

Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à l'aide de ligands des transporteurs présynaptiques de la dopamine dans le striatum

Rédaction : Groupe de travail de Neurologie de la Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire.

Version : 1.0

Date de dernière mise à jour: 04/07/2008

Date de la ratification par le Conseil d'Administration de la Société Française de Médecine Nucléaire : 18/09/2008

Responsable de la rédaction : P. Payoux

Membres du groupe de rédaction : J.L. Baulieu, J. Darcourt, E. Guedj, M.O. Habert, C. Prunier, C. Scheiber, F. Semah, M. Steinling.

Membres du comité de validation : G. Bonardel, M. Bourguignon, F. Brunotte, I. Gardin, C. Gibold de la Souchère, T. Jacob, F. Moati, O. Mundler, A. Prigent

Adresse internet où le protocole peut être chargé : www.sfmn.org

But du guide :

Aider les responsables et le personnel des services de médecine nucléaire français à rédiger les protocoles et modes opératoires de réalisation des examens en conformité avec les directives EURATOM du conseil de l'Union Européenne en particulier la directive 97/43, le code de la Santé Publique, la jurisprudence française sur l'information des patients, les recommandations des groupes de travail français, européens et nord-américains, le résumé des caractéristiques des produits (RCP) validé par l'Union Européenne et repris dans la notice pour l'utilisateur distribuée par le fabricant pour chaque médicament radiopharmaceutique disposant d'une AMM.

Mise en garde: Le guide est destiné aux seuls spécialistes de médecine nucléaire. Les recommandations qu'il contient peuvent ne pas s'appliquer au cas particulier de chaque patient. La Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire décline toute responsabilité quant aux conséquences d'erreurs qui se seraient glissées dans la reproduction ou la transformation de ce document.

I INFORMATIONS ET DEFINITIONS PREALABLES

Ce guide s'appuie sur les "Guidelines" établies par la Société Européenne de Médecine Nucléaire (http://www.eanm.org/scientific_info/guidelines).

A. Principe et intérêt de l'examen.

La scintigraphie des transporteurs de la dopamine est un examen d'imagerie diagnostique qui étudie la distribution d'un traceur radioactif au niveau du striatum (Noyau caudé et Putamen). A l'heure actuelle, seul l'ioflupane est commercialisé en France. L'ioflupane est un analogue de la cocaïne présentant une affinité élevée pour le transporteur présynaptique de la dopamine. Ce radiopharmaceutique marqué à l'Iode 123 peut donc être utilisé comme un marqueur in vivo pour examiner l'intégrité des neurones dopaminergiques nigrostriataux.

B. Définitions

Scintigraphie cérébrale : procédure d'imagerie diagnostique qui étudie la distribution d'un traceur radioactif au sein du cerveau.

Tomoscintigraphie cérébrale, tomographie par émission de simple photon, TEMP, SPECT : enregistrement tomographique qui permet d'étudier la distribution cérébrale tridimensionnelle du traceur.

II INDICATIONS

Indications reposant sur des essais avec répartition aléatoire des sujets, métaanalyses, passages en revue systématiques.

- différenciation entre un tremblement essentiel et un syndrome extra-pyramidal typique ou non (maladie de Parkinson idiopathique, atrophie multi-systématisée, paralysie supra-nucléaire) [1].
- différenciation entre une démence à corps de Lewy probable et une démence de type Alzheimer [2,3].

Indications reposant sur des travaux d'expérimentations ou d'observations fiables :

D'une manière générale, la scintigraphie des transporteurs de la dopamine à l'aide de radiopharmaceutiques iodés doit permettre d'établir un diagnostic différentiel entre un syndrome parkinsonien s'accompagnant d'une dénervation dopaminergique et un syndrome parkinsonien sans dénervation dopaminergique.

Plus spécifiquement, différenciation entre un syndrome extra-pyramidal induit par un neuroleptique ou une pathologie liée à une atteinte présynaptique dopaminergique. [4].

Indications reposant sur d'autres éléments probants lorsque les conseils se fondent sur des avis d'experts et sont validés par des instances faisant autorité.

III CONTRE-INDICATIONS

A – Grossesse et allaitement :

- L'ioflupane [123I] ne doit pas être administrée aux femmes enceintes. En cas d'allaitement celui-ci doit être définitivement interrompu.

B – Manque de coopération.

IV REALISATION DE L'EXAMEN

A. Informations souhaitables pour un examen de qualité.

Quel est le motif de la demande d'examen ?

Quels sont les symptômes et les données d'examen du patient ?

Quels sont les résultats d'éventuels examens complémentaires ?

IRM, scintigraphie cérébrale antérieure, éventuels tests à la L-Dopa.

Enregistrement du tremblement.

Scores cliniques (UPDRS).

L'ensemble de ces éléments doit permettre d'intégrer au mieux l'examen scintigraphique dans son contexte clinique et donc de pouvoir répondre à la question essentielle suivante :

Quel est l'impact du résultat de la scintigraphie des transporteurs de la dopamine pour la prise en charge du patient ?

B. Information et préparation du patient :

Information :

- le patient sera informé de l'examen dont il va bénéficier et du déroulement de celui-ci, notamment en ce qui concerne les délais d'attente et le temps de réalisation de l'examen.

Préparation :

Cette exploration comportant une injection d'un radiopharmaceutique marqué à l'Iode 123, il est indispensable, au titre de la protection thyroïdienne, de réaliser un blocage de cette glande en fonction des habitudes du service (lugol 1%, perchlorate de potassium, iodure de potassium).

On pourra proposer par exemple l'ingestion de 120 mg de Iodure de Potassium 1 heure avant l'injection et 12 heures après l'examen.

L'élimination étant essentiellement urinaire, on s'assurera que le patient soit abondamment hydraté, non seulement entre l'injection du traceur radioactif et la réalisation de l'examen mais également dans les heures qui suivront (48 h après l'injection, environ 60 % de la radioactivité injectée sont éliminés par voie urinaire).

C. Précautions :

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté dans la littérature après administration de FP-CIT.

Quelques effets indésirables bénins ont été toutefois décrits : augmentation de l'appétit, céphalées, fourmillements, paresthésie et vertiges.

Douleurs au site d'injection.

Le FP-CIT est un dérivé du tropane (analogue à la cocaïne) et présente à ce titre des interactions avec d'autres médicaments : amphétamines, benzatropine, amfébutamone, cocaïne, mazindol, méthylphénidate, phentermine et sertraline.

Par ailleurs, il existe une faible fixation aux transporteurs à la sérotonine sur les neurones 5-HT (spécificité 10 fois moins importante qu'avec le transporteur dopamine).

D. Radiopharmaceutiques

Voir descriptif notice General Electric Healthcare et Informations spécifiques "Préparation, contrôles de qualité, administration des radiopharmaceutiques, principes de radioprotection".

Caractéristiques physiques des radionucléides utilisés :

L'Iode 123 a une période de 13,2 heures et une émission principale de photons gamma d'énergie 159 keV et des rayons X (27 keV).

Caractéristiques du radiopharmaceutique utilisé :

Une seule molécule iodée est actuellement commercialisée en France au 01/09/2008. Il s'agit du FPCIT ou Ioflupane.

Après injection intra-veineuse, seulement 5 % de l'activité administrée reste dans le sang total 5 mn après injection.

La fixation cérébrale correspond à 7 % de l'activité injectée 10 mn après l'injection et est de 3 % 5 heures après l'injection.

L'élimination est essentiellement urinaire.

Préparation du radiopharmaceutique :

L'ioflupane se présente sous forme d'une solution alcoolique à 5 %, est pré-conditionnée et ne nécessite qu'un pipetage.

Contrôle de qualité :

Le contrôle de qualité et la pureté radiochimique de la préparation sont déterminés par chromatographie sur papier ou sur couches minces.

Elle n'est pas indispensable en routine clinique.

Activité administrée :

Adultes : entre 110 et 185 MBq.

Enfants : En l'absence de données cliniques spécifiques, l'utilisation du FP-CIT doit tenir compte du rapport risque/bénéfice apporté par cet examen

On injectera les activités recommandées par le Pediatric Task Group de l'European Association of Nuclear Medicine. La nouvelle édition [5] de 2007 de ces recommandations n'apporte pas d'éléments nouveaux spécifiques au FP-CIT.

Fraction de la dose adulte à injecter à l'enfant selon son poids (recommandations du Paediatric Task Group de l'European Association of Nuclear Medicine. Piepsz A, Hahn K, Roca I, Ciofetta G, Toth G, Gordon I, et al. A radiopharmaceutical schedule for imaging in paediatrics. Eur J Nucl Med 1990;17:127-9.)

| poids(kg) | fraction | poids(kg) | fraction | poids(kg) | fraction |
|------------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| 3 | 0,10 | 22 | 0,50 | 42 | 0,78 |
| 4 | 0,14 | 24 | 0,53 | 44 | 0,80 |
| 6 | 0,19 | 26 | 0,56 | 46 | 0,82 |
| 8 | 0,23 | 28 | 0,58 | 48 | 0,85 |
| 10 | 0,27 | 30 | 0,62 | 50 | 0,88 |
| 12 | 0,32 | 32 | 0,65 | 52-54 | 0,90 |
| 14 | 0,36 | 34 | 0,68 | 56-58 | 0,92 |
| 16 | 0,40 | 36 | 0,71 | 60-62 | 0,96 |
| 18 | 0,44 | 38 | 0,73 | 64-66 | 0,98 |
| 20 | 0,46 | 40 | 0,76 | 68 | 0,99 |

Injection du radiopharmaceutique :

- L'administration intra-veineuse sera effectuée lentement (durée d'injection d'au moins 15 secondes.).
- latence avant le début de l'examen FPCIT de 3 à 6 heures,

Dosimétrie :

La dose reçue par le patient est donnée par le tableau 2 et représente, pour un patient de 70 kg, une dose efficace de 4,35 mSv, pour une injection standard de 185 MBq. Les autres données ne sont pas encore disponibles.

| ¹²³I IOFLUPANE (Datscan®) | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|---------------|---------------|--------------|-------------|
| Injection intra-veineuse | | | | | | |
| DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE | | | | | | |
| (μGy/MBq) | | | | | | |
| Organes | Homme adulte | Femme adulte | 15 ans | 10 ans | 5 ans | 1 an |
| Paroi vésicale | 53,5 | | | | | |
| Poumons | 42,5 | | | | | |
| Paroi du colon | 42,4 | | | | | |
| Cerveau | 18,1 | | | | | |
| Ovaires | - | | | | | |
| Testicules | 8,8 | | | | | |
| Utérus | - | | | | | |
| Dose efficace (μSv/MBq) | 23,5 | | | | | |

Traçabilité de l'information règlementaire :

La traçabilité des informations est établie selon la législation en vigueur.

E. Interventions

Type d'intervention : aucune. A la différence de la scintigraphie de perfusion, des mesures d'isolement sensoriel telles que le silence ou l'obscurité ne sont pas nécessaires.

Surveillance et mesures de sécurité : aucune

F. Acquisition de l'examen

Type de gamma caméra : gamma caméra dédiée cerveau : non indispensable en routine clinique.

Nombre et type de têtes optimaux : supérieur ou égal à 2 têtes rectangulaires.

Taille du champ : supérieur ou égal à 250 mm après reconstruction.

Collimateur : haute ou très haute résolution selon les caractéristiques des constructeurs (résolution collimateur : 7 ± 1 mm à 10 cm du collimateur) :

Les collimateurs éventails (fan beam) sont recommandés si disponibles mais ce type d'examen peut également parfaitement être réalisé avec des collimateurs parallèles. Généralement, on préférera les collimateurs moulés aux collimateurs en feuilles.

Contrôle de qualité des gamma caméras :

Ce chapitre fait l'objet d'une procédure séparée tout en insistant sur l'importance du contrôle hebdomadaire du centre de rotation et l'homogénéité du champ de caméra. On veillera à réaliser ces tests avec le collimateur habituellement utilisé, en particulier dans le cas de collimateurs éventails.

Positionnement du patient pendant l'acquisition :

Comme tout examen relativement long, il est fondamental d'assurer au patient un confort maximal tout en optimisant le positionnement de la tête.

- l'utilisation d'une têtère est fortement recommandée. Elle permet à la fois un positionnement optimal et une contention relative du patient.
- les dispositifs de repérage à type de laser ou repères externes ne sont pas essentiels dans ce type d'examen, la reconstruction en 3D permettant par la suite de réorienter correctement le volume cérébral.
- les jambes du patient pourront être soulevées par des coussins afin d'améliorer le confort.

Paramètres d'acquisition – séquences d'imagerie :

- Rotation : circulaire tête centrée.

Un des paramètres essentiels de ce type d'acquisition est le rayon de rotation du système d'acquisition autour de la tête du patient. Un rayon de rotation inférieur à 15 cm est fortement souhaitable avec une rotation de 360°.

Taille du pixel d'acquisition : $2,6 \pm 0,5$ mm (correspond habituellement à une matrice 128x128).

Angle total de rotation : 360 degrés équivalent, pour l'ensemble des têtes

- durée de l'examen : 30 à 45 mn quel que soit le type de caméra et de collimateur, il est souhaitable de réaliser une acquisition de 45 minutes afin de privilégier les taux de comptages et la résolution spatiale.

Cette durée peut être réduite et adaptée en fonction du patient, notamment si l'immobilisation est mal supportée. Cependant, une durée d'acquisition inférieure à 20 mn ne paraît pas souhaitable. A l'inverse, compte tenu de la gêne entraînée par une immobilisation prolongée, une immobilisation supérieure à 45 mn doit être évitée.

Contrôle de qualité de l'acquisition :

Vérification du sinogramme et des projections en mode ciné avec recherche d'éventuels mouvements du patient.

Evaluation de l'activité extra-cérébrale (scalp, glandes salivaires, thyroïde), témoignant d'une mauvaise fixation cérébrale du traceur ou d'un taux anormalement élevé d'iode libre.

G. Traitement des images

Principes de base :

En raison de la très grande hétérogénéité du matériel et les logiciels disponibles, il n'est pas possible de définir une méthode universelle de traitement des acquisitions.

Les indications suivantes sont de simples propositions qui devront être adaptées à chacun des centres. Il est important, une fois le choix d'une procédure déterminé, de s'y tenir de manière à assurer une bonne reproductibilité des examens à moyen et à long terme pour un même centre [6].

Méthode de reconstruction :

Les méthodes de rétroprojection filtrée et de reconstruction itérative peuvent être indifféremment utilisées en fonction de l'expérience propre à chaque centre. La reconstruction tomographique par rétroprojection filtrée présente l'avantage d'être disponible sur l'ensemble des centres. La principale difficulté de la technique de la rétroprojection filtrée est celle du choix du filtre alors que pour les reconstructions itératives le principal écueil est un choix optimal entre le nombre d'itérations et des subsets.

Filtrage des projections : non indispensable.

La nature du filtre lui-même dépend de chaque centre et résultera du meilleur compromis possible entre résolution et rapport signal/bruit.

Une fois encore, une fois le filtre choisi, celui-ci ne pourra plus être modifié afin de favoriser la reproductibilité inter-examens.

Correction de l'atténuation:

Le cerveau est un organe symétrique et relativement superficiel présentant des paramètres d'atténuation relativement homogènes les structures étudiées par la scintigraphie des transporteurs de la dopamine sont profondes et donc nécessairement atténuées. La correction d'atténuation même si elle n'est pas obligatoire doit donc être recommandée.

Orientation :

Comme toute scintigraphie cérébrale, le cerveau doit être orienté de manière symétrique dans les trois plans de l'espace : transverse, sagittal et coronal.

La symétrie de l'orientation est essentielle et ce d'autant plus que cette scintigraphie s'intéresse à des petites structures. Ceci est particulièrement vrai en cas de bascule dans le plan frontal ou le plan coronal.

Le choix de l'axe de la réorientation tendra à aligner sur une coupe transversale les structures striatales dans leurs plus grandes longueurs (sous forme de croissant) tout en correspondant à la ligne commissure antérieure – commissure postérieure.

Compte tenu de la mauvaise visualisation du cortex sur ce type d'examen, le seuil haut de la fenêtre de l'échelle des couleurs pourra être abaissé afin de favoriser la visualisation des structures extra-striatales.

Visualisation des coupes :

Masquage : il peut être intéressant, en cas d'importante activité extra-striatale, de masquer les glandes salivaires.

Représentation des coupes :

A la différence de la scintigraphie de perfusion, l'essentiel de l'information est apportée par les coupes transversales. Celles-ci seront centrées sur les noyaux gris centraux sur des coupes d'environ 7 à 10 mm d'épaisseur. Ces coupes transverses sont disposées de manière à voir le patient par les pieds (la droite du patient est à gauche de l'image).

La droite et la gauche du patient doivent être clairement précisées.

Les coupes frontales et sagittales permettent de préciser la réorientation du sujet dans le plan frontal.

L'échelle de couleurs :

Comme pour la méthode de reconstruction, indépendamment du constructeur et des méthodes de chacun, et si, en théorie, une échelle monochrome doit être choisie, elles paraissent plus difficiles à interpréter.

Il peut être utile d'utiliser une échelle de couleurs différente de celle employée pour la scintigraphie cérébrale de perfusion afin de distinguer plus aisément les deux types d'examens.

H. Interprétation des images :

La lecture des images se fait obligatoirement sur l'écran de la station de traitement ou sur des documents de bonne qualité qui seront transmis au clinicien demandeur.

L'interprétation des images pourra être réalisée au mieux avec les explorations morphologiques réalisées par ailleurs chez ce patient (TDM, IRM).

Il est rappelé que l'interprétation visuelle seule (c'est-à-dire sans quantification associée) est largement suffisante en routine clinique [7].

La classification suivante peut être retenue :

Type I : fixation normale.

Type II : fixation asymétrique des putamens

Type III : fixation caudée exclusive

Type IV : fixation caudée exclusive très faible avec bruit de fond très élevé

I. Artéfacts et sources d'erreur :

Comme pour toute acquisition tomographique, les mouvements au déplacement du patient au cours de l'acquisition peuvent entraîner des artéfacts et doivent être évalués lors de la visualisation du sinogramme.

J. Le compte-rendu de l'examen :

Il comportera un bref exposé du motif de la demande d'examen et de l'histoire de la maladie avec les principales données cliniques, biologiques et autres techniques d'imagerie médicale.

Il décrira de façon précise la technique d'examen employée : produit et activité injectée, siège et heure de l'injection, heure de l'acquisition, modalité d'acquisition.

Il décrira les anomalies observées en précisant les coupes sur lesquelles les anomalies sont visibles.

Il comportera une conclusion.

V PRECAUTIONS DE RADIOPROTECTION

A. Gestion des déchets

Les flacons, coton, gants ayant servi à l'injection sont stockés en container fermé jusqu'à la décroissance de la radioactivité (voir procédure de gestion des déchets).

L'aiguille ayant servi à l'injection doit être éliminée dans un récupérateur d'aiguilles.

B. Personnel soignant et famille des patients:

Les mesures de protection du personnel comportent l'utilisation d'enceintes plombées, de containers et de protège-seringues plombés ainsi que de gants lors de la préparation à l'injection du radiopharmaceutique.

L'utilisation d'écrans ou de tabliers plombés est souhaitable.

Les manipulateurs sont porteurs de leur dosifilm et/ou de leur dosimètre opérationnel.

Compte tenu de l'activité injectée et de l'énergie de l'Iode 123, les mesures de protection de la famille et du patient sont minimales. Il est toutefois important de faire uriner le patient dans

le service avant son départ et de lui conseiller d'éviter des contacts rapprochés et prolongés avec les proches, notamment avec les enfants très jeunes, durant les premières 24 heures [8].

L'allaitement est définitivement arrêté.

C. Urines, selles et prélèvements sanguins :

Il faut recommander le port de gants jetables pour les soins dans les 24 heures qui suivent l'administration des radiopharmaceutiques iodés.

Les urines et les selles seront jetées dans les toilettes.

Les garnitures, sondes urinaires, bouchons doivent être manipulés avec des gants.

Les déchets solides doivent être collectés pendant 5 jours et stockés durant 7 jours afin de permettre la décroissance des agents iodés.

Pas d'autres mesures que celles indiquées ci-dessus.

D. Conduite à tenir en cas d'administration erronée à un patient à qui le radiopharmaceutique n'était pas destiné :

Ces composés étant en majeure partie éliminés par les urines, on favorisera la diurèse par des boissons abondantes (2 à 3 litres d'eau dans les 24 heures).

E. Conduite à tenir pour la radioprotection en cas de décès du patient :

De simples précautions pour la manipulation du corps et l'autopsie (port de masque, de gants et de lunettes).

F. Niveau de référence diagnostic :

Le niveau de référence pour un radiopharmaceutique donné est la valeur de l'activité préconisée pour la ou les indications de l'AMM, sauf justification médicale ou technique (arrêté du 12 février 2004).

G. Suggestion pour la réduction de la dose absorbée par le patient :

La dose absorbée par le patient doit être optimisée par une adaptation de l'activité injectée par l'augmentation de l'élimination urinaire par hydratation abondante.

En cas de réduction de l'activité injectée, il faut recommander le maintien d'une statistique de comptage adaptée en augmentant le temps moyen de projection tout en veillant cependant à ne pas dépasser une durée totale d'examen de 45 min.

VI PRECAUTIONS VIS-A-VIS DU RISQUE INFECTIEUX

A. Produits sanguins

Les aiguilles sont recueillies dans des containers spéciaux évitant le risque de piqûres septiques.

B. Prévention des infections nosocomiales

Les règles de prévention de l'établissement s'appliquent au service de Médecine Nucléaire (voir protocole de prévention de l'établissement).

VII Pharmaco-vigilance et matéro-vigilance

Les effets secondaires ou incidents doivent être déclarés selon la législation en vigueur.

VIII Références

1. Benamer, T.S., et al., Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*, 2000. 15(3): p. 503-10.
2. Walker, Z., et al., Differentiation of Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. 73: p. 134-140.
3. Ceravolo, R., et al., Dopaminergic degeneration and perfusional impairment in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Neurol Sci*, 2003. 24(3): p. 162-163.
4. Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [(123)I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Oct 25.
5. Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C, Jacobs F; for the EANM Dosimetry and Paediatrics Committees. The new EANM paediatric dosage card, 2007;34(5):796-8.
6. Scintigraphie de perfusion et scintigraphie de la neurotransmission dopaminergique présynaptique : le traitement des données. Payoux P, Viguié G, Esquerré JP, Gantet P. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2007, 31, 6, 314-318.
7. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10.
8. Touzery C., Prévot S. Perrette B, Boichot C., Berriolo-Riedinger A., Toubeau M., Riedinger J.M., Brunotte F. Conseil pour la gestion des déchets solides contaminés par des urines de patients après administration de radiopharmaceutiques. *Médecine Nucléaire* 2003; 27: 69-78

IX ANNEXES

Classification communes des actes médicaux

ACQL001 : Tomoscintigraphie cérébrale à l'aide de marqueur de la neurotransmission et/ou du métabolisme

ZZQL017: Quantification complexe d'une étude scintigraphique en dehors de l'examen de la glande thyroïde ou de la scintigraphie rénale cortical

Code modificateur G pour les enfants de moins de 3 ans

