



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

Alternative(s) à la scintigraphie de perfusion en cas de suspicion d'embolie pulmonaire non massive chez la femme enceinte dans l'hypothèse d'une pénurie complète en technétium-99m

Février 2016

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Résumé.....	5
Introduction	7
1. Embolie pulmonaire de la femme enceinte	8
1.1 Épidémiologie	8
1.2 Prise en charge diagnostique actuelle	8
1.3 Embolie pulmonaire massive : non indication de la scintigraphie	9
2. Problématique de l'évaluation	11
3. Méthode d'évaluation	12
3.1 Recherche et sélection documentaire.....	12
3.2 Qualité des documents retenus.....	14
3.3 Recueil du point de vue des parties prenantes.....	15
4. Résultats de la littérature et des consultations	16
4.1 Description de la littérature.....	16
4.2 Résultats de la littérature.....	16
4.3 Positions des professionnels.....	23
5. Conclusion	26
Annexe 1. Recherche documentaire.....	28
Annexe 2. Tableaux descriptifs des recommandations exclues (après lecture <i>in extenso</i>)	31
Annexe 3. Examens proposés dans le document de l' <i>European Society of Cardiology</i> , 2014.....	34
Annexe 4. Grilles d'évaluation du niveau de preuve et de formulation des recommandations	35
Annexe 5. Tableau détaillant l'analyse globale de qualité des trois recommandations retenues à l'aide de la grille AGREE II	36
Annexe 6. Réponses <i>in extenso</i> des parties prenantes concernant cette évaluation	37
Références	56
Fiche descriptive	58

Abréviations et acronymes

AGREE .	<i>Appraisal of Guidelines for REsearch & Evaluation</i>
ASN.....	Agence de sécurité nucléaire
Cf.	<i>confer</i>
CNP	Conseil national professionnel
CRAT	Centre de référence des agents tératogènes
DGS	Direction générale de la santé
EMA	<i>European Medecines Agency</i>
EP	Embolie pulmonaire
fig.	figure
Gy	<i>gray</i>
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
PDCI	Produit de contraste iodé
MI	Membre inférieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Tc-99m.....	Technétium-99 métastable
TSH.....	<i>Thyroid Stimulating Hormon</i> (thyroestimuline)

Résumé

Objectif

En raison de plusieurs épisodes de pénurie mondiale d'approvisionnement en technétium 99m (Tc99m), radioélément nécessaire à la réalisation de la scintigraphie pulmonaire de perfusion en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP) non massive, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé à la HAS de déterminer si, en situation de pénurie complète pour cet isotope, un (ou plusieurs) examen(s) pourrai(en)t se substituer à elle sans perte de chance chez la femme enceinte.

Actuellement, la scintigraphie pulmonaire de perfusion au Tc99m est une imagerie médicale de choix chez la femme enceinte initialement sans signe de choc ou d'hypotension (notamment si la radiographie de thorax de triage est normale) lorsque cet examen est rapidement accessible pour le clinicien. Présentant de bonnes performances diagnostiques, la scintigraphie pulmonaire de perfusion est peu irradiante pour le couple mère-fœtus.

L'objectif de cette évaluation n'était pas de remettre en cause la stratégie actuelle de référence dans cette situation ni d'établir des recommandations de bonne pratique.

Méthode

La méthode d'évaluation¹ a consisté :

- à rechercher une convergence éventuelle concernant la validation d'un (ou plusieurs) examen(s) alternatif(s) non technétié(s) chez la femme enceinte suspecte d'EP non massive au sein des recommandations de bonne pratique et rapports d'évaluation technologique de bonne qualité méthodologique (en langue française ou anglaise) publiés entre janvier 2009 et janvier 2016 ;
- à recueillir le point de vue des parties prenantes concernées².

Conclusions

Trois recommandations de bonne pratique de bonne qualité méthodologique ont été identifiées.

L'analyse des recommandations retenues ne permet pas de conclure directement quant à la question d'évaluation posée, l'hypothèse d'une pénurie de Tc-99m n'étant pas envisagée dans ces dernières.

Il a toutefois été mis en évidence une convergence entre les recommandations (et les organismes professionnels ayant répondu à la consultation) s'agissant de deux examens non technétiés considérés comme validés dans la prise en charge actuelle de ces femmes, à savoir :

- l'angioscanner pulmonaire (avec un protocole adapté à la femme enceinte), véritable examen alternatif à la scintigraphie de perfusion, capable de réaliser un diagnostic de confirmation ;
- l'échographie de compression (avec mode doppler) de l'ensemble du système veineux proximal³ des membres inférieurs, examen envisageable (car non irradiant) chez la femme enceinte présentant des signes associés de phlébite. En cas de suspicion clinique d'EP, une échographie proximale positive est fortement présomptive de la maladie pulmonaire et conduit à une prise en charge thérapeutique identique (sans recourir à l'angioscanner).

¹ Voir la feuille de route : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011763/fr/actualisation-de-la-liste-des-examens-scintigraphiques-au-99m-technetium-tc-prioritaires-en-situation-de-forte-tension-dapprovisionnement-pour-cet-isotope-feuille-de-route

² Collèges nationaux professionnels (CNP) de gynécologie-obstétrique, de médecine nucléaire, de radiologie française, de cardiologie, d'anesthésie-réanimation, de pédiatrie ; Fédération française de pneumologie ; Collège français de médecine d'urgence ; Société française de radioprotection et celle de physique médicale ; Agence de sécurité nucléaire et Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire.

³ Recherche directe d'un thrombus dans les veines fémorales et iliaques jusqu'à la veine poplitée.

Pour les Conseils nationaux professionnels de gynécologie-obstétrique, d'anesthésie-réanimation et de radiologie française, l'angioscanner pulmonaire est actuellement réalisé en routine chez la femme enceinte suspecte d'EP.

Les recommandations et les positions des organismes professionnels ayant répondu à la consultation sont cohérentes entre elles et permettent d'affirmer que deux autres examens ne sont pas validés à ce jour dans la pratique quotidienne, à savoir :

- l'imagerie par résonnance magnétique pulmonaire avec gadolinium (restant du domaine de la recherche clinique) ;
- l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction (devant l'irradiation maternelle importante et le degré d'invasivité du geste).

En contexte de pénurie complète en Tc-99m, la stratégie diagnostique pourrait être la suivante : un angioscanner pulmonaire précédé ou non, selon le tableau clinique de la patiente, d'une échographie veineuse de compression (avec doppler). Si un doute diagnostique persiste, il est possible de réaliser à distance du bilan initial une nouvelle série d'échographies veineuses proximales.

En termes de sécurité, l'angioscanner pulmonaire entraîne une irradiation mammaire supérieure à celle de la scintigraphie de perfusion. Néanmoins, en contexte de pénurie complète en Tc-99m, la non réalisation d'un examen de confirmation comme l'angioscanner pulmonaire fait courir un risque avéré pour le couple mère-fœtus⁴ supérieur au risque théorique de cancer du sein radio-induit chez la mère. Cette position identifiée dans la littérature est conforme à la position des organismes professionnels ayant répondu à la consultation. En cas de recours *a minima* à une échographie veineuse de compression, celle-ci ne présente aucun risque particulier pour le couple mère-fœtus.

Avec l'angioscanner, l'irradiation fœtale (dose négligeable) reste équivalente à celle de la scintigraphie pulmonaire de perfusion. Les recommandations retenues et l'analyse des quatre études de sécurité spécifiquement publiées à ce jour n'ont fait état d'aucun cas imputable d'hypothyroïdie induite chez le nouveau-né après injection d'un produit de contraste iodé durant la grossesse. Les organismes professionnels ayant répondu à la consultation ont insisté sur la nécessité de délivrer aux patientes une information rassurante quant à l'ensemble des aspects de sécurité liés à l'angioscanner pulmonaire et ce devant l'intérêt d'obtenir avant tout un diagnostic rapide. Enfin, un certain nombre de précautions techniques sont nécessaires pendant la réalisation d'un angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte.

Au total :

Dans l'hypothèse d'une pénurie totale en Tc-99m et s'il existe une suspicion d'EP non massive chez une femme enceinte :

- l'angioscanner pulmonaire (avec un protocole adapté à la femme enceinte) constitue un examen alternatif à la scintigraphie de perfusion ;
- l'échographie veineuse de compression (avec doppler) des membres inférieurs (MI) proximaux est un élément d'appréciation dans le cadre de la démarche diagnostique d'embolie pulmonaire, en cas de signes cliniques.

⁴ Mort subite de la mère et du fœtus, poursuite inutile des anticoagulants, conséquences négatives et inutiles sur le cours de la grossesse et du post-partum.

Introduction

Devant l'existence d'épisodes de pénurie mondiale en technétium-99m (Tc-99m)⁵, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé à la Haute Autorité de santé (HAS) fin 2014⁶ de procéder à une révision de pertinence des indications scintigraphiques à caractère « prioritaire »⁷ utilisant cet isotope. Six indications « prioritaires »⁸ en situation de pénurie en Tc-99m ont été arrêtées depuis mai 2009 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS)⁹ en concertation avec les organismes professionnels impliqués. L'inscription de cette demande au programme de travail 2015 de la HAS a permis de débiter le travail en janvier 2015 avec un premier livrable publié en avril 2015¹⁰.

En effet, il a été décidé par le Collège de la HAS de rendre six rapports d'évaluation consécutifs cherchant à identifier pour chacune des indications « prioritaires », l'existence d'un (ou de plusieurs) examen(s) alternatif(s) à l'imagerie scintigraphique utilisant le Tc-99m en situation hypothétique de pénurie complète pour cet isotope.

Le présent livrable recherche l'existence ou non d'un (ou de plusieurs) examen(s) alternatif(s) à la scintigraphie pulmonaire de perfusion utilisant le Tc99m en cas de suspicion d'embolie pulmonaire (EP) non massive chez la femme enceinte.

Comme décrit dans la feuille de route, la réponse à la problématique passe d'une part, par une recherche de convergence éventuelle dans la littérature synthétique (après 2009) d'un ou plusieurs examens alternatifs non technétiés et d'autre part, par le point de vue des organismes professionnels impliqués :

- gynécologie-obstétrique ;
- anesthésie-réanimation ;
- médecine nucléaire ;
- radiologie ;
- pédiatrie ;
- pneumologie ;
- cardiologie ;
- médecine d'urgence ;
- physique médicale ;
- radioprotection.

Les points de vue de l'Agence de sécurité nucléaire (ASN) et de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) ont aussi été recueillis au cours de cette évaluation.

⁵ Radio-isotope nécessaire à la réalisation de nombreuses formes d'examens scintigraphiques.

⁶ Voir la feuille de route : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011763/fr/actualisation-de-la-liste-des-examens-scintigraphiques-au-99m-technetium-tc-prioritaires-en-situation-de-forte-tension-dapprovisionnement-pour-cet-isotope-feuille-de-route

⁷ C'est un examen non substituable par un examen alternatif et dont l'absence de réalisation serait susceptible d'entraîner un préjudice direct avec perte de chance pour les patients selon l'ex-AFSSaPS et l'Agence européenne du médicament (EMA).

⁸ La détection préopératoire de glandes hyperfonctionnelles en cas d'hyperparathyroïdie, la détection peropératoire d'un envahissement du ganglion sentinelle en cas de cancer, les examens scintigraphiques de l'enfant, la scintigraphie en cas de contre-indication à l'injection d'un produit de contraste iodé (PDCI) en cas d'angioscanner, la scintigraphie rénale en cas de néphrectomie totale ou partielle en urgence, la recherche d'embolie pulmonaire chez la femme enceinte.

⁹ Rebaptisée Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en 2012.

¹⁰ Ce rapport d'évaluation sur les parathyroïdes est consultable en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011763/fr/alternative-s-a-la-scintigraphie-preoperatoire-lors-du-bilan-de-localisation-des-glandes-parathyroides-hypersecretantes-dans-l-hypothese-d-une-penurie-complete-en-technetium-99m

1. Embolie pulmonaire de la femme enceinte

1.1 Épidémiologie

L'incidence de l'embolie pulmonaire (EP) chez la femme enceinte reste faible (environ 0,3 ‰ grossesses) malgré un risque thrombo-embolique de quatre à cinq fois supérieur à celui d'une femme non enceinte du même âge (1). L'EP peut être massive et responsable alors d'un décès dans presque 30 % des cas. Chez la femme enceinte, 1 cas sur (approximativement) 40 EP entraînerait un décès (2-4). La pathologie thrombo-embolique veineuse représente en France la troisième cause de mortalité maternelle après l'hémorragie et les étiologies cardiaques (soit 10 décès maternels par an, 10 à 11 % des décès, 1 décès pour 100 000 naissances vivantes) (5).

Néanmoins, le calcul de ce taux annuel de décès maternels fusionne en fait deux périodes distinctes chez la mère : la période d'ante-partum (grossesse) et la période du post-partum¹¹ représentant chacune environ 50 % des cas avérés d'EP comme des décès. Ces deux périodes prédisposent les mères à une élévation globale du risque d'événements thrombo-emboliques veineux selon certains mécanismes physiopathologiques connus (triade de Virchow¹²).

Ce taux de décès est stable depuis 20 ans malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de la pathologie thrombo-embolique veineuse. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide par un anticoagulant administré à dose curative permet de diminuer fortement le risque individuel de décès (3). Cependant, un tiers au moins des décès resterait évitable, soit par un défaut de thromboprophylaxie, soit par un retard au diagnostic (5).

1.2 Prise en charge diagnostique actuelle

1.2.1 Population générale

La stratégie diagnostique de l'EP repose sur trois étapes : l'évaluation de la probabilité clinique (par un score), le dosage des D-dimères chez les patients ayant une présomption clinique faible à modérée, la réalisation d'un angioscanner pulmonaire de confirmation si besoin. Selon le guide du bon usage des examens d'imagerie médicale réalisé en concertation entre les sociétés savantes françaises de radiologie et de médecine nucléaire, « *l'angioscanner [pulmonaire] est [...] l'examen de première intention [avec un grade A¹³ de recommandation] en cas de suspicion d'EP* » (6). De même, les cardiologues européens ont récemment confirmé cette place privilégiée en première ligne de l'angioscanner (7). La scintigraphie de ventilation/perfusion peut être préférée (si l'examen est rapidement disponible) en cas de contre-indication relative de l'angioscanner pulmonaire (allergie au produit de contraste iodé [PDCI], insuffisance rénale chronique, vulnérabilité potentielle à l'irradiation thoracique¹⁴) (7, 8). Le guide d'imagerie français confirme cette préférence avec un grade B¹⁵ de recommandation considérant que « *[la scintigraphie] est en particulier réalisable chez tout patient ayant une contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé (PDCI), chez la femme enceinte, en cas d'insuffisance rénale et de traitement par metformine* » (6). Egalement en France, l'angioscanner pulmonaire reste enfin indiqué après un examen scintigraphique ayant des « *résultats non caractéristiques (c'est-à-dire hors diagnostic certain d'EP ou [d'] examen normal)* » (6).

¹¹ Jusqu'à six semaines après l'accouchement.

¹² Stase veineuse, altération endothéliale, hypercoagulabilité.

¹³ Preuve scientifique établie selon la HAS.

¹⁴ Notamment, la femme jeune (non enceinte) comme la femme enceinte.

¹⁵ Présomption scientifique selon la HAS.

Enfin, selon les recommandations françaises, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) avec gadolinium et l'angiographie pulmonaire ne sont pas ou plus dans la population générale des examens de routine en cas de suspicion d'EP (6).

1.2.2 Femme enceinte

Chez la femme enceinte, l'EP demeure un diagnostic difficile pour le clinicien car les symptômes restent très souvent peu spécifiques (comme dans la population générale) mais peuvent, en plus, être liés à la grossesse (même normale). La stratégie diagnostique reste chez la femme enceinte moins bien standardisée¹⁶ qu'en population générale, faute d'évaluations cliniques suffisamment robustes dans cette population. Compte tenu de sa gravité potentielle dans cette population souvent jeune et en bonne santé, une présomption clinique d'EP même très faible, suscite en pratique la mise en œuvre d'une démarche diagnostique complète. Cette situation anxiogène pour le clinicien explique en partie la faible prévalence d'EP confirmée chez ces femmes (3 et 6 % des cas) par rapport à celle observée dans la population générale¹⁷ (≈ 20 % des cas) (10, 11). Dans ce climat, un traitement anti-thrombotique peut être initié en cas de suspicion clinique forte, même avant d'obtenir la visualisation directe du thrombus à l'imagerie. Un examen performant permet de ne pas méconnaître une EP potentiellement fatale (risque de faux négatifs), tout en permettant d'arrêter rapidement une exposition inutile à des complications liées à la prise d'un traitement anticoagulant superflu au long cours (7). En plus de conduire à traiter à tort une EP, un examen non concluant (ou faussement positif) expose la mère à des une prise en charge médicale non pertinente à court et moyen terme (programme d'accouchement impacté) et à long terme (thrombo-prophylaxie ultérieure et contraception spécifique) (7).

En 2016, il semble se dégager de recommandations de bonne pratique diverses, une préférence « historique » (sans unanimité) pour l'usage en première ligne de la scintigraphie pulmonaire chez la femme enceinte (7, 12). La scintigraphie pulmonaire est notamment la méthode de choix en cas de radiographie thoracique normale (7, 12). Le niveau local d'expertise et de disponibilité pour l'un ou l'autre des examens fait néanmoins partie des éléments à prendre en compte dans la décision finale du clinicien.

1.3 Embolie pulmonaire massive : non indication de la scintigraphie

En cas de suspicion d'EP massive, c'est-à-dire présentant des signe de choc ou hypotension (hémodynamique instable, signes d'insuffisance cardiaque droite), un patient devient fortement suspect de la maladie. La scintigraphie de perfusion ($\pm$ ventilation) n'est pas indiquée¹⁸ dans ce cas (3).

Dans ce cas, les seuls examens recommandés sont alors (6, 7, 13) :

- l'angioscanner pulmonaire (si l'appareil est rapidement disponible et la patiente transportable) ;
- l'échographie cardiaque pouvant être réalisée au lit (si la patiente est non transportable en urgence à la recherche d'un cœur pulmonaire aigu).

¹⁶ Elle s'appuie en priorité sur la simple expérience du clinicien. En effet, les différents scores cliniques à disposition du clinicien ont été peu évalués chez la femme enceinte et ne sont donc pas directement transposables. De même, une controverse existe pour savoir si l'utilisation des D-dimères reste valide et utile chez la femme enceinte.

¹⁷ Cette prévalence reste néanmoins supérieure à celle des femmes non enceinte du même âge (9).

¹⁸ Notamment du fait de la disponibilité aléatoire de cet examen en contexte d'urgence, de son temps de réalisation moins rapide que d'autres et de son incapacité à diagnostiquer d'autres étiologies engageant, eux aussi, le pronostic vital.

En résumé, les indications actuelles de la scintigraphie pulmonaire de perfusion au Tc99m ($\pm$ ventilation) chez la femme enceinte concernent exclusivement la suspicion d'EP non massive (ou hémodynamiquement stable). La situation des femmes enceintes atteintes d'EP massive est donc exclue du cadre de cette évaluation.

En pratique, la liste des examens envisageables en situation de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte (éventuellement en combinaison) est la suivante :

- l'échographie bilatérale de compression (avec un mode doppler) de l'ensemble du réseau veineux proximal des membres inférieurs (MI) ;
- la scintigraphie pulmonaire planaire de perfusion au Tc99m ($\pm$ ventilation) ou bien la tomoscintigraphie pulmonaire¹⁹ (hybridée ou non à des coupes de scanner X) ;
- l'angioscanner pulmonaire ;
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) au gadolinium ;
- l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction.

¹⁹ Les auteurs d'une méta-analyse récente suggèrent que la tomoscintigraphie pulmonaire au Tc99m pourrait devenir l'examen le mieux adapté à la femme enceinte et à toute femme jeune suspectes d'EP de par son caractère moins irradiant mais également plus performant que la scintigraphie planaire (14).

2. Problématique de l'évaluation

La problématique posée à la HAS et annoncée dans sa feuille de route²⁰ est de déterminer s'il existe une possibilité de substitution concernant la scintigraphie pulmonaire de perfusion au Tc-99m ($\pm$ ventilation) chez la femme enceinte en cas de suspicion clinique d'EP non massive par un (ou plusieurs) examen(s) alternatif(s) validé(s) et sûr(s) dans la situation hypothétique d'une pénurie complète de cet isotope ; ceci sans perte de chance clinique.

²⁰ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2011763/fr/alternative-s-a-la-scintigraphie-preoperatoire-lors-du-bilan-de-localisation-des-glandes-parathyroides-hypersecretantes-dans-l-hypothese-d-une-penurie-complete-en-technetium-99m

3. Méthode d'évaluation

Le champ d'évaluation du rapport concerne l'embolie pulmonaire (EP) non massive en raison de l'absence d'indication actuelle à réaliser une scintigraphie pulmonaire de perfusion en situation de choc ou d'hypotension, c'est-à-dire en cas de défaillance hémodynamique initiale (cf. partie 1.3).

La méthode d'évaluation validée par le Collège de la HAS se décline sur deux axes :

- le recensement des recommandations de bonne pratique et des rapports d'évaluation technologique depuis 2009 (c'est-à-dire depuis la parution de la liste des indications « prioritaires »), en vue d'analyser leur convergence concernant un éventuel examen de substitution à la scintigraphie pulmonaire de perfusion chez la femme enceinte ;
- le recueil du point de vue des organismes professionnels et des agences de santé concernés (parties prenantes).

Nota : pour ce travail, une recherche bibliographique complémentaire a également été réalisée concernant les effets indésirables potentiels sur la thyroïde du nouveau-né de l'injection iodée pendant la grossesse (cf. infra).

Plusieurs questions générales sont examinées :

- les documents examinés abordent-ils spécifiquement la question de l'éventualité d'une pénurie en Tc-99m et, le cas échéant, est-il prévu des examens de substitution ?
- en dehors de toute pénurie en Tc-99m, les documents examinés décrivent-ils des alternatives diagnostiques à la scintigraphie pulmonaire de perfusion chez la femme enceinte ?
- les documents examinés proposent-ils des éléments cliniques utiles au choix d'une stratégie de substitution à la scintigraphie de perfusion au Tc-99m ?

3.1 Recherche et sélection documentaire

3.1.1 Stratégie de recherche bibliographique

La recherche documentaire, limitée aux publications en langue anglaise et française, a été conduite de la manière suivante (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Stratégie de recherche bibliographique

Base de données	<i>Medline</i>
Sites internet et recherche manuelle	Sites internet d'agences de santé (ou de d'autres institutions) Sites internet d'organismes professionnels français et étrangers (sociétés savantes) Examen des références bibliographiques au dos des publications consultées Documents proposés par certains organismes professionnels.
Période de recherche bibliographique	Initiale : janvier 2009 à septembre 2015 Veille : 29 janvier 2016
Type de documents	Recherche initiale : • recommandations de bonne pratique ; • rapports d'évaluation technologique. Recherche complémentaire : <i>PDCI et hypothyroïdie néonatale</i> : • études observationnelles de sécurité concernant l'effet sur la thyroïde des nouveau-nés d'une injection de PDCI durant la grossesse ; • consultation du site internet du Centre de référence des agents tératogènes (CRAT) ; • consultation d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un PDCI.

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1. Les mots-clés suivants ont été utilisés : **embolie pulmonaire, technétium**. Pour la recherche complémentaire, les mots-clés ont été : **glande thyroïde, période prénatale, produit de contraste iodé**.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 38 documents (cf. Figure 1).

La recherche initiale s'est faite en septembre 2015. Un document supplémentaire a été identifié lors de la veille bibliographique arrêtée au 29 janvier 2016 (non retenu dans la sélection finale).

3.1.2 Critères de sélection des documents synthétiques

Les documents identifiés par cette recherche documentaire ont ensuite été sélectionnés sur les critères suivants) (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Critères de sélection des documents identifiés

Critères d'inclusion	Recommandations et rapports d'évaluation technologique traitant explicitement et spécifiquement des éventuelles alternatives diagnostiques à la scintigraphie pulmonaire perfusion au Tc-99m ($\pm$ ventilation) en cas de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte.
Critères d'exclusion	Critères spécifiques : • recherche bibliographique non systématique ou non exhaustive ou non décrite ; • pas de lien explicite entre la formulation des recommandations d'une part, et d'autre part le corpus de preuve et le consensus des experts (méthode non explicitement formalisée) ; • document de recommandations se focalisant sur les modalités de réalisation technique d'un examen particulier sans discuter des autres options de prise en charge diagnostique à disposition. Critères généraux : • revue générale, méta-analyse, étude originale de performance, recommandation hors champ d'évaluation ou reprenant un précédent travail (document primaire), document ayant fait l'objet d'une réactualisation, doublon.

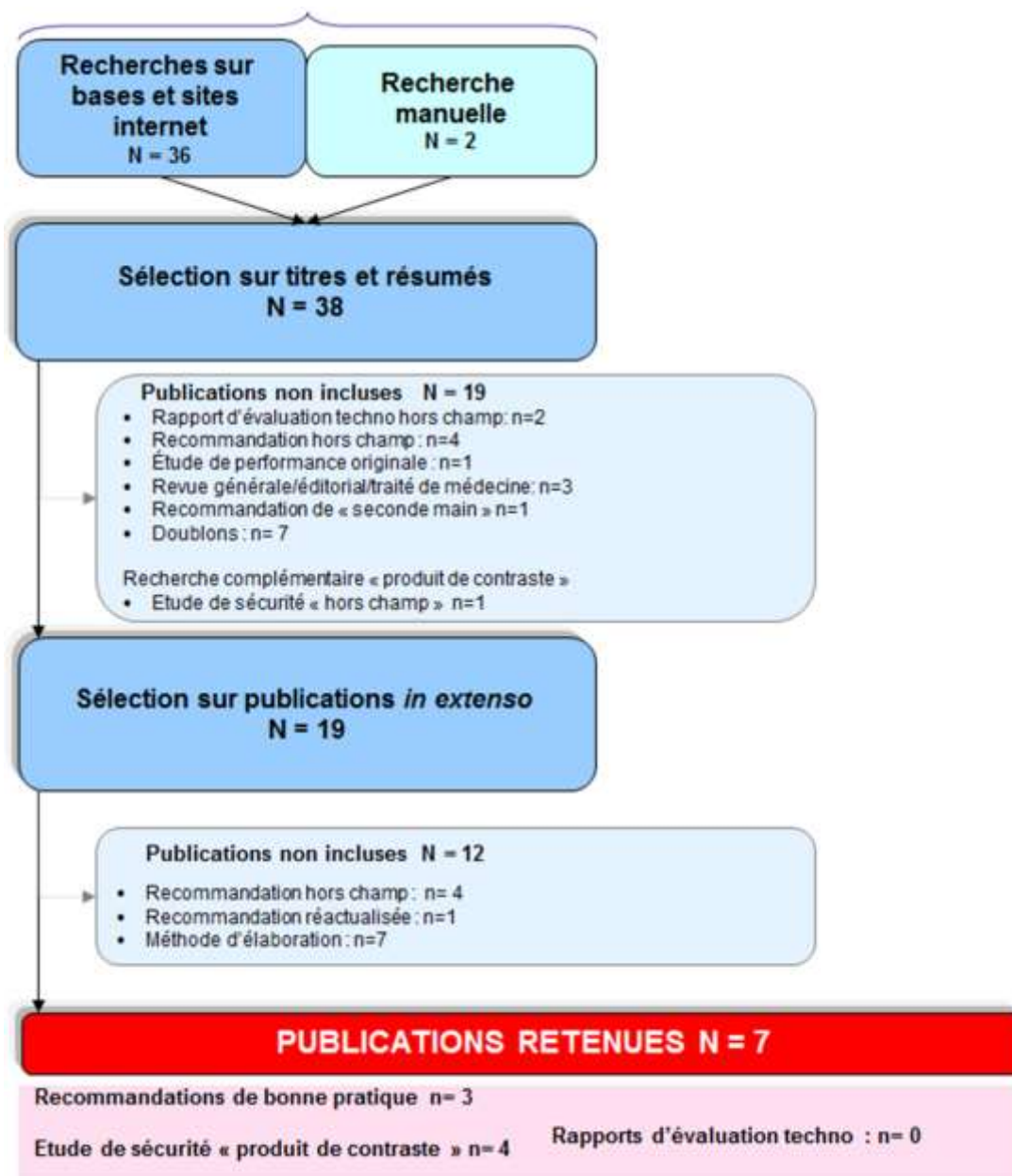
Cette sélection a été réalisée en deux étapes successives :

- sur titre et résumé ;
- sur la publication *in extenso*.

3.1.3 Sélection bibliographique

Au total, trois recommandations de bonne pratique et quatre études de sécurité sur l'effet des PDCI sur la thyroïde du nouveau-né ont été retenues (cf. Tableau 3).

Figure 1. Processus de sélection bibliographique



3.2 Qualité des documents retenus

La qualité méthodologique des trois recommandations retenues a été analysée et rapportée de manière exhaustive selon les 23 critères présents dans la grille internationale *AGREE II* publiée en 2010 par le consortium *Agree*²¹. Une lecture critique en aveugle de chacun des trois documents retenus par un second évaluateur de la HAS a été faite. En cas de résultat discordant²² pour un des items, un consensus de cotation entre les deux évaluateurs (après discussion) a été recherché. En l'absence de discordance importante (si un à deux points de différence), la cotation moyenne entre les deux notes a été retenue.

²¹ http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf

²² Différence de cotation ≥ 3 points (sur une cotation allant de 1 à 7 points par item).

3.3 Recueil du point de vue des parties prenantes

3.3.1 Organismes professionnels et agences consultés

Les dix organismes professionnels et les deux agences de santé consultés sont impliqués, soit dans la prescription ou la réalisation d'un bilan de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte, soit du fait de ses risques potentiels (sécurité).

Les organismes et agences de santé impliqués sont les suivants :

- Collège national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP-AR) ;
- CNP de gynécologie-obstétrique (CNP-GO) ;
- CNP de médecine nucléaire (CNP-MN) ;
- CNP de radiologie française (CNP-RF) ;
- CNP de cardiologie (CNP-C) ;
- CNP de pédiatrie (CNP-P) ;
- Fédération française de pneumologie (FFP) ;
- Collège français de médecine d'urgence (CFMU) ;
- Société française de radioprotection (SFRP) ;
- Société française de physique médicale (SFPM) ;
- Agence de sécurité nucléaire (ASN) ;
- Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN).

3.3.2 Modalités de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013²³, dans le cas présent comme organismes concernés en pratique par la réalisation et/ou la prescription et/ou les conséquences éventuelles d'un bilan de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte. Chaque organisme professionnel devait à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.

En pratique, les présidents de chaque entité consultée (agences, CNP, société savante) ont été directement sollicités pour qu'ils émettent après relecture du rapport d'évaluation provisoire, un point de vue professionnel argumenté *via* un questionnaire ouvert et standardisé rédigé par la HAS et envoyé par mail.

Les réponses au questionnaire sont présentées *in extenso* en Annexe 6. Ces différents points de vue ont été synthétisés par la HAS dans la partie 4.3 du rapport.

²³ Décret n°2013-413 du 21 mai 2013. Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences ». <http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

4. Résultats de la littérature et des consultations

Les données détaillées extraites de l'ensemble des trois recommandations de bonne pratique retenues sont colligées dans le Tableau 3 ci-dessous. Les grilles d'évaluation du niveau de preuve ayant été utilisées pour chacune de ces recommandations sont rapportées en Annexe 4.

Aucun rapport d'évaluation technologique traitant de la prise en charge diagnostique d'une femme enceinte en cas de suspicion clinique d'EP non massive n'a été identifié. La liste des recommandations non retenues (après lecture *in extenso*) ainsi que leurs motifs de non inclusion sont décrits dans l'Annexe 2.

4.1 Description de la littérature

Après recherche documentaire, trois recommandations de bonne pratique répondant aux critères de sélection ont été identifiées (12, 13, 15). La description détaillée de leur analyse de qualité respective *via* la grille internationale *AGREE II* est rapportée en Annexe 5.

Ces trois recommandations se sont appuyées entièrement sur la séquence d'élaboration suivante :

- recherche bibliographique systématique, exhaustive et transparente (recueil méthodique des données) ;
- analyse des données par une grille d'évaluation validée servant à établir le niveau de preuve scientifique du corpus des études ; celles-ci répondant à une question clinique pertinente, posée *a priori* et bien repérable pour le lecteur (analyse méthodique des données) ;
- établissement d'une conclusion scientifique clairement formulée, accompagnée d'un grade de recommandation en cohérence avec un corpus de preuves bien identifié (synthèse méthodique des données).

Les trois recommandations ont toutes été élaborées (ou endossées secondairement) par trois sociétés savantes de gynécologie-obstétrique (américaine, canadienne et britannique). L'une d'entre-elles a été élaborée conjointement entre les sociétés américaines de chirurgie et de radiologie thoracique avec l'aide complémentaire d'un expert en méthodologie²⁴, de médecins nucléaires, de médecins généralistes, de pneumologues et de gynécologues-obstétriciens (12). Des éthiciens médicaux compétents dans les problématiques de la santé mère-fœtus ont également été consultés pendant ce travail.

Ce document de l'*American Thoracic Society* rapporte enfin que le niveau de preuve des études diagnostiques à disposition pour établir les recommandations dans l'indication d'EP chez la femme enceinte est globalement faible (12).

4.2 Résultats de la littérature

4.2.1 Contenu des recommandations

Le contenu des trois recommandations est présenté de façon synoptique dans le Tableau 3.

4.2.2 Analyse des recommandations

Cette analyse est présentée ci-dessous sous la forme de sept questions, toutes relatives au diagnostic d'EP non massive chez la femme enceinte et portant sur :

- la cohérence entre leurs conclusions ;
- l'examen de l'hypothèse d'une pénurie complète en Tc-99m ;

²⁴ Cet expert a fait partie du groupe de travail à l'origine de la méthode GRADE. Lien internet : <http://www.gradeworkinggroup.org/>

- les examens alternatifs (non technétiés) à la scintigraphie de perfusion actuellement recommandés ;
- les examens alternatifs (non technétiés) à la scintigraphie de perfusion actuellement non recommandés ;
- la place des examens alternatifs non technétiés et recommandés dans la stratégie actuelle ;
- les risques maternels et fœtaux des examens alternatifs non technétiés recommandés ;
- les précautions principales pour la mise en œuvre des examens alternatifs non technétiés recommandés.

Ces questions (encadrés) et leurs réponses sont formulées ci-après :

Les recommandations retenues sont-elles cohérentes entre elles concernant les possibles examens alternatifs à la scintigraphie au Tc-99m à réaliser en cas de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte ?

L'analyse des positions des trois recommandations retenues sont cohérentes entre elles concernant l'existence d'examen non technétiés et réalisables chez la femme enceinte suspecte d'EP non massive à savoir : l'échographie veineuse de compression (avec doppler) de la partie proximale des membres inférieurs (MI), l'angioscanner pulmonaire, l'IRM pulmonaire avec injection de gadolinium, l'angiographie des artères pulmonaires.

Les recommandations retenues précisent-elles la (ou les) modalité(s) diagnostique(s) sous l'angle d'une pénurie totale en Tc-99m ?

Aucune recommandation n'aborde explicitement la question de la stratégie diagnostique sous l'angle d'une pénurie totale en Tc-99m. Il n'est donc pas directement possible de répondre à cette question sur la base des recommandations sélectionnées.

Tableau 3. Tableau descriptif des différentes positions professionnelles présentes dans les recommandations de qualité méthodologique suffisante

Titre	Auteurs, pays, année	Méthode d'élaboration	Conclusions du document
<i>Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (13)</i>	<i>Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK), 2015</i>	Période de recherche : 2006 à 2013. Gradation des preuves scientifiques selon la méthode du SIGN (cf. Annexe 4)	En cas de signe(s) clinique(s) de phlébite des membres inférieurs : une échographie de compression devrait être réalisée. Une échographie positive stoppe les investigations diagnostiques (niveau de preuve 2+ ; recommandation C). En cas d'absence de signe clinique de phlébite des membres inférieurs : un scanner pulmonaire avec injection [ou une scintigraphie] <i>devrait être réalisé</i> selon la disponibilité locale et l'existence ou non d'un protocole adapté à la grossesse (recommandation C). Chez ces femmes, une radiographie thoracique anormale devrait faire réaliser plutôt un scanner pulmonaire avec injection (recommandation D). En cas de scintigraphie pulmonaire qui reste normale malgré une suspicion clinique forte d'EP, un scanner pulmonaire devrait être réalisé comme examen alternatif dans le but d'exclure définitivement le diagnostic (recommandation C). Les femmes devraient être informées que le scanner pulmonaire [en comparaison de la scintigraphie] pourrait diminuer légèrement le risque de cancer chez l'enfant à naître mais est associé à un plus grand risque de cancer du sein chez la mère (même si le risque absolu est faible) (recommandation D). Si possible, les femmes <i>devraient être impliquées</i> dans la décision de réaliser un scanner ou une scintigraphie (avis d'experts). IRM pulmonaire, angiographie pulmonaire de soustraction, tomoscintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion : aucune recommandation n'est faite car ils sont toujours du domaine de la recherche clinique. Sécurité : la dose d'irradiation sur les seins avec l'angioscanner est estimée à 20 à 100 fois celle de la scintigraphie. Il existe un risque théorique d'hypothyroïdie néonatale chez les nouveau-nés exposés <i>in utero</i> bien que celui-ci n'a pas été observé dans une étude portant sur plus de 300 bébés.

Titre	Auteurs, pays, année	Méthode d'élaboration	Conclusions du document
Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse (15)	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (Canada), 2014	Période de recherche : jusqu'à juillet 2013. Grille d'évaluation de l'Agence d'évaluation canadienne (<i>the Canadian Task Force on Preventive Health Care</i>) (Cf. Annexe 4)	Un examen initial par une échographie bilatérale de compression des MI [du système veineux proximal dans son ensemble jusqu'à la veine poplitée + étude doppler des veines iliaques] devrait raisonnablement faire débiter la prise en charge diagnostique (aucune gradation). Pour le diagnostic d'EP chez une femme enceinte, l'angioscanner pulmonaire peut être utilisé comme la scintigraphie (recommandation grade A). Si l'angioscanner doit être utilisé, il est important d'informer la patiente sur l'irradiation mammaire et s'assurer de l'expertise locale concernant la procédure d'imagerie adaptée à entreprendre (aucune gradation). Lorsque l'angioscanner n'est pas informatif, une série d'échographies doppler de compression des MI peut être recommandée (dans un délai inférieur à sept jours) (aucune gradation).
<i>An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy</i> (12)	<i>American Thoracic Society (ATS) et Society of Thoracic Radiology (USA)</i> , 2011	Bibliographie : 1990-juillet 2010. Méthode de gradation GRADE (cf. Annexe 4). Recours à un méthodologiste et un éthicien médical spécialisé dans la santé mère-fœtus.	Devant le faible niveau de preuve des données ne permettant pas de dégager une supériorité évidente d'un examen sur l'autre [angioscanner vs scintigraphie], les préférences de la patiente, éclairées sur le bénéfice/risque de chaque examen, devraient être respectées (sur le choix final et la séquence des examens). Échographie-doppler bilatérale des membres inférieurs : est <i>suggérée</i> en cas de signes de phlébite (évite les imageries irradiantes). Un examen positif suffira à arrêter les investigations sous anticoagulant (recommandation faible, très faible niveau de preuve). Angioscanner pulmonaire (protocole <i>low dose</i> , adapté aux caractéristiques de la femme enceinte) : est <i>suggéré</i> en cas d'anomalie pulmonaire à la radiographie pulmonaire systématique de triage. Celui-ci limite le risque d'un résultat non concluant, la perte de temps et permet de faire un diagnostic différentiel en l'absence d'EP (recommandation faible, très faible niveau de preuve). L'angioscanner est <i>recommandé</i> si une décision de poursuivre les examens est décidée en cas de scintigraphie pulmonaire non concluante (recommandation forte, très faible niveau de preuve). IRM pulmonaire : aucune recommandation n'est faite car il n'existe aucune donnée clinique chez la femme enceinte et qu'il existe une contre-indication relative au gadolinium par incertitude sur ses effets à long terme sur le fœtus. Angiographie pulmonaire digitale par soustraction : <i>elle est non recommandée</i> dans le cas où une scintigraphie serait non concluante. La réalisation d'un angioscanner est alors recommandée. Il n'existe aucune donnée clinique chez la femme enceinte, la dose d'irradiation maternelle est élevée, le risque de complications procédurales est important, les performances ne sont pas supérieures à celles de l'angioscanner.

Quels sont le (ou les) examen(s) ne requérant pas de Tc-99m actuellement recommandé(s) en pratique courante dans la prise en charge diagnostique d'une suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte ?

Hors contexte de pénurie en Tc-99m, il existe actuellement deux examens validés et réalisables dans la prise en charge diagnostique courante d'une suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte :

- l'angioscanner pulmonaire tenant compte des spécificités techniques à adapter à la femme enceinte, et au mieux, dans le cadre d'un protocole limitant au maximum la dose d'irradiation ;
- l'échographie doppler bilatérale des MI de compression (et avec doppler des veines iliaques) de l'ensemble du réseau veineux proximal jusqu'à la veine poplitée.

Quels sont les examens alternatifs à la scintigraphie pulmonaire de perfusion ($\pm$ ventilation) qui ne sont actuellement pas recommandés dans la pratique courante chez la femme enceinte ?

Concernant les examens non technétisés mais non recommandés en pratique courante :

- une recommandation n'abordait pas la nature des examens non validés (16) ;
- une recommandation a abordé le cas de l'IRM pulmonaire au gadolinium et de l'angiographie pulmonaire digitale de soustraction (12). L'IRM ne faisait l'objet d'aucune recommandation par manque de données cliniques de performance et de sécurité chez la femme enceinte. L'angiographie était contre-indiquée du fait de l'existence de complications per-procédurales et de l'irradiation importante ;
- une recommandation concluait tant pour l'IRM pulmonaire que l'angiographie de soustraction, qu'ils devaient rester, à ce jour, exclusivement pratiquée dans le cadre de la recherche clinique (13).

Quelle est la place actuelle de (ou des) examen(s) recommandé(s) ne requérant pas de Tc-99m en cas de suspicion d'EP non massive chez la femme enceinte ?

Les places actuelles de l'échographie veineuse de compression (avec doppler) des MI ou de l'angioscanner pulmonaire sont les suivantes (17) :

- l'échographie doppler de compression des MI est soit toujours à réaliser en premier lieu chez les femmes enceintes suspectes d'EP non massive (12, 15), soit seulement chez celles ayant une symptomatologie associée de phlébite d'un MI (13). Une échographie veineuse proximale de compression (avec doppler) positive en contexte de suspicion clinique d'EP doit faire arrêter les investigations diagnostiques à ce stade ;
- après une échographie de compression (+ doppler) des MI négative (12, 15) ou d'emblée en cas d'absence de signes associés de phlébite d'un MI (13), l'angioscanner pulmonaire est un examen validé et recommandé²⁵ chez la femme enceinte car il présente des performances diagnostiques similaires à celles de la scintigraphie (12, 13). Cette équivalence de performance diagnostique entre ces deux examens repose néanmoins sur un faible corpus de preuves

²⁵ Un angioscanner devrait également être recommandé en cas de scintigraphie de perfusion ($\pm$ ventilation) non concluante (12, 13, 15).

scientifiques chez la femme enceinte par manque d'études comparatives de bonne qualité (12) ;

- en l'absence d'EP retrouvée, l'angioscanner pulmonaire possède également la capacité d'établir un diagnostic différentiel dans environ 10 % des cas (pneumopathie infectieuse, œdème aigu du poumon, pathologie aortique...) (12, 13) ;
- dans le cas d'un résultat non concluant de l'angioscanner²⁶, une (ou plusieurs) nouvelle(s) échographie(s) de compression des MI est (sont) possible(s) (c'est-à-dire une série répétitive d'échographies) dans un délai maximal de sept jours à compter du bilan initial (non gradée) (15).

Quels sont les risques maternels et fœtaux spécifiques liés à la réalisation des examens recommandés actuellement mais ne requérant pas de Tc-99m ?

Risques liés à l'irradiation chez la mère et l'enfant

- L'échographie veineuse de compression (avec doppler) des MI est un examen non irradiant.
- Les trois recommandations étudiées considèrent que l'angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte n'expose pas à une dose d'irradiation fœtale supérieure à celle de la scintigraphie de perfusion ($\pm$ ventilation).
L'irradiation fœtale due à un angioscanner thoracique varie selon les protocoles²⁷ mais serait d'environ 0,1 mGy pour le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (13), et en tout cas toujours inférieure à 0,7 mGy pour l'*American Thoracic Society* (12). L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* dans ses très récentes recommandations souligne que « le risque d'anomalie fœtale, de retard de croissance ou de fausse couche n'a jamais été rapporté [dans la littérature] pour un rayonnement de moins de 50 mGy, un niveau d'irradiation inférieur à celui des expositions diagnostiques » (18). De même, « pour les procédures qui utilisent de faibles doses », l'*International Commission on Radiological Protection* recommande que « la seule information pouvant s'avérer nécessaire est l'assurance verbale que le risque est jugé extrêmement faible. Lorsque les doses fœtales sont supérieures à 1mGy [ce qui n'est pas le cas de l'angioscanner pulmonaire], des explications plus détaillées sont généralement données » (19). Ainsi, une dose d'irradiation inférieure à 1mGy sur le fœtus ne semble pas présenter de risques connus ; une information de la mère n'étant pas nécessaire dans ce cas.
- L'ensemble des recommandations considère que les différents protocoles d'angioscanner pulmonaire publiés chez la femme enceinte exposent la patiente à une irradiation mammaire supérieure à celle de la scintigraphie de perfusion ($\pm$ ventilation).
La dose délivrée à chaque sein dépendrait du protocole réalisé (< 20mGy pour le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (13) et entre 20mGy et 35mGy pour la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (15)). En se basant exclusivement sur des modèles prédictifs²⁸ linéaires de cancérisation, l'estimation du risque absolu de cancer du sein radio-induit après un angioscanner pulmonaire reste faible pour les trois recommandations. Aucun seuil de risque n'a pu être établi en l'absence de preuves directes de dangerosité dans le domaine des « faibles doses » (12). Ce risque théorique augmenterait cependant avec le volume des seins, le nombre de scanners réalisés et la dose d'irradiation délivrée (selon le protocole utilisé) en particulier chez les femmes les plus jeunes (12, 13). En cas de suspicion d'EP chez la femme enceinte, le risque théorique de cancer radio-induit est largement inférieur au risque de mort subite de la mère et du fœtus (12).

²⁶ La situation de contre-indication à la réalisation d'un angioscanner n'est pas envisagée dans les trois recommandations retenues.

²⁷ Entre 0,03 et 0,66 mGy selon le protocole réalisé (12).

²⁸ Du fait de l'absence de données cliniques observées concernant l'effet cancérigène réel à long terme sur les seins.

Risques liés à l'injection d'un produit de contraste iodé (PDCI) durant la grossesse

L'injection d'un PDCI à la femme enceinte est nécessaire pour réaliser un angioscanner pulmonaire. Le PDCI traverse la barrière placentaire. À distance de l'injection, il existe un risque théorique d'hypothyroïdie induite néonatale²⁹ par excès transitoire d'iode libre dans la circulation sanguine fœtale.

Ce risque a été traité dans les trois recommandations et leurs conclusions sont que les éléments de preuves cliniques directes permettant de confirmer ce risque théorique n'existent pas à ce jour dans la littérature.

Une recherche bibliographique complémentaire a néanmoins été réalisée concernant les données de sécurité des PDCI sur la thyroïde du nouveau-né :

- la consultation du site internet du Centre de référence des agents tératogènes (CRAT)³⁰ : aucune information n'est décrite concernant la tératogénicité *in utero* des PDCI ;
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un PDCI : l'exemple de l'*Ioméron*®³¹ :
 - concernant les études précliniques sur l'animal, les données sont rassurantes. Il est précisé que « *les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu* »,
 - concernant les études toxicologiques, les données sont rassurantes. Il est précisé que « *les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal* »,
 - concernant le risque d'hypothyroïdie néonatale, il est précisé qu'« *il existe [...] un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. [...] Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un PDCI dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée* » ;
- la recherche systématique des études de sécurité existantes jusqu'à nos jours, concernant l'impact observé des PDCI (après angioscanner) sur la thyroïde du nouveau-né :
 - quatre études observationnelles rétrospectives réalisées dans le cadre du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale (n=503 nouveau-nés au total) ont été retrouvées dans la base *Medline* (20-23),
 - les principales limites de ces études sont :
 - l'absence de dosage de la *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH) fœtale durant la période *in utero* (non réalisable en pratique),
 - le dosage inconstant de la TSH fœtale en post-partum (examen de dépistage de référence car le plus sensible), remplacé par le dosage de l'hormone thyroxine T4 sanguine chez 75 % des 322 patientes de Bourjeily *et al.* (21),
 - l'ensemble des patientes de Kochi *et al.* (n=64) a été inclus non consécutivement (23),
 - un taux d'exclusion quelquefois important de patientes éligibles (65 % pour Atwell *et al.*, 33 % pour Kochi *et al.*),
 - l'absence de suivi clinique à long terme des nouveau-nés ;
 - résultats :
 - trois cas d'anomalie biologique du bilan thyroïdien ont été rapportés (0,6 %) dont :
 - deux ont été spontanément résolutifs après quelques jours de surveillance, sans nécessité de supplémentation,
 - le dernier concernait un grand prématuré en sepsis sévère avec défaillance respiratoire. Les auteurs n'ont pu conclure à la cause de son déficit en thyroxine T4 en raison des nombreux facteurs confondants associés ;
 - en cas d'injection d'iode lors de la période fœtale, les auteurs de ces études recommandent aux cliniciens de vérifier correctement qu'un dosage de la TSH sanguine (test de Guthrie) est bien ré-

²⁹ Source de retards mentaux évitables.

³⁰ Lien : http://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=22 (site consulté le 21 décembre 2015).

³¹ Un exemple de PDCI en cours de commercialisation.

alisé au cours de la première semaine de vie du nouveau-né selon les recommandations du *Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology*. (2005) (24).

Au total, aucun cas d'anomalie biologique persistante du bilan thyroïdien chez le nouveau-né n'a pu être imputé dans la littérature directement à l'injection d'iode.

Quelles sont les précautions élémentaires à prendre en compte pour accompagner au mieux la réalisation d'un examen alternatif à la scintigraphie pulmonaire chez la femme enceinte dans l'hypothèse théorique d'une absence de Tc-99m ?

- Aucune précaution particulière n'est à envisager concernant la réalisation d'une échographie doppler bilatérale de compression des MI.
- La décision de réaliser un angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte en cas de suspicion clinique d'EP doit être « *médicalement justifiée* » par le bénéfice clinique attendu pour la mère et le fœtus (mort subite notamment), comme avant tout examen irradiant (12).
- Le niveau d'information requis concernant les femmes enceintes avant tout angioscanner pulmonaire en cas de pénurie en Tc99m n'est pas spécifiquement traité dans les recommandations retenues³².
- Un protocole d'imagerie adapté aux spécificités physiologiques de la femme enceinte est nécessaire afin d'améliorer le rendement diagnostique de l'angioscanner³³.
- Des mesures techniques de réduction de la dose d'irradiation délivrée au sein et au fœtus³⁴ sont nécessaires selon le principe ALARA « *as low as reasonably achievable* ».

4.3 Positions des professionnels

Douze organismes professionnels et sanitaires ont été sollicités (pour plus de détail, cf. partie 3.3) à l'aide d'un questionnaire standard au sujet du présent rapport et de l'analyse de la littérature.

Le Conseil national professionnel (CNP) de pédiatrie n'a pas souhaité s'exprimer directement sur le contenu du rapport provisoire, pensant être suffisamment bien représenté sur ce sujet précis par la voix des radiologues spécialisés.

Le CNP de médecine nucléaire a adressé une réaction écrite reproduite *in extenso* en Annexe 6 sans formuler de réponse aux questions énoncées dans la demande adressée par la HAS.

Pour deux organismes professionnels, la Société française de physique médicale (SFPM) et celle de radioprotection (SFRP), le rapport provisoire était clair et n'amenait « pas de remarque particulière ».

L'ensemble des réponses et commentaires formulés par les organismes interrogés ont été reproduits *in extenso* en Annexe 6.

³² Dans les recommandations, l'information requise pour les patientes est traitée dans le but de choisir entre un angioscanner et une scintigraphie en concertation avec son médecin. Cette décision est rendue possible par des performances équivalentes entre les deux examens (12, 13, 15).

³³ Une optimisation du protocole d'injection d'angioscanner est nécessaire durant la grossesse pour limiter le nombre de scanners non concluants (par l'augmentation du débit cardiaque et du volume plasmatique chez ces femmes). 1- volume suffisant de PDCI (adaptation des paramètres du bolus, produit de contraste à haute teneur en iode, débit rapide d'injection) 2- proscrire l'inspiration profonde (minimisation de l'effet de Vasalva par une apnée simple) (12).

³⁴ Protection en bismuth sur les seins et/ou en plomb pour l'abdomen, adaptation du kilovoltage à la corpulence de la patiente, limitation du champ d'irradiation thoracique (12). Un algorithme de reconstruction performant peut être intéressant pour limiter l'irradiation.

Plusieurs questions ont été posées aux parties prenantes :

- y a-t-il une alternative à la scintigraphie pulmonaire de perfusion chez la femme enceinte en situation de pénurie complète en Tc-99m ?
- y a-t-il des considérations médicales que le rapport aurait omises ?
- la recherche bibliographique et la méthode de synthèse retenue pour ce rapport vous paraissent-elles complètes et appropriées ?
- le rapport d'évaluation vous paraît-il clair et lisible ?

Les remarques de forme des parties prenantes ont été prises en compte dans la rédaction du rapport final. Elles sont détaillées en Annexe 6. Concernant la recherche bibliographique, certains organismes professionnels ont questionné la pertinence d'avoir exclu de la sélection finale du présent rapport les recommandations de l'*European Society of Cardiology* de 2014 (7). La raison de la non inclusion de ce document est présentée en Annexe 2 et son impact sur les conclusions du rapport est rapporté en Annexe 3. Ces conclusions sont en cohérence avec celles des trois autres documents sélectionnés et ne les modifient pas.

La principale considération médicale soulevée par les parties prenantes a été que les cliniciens devraient rester rassurants quant aux risques théoriques liés notamment à l'irradiation mammaire, vis-à-vis des patientes chez lesquelles un angioscanner est réalisé.

De plus, certaines parties prenantes comme le CNP d'anesthésie-réanimation (CNP-AR) ont souhaité faire remarquer que « *même si en théorie la scintigraphie est probablement préférable pour infirmer le diagnostic d'EP non massive, beaucoup d'équipes [anesthésiques] préfèrent de fait l'angioscanner dans leur pratique quotidienne chez la femme enceinte* ». Les raisons en sont pour le CNP-AR « *la meilleure disponibilité [de l'angioscanner] dans les hôpitaux français, [avec une] radiation fœtale plus faible, [un] diagnostic différentiel meilleur (dissection aortique, pneumopathie), [une] efficacité supérieure en cas de radiographie anormale* ».

Enfin, plusieurs parties prenantes comme le CNP de cardiologie (CNP-C) ont souhaité souligner que le rapport devait « *se prononcer [plus explicitement] contre le recours à l'IRM ou à l'angioscanner pulmonaire digitale par soustraction* » chez la femme enceinte.

La réponse à la question centrale de cette évaluation est synthétisée ci-dessous :

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

Synthèse

L'ensemble des six organismes professionnels ayant répondu à cette question considère que l'angioscanner pulmonaire est une alternative diagnostique à la scintigraphie de perfusion en cas de pénurie complète en Tc99m chez une femme enceinte suspecte d'EP non massive. Il n'existe pour eux aucune perte de chance diagnostique associée à la réalisation d'un angioscanner. Les conséquences d'une irradiation mammaire, plus importante avec l'angioscanner pulmonaire, restent un sujet controversé ; le risque évoqué serait néanmoins faible à très faible.

Le CNP de gynécologie-obstétrique (CNP-GO) souligne que « *toutes les études et la pratique actuelle* » montrent que l'angioscanner pulmonaire est une alternative à la scintigraphie pulmonaire chez la femme enceinte.

La CNP de radiologie française (CNP-RF) souligne en préambule que l'angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte représente déjà « *[une] pratique systématique compte tenu de la faible disponibilité en urgence de la scintigraphie* » et du fait « *d'une irradiation fœtale négligeable* » et d'une absence de « *complication néonatale* » avec l'injection d'un produit de contraste iodé.

Le CNP de cardiologie (CNP-C) souligne les « *excellentes performances* » diagnostiques de l'angioscanner pulmonaire. La Fédération française de pneumologie (FFP) précise néanmoins que deux études actuellement en cours concernant l'utilisation de l'angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte pourraient moduler la stratégie diagnostique proposée dans les recommandations actuelles. Pour le Collège français de médecine d'urgence (CFMU), la réelle « *perte de chance* » [en cas de pénurie en Tc99m] serait pour une patiente de présenter « *une contre-indication à la réalisation de l'angioscanner* » et ne pouvoir donc en bénéficier.

Pour le CNP d'anesthésie-réanimation (CNP-AR), le risque potentiel au niveau mammaire lié à la pratique d'un angioscanner [en cas de suspicion d'EP] chez la femme enceinte pourrait être relativement proche du risque potentiel chez la « *femme non enceinte du même âge* » [pour lequel, en France et ailleurs, l'angioscanner pulmonaire est actuellement indiqué en première ligne].

5. Conclusion

La finalité de ce rapport était de déterminer si, en situation hypothétique de pénurie complète en Tc-99m, un (ou plusieurs) examen(s) serai(en)t susceptible(s) de se substituer sans perte de chance à la scintigraphie pulmonaire de perfusion au Tc-99m ($\pm$ ventilation) chez les femmes enceintes suspectes d'EP sans signe de gravité clinique.

Il ne s'agit donc pas de remettre en question la stratégie actuelle de référence. La scintigraphie pulmonaire de perfusion au Tc-99m est considérée actuellement comme l'examen de référence « historique » pour confirmer ou non une EP non massive en cas de suspicion clinique chez la femme enceinte, en raison d'une part de la faible irradiation qu'elle génère, et d'autre part de ses bonnes performances diagnostiques.

L'analyse des trois recommandations de bonne pratique retenues pour leur qualité méthodologique d'élaboration ne permet pas de conclure directement quant à la question d'évaluation posée, l'hypothèse d'une pénurie de Tc-99m n'étant pas envisagée explicitement dans ces dernières.

Il a toutefois été possible de manière convergente entre les recommandations d'isoler deux examens non technétisés et validés dans la prise en charge actuelles de ces femmes à savoir :

- l'angioscanner pulmonaire (avec un protocole adapté à la femme enceinte), véritable examen alternatif à la scintigraphie de perfusion, capable de réaliser un diagnostic de confirmation ;
- l'échographie de compression (avec mode doppler) de l'ensemble du réseau veineux proximal³⁵ des membres inférieurs, examen envisageable (car non irradiant) chez la femme enceinte présentant des signes associés de phlébite. En cas de suspicion clinique d'EP, une échographie proximale positive est fortement présomptive de la maladie pulmonaire et conduit à une prise en charge thérapeutique identique (sans recourir à l'angioscanner).

Les recommandations ont été également convergentes pour deux autres examens non technétisés qui ne sont pas validés à ce jour dans la pratique quotidienne, à savoir :

- l'IRM pulmonaire avec gadolinium (reste du domaine de la recherche clinique) ;
- l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction (dose d'irradiation maternelle importante et degré d'invasivité du geste).

Pour les parties prenantes ayant répondu à la consultation de la HAS, notamment par questionnaire, les deux examens non technétisés et validés par la littérature synthétique sont conformes à leurs points de vue et à la pratique actuelle. Ceux-ci confirment que l'IRM pulmonaire et l'angiographie digitale de soustraction ne doivent pas être utilisées en routine quotidienne pour le diagnostic d'EP non massive chez la femme enceinte.

En termes de sécurité, l'angioscanner pulmonaire entraîne une irradiation mammaire supérieure à celle de la scintigraphie de perfusion. Néanmoins, en contexte de pénurie complète en Tc-99m, la non réalisation d'un examen de confirmation comme l'angioscanner pulmonaire fait courir un risque avéré au couple mère-fœtus³⁶ supérieur au risque théorique de cancer du sein radio-induit chez la mère. Cette position scientifique est conforme à la position des organismes professionnels ayant répondu à la consultation. En cas de recours *a minima* à une échographie veineuse de compression, celle-ci ne présente aucun risque particulier pour le couple-mère-fœtus.

Avec l'angioscanner, l'irradiation fœtale (dose négligeable) reste équivalente à celle de la scintigraphie pulmonaire de perfusion. Les recommandations retenues et l'analyse des quatre études de sécurité spécifiquement publiées à ce jour n'ont fait état d'aucun cas imputable d'hypothyroïdie induite néonatale après injection d'un produit de contraste iodé pendant la grossesse. Les organismes professionnels ayant répondu à la consultation ont insisté sur la nécessité de délivrer aux

³⁵ Recherche directe d'un thrombus dans les veines fémorales et iliaques jusqu'à la veine poplitée.

³⁶ Mort subite de la mère et du fœtus, poursuite inutile des anticoagulants, impact négatif inutile sur le cours de la grossesse et en post-partum.

patientes une information rassurante quant à l'ensemble des aspects de sécurité liés à l'angioscanner pulmonaire et ce devant l'intérêt d'obtenir avant tout un diagnostic rapide.

Enfin, un certain nombre de précautions techniques sont nécessaires à la réalisation d'un angioscanner pulmonaire chez la femme enceinte à la fois pour garantir des images de qualité suffisante et pour limiter au maximum la dose d'irradiation délivrée aux seins (principe ALARA).

Au total :

Dans l'hypothèse d'une pénurie totale en Tc-99m et s'il existe une suspicion d'EP non massive chez une femme enceinte :

- l'angioscanner pulmonaire (avec un protocole adapté à la femme enceinte) constitue un examen alternatif à la scintigraphie de perfusion ;
- l'échographie veineuse de compression (avec doppler) des MI proximaux est un élément d'appréciation dans le cadre de la démarche diagnostique d'embolie pulmonaire, en cas de signes cliniques.

Annexe 1. Recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types de documents. La recherche a porté sur les publications synthétiques en langue anglaise et française. Une veille bibliographique a été réalisée sur *Medline* jusqu'au 29 janvier 2016.

Tableau 4. Stratégie de la recherche principale dans la base de données *Medline*

Type d'étude/Sujet		Période de recherche
	Termes utilisés	
Embolie pulmonaire		01/2009 - 01/2016
Etape 1	(pulmonary embolism OR dyspnea)/de OR (pulmonary embolism OR dyspnea)/ti,ab)	
ET		
Etape 2	pregnancy/de OR pregnan*/ti	
ET		
Etape 3	(guide OR guidance* OR recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (Guidelines as Topic OR Health Planning Guidelines OR Practice Guidelines as Topic OR Consensus Development Conferences as Topic OR Consensus Development Conferences, NIH as Topic)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR Government Publications)/pt	
Produits de contraste iodés administrés pendant période fœtale		01/2009 - 01/2016
Etape 4	(prenatal exposure delayed effects/chemically induced/mot-clé majoré	
ET		
Etape 5	thyroid gland/drug effects/mot-clé majoré OR thyroid diseases/chemically induced/mot-clé majoré	
ET		
Etape 6	contrast media/de	
ET		
Etape 7	iodine radioisotopes/adverse effects/de OR iopamidol/adverse effects/de OR iohexol/adverse effects/de OR iod*/ti	

de:descripteur ; ti:titre ; ab:résumé ; pt:type de document ;*:troncature

Sites internet consultés

Académie de médecine

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM

Autorité de sûreté nucléaire - ASN

Bibliothèque interuniversitaire de santé - BIUS

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF

Collège des enseignants de chirurgie et de médecine vasculaire - CEMV

Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF

Haute Autorité de santé - HAS

Société d'imagerie de la femme - SIFEM

Société française de gynécologie - SFG

Société française de médecine générale - SFMG

Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire - SFMN

Société française de radiologie - SFR

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR

American College of Cardiology - ACC

American College of Chest Physicians

American College of Nuclear Medicine - ACNM

American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG

American College of Physicians - ACP

American College of Radiology - ACR

American Gynecological & Obstetrical Society - AGOS

American Heart Association - AHA

American Thoracic Society - ATS

BMJ Clinical Evidence

British Nuclear Medicine Society - BNMS

California Technology Assessment Forum - CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH

Canadian Association of Radiologists - CAR

Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE

Centre for Reviews and Dissemination databases

Cochrane Library

European Association of Nuclear Medicine - EANM

European Nuclear Society

European Society of Cardiology - ESC

Euroscan

Guidelines International Network - GIN

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS

Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI

National Guideline Clearinghouse - NGC

National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE

National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme

New Zealand Guidelines Group - NZGG

Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG

Royal College of Radiologists - RCR

Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN

Société des obstétriciens et gynécologues du Canada - SOGC

Society of nuclear medicine and molecular imaging - SNM

Society of Thoracic Radiology

Thrombosis Canada

Tripdatabase

Veille bibliographique

En complément, une veille a été réalisée sur les sites internet énumérés ci-dessus et sur la base de données *Medline* jusqu'au 29 janvier 2016.

Annexe 2. Tableaux descriptifs des recommandations exclues (après lecture *in extenso*)

Publications ne répondant pas aux critères du champ de l'évaluation

Documents non retenus	Auteur(s), pays, année de publication	Motif(s) de non inclusion
Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale (6)	Société française de radiologie et Société française de médecine nucléaire (France), 2013	Le document n'aborde pas les alternatives possibles à la scintigraphie chez la femme enceinte.
<i>Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing</i> (8)	NICE (UK), 2012	Le document n'aborde pas la prise en charge diagnostique de l'EP non massive.
<i>ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy</i> (17)	<i>European Society of Cardiology</i> (Europe), 2011	Recommandation réactualisée par l'ESC en 2014 (7) ; elle-même non retenue pour ce rapport.
<i>Appropriateness of usage of computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and isotope perfusion scan in the investigation of suspected pulmonary embolism in pregnancy</i> (25)	<i>Royal College of Obstetricians & Gynaecologists</i> (UK), 2011	C'est un référentiel-qualité pour réaliser un audit de bonnes pratiques.
<i>Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline</i> (26)	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (SIGN) (Écosse), 2010	Le document n'aborde pas les alternatives possibles à la scintigraphie chez la femme enceinte.

Publications ne répondant pas aux critères méthodologiques de sélection

Documents non retenus	Auteur(s), pays, année de publication	Motif(s) de non inclusion
<i>2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism</i> (7)	<i>European Society of Cardiology</i> (Europe), 2014	Absence de recherche bibliographique systématique explicite, peu de transparence sur le corpus de preuves (période de recherche ? bases de données interrogées ? mots-clés ? corpus des publications examinées ?).
<i>National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism</i> (27)	<i>Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery</i> (Espagne), 2013	Recherche bibliographique systématique mais sur une période non pertinente (seulement 12 mois de recherche entre 2012 et 2013). Travail non original (documents primaires non retenus dans ce rapport).
<i>Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period</i> (28)	<i>The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> (Australie et NZ), 2012	Absence de recherche bibliographique systématique explicite.
<i>Thromboembolism in Pregnancy</i> (29)	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (USA), 2011	Recommandation de méthode peu transparente : les positions sont narratives, recommandations peu claires et non gradées. Concernant la femme enceinte, cette société savante (ACOG) endosse les recommandations retenues émises par l'ATS en 2011 et retenues dans la sélection finale de ce rapport (12).
<i>ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain - Suspected Pulmonary Embolism - Pregnant patient</i> (30)	<i>American College of Radiology</i> (USA), 2011	Absence de recherche bibliographique systématique explicite (littérature examinée ?). Manque de transparence sur le panel d'experts et ses qualifications (multidisciplinarité ?).
<i>EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography</i> (31)	<i>European Association of Nuclear Medicine</i> (Europe), 2009	Absence de recherche bibliographique systématique explicite. Recommandations sur les aspects « techniques » propres à la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire et non sur les alternatives à la scintigraphie.

Documents non retenus	Auteur(s), pays, année de publication	Motif(s) de non inclusion
<i>EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/PSPECT and MDCT (32)</i>	<i>European Association of Nuclear Medicine (Europe), 2009</i>	Absence de recherche bibliographique systématique explicite.

Annexe 3. Examens proposés dans le document de l'*European Society of Cardiology*, 2014

Ce document n'a pas été retenu sur des critères méthodologiques dans la sélection finale du rapport (voir Annexe 2). Les deux préconisations des cardiologues européens concernant les examens non technétiés validés sont présentes dans le tableau ci-dessous avec un niveau de preuve faible (niveau C) (7). Elles sont toutes les deux en conformité avec les deux examens validés alternatifs à la scintigraphie de perfusion et proposés dans le présent rapport d'évaluation de la HAS. Le document n'aborde pas la question des autres examens non technétiés à disposition mais non validés (comme l'IRM et l'angiographie pulmonaire).

Examens proposés	Recommandations
Échographie veineux de compression des MI	« L'échographie veineuse de compression peut être envisagée dans le but d'éviter une irradiation inutile, un diagnostic de phlébite proximale d'un MI confirmant l'EP ».
Angioscanner pulmonaire	« L'angioscanner devrait être envisagé en cas de radiographie de thorax anormale ou après une scintigraphie non rapidement disponible »

Annexe 4. Grilles d'évaluation du niveau de preuve et de formulation des recommandations

Pour *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management* (13)

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
1++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a very low risk of bias	A At least one meta-analysis, systematic reviews or randomised controlled trial rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A systematic review of randomised controlled trials or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results
1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a low risk of bias	B A body of evidence including studies rated as 2++ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
1- Meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials or randomised controlled trials with a high risk of bias	C A body of evidence including studies rated as 2+ directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
2++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies or high-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal	D Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
2+ Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal	Good practice point ☒ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal	
3 Non-analytical studies, e.g. case reports, case series	
4 Expert opinion	

Pour *Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy* (15) : consulter la grille d'évaluation du niveau de preuve dans le document accessible avec le lien internet suivant : <http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/06/qui308CPG1406F.pdf> (consulté le 09 février 2016).

Pour *An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy* (12), la formulation des recommandations s'est faite selon la méthode GRADE suivante :

Recommandation	Description
Forte	Quand le groupe de travail est confiant dans le fait que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent sur les effets défavorables, la formule sera « <i>il est recommandé que</i> ».
Faible	Indique que les effets favorables de l'adhésion à une recommandation l'emportent probablement sur les effets défavorables, mais le groupe de travail est moins confiant, la formule sera « <i>il est suggéré que</i> ».

Annexe 5. Tableau détaillant l'analyse globale de qualité des trois recommandations retenues à l'aide de la grille AGREE II

	Champ et objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration	Clarté & présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Appréciation globale
<i>Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management (13)</i>	83 %	6 %	73 %	100 %	38 %	33 %	Bonne
Thrombo-embolie veineuse et traitement anti-thrombotique pendant la grossesse (15)	94 %	61 %	79 %	100 %	17 %	33 %	Très bonne
<i>An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy (12)</i>	61 %	0 %	69 %	56 %	0 %	17 %	Correcte

Annexe 6. Réponses *in extenso* des parties prenantes concernant cette évaluation

RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL INTITULÉ

« Alternative(s) à la scintigraphie de perfusion en cas de suspicion d'embolie pulmonaire non massive chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie en Tc-99m »

Décembre 2015

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette évaluation ainsi que pour le temps que vous consacrerez à relire notre rapport d'évaluation et à répondre à ce questionnaire. **Il est à noter qu'il ne s'agit pas de formuler des recommandations de bonne pratique.**

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **10/01/2015** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations et considérerons votre absence de réponse comme une validation tacite de notre argumentaire provisoire.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.

Conseil national professionnel de gynécologie et obstétrique (CNP-GO)

CONTENU D'ÉVALUATION

C1

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

Oui, toutes les études et la pratique actuelle le montrent.

C2

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

A priori non.

C3

L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

Oui.

LISIBILITÉ

L1

Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Non.

L2

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

Rendre très clair le message, a priori simple :

- En cas de suspicion de phlébites, un écho-doppler des membres inférieurs est à réaliser. En cas d'écho-doppler normal, il faut faire un angioscanner.*

REMARQUES LIBRES

R1

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Non.

Conseil national professionnel de radiologie française (CNP-RF)

CONTENU D'ÉVALUATION

C1

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

Oui c'est d'ailleurs notre pratique systématique compte tenu de la faible disponibilité en urgence de la scintigraphie. Il a été démontré que l'irradiation fœtale était négligeable en scanner comme en scintigraphie. L'injection de produit de contraste iodé n'entraîne pas de complication néonatale (Bourjeily et al., Radiology 2010).

C2

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

Le risque évoqué de dysthyroïdie fœtale transitoire ne repose sur pas grand-chose...

Risque pendant la vie fœtale :

- Les hormones thyroïdiennes maternelles ne passent-elles pas la barrière placentaire ?

Risque à la naissance :

- L'étude Bourjeily sur 343 nouveaux nés exposés in utero rapporte que le dosage de T4 à la naissance est toujours normal.

La référence de cette étude et des autres (Atwell AJR 2008, Kochi JCAT 2012) devrait figurer.

C3

L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

OUI

LISIBILITÉ

L1

Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Non pas à ma connaissance

L2

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

Non

REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Dans les précautions, il faut surtout insister sur l'utilisation d'un protocole d'angioscanner adapté à la situation de grossesse/post partum : 1-volume suffisant de produit de contraste, 2-adaptation du kilovoltage pour diminuer l'irradiation et 3-proscrire l'inspiration profonde : faire l'acquisition en apnée simple, faute de quoi le taux d'angioscanners inconclusifs peut atteindre 30 %.

R1 *Informez la patiente de risques théoriques aussi nébuleux que ceux de l'irradiation mammaire et de l'administration d'iode ne contribue en pratique qu'à une chose : la stresser pour rien ; voire encore plus grave, faire qu'elle refuse l'examen, ce qui la met en danger.*

Il faut au contraire la RASSURER en disant qu'avec l'angioscanner

- *L'irradiation fœtale est négligeable*
- *L'irradiation mammaire plus importante qu'en scintigraphie, mais représente un risque extrêmement faible*
- *L'injection d'iode n'a à ce jour aucun effet négatif démontré sur la thyroïde du bébé.*

Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNP-AR)

CONTENU D'ÉVALUATION

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

OUI.

C1

En tout cas, pas de perte de chance en termes de bénéfice sur le plan diagnostique, même si, comme cela est bien discuté dans l'évaluation (p 19), le risque de l'irradiation mammaire avec l'angioscanner est supérieure à celle de la scintigraphie, le risque absolu de cancer du sein radio-induit restant au demeurant faible.

Il est à noter par ailleurs qu'il n'est pas rapporté dans cette évaluation d'éléments laissant penser que ce risque mammaire soit différent (i.e., supérieur) de celui de la femme non-enceinte du même âge.

Si bien que le rapport bénéfice/risque de l'angioscanner versus la scintigraphie pulmonaire n'apparaît pas MOINS favorable chez la femme enceinte que la femme NON enceinte.

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

C2

La performance de l'angioscanner versus la scintigraphie pulmonaire pour le diagnostic différentiel de l'Embolie Pulmonaire (EP) n'apparaît pas discutée dans l'évaluation fournie.

Or ce diagnostic différentiel est important, particulièrement chez la femme enceinte (versus non enceinte du même âge) car d'autres diagnostics doivent être davantage évoqués et éliminés devant une douleur ou une gêne thoracique et/ou une dyspnée (dissection aortique, pneumopathie).

L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non massive chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

C3

OUI.

Néanmoins, la moindre performance de l'échographie doppler de compression des MI chez la femme enceinte versus hors grossesse n'est pas abordé clairement.

Or cette moindre performance est réelle et elle induit donc un recours plus fréquent à un examen centré directement l'obstruction artérielle pulmonaire (i.e., scintigraphie ou angioscanner pulmonaire).

LISIBILITÉ

Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

L1

NON, pas à notre connaissance (si on met à part nos remarques sur la moindre performance de l'échographie doppler des MI chez la femme enceinte versus non enceinte ainsi que la moindre performance de la scintigraphie pulmonaire versus l'angioscanner pulmonaire pour le diagnostic différentiel de l'EP plus particulièrement si la patiente est enceinte).

L2

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

NON, le document est clair et lisible.

REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

R1

Le document pose en préalable (§ 1.2.2, 2 dernières phrases en particulier) qu'il semble se dégager une préférence (« sans unanimité ») pour l'usage de la scintigraphie pulmonaire chez la femme enceinte (dans le cadre d'une suspicion d'EP non grave). Cette affirmation n'est pas vraiment étayée dans le document alors qu'elle est discutable. En effet, même si en théorie la scintigraphie est probablement préférable pour infirmer le diagnostic d'EP non grave, beaucoup d'équipes préfèrent de fait l'angioscanner dans leur pratique quotidienne chez la femme enceinte ; cf. par exemple votre référence [12], p 260 : « meilleure disponibilité [donc obtenue plus rapidement] dans les hôpitaux français, radiation fœtale plus faible, diagnostic différentiel meilleur (dissection, aortique, pneumopathie), efficacité supérieure en cas de radiographie pulmonaire anormale ». De fait, tous ces arguments concernent davantage la femme enceinte que la femme jeune NON enceinte.

Si bien que l'on peut se demander la pertinence à rechercher une alternative à la scintigraphie pulmonaire (en cas de pénurie complète en Tc 99m) si l'on dispose de l'angioscanner, plus particulièrement chez la femme enceinte.

Finalement, c'est plus chez la femme jeune NON enceinte que la perte de chance (du fait de l'irradiation mammaire plus forte) pourrait davantage se discuter, puisque en cas de suspicion d'EP non grave assez faible, c'est dans ce contexte non gravide que la scintigraphie pulmonaire permettrait d'écarter une EP avec moins de risque (mammaire) et d'inconvénients potentiels (diagnostic différentiel) que l'angioscanner pulmonaire.

Conseil national professionnel de cardiologie (CNP-C)

CONTENU D'ÉVALUATION

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

C1

L'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) est effectivement une alternative licite à la scintigraphie pulmonaire. Angioscanner pulmonaire et scintigraphie sont en effet l'un et l'autre validés dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire (EP) chez la femme enceinte. Les performances diagnostiques de l'angioscanner sont en effet excellentes. La valeur prédictive positive de cet examen est très élevée chez les patients ayant une probabilité clinique intermédiaire ou élevée (92 à 96 %) et la valeur prédictive négative est également excellente chez ceux dont la probabilité clinique est faible à intermédiaire (89 à 96 %). Les performances diagnostiques sont largement supérieures à celles de la scintigraphie dans une population non sélectionnée.

C2

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

Non

L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

C3

L'objectif est atteint. Les recommandations de bonnes pratiques professionnelles confirment en effet que deux examens ne requérant pas de Tc 99m sont validés et recommandés dans la prise en charge diagnostique courante d'une suspicion d'EP non grave chez la femme enceinte. Leur utilisation s'applique donc tout particulièrement à la situation hypothétique d'une pénurie totale en Tc 99. Il s'agit de l'échographie Doppler bilatérale des membres inférieurs par compression du système veineux proximal avec examen Doppler des veines iliaques, et de l'angioscanner pulmonaire en tenant compte des spécificités adaptées à la femme enceinte.

Il est important d'insister sur le fait qu'aucune recommandation ne peut être établie concernant le recours de l'IRM pulmonaire ou de l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction. La performance de l'IRM pulmonaire dans une population de patients suspects d'EP, s'est montrée très insuffisante. Les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie, publiées en 2014, se sont positionnées contre le recours à cet examen diagnostique dans ce contexte (niveau de recommandation III A). En outre, l'innocuité de l'injection de gadolinium au long terme sur le fœtus n'est en aucune façon établie. De la même façon, l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction ne peut être recommandée en cas d'examen non-invasif non concluant. Cet examen a été aujourd'hui totalement abandonné dans la pratique clinique courante et ne se montre pas supérieur aux performances diagnostiques de l'angioscanner pulmonaire. Aucune donnée clinique n'a jamais été publiée chez la femme enceinte, et le risque de complications procédurales est très largement supérieur à celui du scanner.

LISIBILITÉ

Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Je suis surpris que ne figure pas dans les recommandations, le document des guidelines de la Société Européenne de Cardiologie traitant de la prise en charge de l'EP publié en 2014 (voir référence ci-après).

2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism.

L1 *Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC).*

Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

L2

Le rapport d'évaluation est bien écrit, clair.

REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

R1

Pas d'autre remarque que celle précédemment émise : l'HAS doit se prononcer contre le recours à l'IRM ou à l'angiographie pulmonaire digitale par soustraction dans le cadre d'une alternative à la scintigraphie chez la femme enceinte ayant une EP non grave. Le document sur ce point n'est pas, à mon sens, suffisamment explicite.

Fédération française de pneumologie (FFP)

CONTENU D'ÉVALUATION

Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

C1

Oui, mais cette affirmation pourrait être éventuellement confortée ou nuancée par les résultats à venir de deux études qui évaluent des stratégies diagnostiques incluant l'angioscanner (dont une pilotée par Righini (Suisse) est terminée et en cours d'analyse, une autre pilotée par l'équipe de Huisman (Leiden) en cours).

Par ailleurs une faible perte de chance pourrait se discuter du fait qu'il est reconnu que l'irradiation induite par l'angioscanner à la femme (au niveau des seins) est de l'ordre d'au moins 20 fois supérieure à celle induite par la scintigraphie. Il est donc important de continuer à avoir cette possibilité diagnostique (examen préférable en cas de radiographie pulmonaire normale comme dit dans les recommandations, en particulier anglaises).

On pourrait d'ailleurs avoir les mêmes recommandations en cas de suspicion d'embolie pulmonaire chez les femmes jeunes.

Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

C2

Il pourrait être pertinent pour le lecteur de fournir un tableau des irradiations délivrées au fœtus et à la mère (région de la poitrine) en fonction des différentes techniques. (radiographie de thorax, scintigraphie, angioscanner) On trouve un exemple de tableau dans les recommandations de l'ESC 2014 (Konstantinides, Eur Heart J 2014, 35 : page 3066, table 14) ou dans l'article récent de Huisman (Huisman, Blood 2015, 126 : page 2380, table 1).

La place de l'échographie-doppler des membres inférieurs est évoquée. Toutefois, le texte fait parfois référence à la technique « globalement » parfois référence à l'exploration des réseaux veineux proximaux selon la « méthode anglo-saxonne » et ailleurs à l'échographie sans doppler : il serait utile de clarifier (un lexique des techniques ?). En effet, en pratique dans les pays francophones, les échographies doppler réalisés explorent habituellement l'ensemble du réseau veineux des membres inférieurs. Les études montrent que la mise en évidence d'une localisation distale est plus rare chez la femme enceinte (cf Huisman, supra). Que recommande toutefois l'HAS si face à une suspicion d'embolie pulmonaire chez une femme enceinte, on met en évidence une thrombose veineuse distale isolée, sans localisation proximale ? (Dans les recommandations internationales, la découverte d'une TVP distale face à une suspicion d'EP chez un patient tout venant n'est pas diagnostique d'EP).

C3

L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

Les recommandations de l'ESC citées plus haut (Konstantinides) ne paraissent pas retenues. Elles ont été formulées à l'issue d'un travail rigoureux et comportent un passage détaillé sur le diagnostic chez la femme enceinte. Elles ont été élaborées en partenariat étroit avec l'European Respiratory Society. L'HAS peut-elle commenter sur leur non sélection dans le tableau récapitulatif numéro 3 ?

LISIBILITÉ

L1

Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Cf supra.

Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

L2

Il pourrait être pertinent pour le lecteur d'explicitier les contraintes techniques de l'angioscanner chez la femme enceinte, mises en œuvre afin de limiter la proportion d'examen non conclusifs rapportés dans la littérature (Ridge, AJR Am J Roentgenol 2009, 193 ; 1223-1227).

Concernant l'écho-doppler veineux des membres inférieurs, il ne ressort pas assez clairement qu'il ne permet un diagnostic, en cas de suspicion d'embolie pulmonaire sans signes de thrombose veineuse des membres inférieurs qu'exceptionnellement. Une série de Chang et al. chez 67 femmes enceintes suspectes d'EP n'a retrouvé aucune thrombose veineuse des membres inférieurs à l'écho-doppler. Cela ne représenterait probablement que moins de 5% des patientes (Chan WS et al. Arch Intern Med 2002;162:1170-5).

L'IRM pulmonaire n'a actuellement aucune indication car cet examen n'est pas validé en dehors de la grossesse. Ceci pourrait être dit clairement en début de document.

REMARQUES LIBRES

R1

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Une autre indication difficilement remplaçable de la scintigraphie pulmonaire est la recherche d'une origine post-embolique en cas d'hypertension pulmonaire. Dans toutes les recommandations (ERS 2014, ATS), la scintigraphie pulmonaire est l'examen clef.

Collège français de médecine d'urgence (CFMU)

CONTENU D'ÉVALUATION

C1 Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

Non d'autant plus que l'angioscanner est considéré en première ligne dans cette indication dans certaines recommandations.

Cette perte de chance ne peut s'envisager qu'en cas de contre-indication à l'angioscanner.

C2 Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

Il n'est pas envisagé l'intérêt des D dimères, qui certes ont plus de faux positifs mais qui lorsqu'ils sont négatifs éliminent l'EP de la même façon que dans la population générale. Dans la situation envisagée cela pourrait avoir un certain intérêt.

C3 L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

La formulation des informations concernant l'alternative par TDM nous semblent extrêmement anxiogène et dépasser la réalité du risque.

LISIBILITÉ

L1 Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Pas à notre connaissance.

L2 Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

Non.

REMARQUES LIBRES

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

La formulation de l'information a donné nous paraît excessivement anxiogène

« informer la patiente (avant l'angioscanner) du rapport bénéfice/risque lié à l'irradiation mammaire tenant compte du risque attribuable considéré faible de cancer radio-induit du sein »

R1

le risque faible devrait plutôt être indiqué en chiffre (par rapport à une mammographie par exemple) car la notion de risque faible n'a pas la même valeur d'un point de vue médical que pour une patiente,

« informer la patiente (avant l'angioscanner) du rapport bénéfice/risque lié à l'injection du PDCI sur le fœtus (hypothyroïdie néonatale ?) en tenant compte de l'existence de données cliniques à ce jour plutôt rassurantes. »

Ce risque n'est pas avéré et ne doit pas s'exprimer de la façon indiquée.

L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

CONTENU D'ÉVALUATION

- C1** Dans la situation hypothétique d'une pénurie complète en Tc-99m, l'angioscanner pulmonaire (avec les précautions adaptées à la femme enceinte) semble-t-il être pour votre organisme, une alternative à la scintigraphie n'entraînant pas de perte de chance ?

Réponse (merci de préciser): non rempli

- C2** Des considérations médicales importantes ont-elles été omises dans ce rapport ?

Réponse (en particulier concernant votre spécialité d'exercice) : non rempli

- C3** L'objectif principal de ce rapport provisoire est d'établir un état des lieux des positions scientifiques internationales via les recommandations de bonne pratique professionnelle sur les possibles examens alternatifs à la scintigraphie pour le diagnostic d'EP non grave chez la femme enceinte en situation hypothétique de pénurie totale en Tc 99. Cet objectif est-il atteint pour votre organisme ?

Réponse : non rempli

LISIBILITÉ

- L1** Existe-t-il des recommandations ou rapports d'évaluation technologiques qui satisfont les critères de sélection adoptés qui ne seraient pas cités dans ce rapport provisoire ?

Réponse : non rempli

- L2** Avez-vous des remarques sur la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation provisoire ?

1) Page 19, ligne 19: « Cette dose reste en deçà du seuil de 1 mGy fixé par l'International commission on radiological protection (ICRP 2000) en dessous duquel le risque apparaît négligeable ».

La publication citée (CIPR 84) ne fixe pas de seuil pour les irradiations médicales. La recommandation de limite de dose concernant le fœtus figurant dans cette publication concerne l'exposition professionnelle des femmes enceintes (« Les conditions de travail des employés médicales enceintes, après la déclaration de leur grossesse, doivent être telles que la dose supplémentaire que le fœtus risque de recevoir pendant le reste de la grossesse ne dépasse pas environ 1 mGy »). Pour les expositions médicales, la valeur de 1 mGy est évoquée dans le paragraphe concernant les informations à fournir à la patiente (« Le niveau et le degré des informations doivent être liés au niveau de risque. Pour les procédures qui utilisent de faibles doses, comme les radiographies thoraciques, la seule information qui peut s'avérer nécessaire est l'assurance verbale que le risque est jugé extrêmement faible. Lorsque les doses fœtales sont supérieures à 1 mGy, des explications plus détaillées sont généralement données. »).

2) Page 19, ligne 21 « Cette irradiation est également bien inférieure aux seuils admis de tératogénicité, de malformation, de retard de croissance ou de cancer ».

La commission internationale de protection radiologique ne considère pas de seuil pour les effets cancérogènes.

3) Page 19, note de bas de page 17. « Le risque de retentissement sur le fœtus devient significatif à partir de 50 mGy sur l'utérus ».

De quels risques parle-t-on ? En ce qui concerne les effets malformatifs, la publication 84 de la CIPR indique que ces effets ont un seuil de 100 à 200 mGy. Les effets cancérogènes sont quant à eux considérés sans seuil par la CIPR.

4) Page 19, note de bas de page numéro 17 « A 10 mGy, il existerait un excès de risque de cancer de l'enfant de 1 pour 17000 naissances »

La publication 84 de la CIPR cite un risque de 1 décès par cancer pour 1700 enfants exposés in utero à 10 mGy.

REMARQUES LIBRES

R1

Souhaitez-vous émettre un commentaire complémentaire ?

Réponse : non rempli

Société française de physique médicale (SFPM)

Mail envoyé le 8 janvier 2016 par le président de la SFPM

La SFPM tient par ce message à remercier la HAS pour cette consultation. Les représentants de la SFPM ont pris connaissance avec attention du document qui leur a été transmis. Ce document est clair et bien structuré, la problématique est abordée de manière très méthodique. Concernant l'aspect radioprotection du patient, la notion de risque nous semble bien documentée, les termes employés indiquent que la problématique est convenablement comprise. Les questions soumises par votre l'enquête relèvent d'une réponse médicale. Du point de la SFPM, nous n'avons pas de remarque particulière à formuler sur ce document.

Société française de radioprotection (SFRP)

Courrier envoyé le 11 janvier 2016 par le président de la SFRP

Monsieur Le Directeur,

En tant que Président de la Société Française de Radioprotection, je tiens à vous remercier pour votre courrier du 17 décembre 2015 concernant la consultation des parties prenantes sur le sujet cité en objet de ce courrier. Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous pouvez porter aux activités de notre société en nous questionnant.

Après sondage auprès des membres de notre section « Recherche et santé » de la SFRP, nous n'avons pas de remarque à apporter sur le document transmis, bien rédigé et posant les bonnes questions dans son approche. En matière de radioprotection, les doses de rayonnements ionisants restant faibles, les enjeux pour le fœtus et le pronostic vital de la mère ne posent pas de problème. De même, les conséquences radiologiques sur la thyroïde de l'enfant à naître (problème de l'iode libéré par les produits de contraste) sont bien traitées dans ce document.

Par ailleurs, nous avons connaissance qu'un certain nombre des membres de notre société ont déjà eu l'occasion d'exprimer leurs commentaires au titre de leur organisme d'origine. Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes considérations distinguées.

Conseil National Professionnel de Pédiatrie (CNP-P)

Mail envoyé le 17 janvier 2016 par la secrétaire générale du CNP-P

Il nous est apparu que les radio pédiatres, nos confrères compétents en la matière, avait été interrogés.
Le CNPP n'envisage donc pas de donner un avis en plus du leur.
Bien cordialement.

Conseil National Professionnel de médecin nucléaire (CNP-MN)

Mail envoyé le 21 février par le président du CNP-MN

Nous avons pris le temps de la réflexion, ce qui explique le délai mis à vous répondre, mais qui nous permet de faire, en parfait accord entre les différentes sensibilités de notre CNP, la réponse suivante.

Le CNP de médecine nucléaire et la SFMN, en accord avec le SNMN, le CNEBMN et l'ANAIMEN, ne souhaitent pas réagir au questionnaire proposé et font par conséquent le choix de ne pas y répondre.

Les raisons en sont les suivantes :

- La pénurie de molybdène 99 est dorénavant un faux problème, car elle ne se produira pas ; ce qui se justifiait dans une situation de crise redoutée (mais alors le déroulement temporel de vos consultations est totalement inadapté car beaucoup trop lent), est dénué de sens dans le contexte mondial qui existe maintenant.

- Quand bien même on souhaiterait envisager, à titre d'exercice, une situation de pénurie qui n'a aucune chance de survenir, il existe des recommandations faites par la SFMN et validées par l'AFSSAPS/ANSM qui restent parfaitement adaptées.

- Quand bien même la HAS souhaiterait vérifier que ces recommandations n'ont pas à être révisées, et en proposant une actualisation, nous n'y sommes pas opposés de principe. Mais nous faisons observer que la méthodologie est inappropriée : loin de considérer la position des professionnels concernés, afin d'en vérifier le bien-fondé et l'acceptabilité (ce que nous comprenons parfaitement), il nous est proposé des recommandations et (en l'occurrence) des questionnaires fondés sur des a priori et des hypothèses que nous ne maîtrisons pas ni ne comprenons.

- Nous serions néanmoins prêts à accepter cette démarche contraire à notre perception, dès lors que, comme cela est présenté, nous aurions la liberté d'amender, corriger et faire évoluer ce qui est proposé.

- Or l'expérience prouve qu'il n'en est rien : malheureusement, le premier volet de cette « révision », qui portait sur la scintigraphie des parathyroïdes, s'est soldé pour nous par une grande amertume : après moult heures passées à travailler les documents, et une entière journée passée dans vos locaux par Gérard Bonardel et JPh Vuillez, le texte finalement publié est une copie à la virgule près du texte soumis au départ !!! De là à penser qu'il n'est tenu aucun compte de nos remarques...

Enfin, nous ne pensons pas faire un procès d'intention en disant que la démarche ressemble furieusement à la recherche de la caution des sociétés savantes et des CNP pour un texte qui de toute façon est verrouillé à l'avance.

Nous préférons donc afficher très clairement que nous :

- ne validons pas les propositions.
- refusons de les commenter afin de ne pas donner l'impression que nous en accepterions la teneur, en ayant participé à un simulacre de concertation.
- dénonçons la redondance et l'inutilité de cette démarche qui confine à l'acharnement à nuire et fragiliser notre spécialité puisque nous rappelons qu'elle consiste à proposer des solutions de substitution à quelques indications cliniques considérées par tous, lors des précé-

dents travaux et audits sur le sujet comme représentant un faible volume d'examens, non substituables alors même que le spectre de la pénurie en production de Mo/Tc s'éloigne jour après jour.

Ce qui signifie, comme corollaire, que nous nous réservons le droit de communiquer pour contester, en tant que société savante et représentants de l'ensemble de la communauté de médecine nucléaire, les recommandations de la HAS et en proposer d'autres.

Bien cordialement

Pr Olivier MUNDLER Pdt. du CNP
Pr G BONARDEL secrétaire général du CNP
Pr JPh VUILLEZ Pdt. de la SFMN
Pr F. BRUNOTTE Pdt. du CNEBMN
Dr E. GREMILLET Pdt. du SNMN

Références

- Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(3):245-53.
- Société française d'anesthésie et de réanimation, Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Bayoumeu F, Fourcade O, *et al.* Embolie pulmonaire et grossesse. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 2013;32(4):257-66.
- Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375(9713):500-12.
- McLintock C, Brighton T, Chuniail S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, *et al.* Recommendations for the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(1):3-13.
- Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Les morts maternelles en France. Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM) Paris: INSERM; 2013.
<http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2015/01/Les-morts-maternelles-en-France-2007-2009-Rapport-du-CNEMM.pdf>
- Société française de radiologie, Société française de médecine nucléaire et imagerie moléculaire, Autorité de sûreté nucléaire, Haute Autorité de Santé. Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale [En ligne] 2013.
<http://gbu.radiologie.fr/>
- European Society of Cardiology, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, *et al.* 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
- National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing. London: NICE; 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/chapter/1-guidance>
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143(10):697-706.
- Kline JA, Richardson DM, Than MP, Penaloza A, Roy PM. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014;21(9):949-59.
- Penaloza A, Delvau N, Roy P-M. Embolie pulmonaire : de la suspicion clinique à la décision diagnostique. *Encycl Med Chir Médecine d'urgence* 2014;(25-020-C-30).
- American Thoracic Society, Society of Thoracic Radiology. An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200-8.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. London: RCOG; 2015.
<https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37b.pdf>
- Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol* 2015;84(7):1392-400.
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, *et al.* Thromboembolie veineuse et traitement antithrombotique pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):e1-e32.
- Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, *et al.* Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):527-53.
- European Society of Cardiology, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147-97.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Washington: ACOG; 2016.
<https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co656.pdf?dmc=1&ts=20160203T1025157812>
- International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann ICRP* 2000;30(1).
- Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, McCann M, Townsend JE, Leroy AJ. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(1):268-71.
- Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Alleyne TC, Woodfield CA, Chen KK. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology* 2010;256(3):744-50.
- Rajaram S, Exley CE, Fairlie F, Matthews S. Effect of antenatal iodinated contrast agent on neonatal thyroid function. *Br J Radiol* 2012;85(1015):e238-42.
- Kochi MH, Kaloudis EV, Ahmed W, Moore WH. Effect of in utero exposure of iodinated intravenous contrast on neonatal thyroid function. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36(2):165-9.

24. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15(6):1234-40.
25. Royal College of Radiologists. Appropriateness of usage of computed tomography pulmonary angiography (CTPA) and isotope perfusion scan in the investigation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. London: RCR; 2011.
<https://www.rcr.ac.uk/audit/appropriateness-usage-computed-tomography-pulmonary-angiography-ctpa-and-isotope-perfusion>
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>
27. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery, Society Espanola Internal Medicine, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Spanish Society of Cardiology, Spanish Society of Medicine Accident and Emergency, Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular, *et al.* National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):534-47.
28. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, *et al.* Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(1):14-22.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists, James A. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(3):718-29.
30. American College of Radiology. Acute Chest Pain. Suspected Pulmonary Embolism Reston: ACR; 2011.
<https://acsearch.acr.org/docs/69404/Narrative>
31. European Association of Nuclear Medicine, Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, *et al.* EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(8):1356-70.
32. European Association of Nuclear Medicine, Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, *et al.* EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(9):1528-38.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Mars 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Identifier au regard de la littérature synthétique récente, l'existence d'un (ou de plusieurs) examen(s) alternatif(s) à l'imagerie scintigraphique pulmonaire de perfusion utilisant le Tc-99m chez une femme enceinte suspecte d'embolie pulmonaire non massive en situation hypothétique de pénurie complète de cet isotope.
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 3.3
Demandeur	Direction générale de la santé (DGS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Marc GUERRIER) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante, SEAP
Participants	Parties prenantes : Conseils nationaux professionnels (gynécologie-obstétrique, anesthésie-réanimation, médecine nucléaire, radiologie française, cardiologie, pédiatrie), Collège français de médecine d'urgence, Fédération française de pneumologie, Société française de physique médicale, Société française de radioprotection, Agence de sûreté nucléaire, Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire. Cf. Chapitre 3.3
Recherche documentaire	De janvier 2009 à janvier 2016 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Yann CHAMBON, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Marc GUERRIER, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : février 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Feuille de route (avril 2015), décision HAS (février 2016), disponibles sur www.has-sante.fr



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr