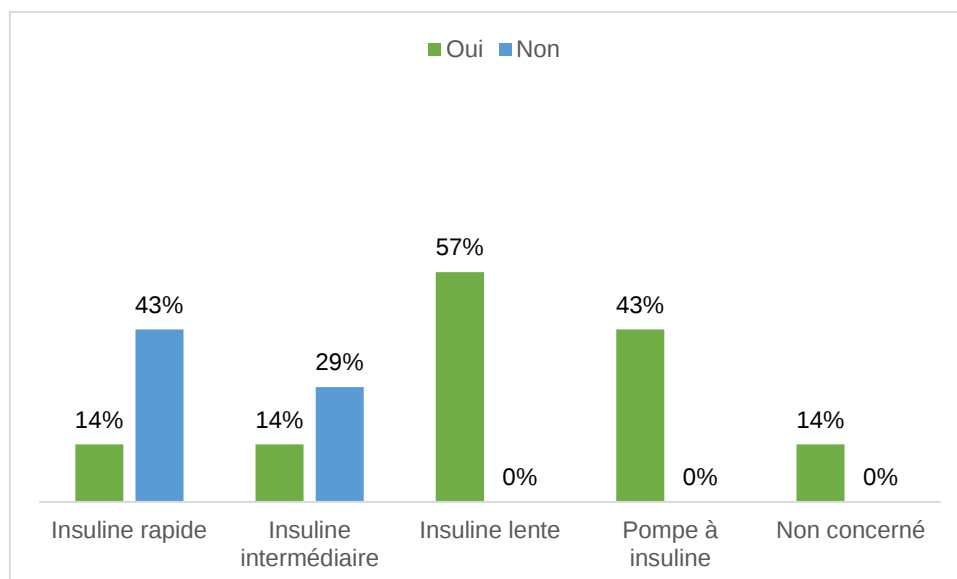


Figure 18 - Maintien de l'insulinothérapie avant un examen TEP au [18F]-FDG

3.2.2.2. Examens TEMP

3.2.2.2.1. Scintigraphie myocardique

Tous les établissements réalisant des examens de scintigraphie myocardique (86%) vérifient l'absence de prise de médicaments et d'aliments contenant des bases xanthiques qu'importe le type d'épreuve de provocation de l'ischémie réalisée (Figure 19). 57% des établissements vérifient la suspension des médicaments de cardiologie comme les dérivés nitrés et les bêta-bloquants et 43 % les antagonistes calciques. Au CHR d'Orléans, dans le cas où l'examen est réalisé chez un patient connu comme ayant des antécédents d'atteintes coronariennes, le bêtabloquant ne sera pas suspendu car même s'il existe un risque de diminuer l'étendue et la gravité de l'ischémie, il existe un risque de décompensation délétère pour le patient pouvant aller jusqu'au décès.

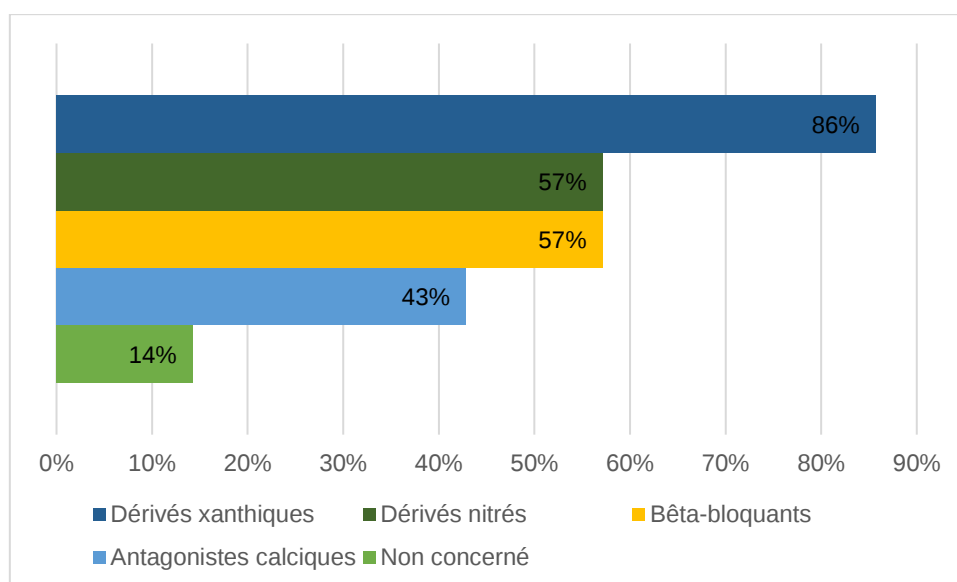


Figure 19 - Médicaments suspendus avant un examen de scintigraphie myocardique

3.2.2.2.2. Amylose cardiaque

Les amyloses constituent un groupe hétérogène de maladies liées à l'accumulation extracellulaire de protéines fibrillaires insolubles. La localisation et le type de dépôts amyloïdes entraînent des manifestations cliniques différentes allant jusqu'à la dysfonction de l'organe atteint. Au niveau cardiaque, deux protéines sont responsables des trois types d'amyloses les plus fréquentes : les chaînes légères d'immunoglobulines (kappa ou lambda) et la transthyrétine, pouvant être mutée ou sauvage. Selon le Protocole National de Diagnostic et de

Soins des Amyloses cardiaques (86), la scintigraphie osseuse aux biphosphonates radiomarqués au pertechnétate de sodium, à partir de la fixation myocardique du radiotracer, possède une place centrale dans le bilan étiologique non invasif des amyloses cardiaques.

Lades et al. (87) ont décrit le cas clinique d'une hyperfixation atypique des tissus mous hépatiques et cardiaques après injection de [^{99m}Tc]-HMDP (Hydroxyméthyl-diphosphonate) lors de la recherche d'une amylose cardiaque. Après investigation, il s'agissait d'un faux positif due à une interaction médicamenteuse entre la prise de fer injectable pour une insuffisance cardiaque récente et le MRP. Ayant vécu un cas similaire à celui décrit, une vérification systématique de l'absence de prise de fer injectable (Ferinject® ou Venofer®) dans la semaine avant l'examen est réalisée au CHU de Tours. Par ailleurs, la grande majorité des établissements réalisant cet examen (71%) ne vérifient pas l'absence de prise récente de fer IV (Figure 20).

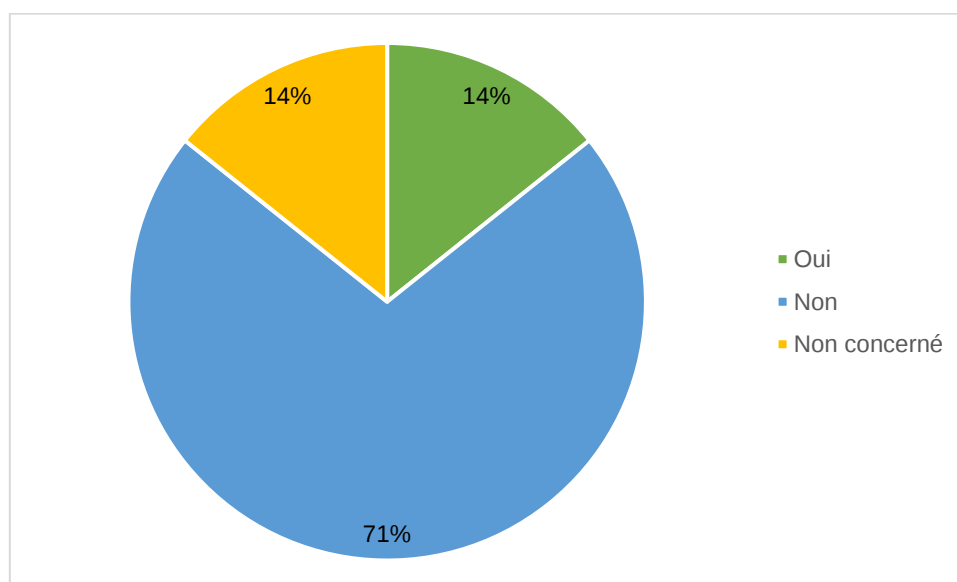


Figure 20 - Vérification de l'absence de prise de fer IV avant l'injection de [^{99m}Tc]-HMDP dans l'amylose cardiaque

3.2.3. MRP utilisés dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines

La vérification d'un délai entre la prise d'analogues de la somatostatine et les MRP utilisés dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines est détaillée dans la figure 21. La vérification de la présence d'un délai d'au moins 15 à 21 jours avant l'administration du [^{68}Ga]-Edotrétotide est effectuée dans 57% des cas et diminue à 43% pour la thérapie au [^{177}Lu]-Oxodotrétotide.

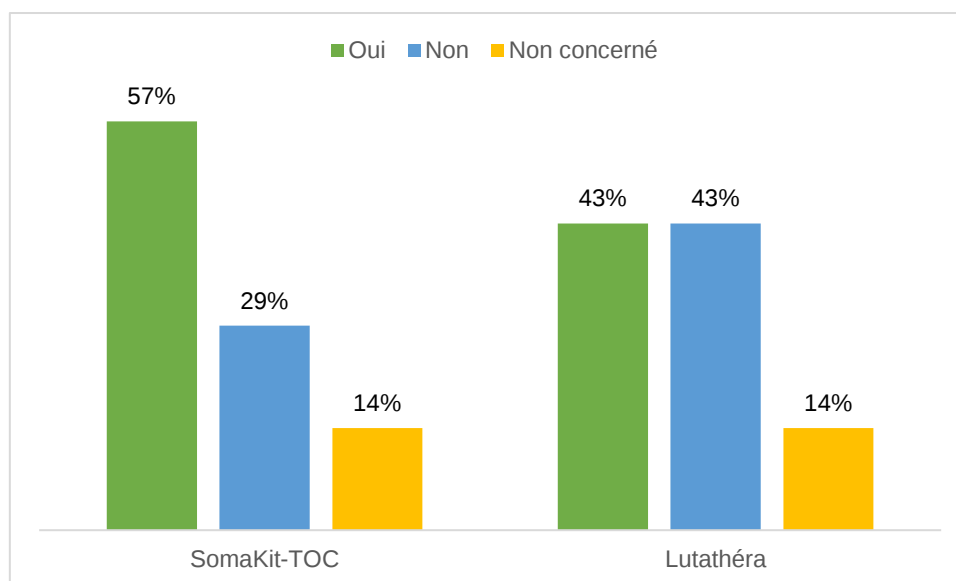


Figure 21 - Vérification d'un délai entre analogues de la somatostatine et MRP indiqués dans les TNE

3.2.4. MRP utilisés dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes

Parmi les 7 établissements ayant répondu au questionnaire, un centre (14%) n'effectue pas de vérification d'éventuelles interactions médicamenteuses avant l'utilisation d'iode isotopique (Figure 22). Tous les autres centres veillent à l'absence d'injection de produits de contrastes avant la venue dans le service de médecine nucléaire (86%). Par ailleurs, 5 centres sur 7 (71%) vérifient l'absence de prise d'antithyroïdiens de synthèse, d'amiodarone ou d'hormones thyroïdiennes. Il est à noter qu'un des centres répondant déclare avoir créé un document de référence interne basé essentiellement sur des recommandations des sociétés savantes (SFMN et EANM) pour l'analyse des interactions médicamenteuses des examens concernés en accords avec les médecins nucléaires.

Au CHU de Tours, il est vérifié que les antithyroïdiens de synthèses et les hormones thyroïdiennes (lévothyroxine) soient suspendus 72 heures avant l'injection de $[^{123}\text{I}]$ -Iodure de sodium ou l'administration de gélules de $[^{131}\text{I}]$ -Iodure de sodium dans l'indication d'hyperthyroïdies. Ces informations sont également mentionnées sur les courriers de convocations expédiés aux patients. Concernant l'administration de gélules de $[^{131}\text{I}]$ -Iodure de sodium dans l'indication de cancers thyroïdiens :

- soit le patient doit suivre une période de sevrage de ses hormones thyroïdiennes un mois avant son irathérapie et dans ce cas, la lévothyroxine sodique sera remplacée par du

Liothyronine sodique (Cynomel®) pendant 15 jours suivi d'un sevrage complet en hormones pendant les 15 derniers jours avant la cure ;

- soit le patient continue son traitement chronique et recevra deux injections intramusculaires de thyrotropine alfa (Thyrogen®) à 48 et 24 heures de l'administration de la gélule radioactive qui, après fixation sur les récepteurs de la TSH, va stimuler la captation et la fixation de l'iode dans les cellules thyroïdiennes.

Le choix d'une procédure ou de l'autre est multifactorielle et dépend à la fois de la réunion de concertation pluridisciplinaire mais aussi de l'état clinique du patient. En effet, étant donné l'existence d'un risque d'apparition de symptomatologies associées à l'hypothyroïdie, la méthode de sevrage est préférentiellement réservée aux patients jeunes et l'administration de Thyrogen® aux patients ne présentant pas de métastases.

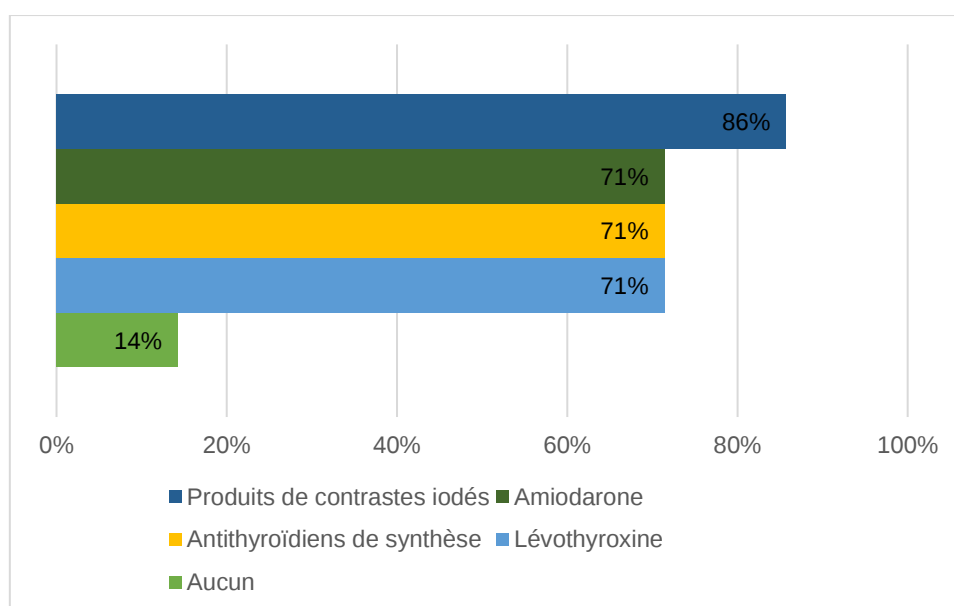


Figure 22 - Médicaments suspendus avant un examen nécessitant de l'iode isotopique

4. Autre

Hormis les activités d'analyses pharmaceutiques citées dans les précédentes parties, aucun centre hospitalier du réseau HUGO ne réalise d'autres activités de pharmacie clinique appliquées à la radiopharmacie. A la fin de ce questionnaire, il a été demandé si un développement de la pharmacie clinique appliquée à la radiopharmacie était envisagé dans un futur proche (Figure 23) et la réponse est mitigée avec une minorité de réponse positive (43%).

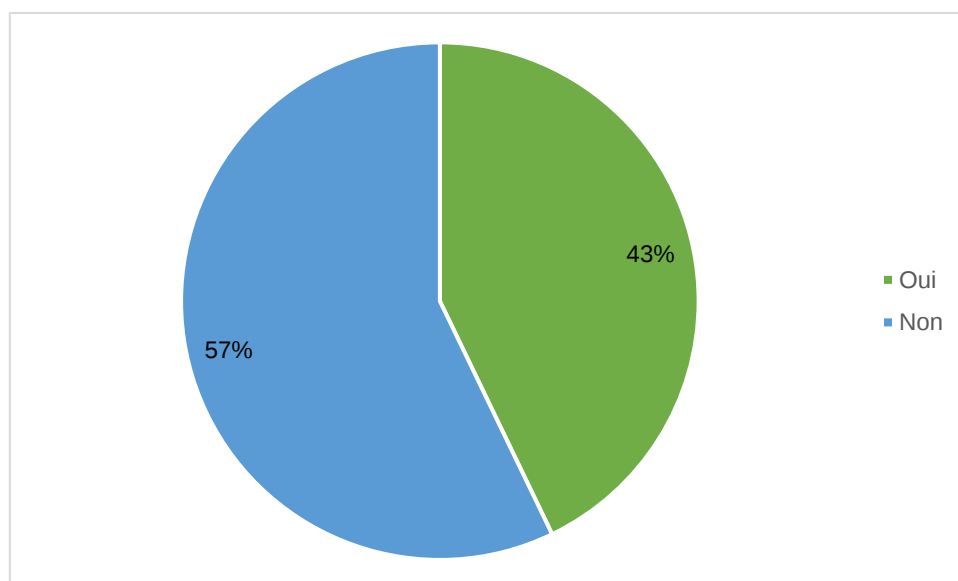


Figure 23 - Est-il envisagé de développer la radiopharmacie clinique dans le futur ?

Il a par ailleurs été demandé quelles étaient les limites actuelles au développement de la radiopharmacie clinique dans les services de radiopharmacie des hôpitaux du grand-ouest (Figure 24) ; le manque de temps (86%), de personnels (71%) et de recommandations (57%) en sont les trois grandes causes. A noter que tous reconnaissent la pertinence clinique de l'analyse pharmaceutique des ordonnances de MRP.

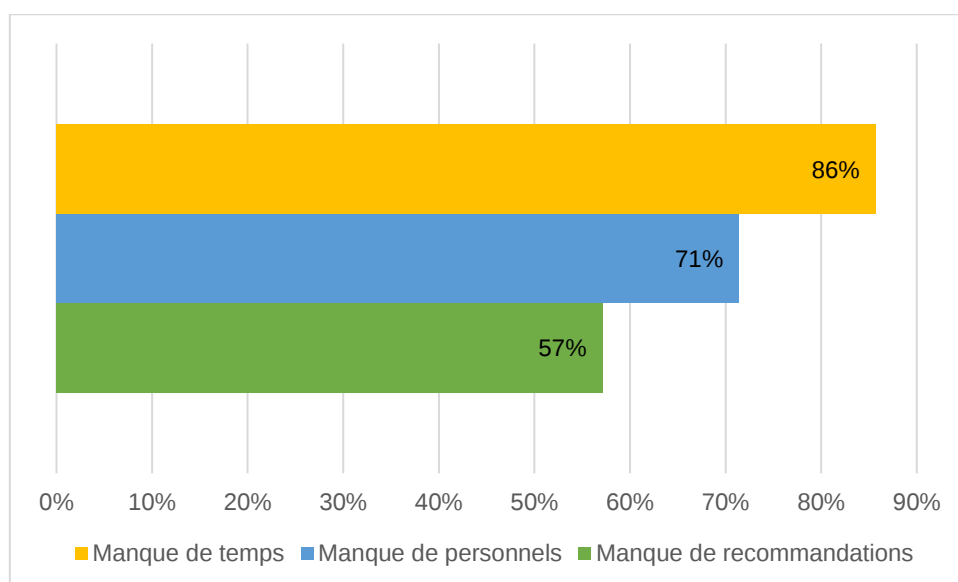


Figure 24 - Limites actuelles au développement de la radiopharmacie clinique

Enfin, après auto-évaluation du développement des pratiques de pharmacie clinique appliquées à la radiopharmacie dans chacun des établissements questionnés, la moyenne obtenue est de 3 sur 10. Cette note est le reflet d'un manque de moyens humains, temporels et financiers mais désigne néanmoins un premier indicateur de cette activité dans la région grand-ouest.

Par ailleurs, cette note tendra à augmenter au fil du temps grâce au développement de différents projets issus du groupe de travail du réseau HUGOPHARM, mais aussi grâce au partage des initiatives réalisées dans chacun des établissements hospitaliers français au travers des différents congrès de radiopharmacie.

Discussion

Le circuit et la gestion du médicament radiopharmaceutique se distingue de celui des médicaments conventionnels du fait de leur nature radioactive et de leur utilisation spécifique en médecine nucléaire. En effet, ces MRP ont la particularité de contenir des radionucléides ayant une période radioactive propre impliquant une durée de conservation limitée nécessitant qu'ils soient préparés et contrôlés extemporanément, et/ou commandés pour un patient donné à une date et une heure donnée. La préparation des MRP au sein de la radiopharmacie (pharmacies à usage intérieur, PUI) doit être réalisée en conformité avec les bonnes pratiques de préparation (14), récemment mises à jour, dont les principes sont définis par décision de l'ANSM. Il s'agit d'un ensemble de directives, de procédures et de normes réglementaires qui visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments préparés dans les PUI des établissements de santé. Outre les chapitres généraux des BPP, la préparation des MRP doit également se conformer entre autres aux lignes directrices 1 et 4, concernant la préparation des médicaments stériles et la préparation des médicaments radiopharmaceutiques respectivement. Ces dernières définissent les normes en termes de locaux, équipements, matériels, personnels, modes de préparation et de contrôle, de stockage, de gestion des déchets, de gestion des systèmes d'informations auxquels les radiopharmaciens doivent se conformer. La conformité permanente à ce système réglementaire très chronophage, associée à une gestion à flux tendu de la préparation, du contrôle et de la dispensation des MRP sont deux arguments évidents pour lesquels la radiopharmacie a été depuis longtemps une discipline pharmaceutique principalement axée sur le versant pharmacotechnique.

Par ailleurs, l'activité de pharmacie clinique s'est grandement développée en France depuis plus de 15 ans notamment depuis qu'elle figure dans les missions obligatoires de la PUI. Afin de diminuer la iatrogénie médicamenteuse, optimiser l'efficacité des traitements ou la mise en place de démarches d'éducation thérapeutique (88), l'activité de pharmacie clinique s'est peu à peu délocalisée directement dans les services de soins, comme dans les services de médecine gériatrique ou oncologique, précurseurs dans le domaine. Plus récemment, on observe un intérêt grandissant pour la mise en place d'activités de pharmacie clinique au sein des radiopharmacies et ce, parallèlement aux activités pharmacotechniques préalablement citées. On peut noter que cet attrait des radiopharmaciens pour la pharmacie clinique est concomitant avec une évolution de la discipline et l'expansion de la radiothérapie interne vectorisée (RIV). Ainsi, plusieurs initiatives de partage et de retours d'expérience autour des activités de pharmacie cliniques

appliquées à la radiopharmacie ont été mises en place comme le groupe de travail HUGOPharm pour la région grand-ouest.

- Bilan des pratiques :

L'ensemble des établissements de la région grand-ouest réalise une analyse réglementaire et pharmaceutique des ordonnances contenant des MRP mais il existe une hétérogénéité des pratiques. Parmi les initiatives recueillies dans la région, on peut citer :

- le CHD de Vendée qui a mis en place un document interne sur l'analyse des interactions médicamenteuses des examens concernant l'utilisation d'iode isotopique ;
- le CHR d'Orléans qui a créé une fiche réflexe des médicaments antidiabétiques (oral ou injectable) autorisés ou interdit avant un examen d'imagerie au [^{18}F]-FDG.

D'un point de vue national, le CLCC de Strasbourg peut être cité pour avoir mis en place en 2017 des consultations radiopharmaceutiques des patients pris en charge en médecine nucléaire pour une hyperthyroïdie (89) ou bien le CHU de Dijon pour la mise en place récemment en 2022 de consultations pharmaceutiques en RIV (90).

Le principal constat est que le développement de l'activité de radiopharmacie clinique de façon optimale et pérenne requiert un investissement important en termes de moyens humains et financiers. Par ailleurs, le manque de recommandations claires et de consensus pour la majorité des MRP est un des écueils majeurs au développement de la pharmacie clinique appliquée à la radiopharmacie.

- Entre pertinence et faisabilité :

D'après une enquête nationale de la SFMN effectuée en 2022, l'administration de MRP utilisés en imagerie diagnostique représente 98,5 % de l'activité totale de médecine nucléaire (34). Or, on considère que la quantité de matière en terme de principe actif administrée pour ces examens est à dose traceuse, c'est-à-dire inférieure à un centième de la dose pharmacologique attendue et ne dépassant pas la centaine de microgrammes ou bien la trentaine de nanomoles (91). Il est donc généralement admis que la quantité de matière administrée pour ces examens à visée diagnostique n'entraîne pas d'évènements indésirables pharmacologiques. Cette singularité de la dose traceuse est un argument supplémentaire du peu de pharmacie clinique engagée par les

radiopharmaciens. On peut donc raisonnablement se questionner sur la balance entre pertinence et faisabilité du développement de la pharmacie clinique dans ce contexte ; est-il judicieux d'engager d'importants moyens humains et financiers pour un enjeu qui paraît minime ?

L'imagerie diagnostique représente l'écrasante majorité des patients d'un service de médecine nucléaire, mais seule une minorité de patients proviennent de services de soins où une conciliation médicamenteuse aurait préalablement pu être réalisée, ainsi la mise à disposition d'un temps pharmaceutique pour contrôler de façon exhaustive l'ensemble de ces patients nous semble irréaliste en l'état.

A contrario, l'augmentation de l'utilisation des MRP en RIV notamment pour la prise en charge du cancer de la prostate, modifie complètement l'environnement des services de médecine nucléaire qui ne seront plus considérés uniquement comme des services d'imagerie. On observe déjà cette évolution dans les grands centres type CHU qui entreprennent d'importants travaux et réaménagements pour augmenter leur capacité de prise en charge notamment avec l'augmentation du nombre de lits disponibles. Avec une activité 7 à 37 fois plus élevée que lors de l'injection de MRP utilisés en diagnostic, les injections de MRP en RIV nécessitent que le patient bénéficie d'une hospitalisation de jour voire de semaine (1 à plusieurs nuits d'hospitalisation pour la surveillance médicale ou le risque en lien avec la radioprotection). Dans ce contexte, la mise à disposition d'un temps pharmaceutique alloué à la réalisation de conciliations médicamenteuses ou d'entretiens pharmaceutiques nous semble opportune.

- Entre impacts cliniques et répercussions organisationnelles:

Comme défini ci-dessus, on comprend aisément que la pharmacie clinique puisse avoir un réel impact sur la iatrogénie médicamenteuse dans le cas des MRP thérapeutiques. La iatrogénie médicamenteuse étant définie comme l'ensemble des effets néfastes qui peuvent être provoqués par un traitement médical comme l'apparition de nouveaux symptômes, distincts de ceux qu'il est censé soigner. Outre l'impact sur la iatrogénie médicamenteuse sur le patient, les activités de pharmacie clinique avec les MRP à visée diagnostique peuvent avoir un réel impact sur l'analyse d'images. En effet, certains traitements non radioactifs peuvent modifier la pharmacocinétique ou pharmacodynamie des MRP à visée diagnostique pouvant ainsi causer une altération de la qualité des images conduisant à des résultats faussement négatifs ou positifs, entraînant ainsi des répercussions sur la prise en charge des patients.

Pour illustrer cela, une démarche de pharmacie clinique a été mis en œuvre depuis 2015 dans le service de radiopharmacie du CHU de Tours, et consiste en une vérification systématique du respect d'un délai de moins de 10 jours entre chimiothérapie et examen au [^{18}F]-FDG afin de prévenir le risque potentiel de faux négatif lié au phénomène de sidération cellulaire post-chimiothérapeutique et ainsi d'éviter la surestimation de l'efficacité thérapeutique de ces traitements sur les lésions tumorales (92).

Par ailleurs, suite à un cas clinique similaire à celui publié par Lades et al. (87), une vérification systématique de l'absence de prise de fer injectable dans la semaine précédant l'injection de [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMDP dans la recherche d'amyloses cardiaques a également été mise en œuvre depuis 2022 au CHU de Tours.

Toutes ces mesures prises au fil du temps ont un impact organisationnel. En effet, elles permettent d'optimiser les plannings d'un service médical fonctionnant en flux tendu permanent. Malgré un intérêt économique relatif vis-à-vis du coût épargné en regard du coût global de l'ensemble des examens réalisés, ces mesures présentent des avantages importants pour le patient en termes de chances diagnostiques, de radioprotection ou encore de confort.

Une des limites de ce travail est le manque d'exhaustivité de l'analyse des MRP étudiés. Mais cette faille reflète le manque de recommandations officielles pouvant être formellement appliquées en l'état, imposant à chaque établissement d'établir des axes d'actions prioritaires qui répondent le plus souvent à un besoin de service. Ce travail ne déroge pas à cette règle car il a été réalisé selon les besoins et pratiques du service. Il est également regrettable que l'état des lieux des pratiques de pharmacie clinique au sein des centres HUGO n'ait pas été exhaustif en raison de l'absence de réponse du CHU d'Angers et du CH du Mans.

Globalement, la pharmacie clinique au sein des radiopharmacies est en essor, parallèlement à l'évolution des services de médecine nucléaire. Tous les radiopharmaciens effectuent une analyse réglementaire de l'ordonnance après la prescription par le médecin nucléaire et avant l'administration au patient. Cette vérification systématique des doses à injecter aux patients est primordiale, d'autant plus que les posologies des MRP sont exprimées dans l'unité internationale de la radioactivité (Bq) plutôt qu'en quantité de matière ou masse (mol ou g). Ainsi, la prévention des événements indésirables liés aux rayonnements et la

radioprotection des patients sont assurées par ces professionnels de santé spécialisés dans la connaissance des rayonnements ionisants. En revanche, des activités de pharmacie clinique de niveau 2 voire 3 selon la SFPC se font plus rares et de façon très hétérogène, sans aucun consensus national ou international.

Un projet de mise en place de consultations pharmaceutiques des patients pris en charge en médecine nucléaire pour le traitement de tumeurs neuroendocrines au [^{177}Lu]-Oxodotrétotide ou pour le cancer de la prostate au [^{177}Lu]-Vipivotide tétraxétan est actuellement en étude au CHU de Tours.

Bibliographie

1. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000023865866>
2. CEA. CEA/Découvrir & Comprendre. CEA; 2022 [cité 10 juill 2023]. L'imagerie médicale. Disponible sur: <https://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-imagerie-medecale.aspx>
3. Hutton BF, Occhipinti M, Kuehne A, Máthé D, Kovács N, Waiczies H, et al. Development of clinical simultaneous SPECT/MRI. Br J Radiol. janv 2018;91(1081):20160690.
4. Application Nucléide – Lara – Laboratoire National Henri Becquerel [Internet]. [cité 9 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.lnhb.fr/donnees-nucleaires/module-lara/>
5. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 11 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000029719721/2012-12-22
6. ICPR. Radionuclide Transformations - Energy and Intensity of Emissions. ICPR Publication 38 Ann [Internet]. 1983 [cité 3 mars 2023]; Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/ANIB_10_4
7. Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043424060/2021-04-28
8. Article R5126-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038598102
9. CNOP [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Référentiel d'évaluation des demandes d'autorisation de pharmacie à usage intérieur. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-autres-publications/referentiel-d-evaluation-des-demandes-d-autorisation-de-pharmacie-a-usage-interieur>
10. Article L1333-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044758
11. Article L1333-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044628
12. ASN - 2021 - Fiche d'information du public n°2 Les principes de.pdf.
13. Section 1 : Dispositions générales relatives aux pharmacies à usage intérieur (Articles R5126-1 à R5126-17) - Légifrance [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190697/#LEGISCTA000038598200
14. ANSM. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. 2023 [cité 2 août 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>

15. BONNES PRATIQUES DE PHARMACIE HOSPITALIERE [Internet]. [cité 26 juill 2023]. Disponible sur: https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/014000475.pdf
16. Article L5126-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033621032
17. Article R4235-14 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913665
18. 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 - Légifrance [Internet]. [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000021234391>
19. Article L1333-21 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032044635
20. Article R5132-3 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041579588
21. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 juill 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047293602
22. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 7 déc 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703
23. Guide DGOS - Février 2012.pdf [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_qualite_de_la_prise_en_charge_medicamenteuse.pdf
24. Article L6111-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 2 août 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000047291628
25. Arrêté du 8 février 2019 portant homologation de la décision n° 2019-DC-0660 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 15 janvier 2019 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants - Légifrance [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038121063>
26. Bergmann JF, Andrejak M, Bader JP, Bamberger M, Bilbault P, Bordet R, et al. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. *Thérapies*. 1 juill 2008;63(4):267-73.
27. Lexique de la Pharmacie Clinique 2021.pdf [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/07/2021_SFPC_Lexique-de-la-pharmacie-clinique.pdf
28. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackle CA, Gous AGS, Everard M. Recentrer les soins sur les patients.
29. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. mars 1990;47(3):533-43.

30. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
31. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
32. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
33. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin.* 1 déc 2012;47(4):293-5.
34. SFMN - EnqueteNationale2022.pdf [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/09/EnqueteNationale2022_publicWeb.pdf
35. Martin J, Saleem N. 18F-FDG PET-CT scanning and diabetic patients: what to do? *Nucl Med Commun.* déc 2014;35(12):1197-203.
36. Résumé des caractéristiques du produit - GLUSCAN 600 MBq/mL - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62664912&typedoc=R>
37. SFMN. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose ([18F]-FDG) en Oncologie. 6 oct 2016; Disponible sur: <https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/06/FDG-V2.0.pdf>
38. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):328-54.
39. Hicks RJ, Binns D, Stabin MG. Pattern of uptake and excretion of (18)F-FDG in the lactating breast. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* août 2001;42(8):1238-42.
40. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 25 août 2023]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
41. 5460_BROCHURE_ESUR.pdf [Internet]. [cité 9 août 2023]. Disponible sur: https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/5460_BROCHURE_ESUR.pdf
42. Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, et al. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 janv 2008;35(1):95-9.
43. Manrique A, Agostini D. Mise à jour des recommandations concernant la pratique des épreuves de provocation d'ischémie en cardiologie nucléaire chez l'adulte et chez l'enfant. *Arch Mal CŒUR Vaiss* [Internet]. 9 sept 2002;(95). Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/sites/default/files/2021-10/pratiqueepreuveischemie.pdf>

44. SFMN. Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomoscintigraphie de perfusion myocardique. Médecine Nucl. juin 2012;36(6):336-52.
45. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique des épreuves d'effort chez l'adulte en cardiologie [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sfcadio.fr/sites/default/files/2021-10/recomm%20ecg%20effort.pdf>
46. Ceyrat Q, Bordenave L, Couffignal T, Douard H, Debordeaux F, Pinaquy JB. Évaluation quantitative de la réserve coronaire avec les caméras CZT, faisabilité et perspectives. Médecine Nucl. mars 2019;43(2):185.
47. Résumé des caractéristiques du produit - MYOVIEW 230µg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61360340&typedoc=R>
48. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol. 1 juin 2016;23(3):606-39.
49. Zoghbi GJ, Dorfman TA, Iskandrian AE. The Effects of Medications on Myocardial Perfusion. J Am Coll Cardiol. 5 août 2008;52(6):401-16.
50. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORURE DE THALLIUM [201 TI] 37 MBq/mL - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68113517&typedoc=R>
51. SFMN - Guide pour la rédaction de protocoles pour la ventriculographie isotopique à l'équilibre [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/09/Ventriculographie-isotopique-V2.0.pdf>
52. Résumé des caractéristiques du produit - VASCULOCIS 10mg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67013599&typedoc=R>
53. Résumé des caractéristiques du produit - TECHNESCAN SESTAMIBI 1 mg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69667836&typedoc=R>
54. Résumé des caractéristiques du produit - MIBG [123 I] - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64886840&typedoc=R>
55. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à la MIBG dans les bilans de tumeurs endocrines type phéochromocytomes ou paragangliomes chez l'adulte (neuroblastomes et examens cardiaques exclus). Médecine Nucl. févr 2010;34(2):132-42.
56. Résumé des caractéristiques du produit - RAPISCAN 400µg [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211213154124/anx_154124_fr.pdf

57. Saint-Jean - Thèse d'exercice : Le café et la santé [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03188632/document>
58. Résumé des caractéristiques du produit - PERCUTAFEINE, gel - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63158775&typedoc=R>
59. Weinstein J, Girard LP, Lepage S, McKelvie RS, Tennankore K. Prévention et traitement de l'hyperkaliémie chez les patients sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. *CMAJ Can Med Assoc J*. 14 mars 2022;194(10):E391-7.
60. Vidal Recos. VIDAL. [cité 19 sept 2023]. Recommandations Hyperkaliémie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperkaliemie-4060.html>
61. Fédération française de cardiologie. La scintigraphie myocardique [Internet]. FFC. 2016 [cité 11 sept 2023]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/la-scintigraphie-myocardique/>
62. Comment se déroule une scintigraphie ? [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/examen/imagerie-medicale/deroulement-scintigraphie>
63. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, Harkness K, Heckman GA, Kouz S, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol*. mars 2016;32(3):296-310.
64. Avis de la CT-16063 du 19072017 - SOMAKIT_TOC.pdf [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16063_SOMAKIT_TOC_PIC_INS_Avis1_CT16063.pdf
65. Guillermet-Guibert J, Lahlou H, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: Molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 août 2005;19(4):535-51.
66. De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis*. mai 2020;52(5):473-92.
67. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, et al. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of 177Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 1 févr 2020;61(2):222-7.
68. Aboagye EO, Barwick TD, Haberkorn U. Radiotheranostics in oncology: Making precision medicine possible. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):255-74.
69. Résumé des caractéristiques du produit - SOMAKIT TOC 40µg - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65028549>

70. Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, Beheshti M, Rubello D, Decristoforo C, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ¹⁸F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 août 2017;44(9):1588-601.
71. Ambrosini V, Zanoni L, Filice A, Lamberti G, Argalia G, Fortunati E, et al. Radiolabeled Somatostatin Analogues for Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Cancers*. 19 févr 2022;14(4):1055.
72. Résumé des caractéristiques du produit - MYRELEZ L.P. 60 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61748503&typedoc=R>
73. Résumé des caractéristiques du produit - SOMATULINE L.P. 60 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68758076&typedoc=R>
74. Résumé des caractéristiques du produit - SANDOSTATINE 50 microgrammes/1 mL, solution injectable/pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68949551&typedoc=R>
75. Résumé des caractéristiques du produit - LUTATHERA 370 MBq/ml - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60823764>
76. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mai 2013;40(5):800-16.
77. Masson E. EM-Consulte. [cité 4 sept 2023]. Traitement par iode 131 des cancers thyroïdiens différenciés : recommandations 2017 des sociétés françaises SFMN/SFE/SFP/SFBC/AFCE/SFORL. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1178390/article/traitement-par-iode-131-des-cancers-thyroidiens-di>
78. Résumé des caractéristiques du produit - IODURE (¹²³I) DE SODIUM CURIUMPHARMA 37 MBq/mL, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65921479&typedoc=R>
79. Consensus SFE-AFCE-SFMN 2022 sur la prise en charge des nodules thyroïdiens [Internet]. [cité 4 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/wp-content/uploads/2022/08/Chapitre-5-medecine-nucleaire-Avec-filigrane.pdf>
80. Low-iodine Cookbook - Guideline - ThyCa - 9th edition.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.thyca.org/download/document/231/Cookbook>
81. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Nostrand DV, et al. EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 1 juin 2022;63(6):15N-35N.

82. Résumé des caractéristiques du produit - IODURE (131 I) DE SODIUM POUR THERAPIE CURIUMPHARMA 37-7 400 MBq, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67041506&typedoc=R>
83. SFMN. Guide pour la rédaction de protocoles de traitement des hyperthyroïdies par iode 131. 20 juin 2006 [cité 4 sept 2023]; Disponible sur: <https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/09/Traitement-hyperthyroidie-V1.0.pdf>
84. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 oct 2008;35(10):1941-59.
85. Réseau HUGOPHARM - Réseau des pharmacies hospitalières d'HUGO [Internet]. Accueil GIRCI. [cité 23 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-go.org/reseaux/reseau-hugopharm-reseau-des-pharmacies-hospitalieres-dhugo/>
86. Damy T, Lairez O, Algalarrondo V, Charron P. Filière CARDIOGEN Centre de référence Amyloses Cardiaques.
87. Lades G, Carpenet H, Benoit U, Aboyans V, Monteil J. Tc-99m HMDP bone scintigraphy for cardiac amyloidosis diagnosis: A false positive case. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol*. août 2022;29(4):2051-2.
88. Peyronnet JX. Le pharmacien clinicien au sein d'une équipe mobile de gériatrie : objectifs, méthodes, et outils optimaux en vue d'une activité pérennisée.
89. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 oct 2023]. Place des consultations radiopharmaceutiques dans la prise en charge de l'hyperthyroïdie en médecine nucléaire. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1280202/place-des-consultations-radiopharmaceutiques-dans->
90. Posters 2023 - Rencontres CSH - Compétences SD [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://posters.rencontres-csh.com/>
91. Tewari T, Mukherjee S. Microdosing: Concept, Application and Relevance. *Perspect Clin Res*. 2010;1(2):61-3.
92. Dupont AC, Malherbe C, Berry O, Venel Y, Santiago Ribeiro MJ, Arlicot N, et al. Impact médico-économique de la surveillance des prescriptions de TEP-18F-FDG. *Médecine Nucl*. 1 mai 2017;41(3):185.

Annexe 1 : Questionnaire sur la pharmacie clinique en radiopharmacie

La radiopharmacie clinique

Création d'un questionnaire sur les pratiques de pharmacie clinique en Radiopharmacie dans les différents hôpitaux du groupe de travail HUGOPHARM.

*** Indique une question obligatoire**

Introduction

Dans le cadre de l'amélioration des pratiques, ce questionnaire permet de faire un état des lieux de la pharmacie clinique en radiopharmacie.

Ce questionnaire sera réparti en 4 axes :

- [¹⁸F]-FDG
- Cardiologie - Scintigraphie myocardique : ²⁰¹Tl et ^{99m}Tc
- ⁶⁸Ga-Somakit-Toc® et ¹⁷⁷Lu Lutathéra®
- Iode-123 et 131

Ce questionnaire vous prendra environ 10 minutes de votre temps.

Informations générales

1. Dans quel établissement exercez-vous ? *

.....

2. Les prescriptions sont-elles informatisées dans votre service ?

* Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..."

- ☐ Entièrement
- ☐ En partie
- ☐ Pas du tout
- ☐ Autre :

3. Quel est votre logiciel métier ? *

.....

La pharmacie clinique en radiopharmacie

Selon la SFPC, la pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la

thérapeutique à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants.

L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance (ou de la prescription) fait partie intégrante de l'acte de dispensation et permet la vérification, des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses.

1. Lors de votre analyse réglementaire de la prescription, quels éléments vérifiez-vous ?*

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Identité patient et âge
- Poids
- Taille
- Dose
- Date et heure
- Prescripteur
- Médicament radiopharmaceutique (MRP) prescrit
- Autre :

2. Sur les ordonnances de MRP DIAGNOSTIC, quelles analyses sont effectuées dans votre établissement ?*

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Analyse clinique du dossier patient : justification de l'examen, contre-indications cliniques
- Analyse biologique du dossier patient : contre-indications biologiques (NFS, DFG...)
- Analyse pharmaceutique des traitements du patient : interactions médicamenteuses Entretien Pharmaceutique Patient (EPP)
- Autre :

2.1. Qui effectue cette analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Médicale (médecin - interne)
- Secrétariat médical
- Pharmacie (Pharmacien - Interne - Externe)
- Manipulateur en radiologie
- Déjà noté sur la convocation
- Autre :

2.2. A quel moment s'effectue l'analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- < J-7

- $\geq$ J-7
- La veille
- Le jour même
- Autre :

2.3. Si besoin, détailler par activité :

.....

3. Sur les ordonnances de MRP THERAPEUTIQUE, quelles analyses sont effectuées dans votre établissement ?*

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Analyse clinique du dossier patient : justification de l'examen, contre-indications cliniques
- Analyse biologique du dossier patient : contre-indications biologiques (NFS, DFG...)
- Analyse pharmaceutique des traitements du patient : interactions médicamenteuses Entretien Pharmaceutique Patient (EPP)
- Autre :

3.1. Qui effectue cette analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Médicale (médecin - interne)
- Secrétariat médical
- Pharmacie (Pharmacien - Interne - Externe)
- Manipulateur en radiologie
- Déjà noté sur la convocation
- Autre :

3.2. A quel moment s'effectue l'analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- $<$ J-7
- $\geq$ J-7
- La veille
- Le jour même
- Autre :

3.3. Si besoin, détailler par activité :

.....

4. Sur les ordonnances pour les MARQUAGES Cellulaires, quelles analyses sont effectuées dans votre établissement ?*

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Analyse clinique du dossier patient : justification de l'examen, contre-indications cliniques
- Analyse biologique du dossier patient : contre-indications biologiques (NFS, DFG...)
- Analyse pharmaceutique des traitements du patient : interactions médicamenteuses Entretien Pharmaceutique Patient (EPP)
- Autre :

4.1. Qui effectue cette analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Médicale (médecin - interne)
- Secrétariat médical
- Pharmacie (Pharmacien - Interne - Externe)
- Manipulateur en radiologie
- Déjà noté sur la convocation
- Autre :

4.2. A quel moment s'effectue l'analyse ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- < J-7
- ≥ J-7
- La veille
- Le jour même

- Autre :

4.3. Si besoin, détailler par activité :

.....

5. Combien de temps dure l'analyse PC pour l'ensemble des patients chaque jour ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- < 5 mn
- [5-10] mn
- [10-15] mn
- [15-30] mn
- ≥ 30 min
- Autre :Autre :

6. Comment communiquez-vous vos interventions pharmaceutiques au service de MN? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- En direct
- Par téléphone
- Par informatique

- Nous ne les communiquons pas
- Autre :

7. En moyenne, quel est le nombre de dispensations prescrits par jour ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Moins de 15
- Entre 16 et 30
- Entre 30 et 45
- Entre 45 et 60
- plus de 60

[¹⁸F]-Fluorodésoxyglucose

1.1. Vérifiez-vous qu'un délai entre cycle de chimiothérapie et TEP au [¹⁸F]-FDG est respecté ? * Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

1.2. Quelles sont vos pratiques :

.....

2. Jusqu'à quelle limite de glycémie, les patients peuvent-ils bénéficier d'un examen au [¹⁸F]-FDG ? *

.....

2.1. Maintenez-vous la prise d'antidiabétiques oraux le matin de l'examen ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Oui
- Non
- Autre :

2.2 Maintenez-vous la prise d'insuline le jour de l'examen ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- Oui, insuline rapide
- Oui, insuline intermédiaire Oui, insuline lente
- Oui, pompe à insuline Non, insuline rapide
- Non, insuline intermédiaire Non, insuline lente
- Non, pompe à insuline
- Autre :

2.3 Quelles sont vos pratiques pour la gestion des patients diabétiques et leurs traitements ?

.....

[^{99m}Tc]-Biphosphonates dans l'amylose cardiaque

1. Vérification de la prise récente de fer (IV ou oral) ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre :

2. Quelles sont vos pratiques ?

.....

Scintigraphie myocardique au Thallium-201 et Technétium-99m

1. Parmi les choix suivants, quels médicaments sont suspendus vous avant l'examen ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Bêta-bloquant
- ☐ Antagonistes calciques
- ☐ Dérivés nitrés
- ☐ Thé, café, soda caféinée, chocolat, banane ...
- ☐ Autre :

2. Quelles sont vos pratiques ?

.....

Couple théranostique [⁶⁸Ga]-SomaKit-TOC® / [¹⁷⁷Lu]-Lutathéra®

1. Vérifiez-vous qu'un délai entre la prise d'analogues de la somatostatine et l'administration de [⁶⁸Ga]-SomaKit-TOC® est respecté ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre :

2. Vérifiez-vous qu'un délai entre la prise d'analogues de la somatostatine et l'administration de [¹⁷⁷Lu]-Lutathéra® est respecté ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre :

3. Quelles sont vos pratiques ?

.....

Pathologie thyroïdienne à l'iode isotopique : Iode-123 et Iode-131

1. Parmi les choix suivants, quels médicaments sont suspendus vous avant l'examen ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Antithyroïdiens de synthèse
- ☐ Lévothyroxine
- ☐ Amiodarone
- ☐ Produits de contrastes iodés
- ☐ Autre :

2. Quelles sont vos pratiques ?

.....

Autre(s) activité(s) concerné(es) par la pharmacie clinique

1. Réalisez-vous de la pharmacie clinique dans une autre activité que celles citées ci-dessus ? (Exemple : marquage cellulaire ou autre ...) Si oui, merci de préciser.

.....

Non réalisation de la pharmacie clinique en radiopharmacie

1. Pour quelle(s) raisons ne réalisez-vous pas de pharmacie clinique ? *

Si vous avez des commentaires à faire, merci d'utiliser la case "Autre..." Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Manque de temps
- ☐ Manque de personnel
- ☐ Manque de recommandations
- ☐ Non pertinent
- ☐ Autre :

2. Envisagez-vous de la mettre en place dans le futur ? *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Autre :

3. Si oui, pour quelle(s) activité(s) ?

.....

4. De 1 à 10, à combien estimez-vous votre niveau actuel de pharmacie clinique sur les prescriptions de MRP dans votre service ?

*

.....

Fin du questionnaire

Nous vous remercions pour le temps que vous avez consacré à cette enquête.

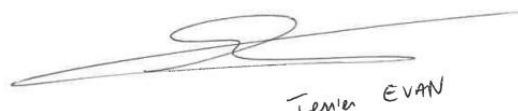
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) TERRIER Evan

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



TERRIER EVAN



université
de **TOURS**

Faculté de pharmacie
Philippe-Maupas

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21911408t

N° Thèse : 88

Nom et Prénom : TERRIER Evan

Sujet : Pharmacie clinique appliquée à la radiopharmacie :
entre pertinence, faisabilité, impacts cliniques et répercussions organisationnelles

Tours, le : 21.11.2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : TERRIER Evan

N° 88

TITRE DE LA THÈSE :

Pharmacie clinique appliquée à la radiopharmacie : entre pertinence, faisabilité, impacts cliniques et répercussions organisationnelles

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La radiopharmacie est un domaine de la pharmacie hospitalière relatif à l'approvisionnement, la détention, la gestion et la préparation de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) ainsi que leur dispensation. Outre le versant pharmacotechnique évident et historique de cette définition, elle inclut également toutes les activités relatives à l'acte de dispensation du MRP, associant à sa délivrance, une analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale avec notamment la vérification de l'absence d'interactions médicamenteuses. Bien que la dose injectée au patient soit considérée comme traceuse pour la plupart des MRP à visée diagnostique, certains traitements non radioactifs peuvent modifier la pharmacocinétique ou pharmacodynamie de ces derniers pouvant ainsi entraîner une altération de la qualité des images conduisant à des résultats faussement négatifs ou positifs. Pour les MRP à visée thérapeutique, une interaction médicamenteuse pourrait entraîner une modification de l'efficacité thérapeutique.

A partir des différents référentiels disponibles (résumé des caractéristiques des produits et recommandations des sociétés savantes) et dans le but de maîtriser ces risques, le premier objectif de ce travail est de recueillir, de décrire et de synthétiser les différentes interactions médicamenteuses potentielles ou avérées avec les MRP majoritairement utilisés dans le service médecine nucléaire du CHU de Tours. Quatre axes d'explorations ont ainsi été retenus : la scintigraphie myocardique, l'imagerie au [18F]-Fluorodésoxyglucose chez des patients présentant une hyperglycémie, le couple théranostique ([68Ga]-Edotrétotide / [177Lu]-Oxodotrétotide) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines et enfin l'utilisation d'iode radioactif dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.

Un recensement des pratiques de pharmacie clinique appliquées à la radiopharmacie au sein des hôpitaux universitaires du grand-ouest (HUGO) a été réalisé sous forme de questionnaire informatique. Il a permis d'effectuer un état des lieux des actions entreprises dans chacun des centres concernant la façon dont sont analysées les ordonnances médicales et plus particulièrement celles contenant les MRP préalablement cités. Il a également permis de faire un bilan initial concernant les limites du développement de cette activité de radiopharmacie clinique au sein des centres HUGO.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Pharmacie clinique, radiopharmacie, bon usage

JURY

PRÉSIDENT : **Monsieur Nicolas ARLICOT** – Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Tours

MEMBRES : **Madame Laura FOUCAULT - FRUCHARD** – Pharmacien, Maître de Conférences Universitaire, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Tours

Monsieur Mickaël BOURGEOIS – Pharmacien, Maître de Conférences Universitaire, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Nantes

Monsieur Henri PASQUESOONE – Médecin, Assistant Hospitalo-Universitaire, CHRU de Tours

Madame Anne-Claire DUPONT – Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le 25 octobre 2023 à la faculté de pharmacie de Tours