Médecine nucléaire et exploration pulmonaire

Exemple de l'embolie pulmonaire

Pr Pierre-Yves SALAUN

Médecine Nucléaire et Biophysique

CHRU Brest - UBO

Diagnostic de l'EP

Introduction

- **C'est quoi le problème ?**
  - Maladie grave, potentiellement fatale
  - Ne pas « rater » un patient relevant d'un traitement anticoagulant
  - Ne pas anticoaguler à tort
    - Risques du traitement
    - Prise en charge ultérieure

Diagnostic de l'EP

Introduction

- **C'est quoi le problème ?**
  - En premier **exclure** de manière **sûre** le diagnostic
  - Mais aussi limiter au maximum le **sur**-diagnostic

Diagnostic de l'EP

Les outils

Les instruments diagnostiques:

- Angiographie pulmonaire
- Phlébographie
- Scintigraphie pulmonaire
- Probabilité clinique
- Echo-doppler veineux des membres inférieurs
- D-dimères
- Scanner thoracique spiralé mono-barrettes
- Scanner thoracique spiralé multi-barrettes
- (Echocardiographie)

1960

2008

Diagnostic de l'EP

Les outils

- **Utilisation des outils diagnostics**
  - Pas d'examen « parfait »
  - Développement des stratégies diagnostiques
  - Explorations invasives et/ou coûteuses
  - Prévalence parmi les suspects en chute libre

Test diagnostique

Quelle est la question?

Concept de stratégie décisionnelle

- **Raisonnement probabiliste**
- **Intégration des décisions diagnostique et thérapeutique, la première légitimant la seconde, la seconde conditionnant la première**

Diagnostic de l'EP

Necessité d'une démarche complète

- **Necessité de suivre la stratégie diagnostique**
  - 1,529 patients with suspected PE, 117 EDs in Europe
  - 43% of patients had inappropriate diagnostic management
    - Positive D-Dimer, no imaging
    - Negative echo and CUS, no further testing
    - Inconclusive results (CT, V/Q), distal DVT…
  - Significantly higher risk of unexplained sudden death within in inappropriately managed patients
  - Risk of VTE or death at 3 months : **7.7%, vs. 1.2%** (p<.001)

Roy, Ann Intern Med 2006

Probabilité clinique

Probabilité clinique

Comment ça marche ?

	Malade	Pas malade	
Test positif	90	50	140
Test négatif	10	50	60
	100	**100**	200

Prévalence = 100/1000 = **50%**

Se = 90/100 = **90%**

Sp = 50/100 = **50%**

Proba post test positif = 90/140 = **64%**

Proba post test négatif = 10/60 = **17%**

	Malade	Pas malade	
Test positif	90	450	**540**
Test négatif	10	450	**460**
	100	**900**	**1000**

Prévalence = 100/1000 = **10%**

Se = 90/100 = **90%**

Sp = 450/900 = **50%**

Proba post test positif = 90/540 = **17%**

Proba post test négatif = 10/460 = **2%**

Probabilité clinique d'EP

Messages

- **Ne suffit pas pour confirmer ou infirmer la maladie**
- **Est indispensable pour**
  - **interpréter** des autres tests diagnostiques (probabilité pré-test)
  - **identifier un groupe à faible risque** pour lequel la démarche diagnostique peut être simplifiée
- **A documenter AVANT réalisation des examens**

D-Dimères

D-dimères

Quand faut-il ne pas les faire ?

- **Forte probabilité clinique, car ne changeront pas l'attitude**

- **Sujets âgés, cancer ?**
  - D-Dimères 8 €
  - Restent coût-efficaces même si négatifs chez seulement 5%
  - « C'est facile, c'est pas cher, et ça peut rapporter gros ! »

Righini, J Thromb Haemost 2008

Mais encore…

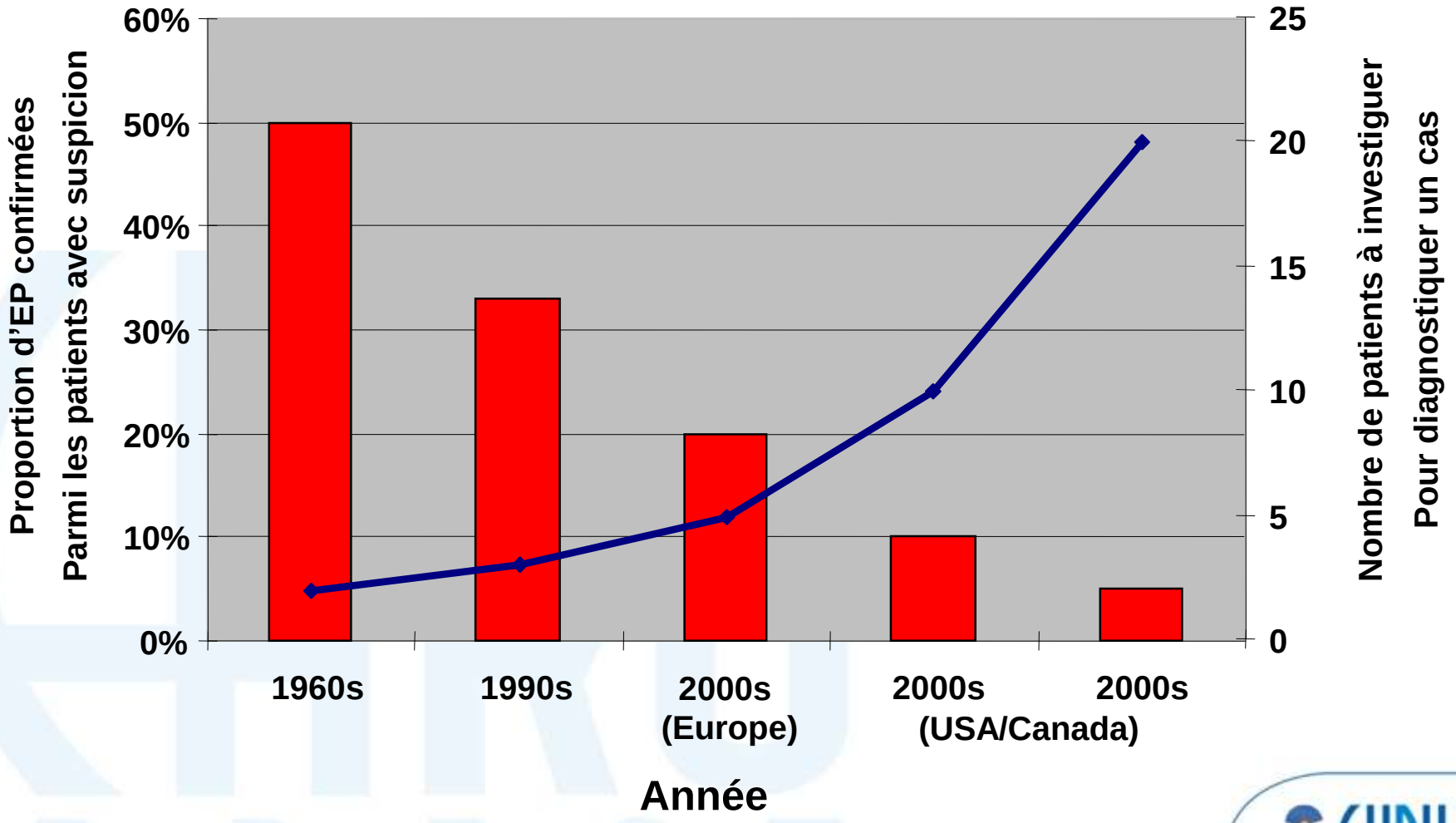
Diagnostic de l'EP

Les outils

- **Des controverses persistent:**
  - **DDimer** Ajustement à l'age? *ADJUST-PE study JAMA 2014*
  - **Echo Doppler** Bilatéral? Séquentiel ?
  - **Scintigraphie/tomoscintigraphie** Critères?
  - **Angio CT** …examen parfait ?

Diagnostic de l’ EP

Diminution de la prévalence



Le Gal, J Thromb Haemost 2004; 2: 1244.

Diagnostic de l'EP

Evidence de surdiagnostic

- 24,871,131 New York inpatients 1994 – 2004
- PE dx doubled over time- without relationship to PE risk factors
- PE mortality stable
- No association between increased PE dx and mortality

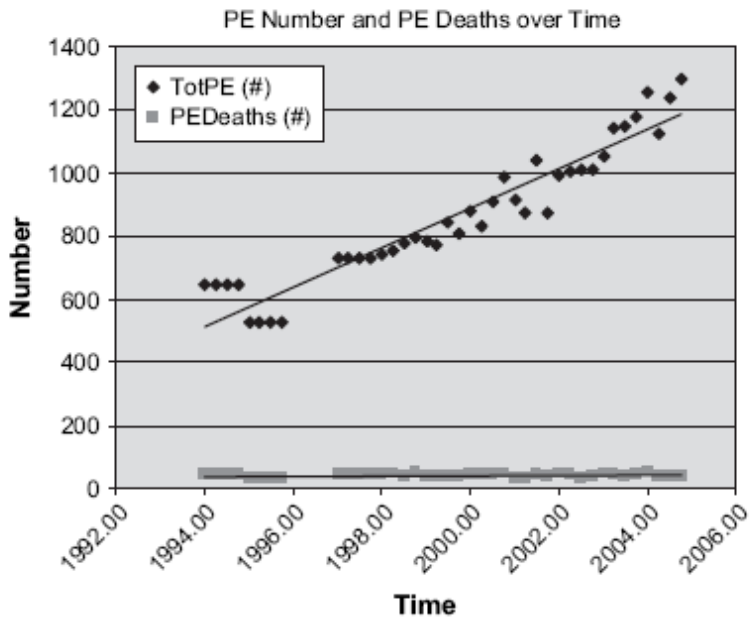


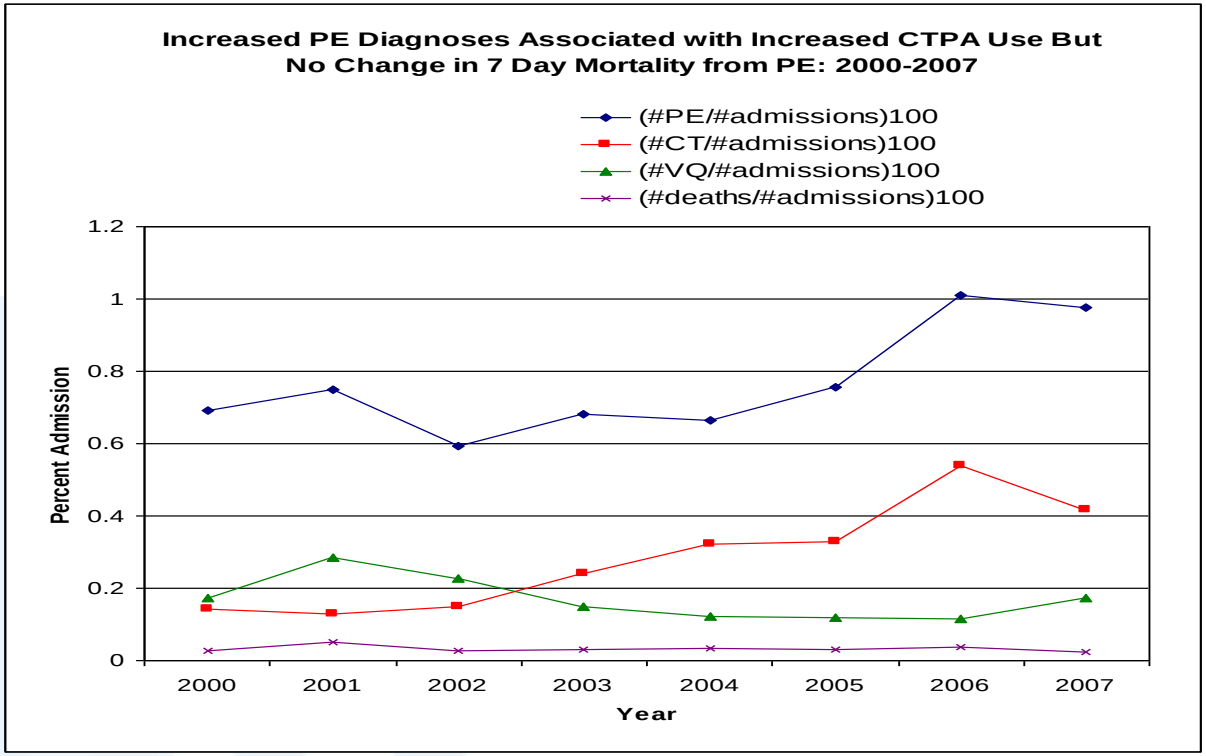
Figure 1 PE and PE-associated deaths over the 11-year study period. Number of PE diagnosed increased significantly over time ($p < 0.0001$), while PE-associated deaths did not vary significantly over time ($p > 0.20$).

Burge et al Clinical Radiology 2008

Diagnostic de l'EP

Evidence de surdiagnostic

- 2087 pts with PE 2000-2007
- **Outcome:** PE mortality
- CT vs VQ for dx



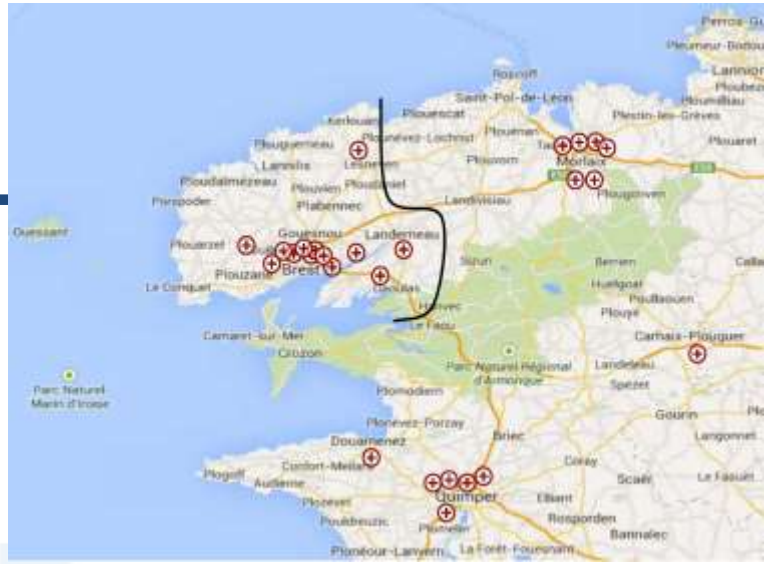
PE diagnoses increased ($p < 0.001$) -mirroring CT utilization

PE mortality rate constant

Sheh SH et al. AJR 2012

Diagnostic de l'EP

Evidence de surdiagnostic



Standardized incidence ratio (SIR) for venous thromboembolism, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism

	Age groups	Observed cases 1998	Observed cases 2013	Expected cases 2013	Ratio
All VTE	Total	610	576	795.8	SIR 0.72 (95% CI 0.67-0.79)
DVT	Total	407	279	525.0	SIR 0.53 (95% CI 0.47-0.60)
All PE	Total	203	297	270.9	SIR 1.10 (95% CI 0.98-1.23)
Isolated PE	Total	86	146	113.2	SIR 1.29 (95% CI 1.10-1.52)

EPIGETBO Study soumis Blood

Diagnostic de l'EP

Evidence de surdiagnostic

- **Essai randomisé, 1417 patients suspects d'EP**
- **Randomisation entre deux stratégies**
  - Probabilité clinique, écho-doppler, angioscanner
  - Probabilité clinique, écho-doppler, scintigraphie
- **Risque à trois mois 0,4%** (CT) **versus 1,0%, p=ns**
- **Prévalence de l'EP : 19,2%** (CT) **versus 14,2%** (scintigraphie)
- **Surdiagnostic ?**

Anderson, JAMA 2007

Scanner versus scintigraphie

La faute aux EP sous-segmentaires ?

Etude	Mono-barrette		Multi-barrette	
EPSS	% des CT	% des EP	% des CT	% des EP
Tillie-Leblond	5 / 334	5 / 81		
van Strijen	2 / 510	2 / 124		
ESSEP	14 / 1041	14 / 360		
CTEP2	1 / 347	1 / 62	1 / 246	1 / 62
Christopher	12 / 258	12 / 82	98 / 1921	98 / 551
CTEP3			16 / 524	16 / 189
CTEP4			10 / 1079	10 / 302
Total	34/2490 (1.4%)	34/709 (4.8%)	133/4464 (3.0%)	133/1219 (10.9%)

Le Gal, submitted

Diagnostic de l'EP

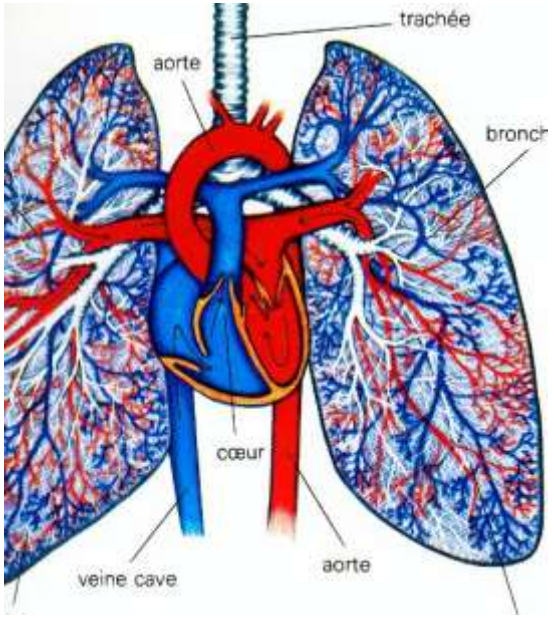
Evidence de surdiagnostic

- **C'est quoi le problème ?**
  - En premier **exclure** de manière **sûre** le diagnostic
    - ⇨ **Validé** (Larges études de suivi à 3 mois)
  - Mais aussi **limiter** au maximum le **sur**-diagnostic
    - ⇨ **A valider !** (Etudes randomisées nécessaires…)

Scintigraphie pulmonaire

Scintigraphie pulmonaire

Principe



2 systèmes à explorer

Perfusion

Ventilation

2 modes d'administration du traceur

Injection pour perfusion

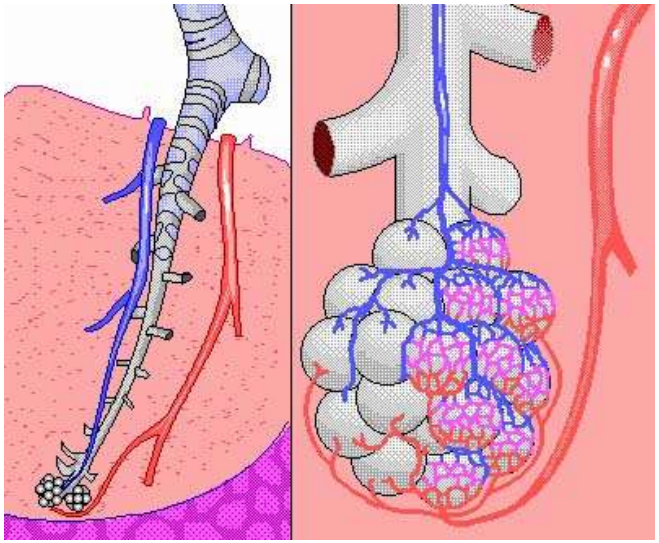
Inhalation pour ventilation

Scintigraphie pulmonaire

Principe

Mécanisme de localisation : Blocage au niveau des capillaires pulmonaires

- injection IV de macroagrégats de sérum albumine marqués au ^{99m}Tc
- taille particules > diamètre capillaire
- blocage pré-capillaire



Scintigraphie pulmonaire

Principe

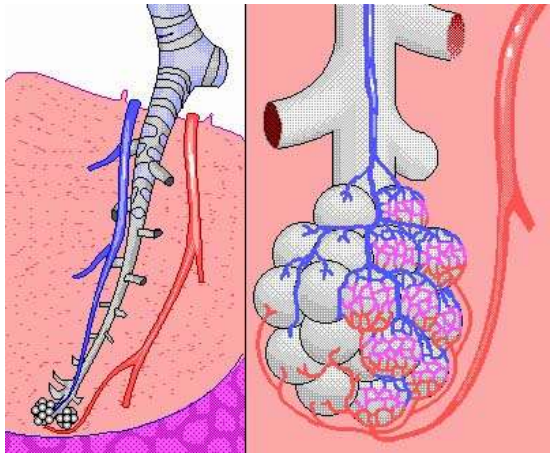
L'étude de la ventilation pulmonaire fait appel :

-Soit à des gaz radioactifs Krypton 81m

- Xenon 133 (n'est plus utilisé)

-Soit à des aérosols

- ^{99m}Tc-Technegas
- ^{99m}Tc-DTPA



Scintigraphie pulmonaire

Technique

Mode planaire

Mode tomographique (TEMP/SPECT)

Couplage au scanner (TEMP-TDM/ SPECT-CT)

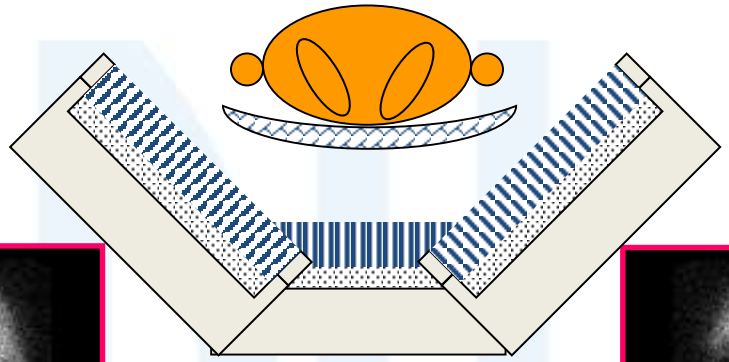
Mono ou double isotope

Mode planaire

antérieur (ANT)

champs séparés

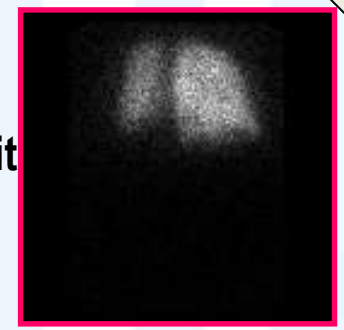
(rotation manuelle)

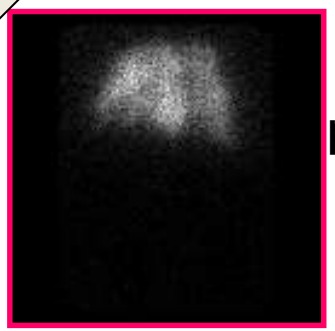


oblique

postérieur droit

(OPD)





oblique

postérieur gauche

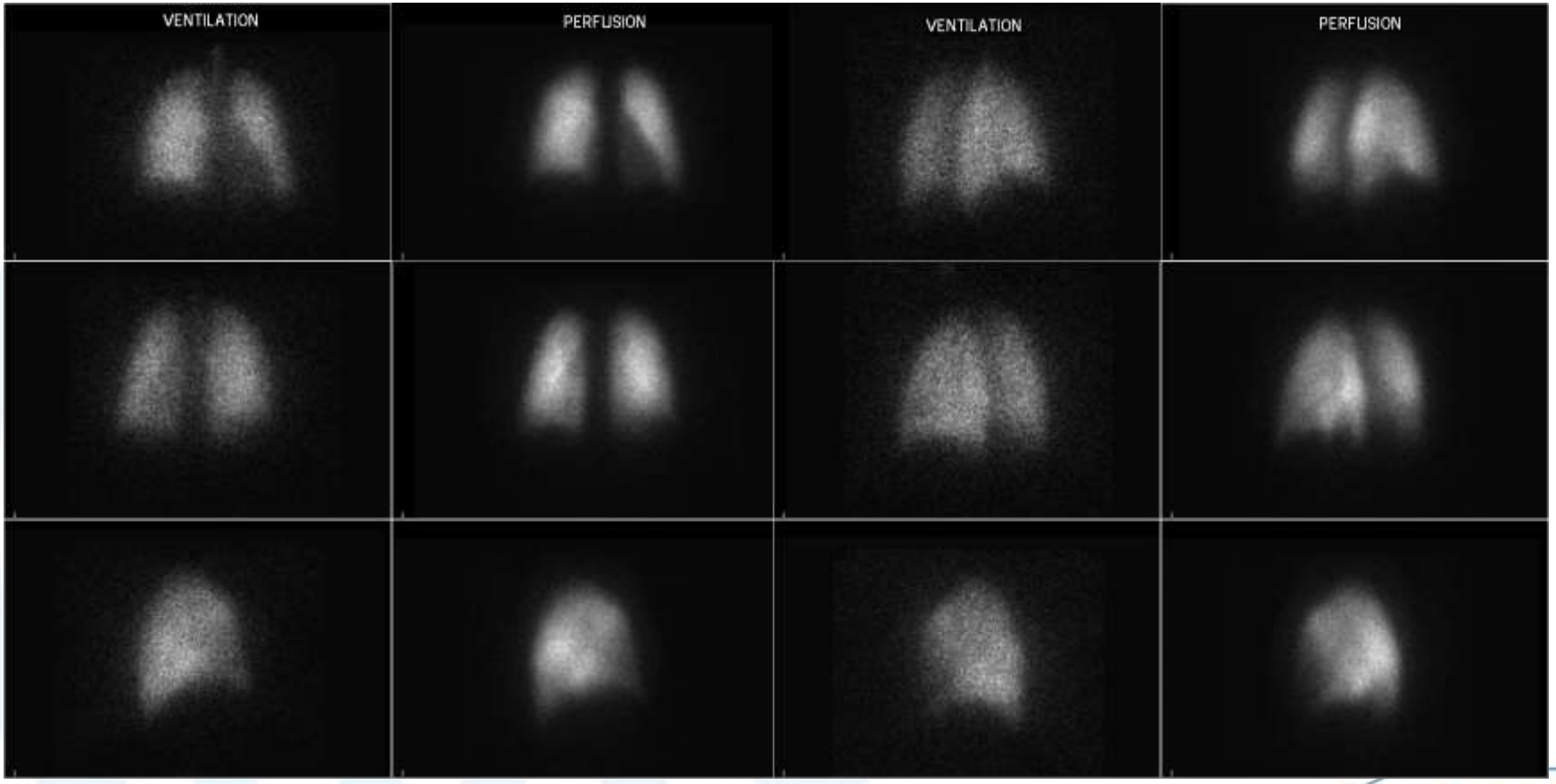
(OPG)

postérieur (POST)

Scintigraphie pulmonaire

Technique

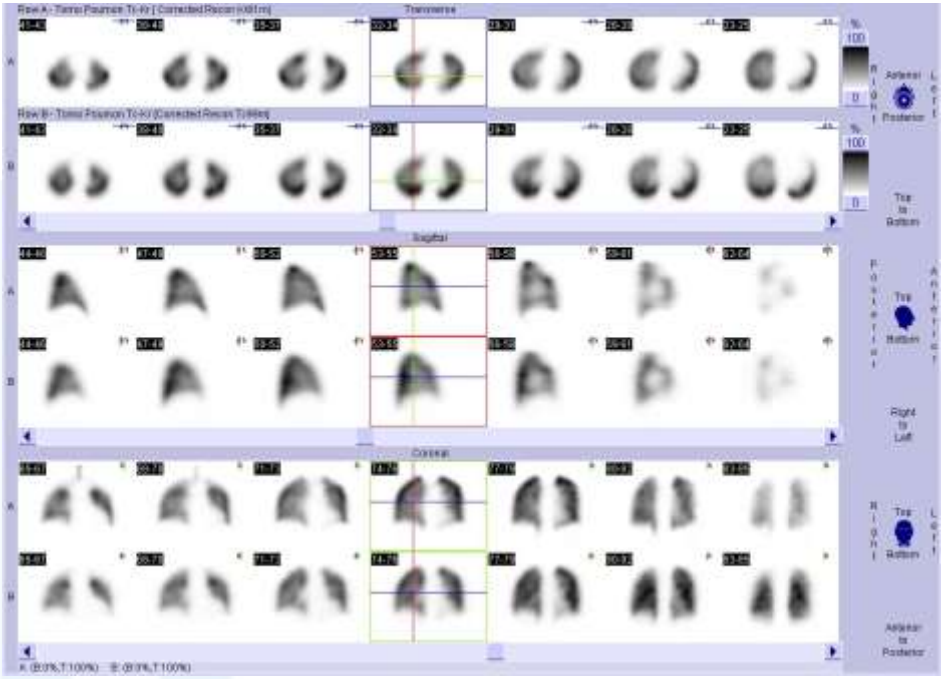
Mode planaire



Scintigraphie pulmonaire

Technique

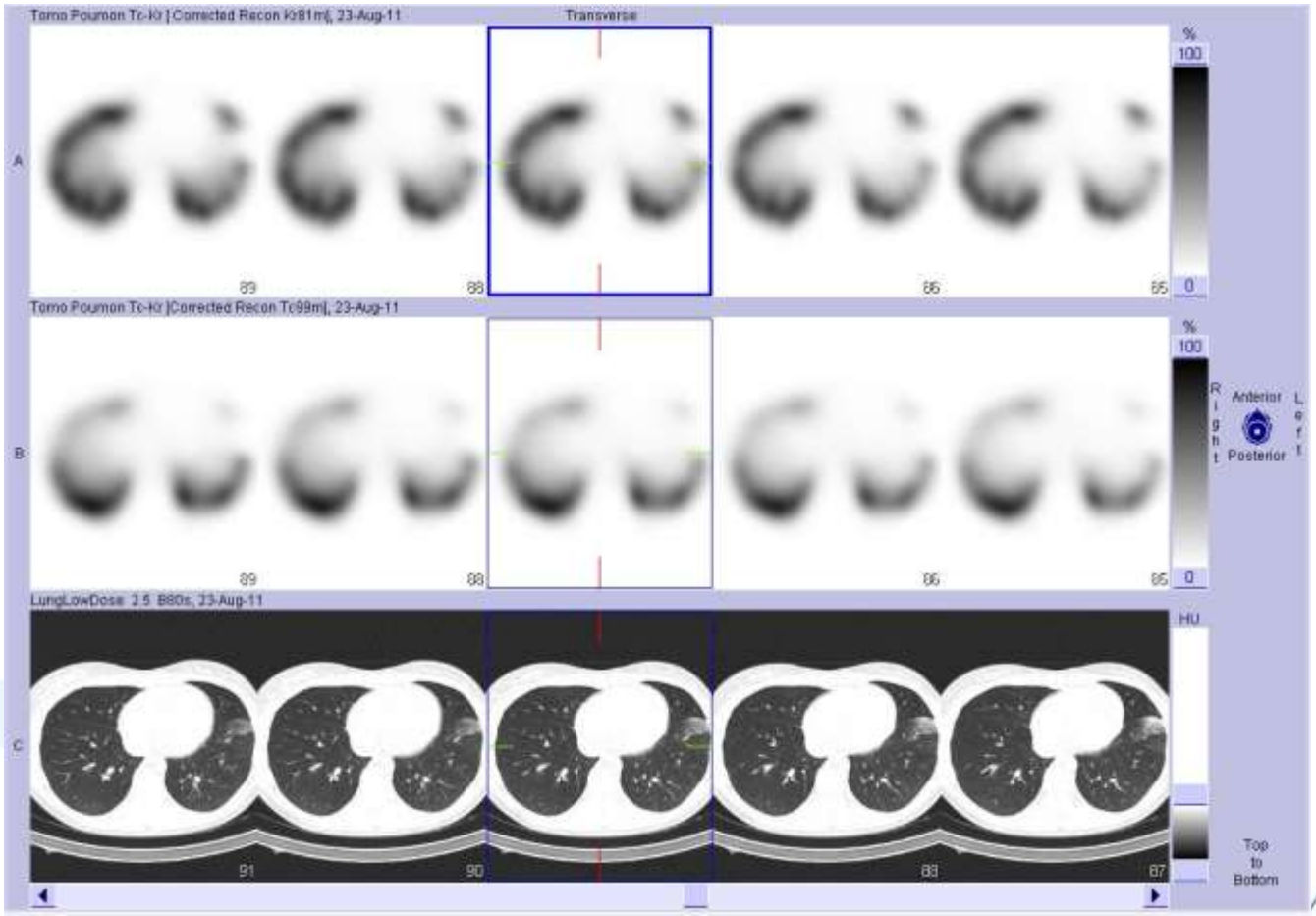
Mode tomographique



Scintigraphie pulmonaire

Technique

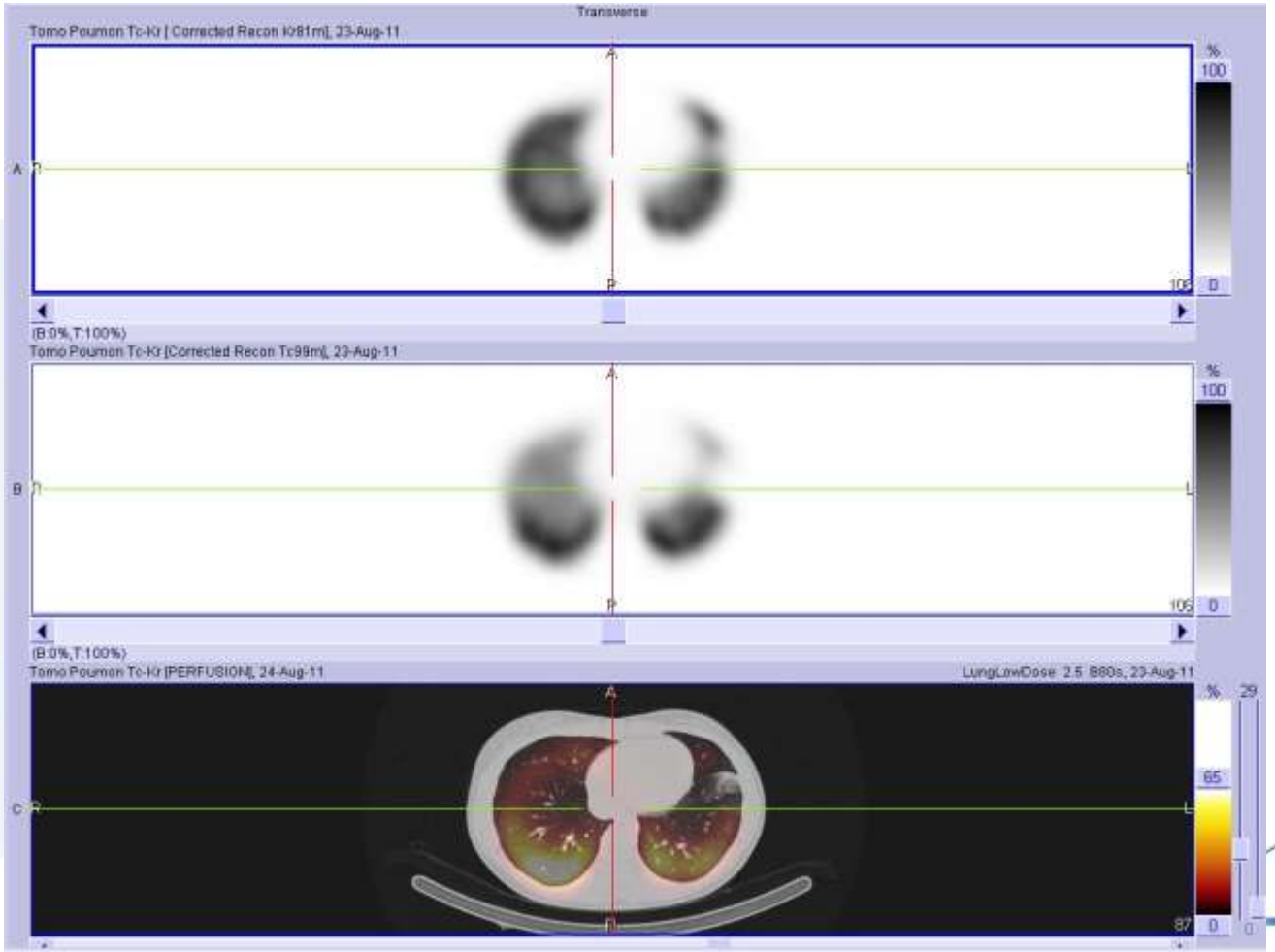
Couplage au scanner (TEMP-TDM/ SPECT-CT)



Scintigraphie pulmonaire

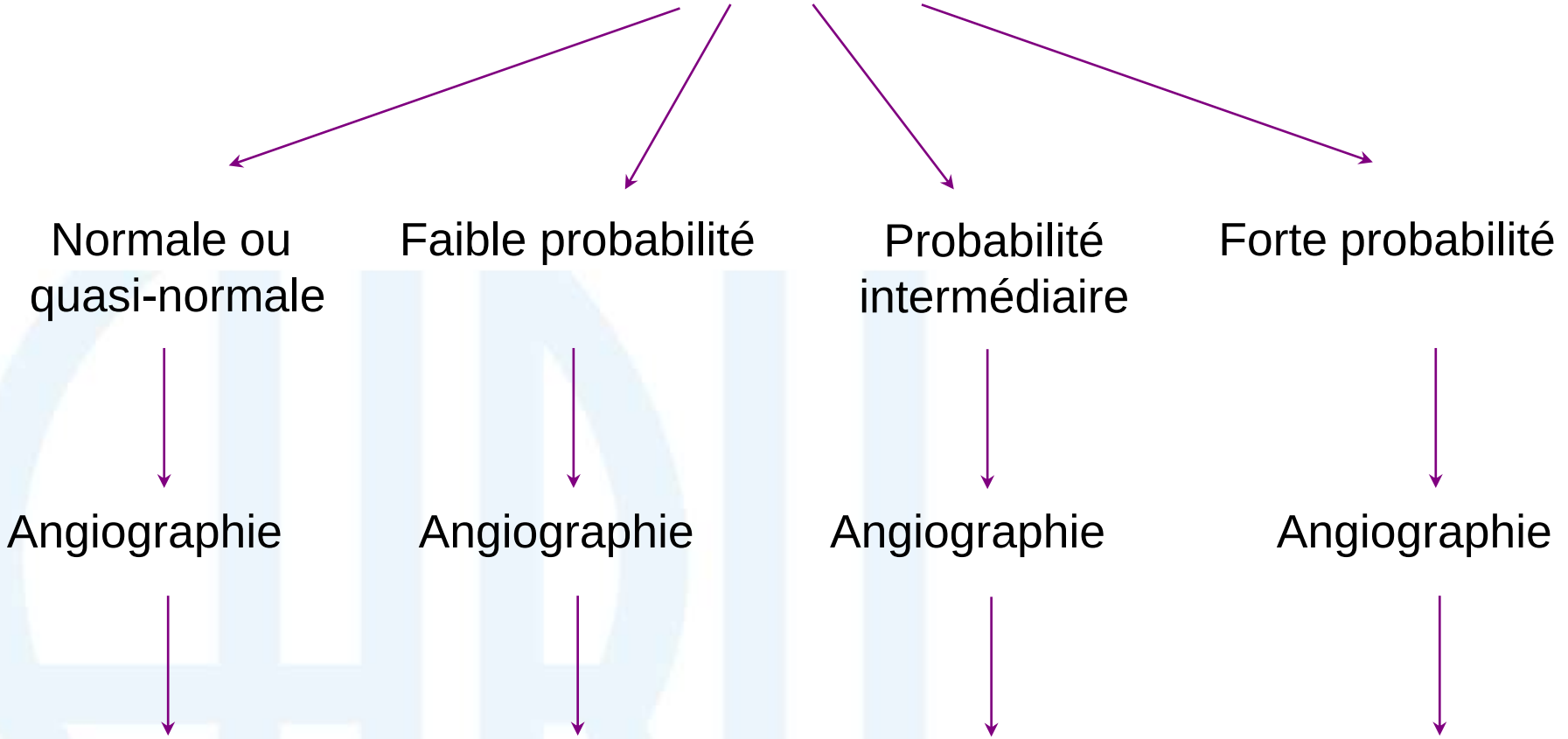
Technique

Couplage au scanner (TEMP-TDM/ SPECT-CT)



Une première étape

La scintigraphie pulmonaire



PIOPED, Jama 1990

Scintigraphie pulmonaire

Comment mieux faire ? La probabilité clinique

Résultat de la scintigraphie	Prévalence de l'EP (angiographie)
Normale	4%
Faible proba	13%
Proba intermédiaire	30%
Forte proba	82%

J'y crois pas…

Résultats scintigraphie	Prévalence EP (angiographie)
Normale	2 %
Faible	4 %
Intermédiaire	16 %
Forte	56 %

J'y crois moyen…

Résultats scintigraphie	Prévalence EP (angiographie)
Normale	6 %
Faible	16 %
Intermédiaire	28 %
Forte	88 %

J'y crois à fond…

Résultats scintigraphie	Prévalence EP (angiographie)
Normale	-
Faible	40 %
Intermédiaire	66 %
Forte	96 %

Scintigraphie pulmonaire

Malgré tout, souvent inconclusive…

Probabilité clinique	Probabilité scintigraphique			
	Normale	**Faible**	**Intermé-diaire**	**Forte**
Faible	**2 %**	**4 %**	16 %	56 %
Moyenne	-	16 %	28 %	**88 %**
Forte	-	40 %	66 %	**96 %**

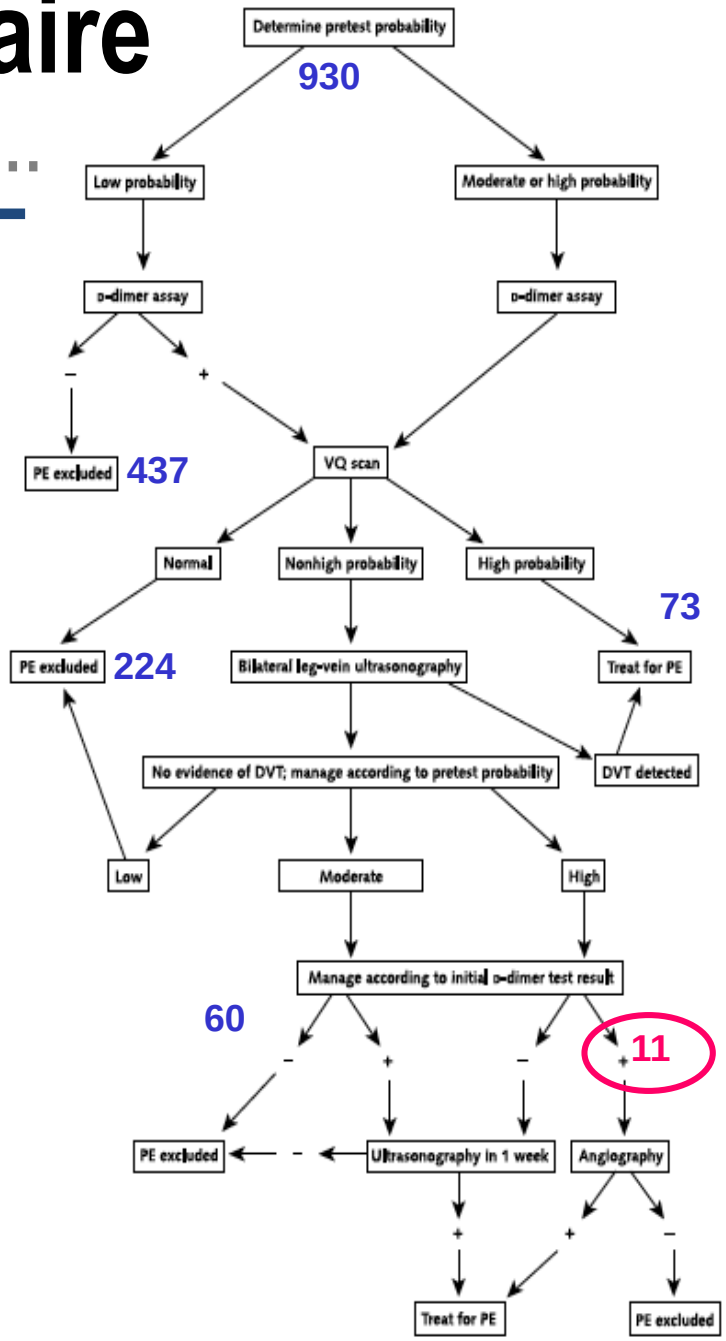
Scintigraphie pulmonaire

Malgré tout, souvent inconclusive…

Mais en soin courant

Une stratégie basée sur la scintigraphie n'est finalement si souvent « non conclusive »…

Wells, Ann Intern Med 2001



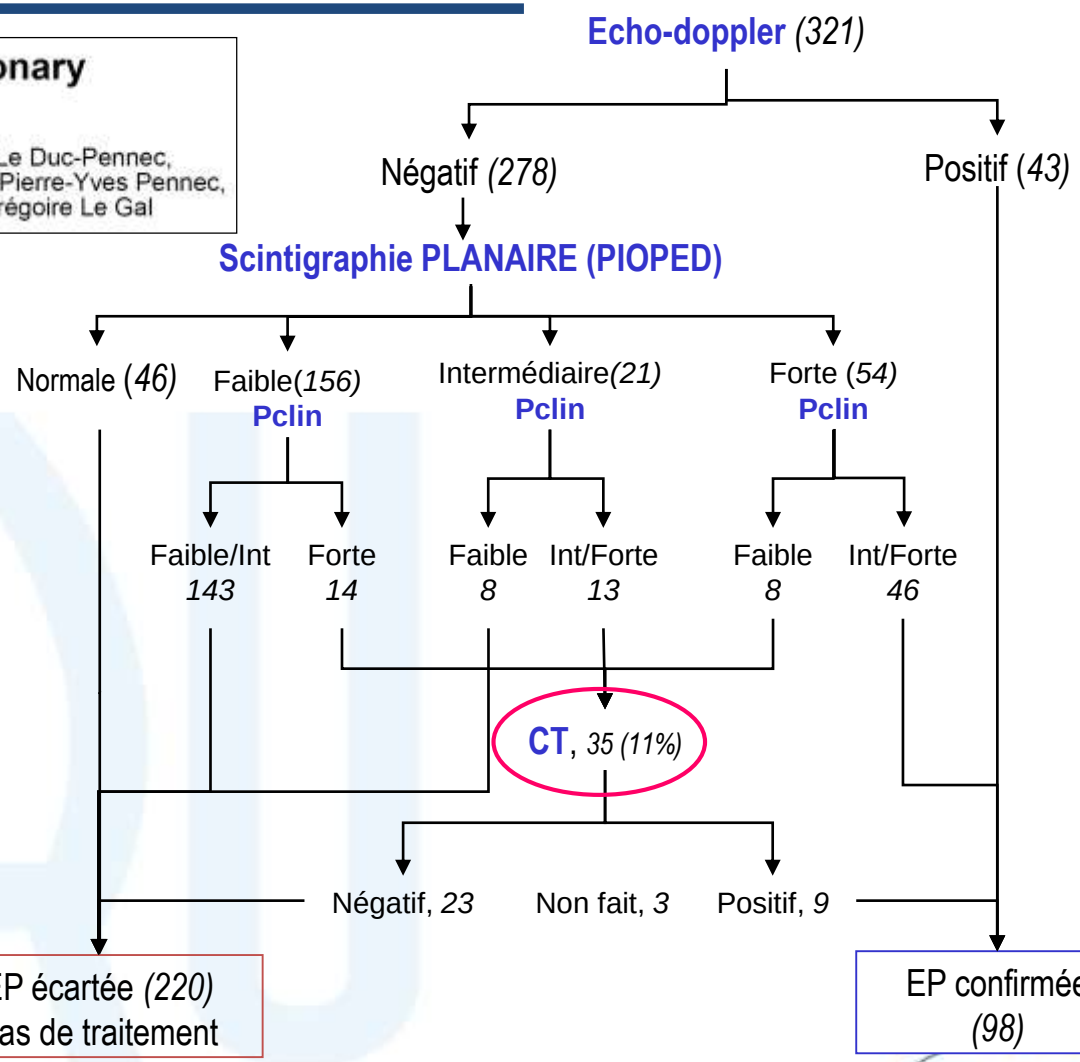
Scintigraphie pulmonaire

Recommandations

Noninvasive Diagnosis of Pulmonary Embolism

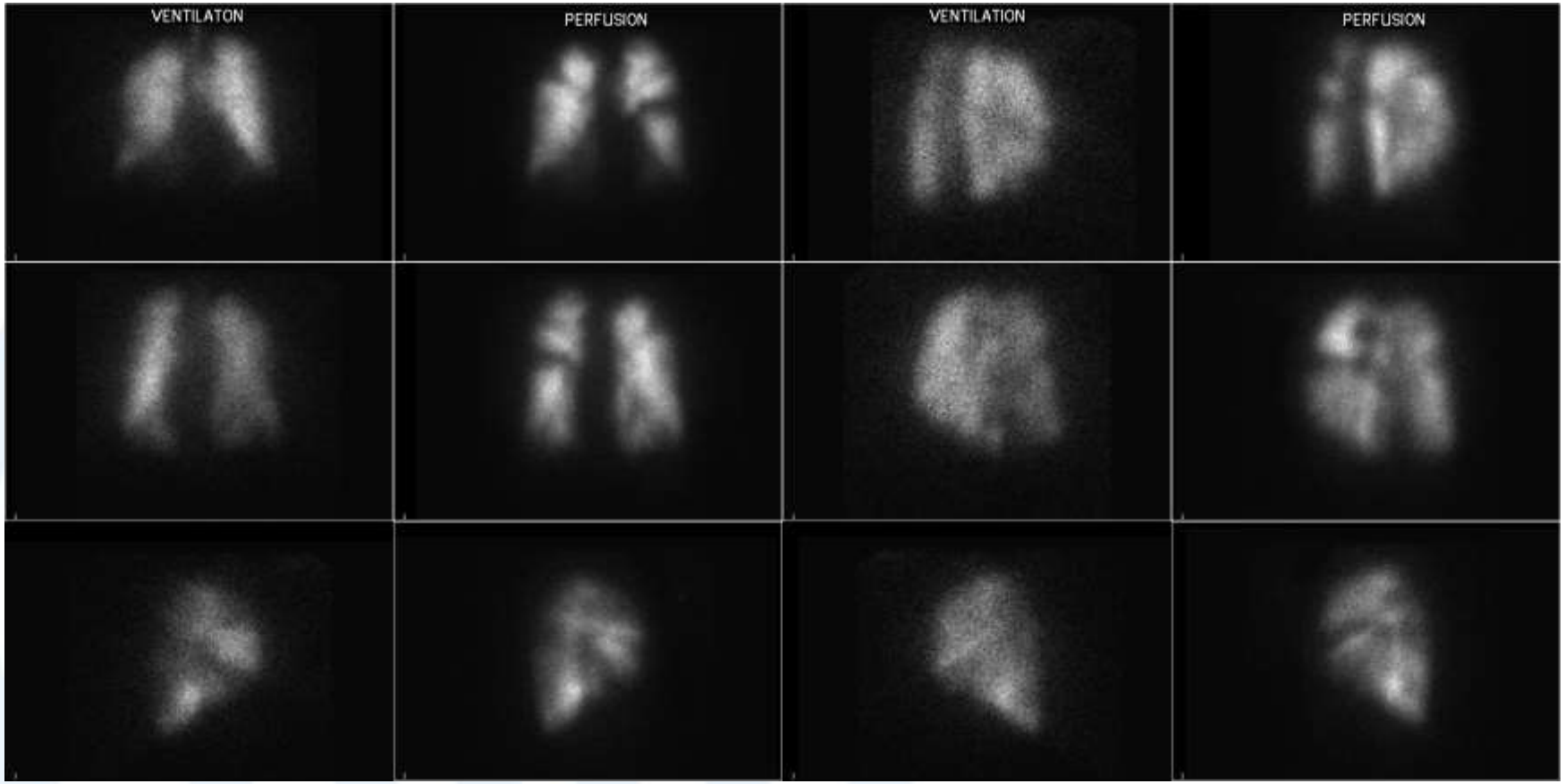
Pierre-Yves Salaun, Francis Couturaud, Alexandra Le Duc-Pennec, Karine Lacut, Pierre-Yves Le Roux, Philippe Guillo, Pierre-Yves Pennec, Jean-Christophe Cornily, Christophe Leroyer and Grégoire Le Gal

AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

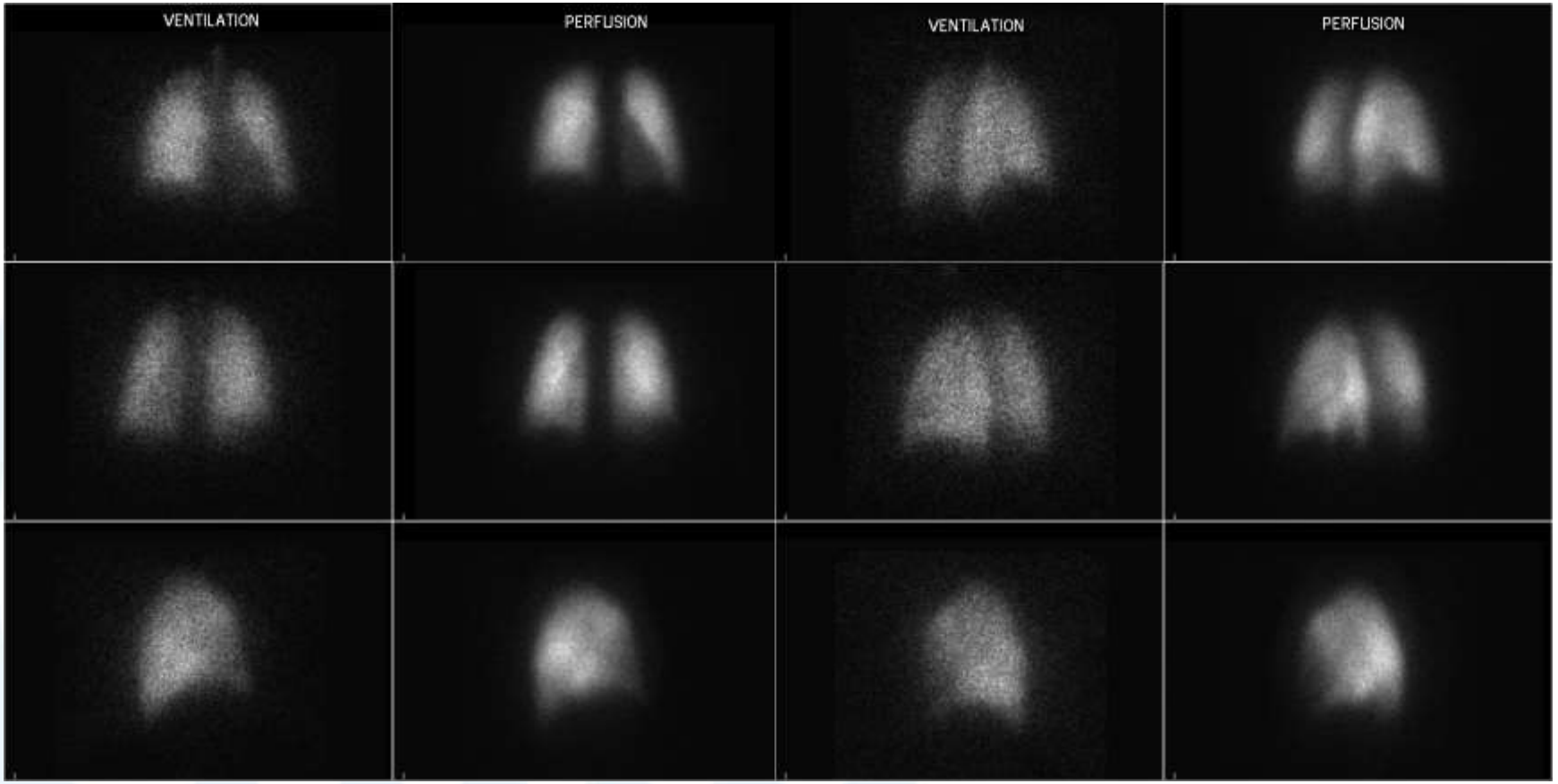


Risque TE à 3 mois
0,5% (0,1-2,9)

Exemple 1



Exemple 2



Scintigraphie pulmonaire

Recommandations

Diagnostic criterion	Clinical probability of PE				
	Low	Intermediate	High	PE unlikely	PE likely
Exclusion of PE					
D-dimer					
Negative result, highly sensitive assay	+	+	–	+	–
Negative result, moderately sensitive assay	+	±	–	+	–
Chest CT angiography					
Normal multidetector CT alone	+	+	±	+	±
V/Q scan					
Normal perfusion lung scan	+	+	+	+	+
Non-diagnostic lung scan[a] and negative proximal CUS	+	±	–	+	–
Confirmation of PE					
Chest CT angiogram showing at least segmental PE	+	+	+	+	+
High probability V/Q scan	+	+	+	+	+
CUS showing proximal DVT	+	+	+	+	+

ESC Guidelines, Eur Heart J 2014

Scintigraphie planaire

Synthèse

- **Scintigraphie**
  - **Avantages**
    - Peu irradiante,
    - Suivi - récidive
  - **Inconvénients**
    - Peu disponible
    - Souvent non conclusive….⇨ Mais pas la stratégie…

Quid de la tomoscintigraphie ?

Tomoscintigraphie

Combinaison avantages scinti / angioTDM

Scintigraphie	Angio TDM
- Faible irradiation	- Disponibilité (H24)
- Pas de CI	- Diagnostic différentiel
- Pas de pb techniques	
- Suivi/Récidive	
- PAS DE SURDIAGNOSTIC ?	**- SIMPLICITE / OBSERVANCE**

Tomoscintigraphie pulmonaire?

- Améliorations des performances diagnostiques?
  - *Collart JP et al. Nucl Med Commun. 2002*
  - *Leblanc M et al. Nucl Med Commun. 2007*
  - *Bajc M, J Intern Med. 2008*

- **Importants biais méthodologiques**
- **Variabilité des critères**
  - *Stein, J Nucl Med. 2009*

TABLE 1. Accuracy Studies of SPECT

Study	Reference standard	SPECT criteria	Ventilation agent	SPECT sensitivity	SPECT specificity	SPECT PPV	Prospective	Patient characteristic
Corbus (*4*)	Conventional angio	Revised PIOPED: high or inter = PE; low or normal = no PE	^{99m}Tc-DTPA	Not done	Not done	18/29 (62%)	No	Consecutive suspected PE
Bajc (*30*)	CT angio	≥2 mismatches = PE; 1 mismatch = no PE	Technegas	24/26 (92%)	54/76 (71%)		No	Consecutive suspected PE
Bajc (*30*)	Consensus, SPECT, CT angio	≥2 mismatches = PE; 1 mismatch = no PE	Technegas	601/608 (99%)	1,153/1,177 (98%)		No	Consecutive suspected PE
Palla (*2*)	Conventional angio if planar V/Q perfusion defects	Defects in ≥ 1 segment	^{133}Xe	56/62 (90%)	75/118 (64%)		Yes	All referred for suspected PE, not consecutive
Collart (*20*)	Consensus V/Q, sonography, CT angio, D-dimer	Wedge-shaped defect	Not done	12/15 (80%)	49/51 (96%)		Yes	Consecutive suspected PE in emergency department
Reinartz (*22*)	Not stated	≥1 mismatch	Technegas	Reader 1, 96% Reader 2, 93% Reader 3, 89%	Reader 1, 96% Reader 2, 100% Reader 3, 100%		No	Consecutive suspected PE
Reinartz (*23*)	Consensus, including SPECT and CT angio	≥1 mismatch	Technegas	36/37 (97%)	42/46 (91%)		No	Suspected PE
Bajc (*19*)	Consensus, including SPECT and CT angio	≥2 seg or subseg mismatches = PE; 0 mismatch = no PE	^{99m}Tc-DTPA	Reader A, 13/13 (100%) Reader B, 13/13 (100%)	Reader A, 37/40 (93%) Reader B, 37/39 (95%)		Yes	51 suspected PE 2 treated PE
Hata (*32*)	CT angio if high or inter SPECT	Seg perfusion defect, 2 or 3 planes	Not done	Not done	Not done	4/8 (50%)	Yes	Screening after cancer surgery
Lemb (*31*)	SPECT better, new defects, or normalized = PE; SPECT unchanged = no PE	≥1 mismatch = PE; 0 mismatch = no PE	Technegas	44/46 (96%)	38/39 (97%)		No	All referred for suspected PE

Stein, JNM 2009

TABLE 2. Comparisons of SPECT with Planar V/Q Imaging

Study	Reference standard	SPECT criteria	Planar V/Q criteria	Ventilation agent	Planar V/Q method	SPECT sensitivity	SPECT specificity	Planar V/Q sensitivity	Planar V/Q specificity	Prospective	Patient characteristic
Palla (*2*)	Conventional angiogram if planar V/Q perfusion defects	≥1 mismatch	McNeil criteria	^{133}Xe	6-view conventional (ventilation only if no chest radiography abnormality matched perfusion)	56/62 (90%)	75/118 (64%)	20/62 (32%)	103/118 (87%)	Yes	All referred for suspected PE
Collart (*20*)	Consensus	Wedge-shaped defect	PISA-PED perfusion and revised PIOPED V/Q	Only planar ventilation was performed (^{81m}Kr)	6-view conventional	12/15 (80%)	49/51 (96%)	12/15 (80%)	40/51 (78%)	Yes	Consecutive suspected PE in emergency department
Reinartz (*22*)	Not stated	≥1 mismatch	≥1 mismatch	Technegas	Angular summed from SPECT	Reader 1, 96% Reader 2, 93% Reader 3, 89%	Reader 1, 96% Reader 2, 100% Reader 3, 100%	Reader 1, 79% Reader 2, 64% Reader 3, 61%	Reader 1, 97% Reader 2, 100% Reader 3, 100%	No	Consecutive suspected PE
Reinartz (*23*)	Consensus, including SPECT and CT angio	≥1 mismatch	≥1 mismatch	Technegas	Angular summed from SPECT	36/37 (97%)	42/46 (91%)	28/37 (76%)	39/46 (85%)	No	Suspected PE
Bajc (*19*)	Consensus, including SPECT and CT angio	≥2 seg or subseg mismatches = PE; 0 mismatch = no PE	≥2 seg or subseg mismatches = PE; 0 mismatch = no PE	^{99m}Tc-DTPA	4-view conventional	Reader A, 13/13 (100%) Reader B, 13/13 (100%)	Reader A, 37/40 (93%) Reader B, 37/39 (95%)	Reader A, 11/13 (85%) Reader B, 10/12 (83%)	Reader A, 40/40 (100%) Reader B, 40/40 (100%)	Yes	51 suspected PE 2 treated PE

TABLE 3. Outcome Studies

Study	Reference standard	SPECT criteria	V agent	NPV	Prospective	Patient characteristics
Corbus (*4*)	Outcome	Revised PIOPED: high or inter = PE; low or normal = no PE	^{99m}Tc-DTPA	786/813 (97%)	Some yes	Consecutive suspected PE
Leblanc (*16*)	Outcome	≥1 mismatch = PE; 0 mismatch = no PE	Technegas	399/405 (99%)	Yes	Consecutive suspected PE

Stein, JNM 2009

Tomoscintigraphie

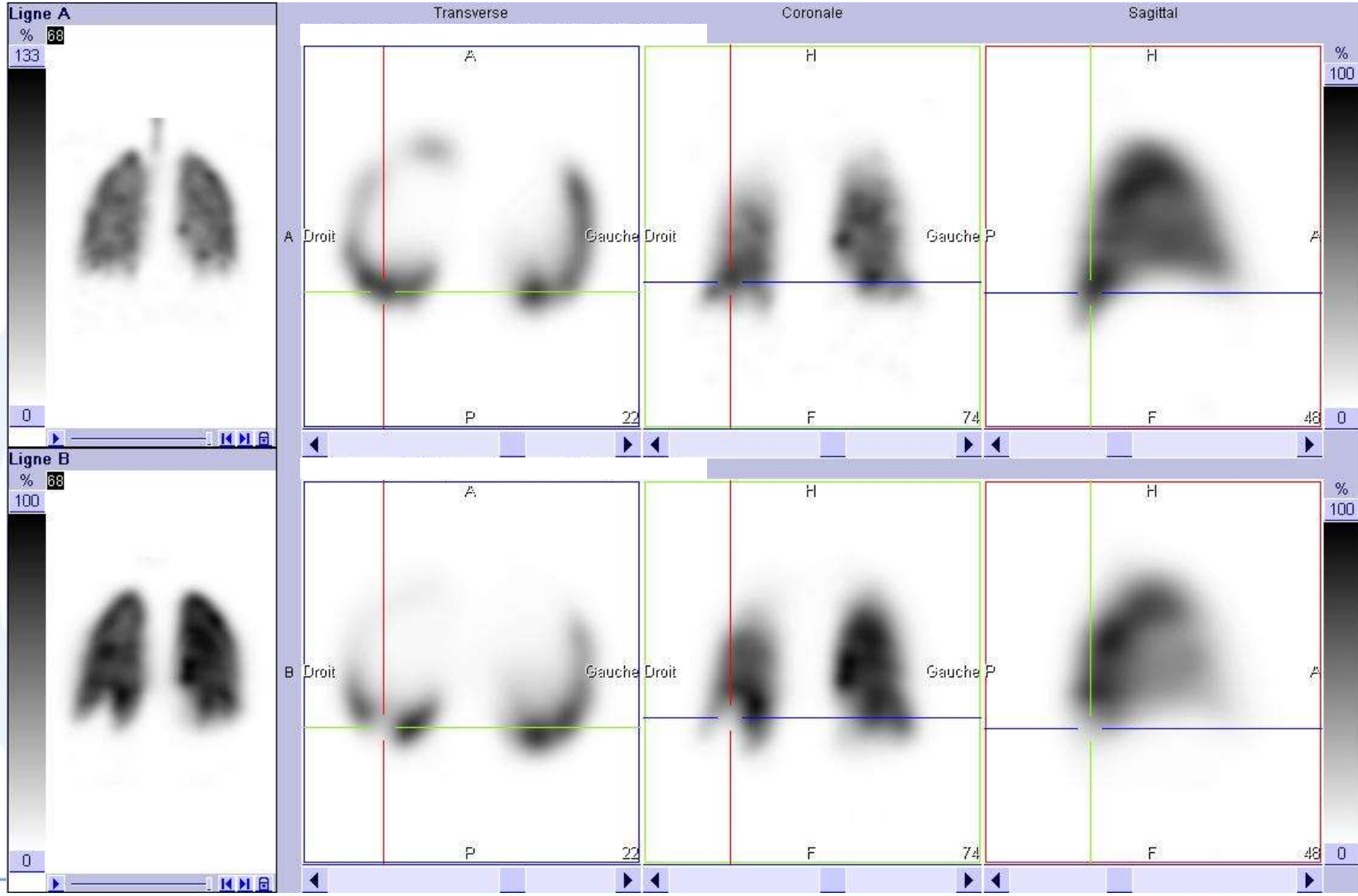
Performance diagnostique ?

- **584 patients suspects d'EP**
  - **V/Q SPECT**
    - Considéré comme positif (et EP confirmée) si mismatch « évident »
    - Considéré comme non conclusif si mismatch équivoque ou anomalie V + Q
    - Considéré comme négatif sinon (et EP éliminée)
  - **Résultats**
    - EP 19%, pas d'EP 78% (dont 1,5% d'événements au suivi), examens non conclusifs 3%

Leblanc, Nucl Med Commun 2007

Tomoscintigraphie

Critères d'interprétation



Tomoscintigraphie

Critères d'interprétaion

V/Q SPECT interpretation for pulmonary embolism diagnosis: which criteria to use?

JNM The Journal of Nuclear Medicine

PY Le Roux, P Robin, A Delluc, R Abgral, A Le Duc-Pennec, E Nowak, F Couturaud, G Le Gal, PY Salaun

- Cut-off diagnostique optimal:

« 1 segment ou 2 sous segments mismatchés »

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1356–1370
DOI 10.1007/s00259-009-1170-5

GUIDELINES

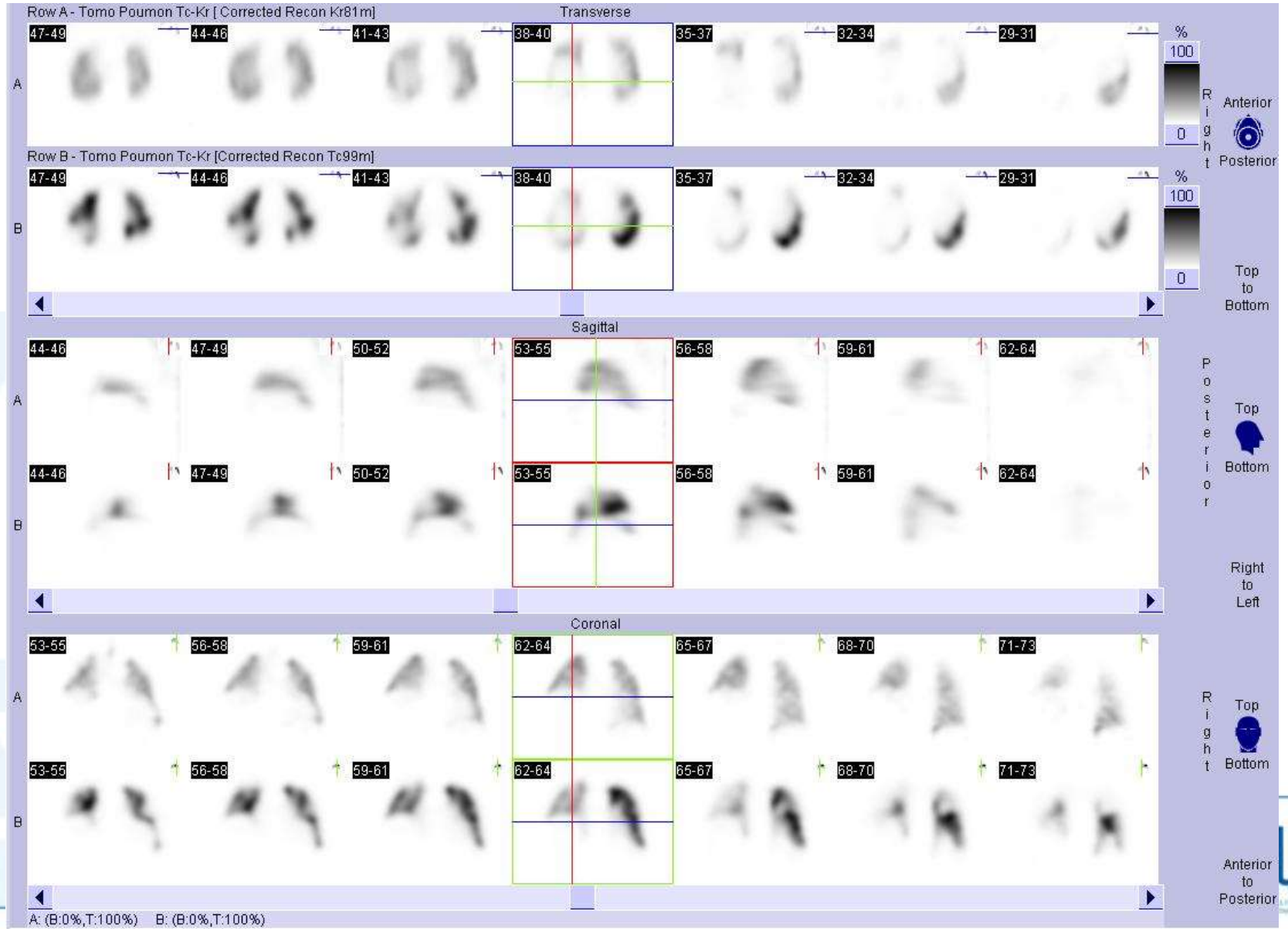
EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy

Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography

M. Bajc · J. B. Neilly · M. Miniati · C. Schuemichen · M. Meignan · B. Jonson

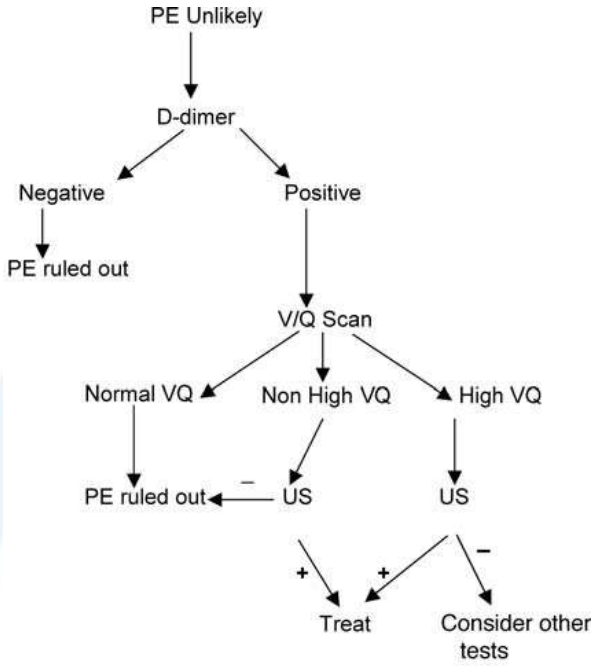
CHRU BREST

Exemple 2

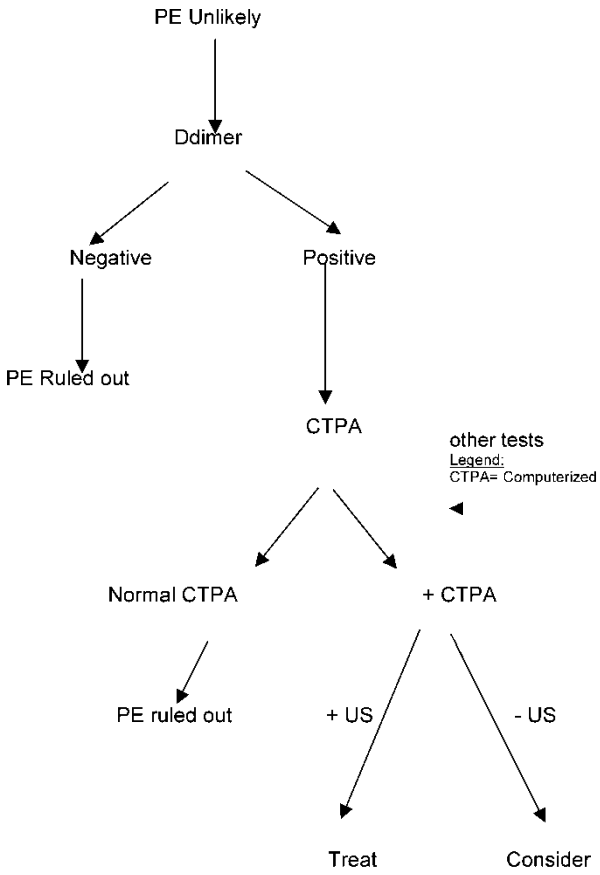

Row A - Tomo Poumon Tc-Kr [Corrected Recon Kr81m]
Transverse
47-49
44-46
41-43
38-40
35-37
32-34
29-31
%
100
0
Right
Anterior
Posterior
Row B - Tomo Poumon Tc-Kr [Corrected Recon Tc99m]
Top
to
Bottom
Sagittal
44-46
47-49
50-52
53-55
56-58
59-61
62-64
Posterior
Top
Bottom
Right
to
Left
Coronal
53-55
56-58
59-61
62-64
65-67
68-70
71-73
Right
Top
Bottom
Anterior
to
Posterior
A: (B:0%,T:100%) B: (B:0%,T:100%)

En résumé

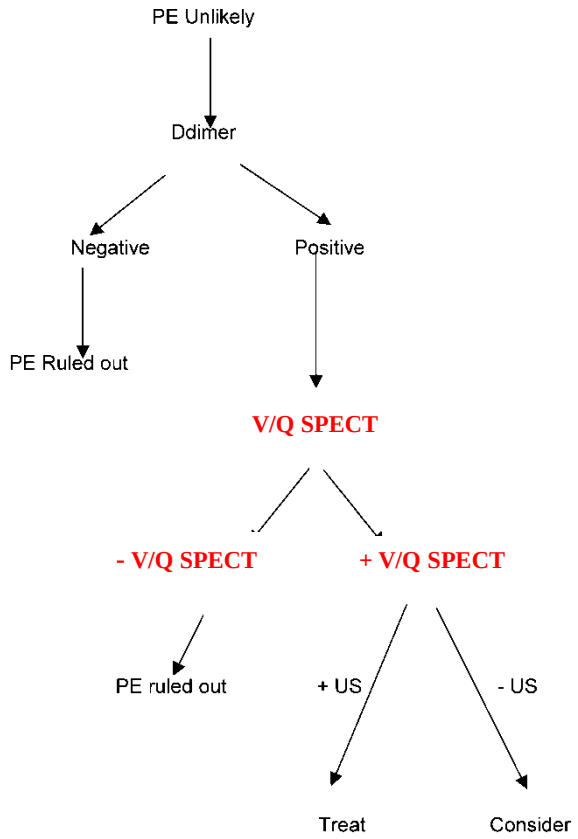
Quelles stratégies ?



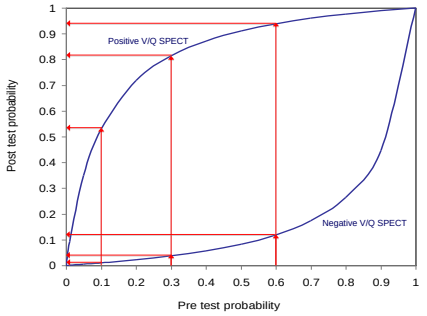
Legend:
US = Ultrasound
V/Q = Ventilation Perfusion Lung Scan



other tests
Legend:
CTPA= Computerized Tomographic Pulmonary Angiography

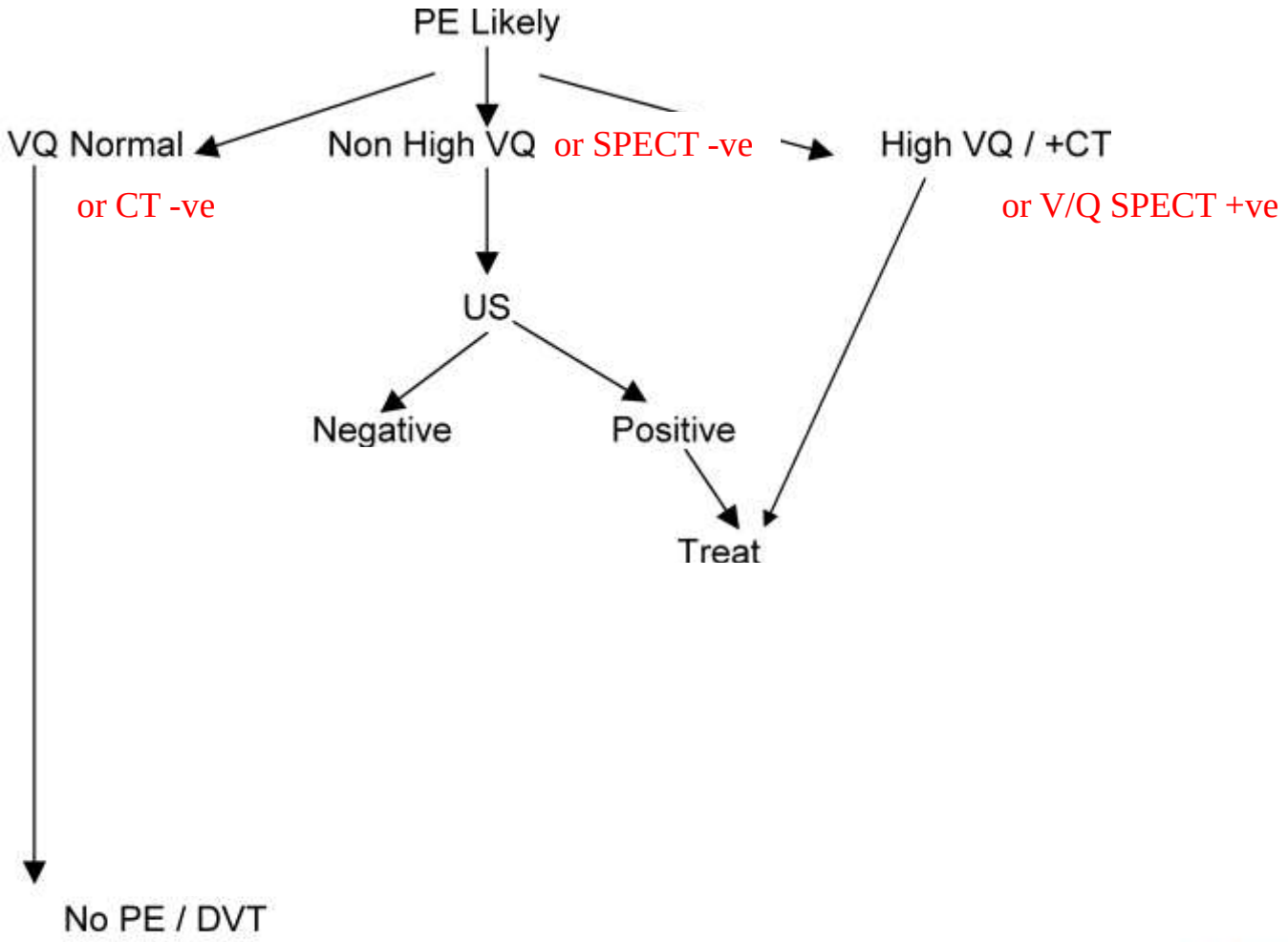


other tests
Legend:
CTPA= Computerized Tomographic Pulmonary Angiography



En résumé

Quelles stratégies ?



Legend:
US = Ultrasound
V/Q = Ventilation Perfusion Lung Scan

Tomoscintigraphie

Synthèse

- **Tomoscintigraphie**
  - **Avantages**
    - Moins irradiante
    - Suivi - récidive
    - Conclusive….
  - **Inconvénients**
    - Peu disponible..

Scintigraphie

Indications annexes

Bilan de fin de traitement évaluation des séquelles

Intérêt pronostique…

Prise en charge de la récidive…

Scanner versus scintigraphie

Dosimétrie

Scintigraphie : 1,1 mSv (100 MBq MAA Tc-99m)

AngioTDM : 2 à 6 mSv ESC Guidelines, 2014

→ 35% d'un angioCT

Et 3% de l'irradiation mammaire d'un angioTDM)

(1,5 mGy VS 10 à 70 mGy)

Scanner versus scintigraphie

Conclusion

- **Scanner**
  - Avantages
    - Disponibilité (partout, H24)
    - Souvent conclusif
    - Diagnostic alternatif
  - Inconvénients
    - Sur-diagnostic (?)
    - Plus irradiant
    - Insuffisance rénale, allergies
    - Difficultés techniques
- **Scintigraphie/Tomo**
  - Avantages
    - Moins irradiante
    - Suivi - Récidive
    - Conclusive….
  - Inconvénients
    - Peu disponible

Perspectives

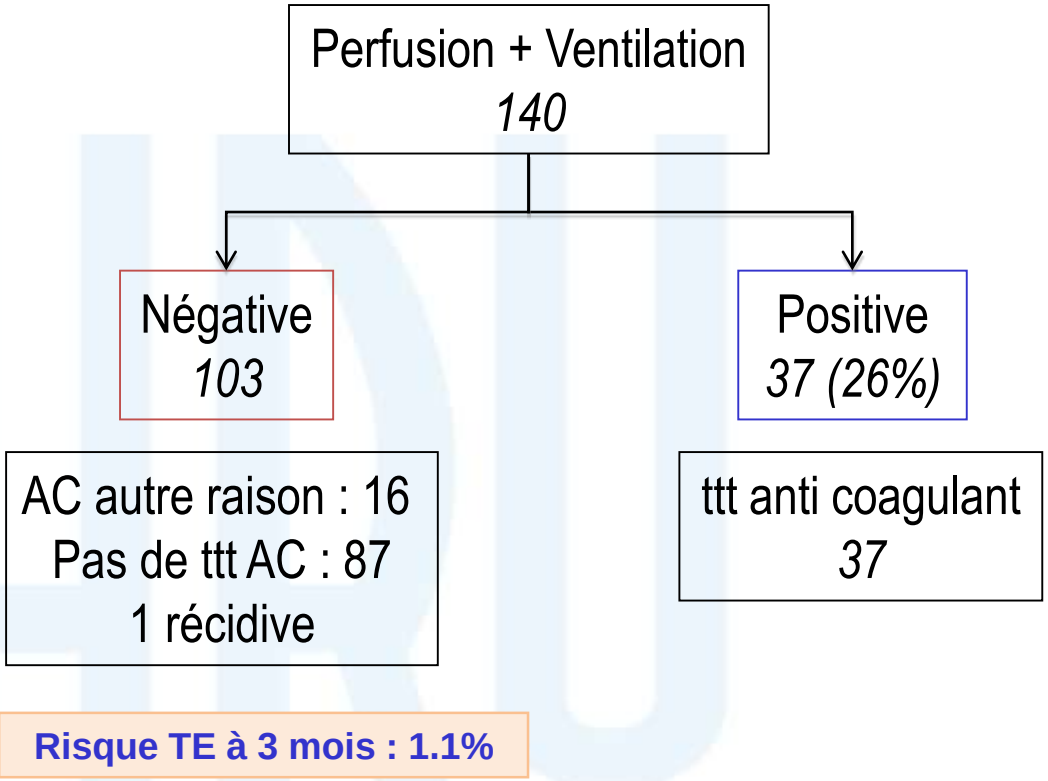
SPECT-CT

SPECT-CT

Quel intérêt

Interprétation initiale : perfusion et ventilation seules

« 1 segment ou 2 sous segments »

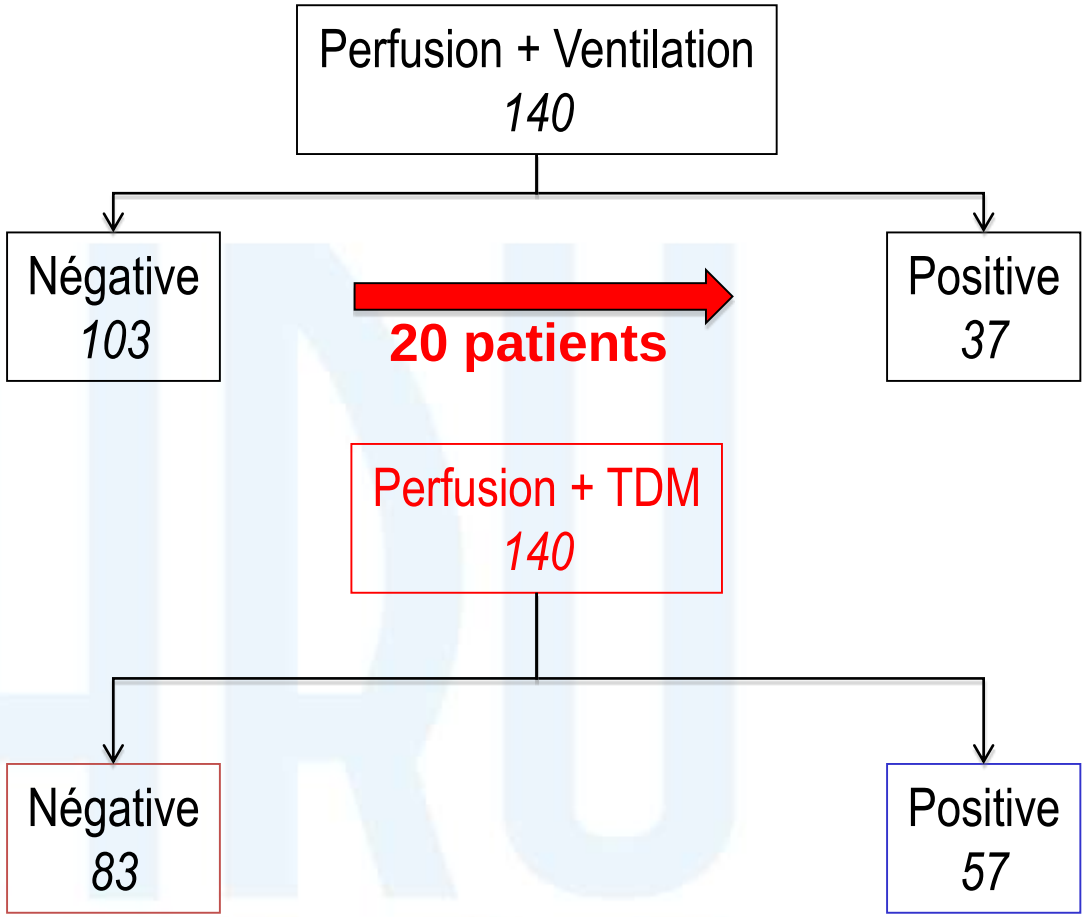


Risque TE à 3 mois : 1.1%

SPECT-CT

Remplacement de la ventilation par le TDM ?

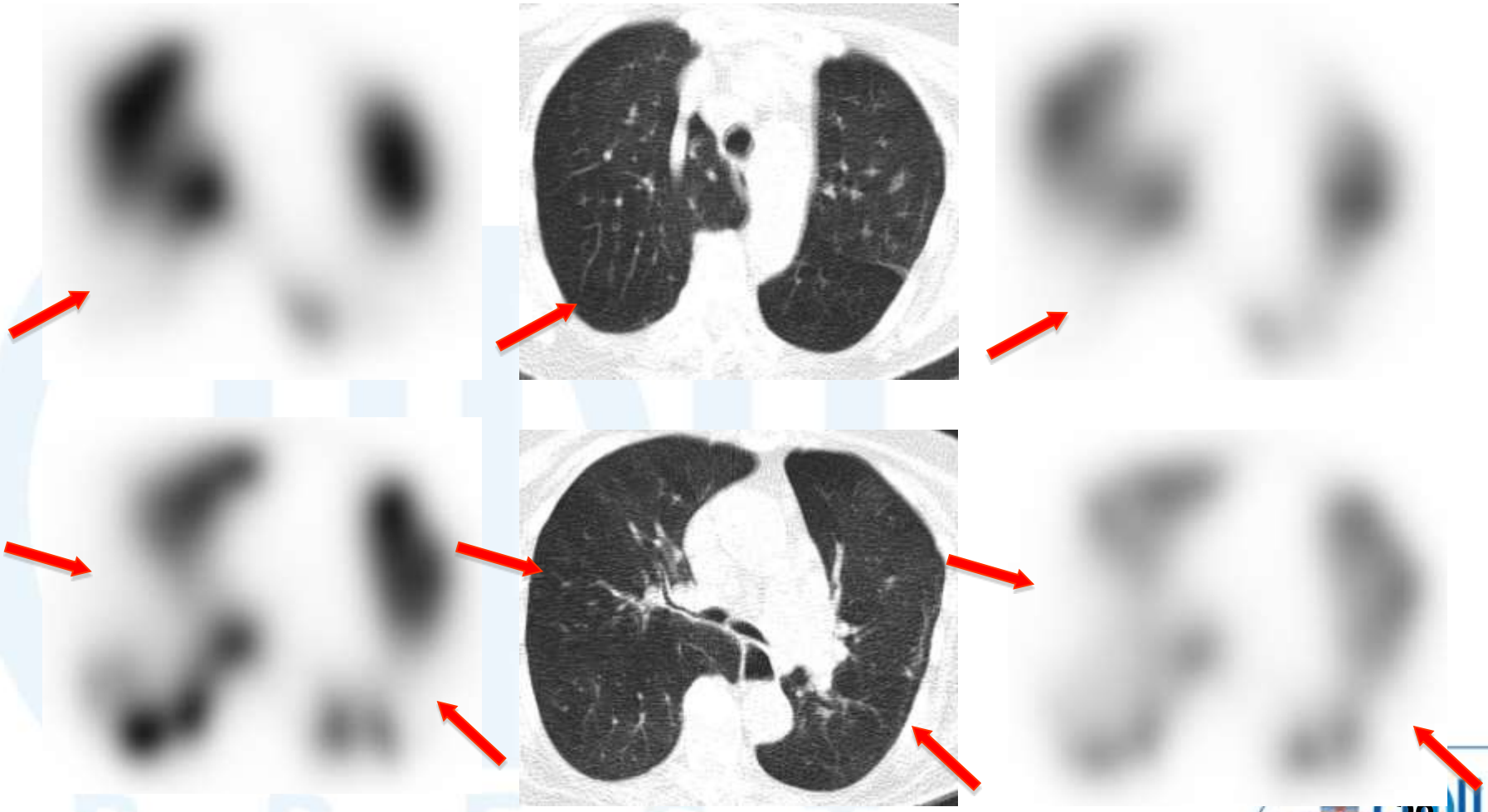
Interprétation Perfusion + TDM



SPECT-CT

Remplacement de la ventilation par le TDM ?

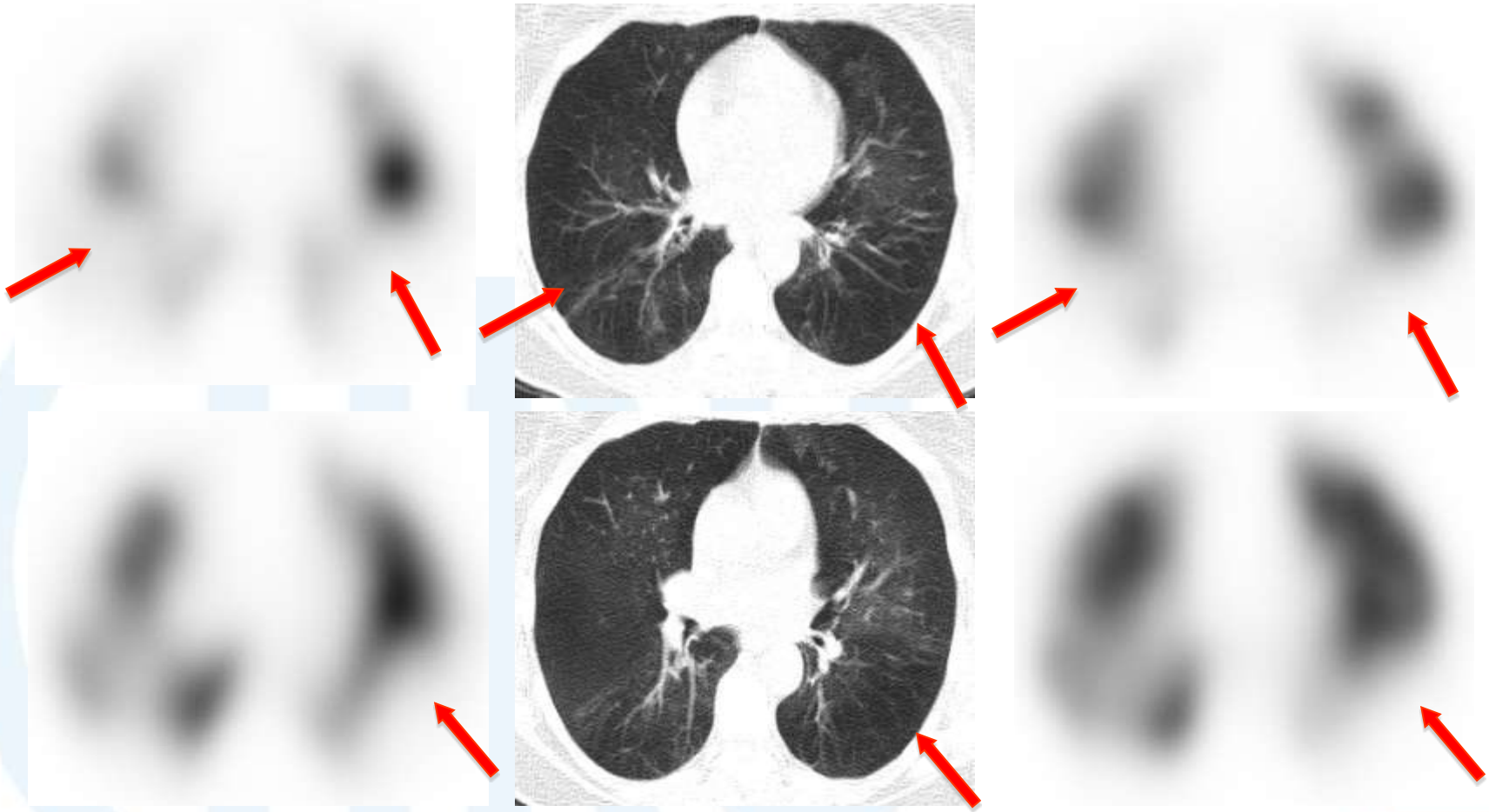
Interprétation Perfusion + TDM



SPECT-CT

Remplacement de la ventilation par le TDM ?

Interprétation Perfusion + TDM

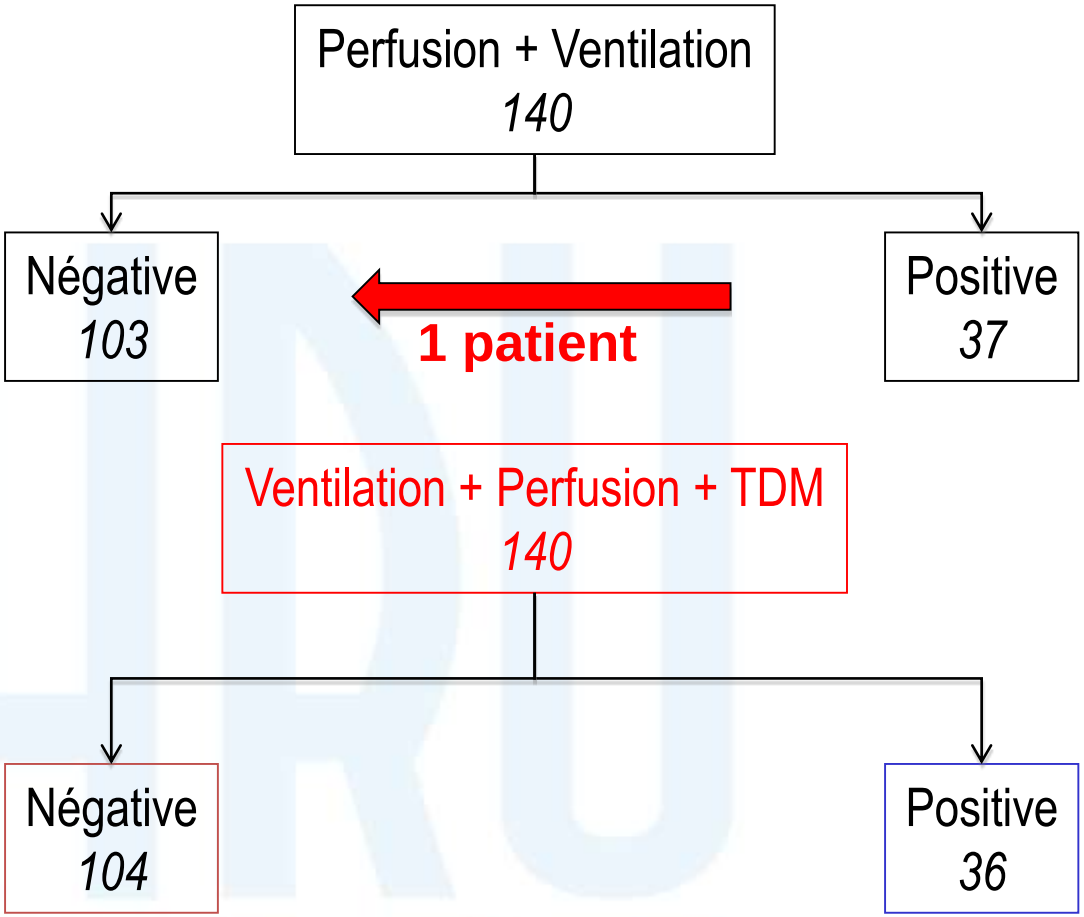


TDM : pas un substitut fiable aux images de ventilation

SPECT-CT

Apport du TDM en complément du SPECT?

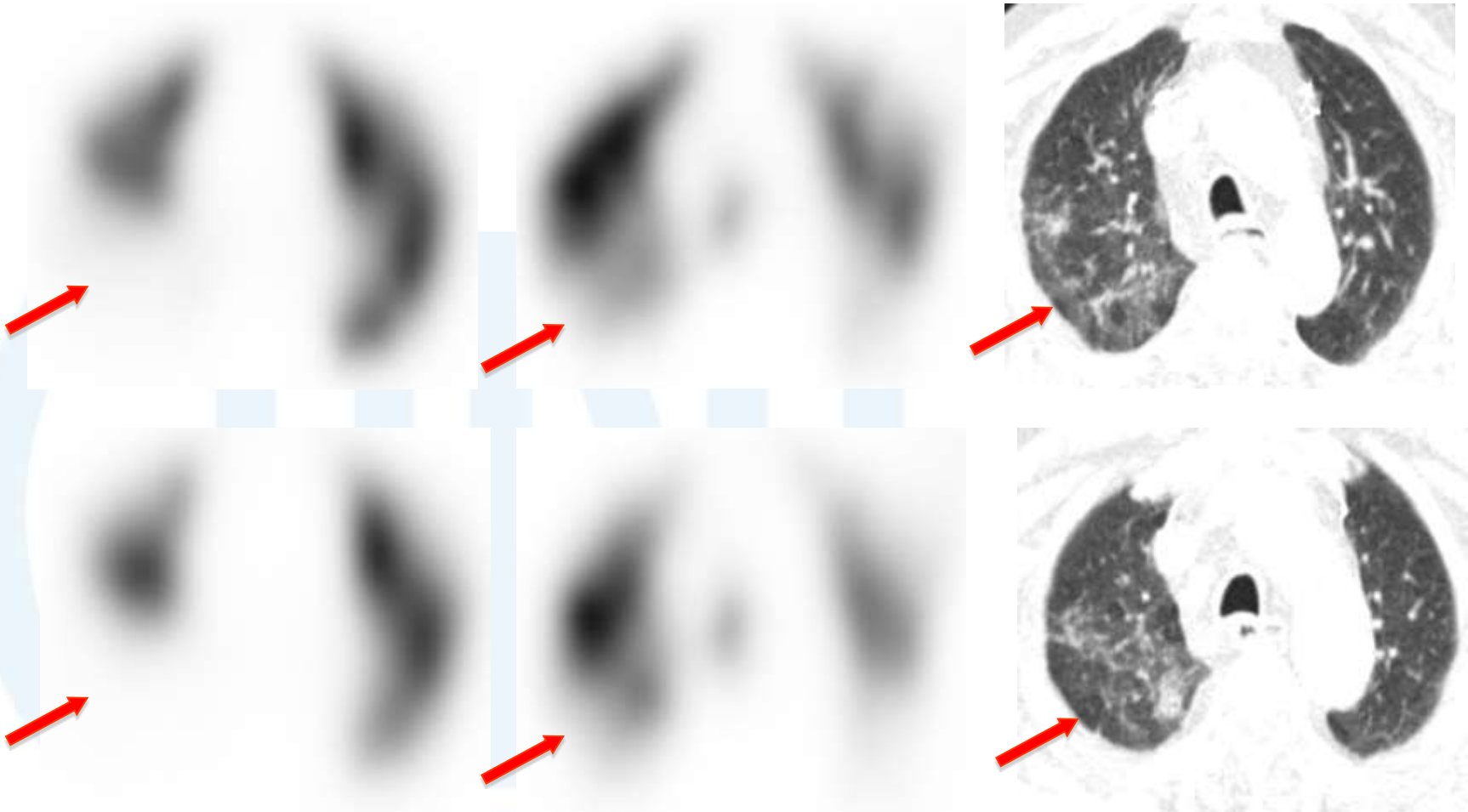
Interprétation Perfusion + Ventilation + TDM



SPECT-CT

Apport du TDM en complément du SPECT?

Interprétation Perfusion + Ventilation + TDM



TDM : apport pour le diagnostic d'EP?

SPECT-CT

Apport du TDM en complément du SPECT?

TDM : informations diagnostiques complémentaires ?

Interprétation de la TDM seule en aveugle par un radiologue

Diagnostic alternatif à l'EP?

20 diagnostics alternatifs potentiels / 103 tomos négatives (19%)

- Pneumopathie/infection (n=7)
- Epanchement pleural ou péricardique (n=6)
- Atélectasie (n=2)
- OAP (n=3)
- Anévrisme de l'aorte (n=2)

→ **TDM faible dose : intérêt pour le diagnostic différentiel de l'EP**

Autres découvertes pertinentes cliniquement?

29 anomalies / 140 TDM (21%)

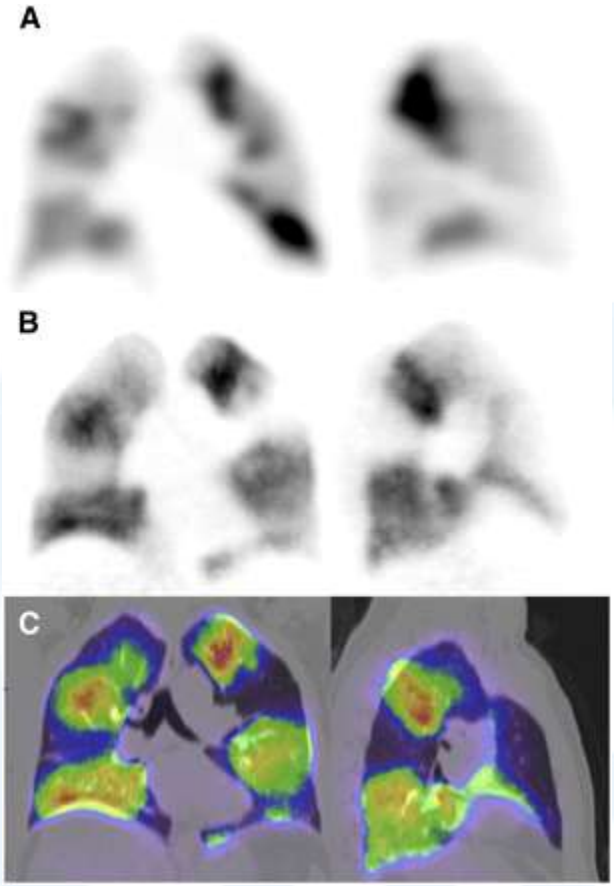
- Nodules pulmonaires >1cm (n=5), <1cm (n=12)
- ADP (n=3)
- Lésions médiastinales (n=2), hépatique (n=1), rénale(n=1), mammaire(n=2)
- Anévrisme de l'aorte (n=3)

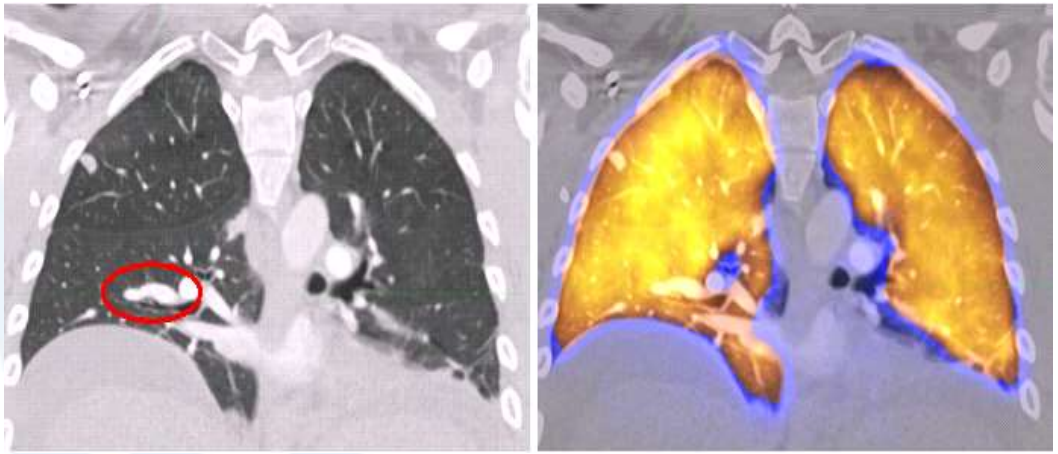
SPECT-CT

Apport du TDM en complément du SPECT?

- TDM
  - Ne peut pas remplacer la ventilation
  - Impact limité sur les performances de la tomo pour le diagnostic de l'EP
  - Diagnostic différentiel

Et la TEP..





Hoffman et al, J Nucl Med 2011