

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

iohexol

OMNIPAQUE 300 mg et
350 mg d'iode/mL,

solution injectable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024

- Produit de contraste iodé
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

L'angiomammographie avec OMNIPAQUE (iohexol) comme produit de contraste, présente un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Service médi-
cal rendu
(SMR)

- **IMPORTANT** uniquement chez les patients :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvant ;
 - ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour

	l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – des données et des conclusions du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein réalisé par la HAS en 2021, et notamment des situations cliniques dans lesquelles l'intérêt de l'angiomammographie a été reconnu, – des performances diagnostiques de l'angiomammographie avec OMNIPAQUE issues de publications de la littérature et dans les mêmes situations cliniques que celles explorées dans le rapport de 2021, – du profil de tolérance déjà bien établi d'ULTRAVIST, sans nouvelles données permettant de remettre en cause ce profil de tolérance, – du besoin médical actuellement partiellement couvert de par l'existence d'alternatives diagnostiques, la Commission considère qu'OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'I/mL (iohexol), solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2. Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.
Population cible	La population cible ne peut pas être estimée avec précision.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.2.1 Situations d'impasses diagnostiques	13
3.2.2 Bilan d'extension locorégional	15
3.2.3 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	21
3.3 Qualité de vie	23
3.4 Profil de tolérance	23
3.5 Données d'utilisation	24
3.6 Modification du parcours de soins	24
3.7 Programme d'études	24
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique	27
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé [...] pour : [...] – angiommammographie avec rehaussement de contraste chez l'adulte pour évaluer et détecter des lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre indiquée ou indisponible. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	iohexol (V08AB02) OMNIPAQUE 300 mg d'I/mL, solution injectable – 1 flacon(s) polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 353 185 0 3) – 10 flacon(s) polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 562 393 5 1) OMNIPAQUE 350 mg d'I/mL, solution injectable – 1 flacon(s) polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 353 180 9 1) – 10 flacon(s) polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 562 388 1 1)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GE Healthcare SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure d'octroi) : 16/04/1984 (Procédure nationale) Date des rectificatifs et teneur : – 12/06/2023 : Extension d'indication pour l'angiommammographie chez l'adulte (sujet de l'évaluation)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	La dose peut varier selon le type d'examen, la technique utilisée, et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du sujet. La posologie moyenne recommandée pour l'angiommammographie chez l'adulte est : – 1,5 mL/kg de poids corporel pour OMNIPAQUE 300mg d'I/ml – 1,3 mL/kg de poids corporel pour OMNIPAQUE 350mg d'I/ml Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un produit de contraste iodé.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, OMNIPAQUE est en cours d'évaluation par les autorités dans le cadre d'un worksharing aux Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique et en Espagne.
Autres indications de l'AMM	OMNIPAQUE 300 mg d'I/mL est également indiqué en tant que produit de contraste pour : urographie, phlébographie, tomодensitométrie, angiocardio-graphie, angiographie et myélographie cervicale.

	OMNIPAQUE 350 mg d'I/mL est également indiqué en tant que produit de contraste pour : urographie, tomодensitométrie, angiocardographie et angiographie.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué OMNIPAQUE 300 mg et 350 mg d'I/mL dans les autres indications de l'AMM et leur a octroyé un SMR important (Avis de renouvellement de l'inscription et de réévaluation du 15/05/2013).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 août 2024. • Date d'adoption : 11 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

En France, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers survenant chez la femme. Bien que son incidence diminue depuis 2005, il reste au 1^{er} rang des causes de décès par cancer chez la femme. Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Le cancer du sein se distingue en gravité et en prise en charge suivant la présence ou non des récepteurs hormonaux RH et récepteurs HER-2.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patients

Épidémiologie

L'incidence en France du cancer du sein a été estimée à 58 500 nouveaux cas par an et la prévalence à 913 000 patients en 2017.¹ Selon une étude publiée en 2018 à partir des données de registres français², 59% des cancers du sein diagnostiqués l'étaient à un stade local limité (correspondant à un stade pT1-3 N0M0).

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie de prise en charge, notamment diagnostique, du cancer du sein est décrite dans plusieurs revues françaises ou internationales, recommandations de bonne pratique de la HAS ou des sociétés savantes nationales ou internationales, référentiels de pratique (AP-HP, réseaux régionaux) et rapports d'évaluation technologique de la HAS. Celle-ci a notamment été synthétisée dans le rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein, publié en novembre 2021.³

¹ INCa – Panorama des cancers en France - Edition 2022. Disponible sur : [Panorama des cancers en France - Edition 2022 - Ref : PANOKFR2022 \(e-cancer.fr\)](#)

² Bouvier et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019. Disponible sur : [Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim \(santepubliquefrance.fr\)](#)

³ HAS. Intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein. 2021.

Bilan diagnostique initial

Le bilan initial a pour objectifs de confirmer toute suspicion diagnostique et de préciser le type histologique de la tumeur et les éléments nécessaires pour la classification du cancer (cTNM) ainsi que les autres critères pronostiques et les éléments prédictifs connus de réponse à certains traitements.^{4, 5, 6}

Il comporte l'interrogatoire du patient, un examen clinique général et localisé, la description de la tumeur, les examens d'imagerie (mammographie, échographie mammaire, voire l'IRM mammaire dans certaines situations), la preuve histologique du cancer du sein (selon les situations, une micro-biopsie sous guidage échographique, une macro-biopsie sous guidage stéréotaxique ou une biopsie sous guidage IRM est réalisée) et l'exploration axillaire.

Bilan pré-thérapeutique d'un cancer du sein prouvé : bilan d'extension locorégional et général

Le bilan d'extension locorégional peut être réalisé lors du bilan initial ou dans un second temps (diagnostic de cancer confirmé, notamment en cas d'image initiale équivoque au cours du dépistage). Le bilan d'extension local peut se faire par des techniques d'imagerie conventionnelle, c'est-à-dire des clichés mammographiques supplémentaires complétés d'une échographie ou d'une IRM qui est considérée comme l'examen le plus sensible pour la détection des lésions supplémentaires et l'évaluation de la taille de la tumeur.⁷ Pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire, une échographie axillaire peut être réalisée.⁵

Le bilan d'extension général n'est pas systématique notamment chez les patientes atteintes de tumeurs T1, T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, en l'absence de point d'appel. Il est réalisé soit avant l'acte chirurgical ou dans la période post-opératoire immédiate.⁵ Le bilan repose sur des examens d'imagerie (scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) ou TEP-TDM au 18 FDG, scintigraphie osseuse), des examens biologiques (dosage des marqueurs tumoraux) voire des explorations fonctionnelles cardiologiques si un traitement par anthracyclines ou trastuzumab est prévu.

Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique sera adaptée aux résultats anatomopathologiques de la tumeur (type, grade, expression des récepteurs hormonaux, statut HER2, index de prolifération KI67, présence de mutations génétiques...) à son stade ainsi qu'à l'état général de la patiente.

Elle comprend selon les situations cliniques la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et la radiothérapie.

Il est donc important de détecter tôt et avec précision la localisation de la tumeur, sa taille et sa dissémination éventuelle pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée.

⁴ Institut national du cancer. Cancer du sein. Du diagnostic au suivi. Boulogne Billancourt: INCA; 2016. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi>

⁵ Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Référentiel cancers du sein. Référentiels de l'AP-HP. Paris: APHP; 2016. Disponible sur : https://www.ap-hop-paris.fr/medias/Document/Referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf (aphp.fr)

⁶ HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_lap_ksein_vd.pdf

⁷ Poncet M, Villard-Mahjoub R, Delarbre B, Margain D, Jalaguier-Coudray A. Bilan d'extension du cancer du sein : ne rien rater, ne pas surestimer. Imagerie de la femme. 2017.

Examens d'imagerie dans le cancer du sein

Mammographie

C'est l'examen d'imagerie de référence dans la détection des lésions du sein, soit dans le cadre du dépistage organisé, du dépistage à titre individuel, en cas de signes d'appels cliniques, dans le cadre du suivi spécifique chez les femmes à risque élevé ou très élevé de cancer du sein ou du suivi post-thérapeutique.

Concernant la mammographie par tomosynthèse (ou mammographie 3D), qui est un dispositif d'imagerie médicale consistant à reconstituer une image tridimensionnelle du sein à partir de plusieurs projections à faible dose acquises sous différents angles par un mammographe numérique spécifique, la HAS a publié en 2019⁸ et 2023⁹, des rapports d'évaluation de celle-ci. Au terme de son évaluation, la HAS a recommandé l'intégration de la mammographie par tomosynthèse (3D) dans le dépistage organisé (DO) du cancer du sein, à condition qu'elle soit systématiquement associée à la reconstruction d'une image 2D-synthétique (2Ds). À plus long terme, le développement de la dématérialisation et la résolution des problèmes de transfert d'images 3D et 2Ds permettra une utilisation de la 3D+2Ds tant en première qu'en deuxième lecture.

Echographie mammaire

C'est un examen non invasif, non irradiant, accessible, bien toléré et pouvant être réalisé à n'importe quel moment du cycle. Il permet une étude structurale de la glande mammaire, en temps réel, les caractéristiques des lésions étant acquises simultanément à l'examen.¹⁰

L'échographie mammaire permet de mesurer la lésion, de la localiser selon le rayon horaire, de mesurer la distance au mamelon et la profondeur, d'étudier une anomalie clinique ou mammographique (masse suspecte). Elle est également utilisée pour guider une biopsie.

L'association de la mammographie et de l'échographie permet d'augmenter le taux de détection des cancers (lésion kystique vs maligne), notamment dans les seins denses ou de densité intermédiaire.¹¹

Une exploration axillaire est systématiquement réalisée dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire.¹²

Les indications de l'échographie mammaire définies par la SFR sont ^{10, 13} :

- Dans un cadre diagnostique :
 - l'exploration d'une anomalie non palpable, dépistée par mammographie (image douteuse) ;
 - l'exploration d'une anomalie palpable, notamment afin de vérifier la nature solide ou liquide des nodules palpés ;
 - après une mammographie, notamment en cas de discordance (examen mammaire anormal et mammographie non informative) ;
 - en première intention (femme jeune, femme enceinte...) ;

⁸ HAS. Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 1. 2019. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Revue critique de la littérature sur la performance de la mammographie par tomosynthèse dans le dépistage organisé du cancer du sein - Volet 1 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/rapport-dactivite/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-1)

⁹ HAS. Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 2. 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Évaluation de la performance et de la place de la mammographie par tomosynthèse dans le programme national de dépistage organisé du cancer du sein – Volet 2 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/rapport-dactivite/evaluation-de-la-performance-et-de-la-place-de-la-mammographie-par-tomosynthese-dans-le-programme-national-de-depistage-organise-du-cancer-du-sein-volet-2)

¹⁰ Balu-Maestro C. Echographie et pathologie mammaire : techniques et résultats. Encyclop Méd Chir Radiologie et imagerie médicale génito-urinaire - gynéco-obstétricale mammaire. 2017.

¹¹ Leconte I, Fellah L. Echographie et seins denses : où en est-on ? J Radiol. 2008.

¹² HAS. Dépistage et prévention du cancer du sein. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. 2015.

¹³ Société française de Radiologie. Sénologie 2.0. 2019.

- l'exploration des syndromes inflammatoires du sein en première ou deuxième intention (après mammographie) ;
- visualisation en échographie orientée d'une anomalie à l'IRM ou en TDM, afin d'en analyser les caractères ainsi que de guider si nécessaire des prélèvements et/ou d'orienter une chirurgie. Les prélèvements sous IRM et TDM étant plus complexes et plus lourds.
- Dans le cadre du bilan d'extension locale d'un cancer du sein :
 - afin de préciser les caractéristiques de la tumeur ;
 - pour la recherche d'autres localisations tumorales (multicentricité, multifocalité, bilatéralité). Elle est cependant peu performante pour le diagnostic et le bilan d'extension des cancers intra-canalaires ;
 - afin de rechercher un envahissement ganglionnaire.
- Dans le cadre de la surveillance thérapeutique :
 - en cours de traitement, afin d'évaluer la réponse tumorale à une chimiothérapie, en association avec la clinique et la mammographie ;
 - après tumorectomie, afin de rechercher d'éventuelles complications postopératoires (hématomes, abcès, lymphocèles liés au curage axillaire) ;
 - pour guider un prélèvement, afin de détecter un éventuel cancer résiduel après tumorectomie suite à une IRM postopératoire, dans le but de définir le type de reprise chirurgicale ;
 - dans la surveillance après mastectomie et reconstruction afin de rechercher d'éventuelles complications, une récurrence homolatérale, une lésion contralatérale ou une récurrence ganglionnaire.

Une échographie ganglionnaire axillaire et sus-claviculaire en cas de suspicion de cancer du sein peut être réalisée, en général avant les prélèvements dans la tumeur, et complétée par une biopsie percutanée en cas de ganglion suspect.

IRM mammaire

C'est une technique non invasive, non irradiante qui permet d'obtenir des images de haute résolution dans tous les plans de l'espace. Le gadolinium est le produit de contraste utilisé, injecté en bolus. La perception des prises de contraste, appelées rehaussements, dépend de l'accumulation du produit de contraste utilisé.

En cancérologie, l'IRM mammaire a une bonne sensibilité, ce qui en fait un examen utile pour la recherche des lésions non visibles en imagerie conventionnelle (dépistage, diagnostic, bilan d'extension) ; il a une forte valeur prédictive négative, ce qui est nécessaire pour éliminer une tumeur. Cependant, le taux de faux positifs est relativement important (mauvaise spécificité), ce qui nécessite avant toute modification de la prise en charge thérapeutique un contrôle histologique des lésions additionnelles découvertes en IRM, par d'autres examens (échographie de second look, biopsie).¹⁴

Les indications de l'IRM mammaire dans le cancer du sein sont précisées dans plusieurs recommandations de bonne pratique nationales et internationales, dans des référentiels ou rapports d'évaluation technologique. L'IRM doit être interprétée en complément des éléments cliniques et des résultats de l'imagerie conventionnelle et en cas de découverte pouvant avoir une influence sur la prise en charge thérapeutique, une biopsie doit être effectuée si possible. De plus, les possibles changements de thérapeutique sur la base des résultats de l'IRM doivent être décidés en RCP.¹⁵

¹⁴ de Bazelaire C. IRM mammaire : technique, indications et résultats normaux. Encyclop Méd Chir Radiol Imagerie Médicale Génito-Urinaire Gynéco-Obstétricale Mammaire. 2016.

¹⁵ Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. Eur J Cancer. 2010.

Une synthèse de ces différentes recommandations a permis de déterminer les principales indications de l'IRM mammaire³ :

- Pour le dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein. En France, la population des femmes à haut risque de cancer du sein n'est pas ciblée par le programme de dépistage organisé et bénéficie d'un suivi spécifique par IRM mammaire, annuellement, en complément de l'examen clinique et d'une mammographie complétée éventuellement d'une échographie mammaire. Ces modalités de détection précoce du cancer sont précisées dans le référentiel de la HAS sur le dépistage et la prévention du cancer du sein¹² ainsi que dans les recommandations professionnelles de l'INCa concernant les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.¹⁶ Ce groupe de femmes à haut risque est constitué de femmes « à risque élevé » de cancer du sein ayant un antécédent d'irradiation thoracique médicale et de femmes « à risque très élevé » de cancer du sein.
- En cas d'impasse diagnostique, notamment suite à des examens d'imagerie conventionnelle (mammographie et échographie mammaire) non contributifs, en cas de discordance entre ces examens radiologiques ou entre les examens d'imagerie et la clinique, de tumeur occulte, de discordance radio-histologique et dans les cancers inflammatoires sans traduction radiologique et après traitement pour mastite aiguë (...)
- Pour le bilan d'extension loco-régional, dans certaines situations précises, notamment :
 - en cas de discordance entre la clinique et l'imagerie conventionnelle ou entre la mammographie et l'échographie concernant l'extension du cancer et/ou l'évaluation de la taille de la tumeur et pouvant entraîner une modification de la prise en charge ;
 - en général, dans les cas plus susceptibles de développer une multifocalité / multicentricité : patientes à haut risque, présence d'un carcinome lobulaire invasif, âge inférieur à 40 ans (densité mammaire élevée, ...).
- Autres situations : i) diagnostic différentiel entre une récurrence de cancer du sein et une cicatrice chirurgicale si l'imagerie conventionnelle n'est pas contributive et que la biopsie ne peut être réalisée, ii) évaluation du type de chirurgie chez les patientes ayant eu des marges positives multifocales suite à une tumorectomie en vue de la planification d'une nouvelle exérèse, iii) contrôle des prothèses mammaires (...).

Il est néanmoins rappelé dans les recommandations ainsi que dans l'ouvrage pédagogique du Collège des Enseignants de Radiologie de France (CERF) et le Collège National des Enseignants de Biophysique et de Médecine Nucléaire (CNEBMN) que dans l'indication de bilan d'extension, la réalisation de l'IRM mammaire n'est pas systématique et que sa prescription ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique (maximum 1 mois).¹⁵

Par ailleurs, il faut s'assurer avant la réalisation d'une IRM de l'absence de contre-indications (liées à la présence de stimulateurs cardiaques, de clips vasculaires intracérébraux, de certains types de valves cardiaques, d'implants ferromagnétiques, grossesse) ainsi que celles liées à l'injection de gadolinium.

Angiomammographie

C'est une technique combinant la mammographie numérique standard à une injection de produit de contraste iodé afin d'améliorer la détection des lésions puisque la croissance d'une tumeur s'accompagne d'une angiogenèse.

¹⁶ INCa. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA 1 ou BRCA2 / Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. 2017.

Elle permet de visualiser le rehaussement lié à la néovascularisation des tumeurs du sein, de façon identique à l'IRM^{17, 18}. Le principe est basé sur la soustraction de deux images (une dite de haute énergie permettant d'obtenir les informations sur les structures vascularisées [prise de contraste iodée], et une dite de basse énergie [comparable à celui d'une mammographie classique] pour les informations morphologiques) afin de mettre en évidence une prise de contraste. L'image recombinaison obtenue suite à la soustraction numérique permet de mettre en évidence les structures hypervascularisées (zones d'angiogenèse).

Néanmoins, en raison de la relative faible résolution en contraste, certaines prises de contraste peuvent être faiblement visibles voire non détectables en cas de lésion maligne faiblement vascularisée ou de petite taille, comme les carcinomes canalaux in situ ou certains cancers lobulaires infiltrants (risque de faux négatifs).¹⁹ De plus, les zones profondes, prépectoraux et les aires axillaires ne sont pas visibles en angiommammographie. Certaines incidences peuvent également être compliquées à effectuer, notamment en cas d'impotence fonctionnelle chez la patiente (comme en mammographie classique).³ Le risque de lésion bénigne de type fibroadénome se rehaussant (faux positif) peut s'observer en angiommammographie comme en IRM. D'autres lésions peuvent également se rehausser et causer une image faussement positive (hamartome, papillome, nécrose graisseuse...).¹⁷ Une échographie complémentaire avec éventuellement une biopsie échoguidée peut être réalisée en cas de doute. Il existe également comme dans tout examen de radiologie, des artefacts qui peuvent rendre difficile l'interprétation de l'examen, notamment créant des pseudo-lésions ou en masquant des lésions présentes^{19, 20}.

Concernant les indications, l'angiommammographie est mentionnée, sans gradation, dans des recommandations nationales et internationales.

Dans la recommandation du *Royal College of Radiologist* (RCR) de 2019²¹, l'angiommammographie est citée en tant qu'examen pouvant être employé en première intention, à la place de la mammographie, dans l'évaluation diagnostique des patientes ayant une symptomatologie clinique de cancer du sein chez les femmes jeunes ayant une densité mammaire élevée. Il est également précisé que l'angiommammographie présente une efficacité comparable à l'IRM pour le bilan d'extension locorégional (évaluation de la taille recherche des lésions additionnelles) mais qu'il existe peu de preuves dans l'indication d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

La recommandation de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2024²² concernant la prise en charge des cancers du sein précoces, cite brièvement la technique d'angiommammographie en tant qu'alternative à la mammographie dans un contexte symptomatique lorsqu'elle est disponible et appropriée.

Dans une recommandation de l'EUSOBI de 2017 sur les informations à donner aux patientes concernant la mammographie²³, il est précisé que l'angiommammographie peut être utile dans la détection des

¹⁷ James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). Clin Radiol. 2018.

¹⁸ Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger L, Lemaille S, Poncelet E. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography in routine clinical practice in 2013. Diagn Interv Imaging. 2014.

¹⁹ Dromain C, Vietti-Viola N, Meuwly JY. Angiommammography: A review of current evidences. Diagn Interv Imaging. 2019.

²⁰ Nori J, Gill MK, Vignoli C, Bicchieri G, De Benedetto D, Di Naro F, et al. Artefacts in contrast enhanced digital mammography: how can they affect diagnostic image quality and confuse clinical diagnosis? Insights into imaging. 2020.

²¹ Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging. 2019. Disponible sur : https://www.rcr.ac.uk/media/0dkh5y5d/rcr-publications_guidance-on-screening-and-symptomatic-breast-imaging-fourth-edition_november-2019.pdf

²² ESMO. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2024. Disponible sur : [Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up - Annals of Oncology](#)

²³ European Society of Breast Imaging (EUSOBI), Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, Trimboli RM, Camps-Herrero J, et al. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. Insights Imaging. 2017. Disponible sur : [Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women | Insights into Imaging \(springer.com\)](#)

cancers du sein, dans la caractérisation des lésions, notamment dans les seins denses et en alternative à l'IRM, notamment dans les cas de contre-indications ou de difficulté d'accessibilité à cet examen. Les experts de la Society of Breast Imaging (SBI) de 2017²⁴ proposent plusieurs indications pour l'angiomammographie : l'évaluation d'anomalies cliniques ou radiographiques afin de mieux les caractériser et d'éviter des biopsies inutiles ; en substitution à l'IRM pour le bilan d'extension locorégional ; en cas de résultats d'imagerie conventionnelle équivoque ; dans le suivi de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante ; dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.

L'European Society of Radiology dans un document pédagogique de 2010²⁵ concernant l'angiomammographie précise que la technique peut potentiellement remplacer l'IRM dans certaines indications, notamment en cas de mammographie équivoque, pour la détection des lésions occultes dans les seins denses et dans le bilan d'extension des cancers du sein.

La HAS a évalué l'intérêt de cette technique en novembre 2021.³ A l'issu de cette évaluation basée sur des données de la littérature et la position de professionnels (experts et parties prenantes), la HAS a conclu que l'angiomammographie pourrait présenter un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Produit de contraste iodé				
XENETIX 300 (300 mg d'Iode/mL) et 350 (350 mg d'Iode/mL), solution injectable (Iobitridol) GUERBET FRANCE	Administration intraveineuse chez la femme adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste visant à identifier des lésions mammaires connues ou suspectées.	Indication non évaluée par la CT		
ULTRAVIST 300 (300 mg d'Iode/ mL) et 370 (370 mg d'Iode/ mL), solution injectable (Iopromide) BAYER HEALTHCARE SAS	Angiomammographie avec rehaussement de contraste : chez la femme adulte pour évaluer et détecter les lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre-indiquée ou indisponible.	Indication en cours d'évaluation par la CT		

²⁴ Lewin J, Jochelson MS. Contrast enhances digital mammography. 2017. Disponible sur : [Contrast Enhanced Digital Mammography - Society of Breast Imaging \(sbi-online.org\)](#)

²⁵ European Society of Radiology, Muller S, Dromain C, Balleyguier C, Patoureaux F, Puong S, *et al.* Contrast enhanced digital mammography (CEDM): From morphological to functional mammography. 2010.

XENETIX 300 (300 mg d'iode/mL) et 350 (350 mg d'iode/mL) ainsi qu'ULTRAVIST 300 (300 mg d'iode/mL) et 370 (370 mg d'iode/mL) disposent d'une AMM dans l'indication évaluée mais n'ont pas été évalué par la CT à la date du présent avis. Ils sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

Les autres produits de contrastes à base d'iode suivantes n'ont pas l'AMM pour l'indication angiogram-mographie mais peuvent être utilisés et sont cités dans la littérature :

- IOMERON 300, IOMERON 350, IOMERON 400 (ioméprol) (BRACCO IMAGING FRANCE)
- IOPAMIRON 300, IOPAMIRON 370 (iopamidol) (BRACCO IMAGING FRANCE)
- OPTIJECT 300, OPTIJECT 350, OPTIRAY 300, OPTIRAY 350 (ioversol) (GUERBET FRANCE)

Ils sont donc considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

➔ Traitements non-médicamenteux

D'autres techniques d'imageries telles que la mammographie conventionnelle, l'échographie et l'IRM avec injection de produit de contraste à base de gadolinium peuvent également être utilisés pour le diagnostic et le bilan d'extension loco-régionale du cancer du sein. L'IRM permet aussi d'évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles suscitées. Il persiste néanmoins un besoin à disposer de nouveaux moyens efficaces pour améliorer le diagnostic (initial, bilan d'extension, évaluation de la réponse aux traitements...) des patientes atteintes de cancer du sein.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OMNIPAQUE (iohexol) repose sur des publications d'études cliniques issues d'une revue de la littérature réalisée par le laboratoire mais également issues de la bibliographie du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiogram-mographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein, réalisée par la HAS et publiée en novembre 2021.³

Les études d'efficacité ayant utilisé iohexol comme produit de contraste lors de l'examen d'angiogram-mographie ont été identifiées, sélectionnées puis classées en fonction des mêmes situations cliniques que celles du rapport de 2021 par la HAS (situations d'impasses diagnostiques, bilan d'extension loco-régional et évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante). Les résultats d'efficacité des 8 études ainsi retenues (Patel et al. 2017²⁶, Ahsberg et al. 2020²⁷, Helal et al. 2018²⁸, Kim

²⁶ Patel BK et al. Clinical utility of contrast-enhanced spectral mammography as an adjunct for tomosynthesis-detected architectural distortion. Clin Imaging. 2017.

²⁷ Åhsberg K et al. Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions-a feasibility study. World J Surg Oncol. 2020.

²⁸ Helal MH et al. The impact of contrast-enhanced spectral mammogram (CESM) and three-dimensional breast ultrasound (3DUS) on the characterization of the disease extend in cancer patients. Br J Radiol. 2018.

et al. 2018²⁹, Youn et al. 2019³⁰, Jochelson et al. 2013³¹, Barra et al. 2018³² et Patel et al. 2018³³) seront résumées dans cet avis (paragraphe 3.2).

A noter que le laboratoire a également fourni :

- une analyse groupée des performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) de l'angiomammographie avec iohexol comme produit de contraste, sur la base de 15 études. Cette analyse ne sera pas détaillée dans cet avis en raison de l'absence d'information confirmant la robustesse de la méthodologie utilisée et des résultats.
- 3 études (Cheung et al. 2016³⁴, Mori et al. 2017³⁵ et Helal et al. 2017³⁶) ne correspondant pas clairement aux situations cliniques dans lesquelles l'angiomammographie pourrait avoir un intérêt selon le rapport de 2021 par la HAS (situations d'impasses diagnostiques, bilan d'extension locorégional et évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante). Ces 2 études ne seront pas détaillées dans cet avis.
- 2 études (Hobbs et al. 2015³⁷ et Phillips et al. 2016³⁸) ayant étudié la préférence des patientes en termes de modalité d'imagerie entre l'angiomammographie et l'IRM. Ces 2 études ne seront pas présentées dans cet avis.

Les études avec des données de tolérance et ayant utilisé iohexol comme produit de contraste lors de l'examen d'angiomammographie ont été identifiées et sélectionnées. Les résultats de tolérance des 7 études ainsi retenues (Zanardo et al. 2019³⁹, Patel et al. 2018³³, Chou et al. 2015³⁴, Hobbs et al. 2015³⁷, Kim et al. 2018²⁹, Sung et al. 2019⁴⁰ et Ahsberg et al 2020²⁷) seront mentionnées dans cet avis (paragraphe 3.4).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Situations d'impasses diagnostiques

Ces situations d'impasses diagnostiques regroupent les situations où il est nécessaire de clarifier des lésions équivoques vues en imagerie conventionnelle (mammographie +/- échographie mammaire). Il s'agit notamment des asymétries de densité, des cas de discordance entre une lésion palpable et/ou visible à l'échographie et une mammographie normale, de cas de visibilité d'une lésion sur une seule

²⁹ Kim EY et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Digital Mammography versus Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Preoperative Evaluation of Breast Cancer. J Breast Cancer. 2018.

³⁰ Youn I et al. Contrast enhanced digital mammography versus magnetic resonance imaging for accurate measurement of the size of breast cancer. Br J Radiol. 2019.

³¹ Jochelson MS et al. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology. 2013.

³² Barra FR et al. Contrast-Enhanced Mammography (CEM) for Detecting Residual Disease after Neoadjuvant Chemotherapy: A Comparison with Breast Magnetic Resonance Imaging (MRI). Biomed Res Int. 2018.

³³ Patel BK et al. Contrast-Enhanced Spectral Mammography is Comparable to MRI in the Assessment of Residual Breast Cancer Following Neoadjuvant Systemic Therapy. Ann Surg Oncol. 2018.

³⁴ Chou CP et al. Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI. Eur J Radiol. 2015.

³⁵ Mori M et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to conventional full-field digital mammography in a population of women with dense breasts. Breast Cancer. 2017.

³⁶ Helal MH et al. Staging of breast cancer and the advanced applications of digital mammogram: what the physician needs to know? Br J Radiol. 2017.

³⁷ Hobbs MM et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. J Med Imaging Radiat Oncol. 2015.

³⁸ Phillips J et al. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. Clin Imaging. 2017.

³⁹ Zanardo M et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. Insights Imaging. 2019.

⁴⁰ Sung JS et al. Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. Radiology. 2019.

vue mammographique ou de cas d'image mammographique sans traduction échographique (distorsion architecturale).

Une seule publication (Patel et al. 2017²⁶) correspondant à ces situations cliniques et ayant utilisé l'iohexol comme produit de contraste a été identifiée et retenue.

Patel et al. 2017²⁶

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, américaine, réalisée à la Mayo Clinic dont l'objectif était d'évaluer l'angiomammographie comme examen complémentaire à la mammographie par tomosynthèse afin de caractériser les lésions (tumorales ou non tumorales) chez des patientes présentant une distorsion architecturale.

Les patientes participaient à un protocole de recherche portant sur les lésions BIRADS 4 et 5. Celles ayant réalisé une angiomammographie avec iohexol comme produit de contraste suite à une distorsion architecturale détectée par mammographie par tomosynthèse ont été rétrospectivement sélectionnées. Une biopsie ou excision chirurgicale a été réalisée après l'imagerie en tant que standard de vérité (résultats histopathologiques) et les patientes ayant présenté des lésions classées BIRADS 4 ou 5, biopsiées et dont les résultats anatomopathologiques étaient disponibles ont été incluses. De plus, ces patientes devaient avoir un suivi minimum d'un an.

Au total, l'étude a inclus 45 patientes pour un ensemble de 49 lésions dont 39 étaient cancéreuses, 10 étaient bénignes et 9 étaient des cicatrices radiales. Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 16 carcinomes canauxaires invasifs, 12 carcinome lobulaire invasif, 1 carcinome adénosquameux de bas grade, 1 était un cancer canalaire in situ non invasif.

Rehaussement en angiomammographie

Un rehaussement en angiomammographie a été observé pour 37 des 49 lésions (75,5%) et le détail par type de lésion est résumé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Incidence du rehaussement en angiomammographie par type de lésion

Lésions	Nombre de lésions réhaussées / total pathologie (%)
Lésions cancéreuses	29/30 (96,7%)
Cancers invasifs	28/29 (96,6%)
Carcinome canalaire invasif	15/16 (93,8%)
Carcinome lobulaire invasif	12/12 (100%)
Carcinome adénosquameux de bas grade	1/1 (100%)
Cancer canalaire in situ non invasif	1/1 (100%)
Lésions non cancéreuses	8/19 (44,4%)
Cicatrices radiales	4/9 (44,4%)
Lésions bénignes	4/10 (40%)

Performances diagnostiques du rehaussement en angiomammographie

Pour la détection des lésions cancéreuses chez des patientes présentant une distorsions architecturales détectée par mammographie par tomosynthèse, le rehaussement en angiomammographie avait une sensibilité de 96,7% (29/30) [IC95% = 82,8% – 99,9%] , une spécificité de 57,9% (11/19) [IC95% = 33.5% – 79.8%], une valeur prédictive positive (VPP) de 78,4% (29/37) [IC95% = 61,8% – 90,2%] et une valeur prédictive négative (VPN) de 91,7% (11/12) [IC95% = 61,5% – 99,8%]. Le taux de faux

positifs était de 21,6% (8/37) [IC95% = 9,8% – 38,2%] et le taux de faux négatifs de 8,3% (1/12) [IC95% = 0,2% – 38,5%].

3.2.2 Bilan d’extension locorégional

Le bilan d’extension locorégional est réalisé avec les techniques d’imageries conventionnelles, telles que la mammographie complétée d’une échographie ou l’IRM considérée comme l’examen le plus sensible pour la détection des lésions supplémentaires et l’évaluation de la taille de la tumeur. Le bilan d’extension locorégional évalue la taille de la ou des lésions, recherche une multifocalité ou une multicentricité, détermine la topographie et la distance entre les lésions sur le sein où une anomalie a été détectée. Il explore aussi les sites ganglionnaires et étudie le sein controlatéral.

Cinq publications (Ahsberg et al. 2020²⁷, Helal et al. 2018²⁸, Kim et al. 2018²⁹, Youn et al. 2019³⁰ et Jochelson et al. 2013³¹) correspondant à cette situation clinique et ayant utilisé l’iohexol comme produit de contraste ont été identifiées et retenues.

Ahsberg et al. 2020²⁷

Il s’agit d’une étude de faisabilité, monocentrique, prospective, réalisée en Suisse dont l’objectif était d’évaluer la valeur ajoutée de l’angiomammographie, en plus des techniques d’imageries conventionnelles (mammographie et échographie) pour le bilan d’extension préopératoire chez des patientes présentant un cancer du sein confirmé histologiquement ou fortement suspecté et devant subir une intervention chirurgicale. Les lésions solides ainsi que les microcalcifications malignes ont été considérées comme éligibles.

Avant l’inclusion, un premier plan de prise en charge (mastectomie totale ou partielle et chirurgie unilatérale ou bilatérale) a été établi pour chaque patiente dans le cadre d’une RCP à partir des résultats d’imagerie conventionnelle. Pour les patientes incluses, une angiomammographie a été réalisée en plus et à la suite de celle-ci, un nouveau plan de prise en charge a été établi dans le cadre d’un second RCP.

Au total, l’étude a inclus 47 patientes (âge médian de 64 ans) dont 46 présentaient des lésions cancéreuses du sein confirmées histologiquement et 1 patiente présentait une forte suspicion de lésions cancéreuses à l’imagerie conventionnelle. A l’inclusion, la densité mammaire a été évaluée comme faible (A ou B) chez 31/47 (66%) patientes et comme élevée (C ou D) chez 16/47 (34%), selon la classification BIRADS. Toutes les patientes présentaient une tumeur maligne (ou susceptible de l’être) unilatérale, 8/47 (17%) présentaient une multifocalité et 16/47 (34%) avaient des microcalcifications. Les biopsies ont montré un carcinome canalaire in situ chez 7/47 (15%) patientes et un cancer invasif chez 39/47 (83%) patientes.

Etendue des lésions

La précision de l’estimation de l’étendue des lésions par les différentes techniques d’imagerie (mammographie, échographie et angiomammographie) comparée à l’histopathologie (post-chirurgie) a été évaluée. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Etendue totale des lésions par technique d’imagerie

Technique d’imagerie		Etendue totale des lésions (mm)	Différence d’étendue totale par rapport à l’histopathologie finale (mm)
Angiomammographie	Moyenne (écart type)	33,8 (28,3)	-1,4 (18,4)
Echographie	Moyenne (écart type)	26,8 (24,2)	-8,4 (24,3)

Mammographie	Moyenne (écart type)	31,0 (24,8)	-4,2 (26 ,2)
Histopathologie (post-chirurgie)	Moyenne (écart type)	35,1 (25,4)	

Impact sur la prise en charge thérapeutique

Au cours de la première RCP, sur les 47 patientes incluses, une mastectomie partielle unilatérale était planifiée chez 39 patientes et une mastectomie totale unilatérale chez les 8 autres patientes. Après analyse des résultats de l'angiomammographie, 10/47 (21%) patientes ont vu leur prise en charge modifiée lors de la seconde RCP. La mastectomie partielle de 5 patientes a été requalifiée en mastectomie totale et une patiente initialement prévue avec une mastectomie totale a eu une mastectomie partielle. Deux patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante (CTNA) au lieu d'une chirurgie et 2 patientes ont eu une chirurgie bilatérale à la place d'une chirurgie unilatérale.

Helal et al. 2018²⁸

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, égyptienne dont l'objectif était de déterminer les performances diagnostiques de l'angiomammographie et de l'échographie 3D pour le bilan d'extension préopératoire chez des patientes présentant un cancer du sein.

Dans un premier temps, les patientes ont réalisé les examens d'imagerie conventionnelle consistant en une mammographie suivie d'une échographie 2D ainsi qu'une biopsie afin de confirmer les lésions suspectes. Les patientes chez qui la malignité a été confirmée ont été incluses et ont réalisé une angiomammographie suivie d'une échographie 3D bilatérale.

Au total, l'étude a inclus 300 patientes (âge moyen de 54 ans) dont 270 (90 %) se présentaient pour la première fois avec une masse tumorale mammaire symptomatique, 6 (2 %) pour une masse tumorale mammaire récurrente, 6 autres (2 %) pour un suivi post-lumpectomie et 18 (6 %) étaient asymptomatiques et se présentaient pour un dépistage. Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 193 (64,3%) carcinomes canalaux invasifs, 53 (17,7%) carcinomes canalaux in situ, 45 (15%) carcinomes lobulaires et canalaux invasifs, 5 (1,7%) carcinomes mucineux et 4 (1,3%) carcinomes micro-papillaires.

Etendue des lésions

L'étendue des lésions par les différentes techniques d'imagerie (mammographie + échographie 2D, angiomammographie et échographie 3D) et par l'histopathologie (post-chirurgie) a été estimée. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Etendue totale des lésions par technique d'imagerie

Technique d'imagerie		Etendue totale des lésions, cm
Mammographie + Echographie 2D	Moyenne (écart type)	3,93 (1,78)
Angiomammographie	Moyenne (écart type)	4,41 (2,11)
Echographie 3D	Moyenne (écart type)	3,50 (1,72)
Toutes les techniques d'imagerie	Moyenne (écart type)	4,17 (1,83)
Histopathologie (post-chirurgie)	Moyenne (écart type)	3,80 (2,05)

Performances diagnostiques pour la détection des foyers satellites (multiplicité tumorale)

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des foyers satellites (multiplicité tumorale) ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Performances diagnostiques pour la détection des foyers satellites (multiplicité tumorale) par technique d'imagerie

Performances diagnostiques	Techniques d'imagerie			
	Mammographie + Echographie 2D	Angiomammographie	Echographie 3D	Toutes les techniques d'imagerie
Sensibilité	80%	90%	40%	90%
Spécificité	90%	95%	95%	88%
VPP	67%	82%	67%	64%
VPN	95%	97%	86%	97%
Taux de faux positif	10%	5%	5%	13%
Taux de faux négatif	20%	10%	60%	10%
Précision	88%	94%	84%	88%

Performances diagnostiques pour la détection des atteintes stromales périumorales

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des atteintes stromales périumorales ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Performances diagnostiques pour la détection des atteintes stromales périumorales par technique d'imagerie

Performances diagnostiques	Techniques d'imagerie			
	Mammographie + Echographie 2D	Angiomammographie	Echographie 3D	Toutes les techniques d'imagerie
Sensibilité	91%	55%	98%	100%
Spécificité	83%	100%	100%	83%
VPP	98%	100%	100%	98%
VPN	56%	23%	86%	100%
Taux de faux positif	17%	0%	0%	17%
Taux de faux négatif	9%	45%	2%	0%
Précision	90%	60%	98%	98%

Kim et al. 2018²⁹

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, sud-coréenne dont l'objectif était de comparer les performances diagnostiques de l'angiomammographie et de l'IRM pour le bilan d'extension préopératoire et d'évaluer l'impact de chaque technique d'imagerie sur la prise en charge chirurgicale chez des patientes présentant un cancer du sein.

Des patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer du sein ont été invitées à participer à l'étude et ont réalisé une IRM suivie d'une angiomammographie. Les patientes pour lesquelles la prise en charge chirurgicale initiale a été modifiée en une chimiothérapie néoadjuvante suite à ces résultats d'imagerie ont été exclus.

Au total, l'étude a inclus 84 patientes (âge moyen de 50,9 ans) dont 13 (15,5%) avaient des antécédents familiaux et 3 (3,6 %) des antécédents personnels de cancer du sein. Les motifs de consultation étaient la présence d'une masse mammaire palpable pour 28 (33,3%) patientes et une mammographie de dépistage ou une échographie anormale pour 56 (66,7%) patientes. Les tumeurs primaires (index)

présentaient les sous-types suivants : 61 (72,6%) carcinomes canauxiaux invasifs, 15 (17,9%) carcinomes canauxiaux *in situ*, 4 carcinomes lobulaires invasifs, 2 carcinomes invasifs mucineux, 1 carcinome squameux métaplastique et 1 carcinome micropapillaire.

Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index)

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) par technique d'imagerie

Performance diagnostique	Angiomammographie	IRM
Sensibilité	92,9%	95,2 %

Performances diagnostiques pour la détection des lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) et des lésions occultes dans le sein controlatéral

Chez les 84 patientes, 70 lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) et occultes dans le sein controlatéral ont été détectées suite aux résultats d'angiomammographie ou d'IRM : 37 (52,9%) étaient malignes (dont 25 cas de multifocalité et 6 cas de multifocalité et de multicentricité dans le sein ipsilatéral et 6 cas de cancer occulte dans le sein controlatéral) et 33 (47,8 %) étaient bénignes. La modification fibrokystique était le résultat histologique le plus fréquent (13/33, 39,4%) parmi les lésions bénignes.

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) et des lésions occultes dans le sein controlatéral ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Performances diagnostiques pour la détection des lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) et des lésions occultes dans le sein controlatéral par technique d'imagerie

Performances diagnostiques	Angiomammographie	IRM
Pour la détection des lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) (n = 31)		
Sensibilité (IC95%)	83,9 % (66,3 – 94,5)	83,9% (66,3 – 94,5)
Spécificité (IC95%)	81,1% (68,0 – 90,6)	73,6% (59,7 – 84,7)
Valeur Prédictive positive (IC95%)	72,2% (54,8 – 85,8)	65,0 % (48,3 – 79,4)
Valeur Prédictive négative (IC95%)	89,6% (77,3 – 96,5)	88,6 % (75,4 – 96,2)
Précision (IC95%)	82,1% (72,3 – 89,6)	77,4 % (67,0 – 85,8)
Pour la détection des lésions occultes dans le sein controlatéral (n = 6)		
Sensibilité (IC95%)	83,3 % (35,9 – 99,6)	83,3 % (35,9 – 99,6)
Spécificité (IC95%)	89,7 % (80,8 – 95,5)	84,6 % (74,4 – 91,8)
Valeur Prédictive positive (IC95%)	38,5 % (13,9 – 68,4)	29,4 % (10,3 – 56,0)
Valeur Prédictive négative (IC95%)	98,6 % (92,4 – 100)	98,5 % (92,0 – 100)
Précision (IC95%)	89,2 % (80,6 – 95,0)	84,5 % (75,0 – 91,5)

Impact sur la prise en charge chirurgicale :

Parmi les 84 patientes, 26 ont vu leur prise en charge chirurgicale modifiée suite aux résultats d'angiomammographie ou d'IRM. Les résultats d'angiomammographie ont entraîné des changements de

prise en charge chirurgicale chez 26/84 (30,9%) patientes et ceux de l'IRM chez 25/84 (29,7%) patientes. Parmi ces patientes, 9/26 (34,6%) avaient des résultats d'angiomammographie s'étant révélés faux positifs par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) et 11/25 (44,0%) avaient des résultats d'IRM s'étant révélé faux positifs par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie).

Youn et al. 2019³⁰

Il s'agit de nouveau d'une étude monocentrique, prospective, sud-coréenne dont l'objectif était de comparer la précision de l'angiomammographie et de l'IRM pour la mesure la taille de la tumeur du cancer du sein chez des patientes présentant un cancer du sein et devant subir une intervention chirurgicale.

Dans un premier temps, les patientes ont réalisé les examens d'imagerie conventionnelle consistant en une mammographie suivie d'une échographie ainsi qu'une biopsie afin de confirmer les lésions suspectes. Les patientes chez qui la malignité a été confirmée ont été incluses et ont réalisé une IRM avec produit de contraste et une angiomammographie.

Au total, l'étude a inclus 54 patientes (âge moyen de 51 ans) dont 52 ont finalement réalisé une angiomammographie avant la chirurgie. Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 40 (74,0%) carcinomes canauxaires invasifs, 7 (13,0%) carcinomes canauxaires in situ, 4 (7,4%) carcinomes lobulaires invasifs et 3 (5,6%) autres (carcinome malpighien métaplasique, carcinome mucineux et carcinome tubulaire).

Visualisation de la tumeur

La visualisation de la tumeur était de 77,8% (42/54) par mammographie, 92,6 % (50/54) par angiomammographie et 96,3 % (52/54) par IRM.

Etendue des lésions cancéreuses primaires (index) pour les tumeurs invasives

L'étendue des lésions cancéreuses primaires (index) pour les tumeurs invasives mesurée par les différentes techniques d'imagerie (mammographie, angiomammographie et IRM) ainsi que leur concordance (différence ≤ 5 mm ; tandis qu'une différence de plus de 5 mm a été classée comme une sous-estimation ou une surestimation) par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) ont été estimées. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Etendue des lésions cancéreuses primaires (index) pour les tumeurs invasives par technique d'imagerie

	Mammographie (n = 38)	Angiomammographie (n = 45)	IRM (n = 45)
Diamètre maximal des cancéreuses primaires (index) quel que soit le type de projection de lecture, mm			
Moyenne (écart type)	22,1 (12,6)	20,9 (11,9)	20,5 (11,3)
Concordance du diamètre maximal cancéreuses primaires (index) par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie), %			
Sous-estimation	26,3	13,3	13,3
Surestimation	34,2	22,2	17,8
Concordance	39,5	64,4	68,9

Jochelson et al. 2013

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, américaine divisée en 2 sous-études :

- La 1^{ère} est une étude de faisabilité de l'angiomammographie afin de déterminer le meilleur protocole d'acquisition,

- La 2^{ème} avait pour objectif d'évaluer les performances de l'angiomammographie par rapport à la mammographie et l'IRM chez des patientes présentant un cancer du sein et devant subir une intervention chirurgicale. Seule cette seconde étude sera présentée.

Les patientes incluses avaient toutes des résultats de mammographie et ont réalisés en plus une angiomammographie ainsi qu'une IRM.

Au total, l'étude a inclus 52 patientes (âge moyen de 49 ans). Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 47 (90,0%) carcinomes canaux invasifs ($\pm$ in situ), 1 carcinome canalaire in situ, 1 carcinome canalaire in situ avec invasion microscopique et 3 (5,8%) carcinomes lobulaires invasifs.

Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index)

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10 : Performances diagnostiques pour la détection des lésions cancéreuses primaires (index) par technique d'imagerie

Performance diagnostique	Mammographie	Angiomammographie	IRM
Sensibilité (IC95%)	81% (67 – 90)	96% (87 – 99)	96% (87 – 99)

Deux lésions n'ont pas été identifiées par angiomammographie et 2 autres par IRM. Les 2 lésions non identifiées par angiomammographie ne l'étaient également pas par mammographie tandis que les 2 lésions non détectées par IRM ont été identifiées par mammographie et angiomammographie.

Etendue des lésions cancéreuses primaires (index)

Les lésions cancéreuses primaires (index) identifiées par angiomammographie avaient une taille médiane de 17 mm (min-max : 4 à 67 mm) et leur taille concordait (différence $\leq$ 5 mm) avec l'histopathologie (post-chirurgie) à l'exception de 2 lésions pour lesquelles la taille était surestimée.

Performances diagnostiques pour la détection des lésions additionnelles

Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection des lésions additionnelles ont été estimées par rapport à l'histopathologie en tant que standard de vérité. Pour ces analyses, les données étaient limitées par le fait que, chez les patientes ayant subi une tumorectomie plutôt qu'une mastectomie, le standard de vérité histopathologique n'était disponible que pour les patientes chez qui la lésion avait été identifiée par l'une des techniques d'imagerie. La répartition des lésions confirmées par l'histopathologie en fonction des résultats positifs d'imagerie est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Répartition des lésions confirmées par l'histopathologie en fonction des résultats positifs d'imagerie

Lésions additionnelles confirmées par l'histopathologie	Mammographie positive	Angiomammographie positive	IRM positive
Cancer multifocal ou multicentrique (n = 16)	4 (25%)	9 (56%)	15 (94%)
Sites additionnels sur le sein ipsilatéral (n = 25)	7 (28%)	14 (56%)	22 (88%)
Sites sur le sein controlatéral (n = 1)	0	0	0

Impact sur la prise en charge thérapeutique

Tous les résultats d'imagerie susceptibles de modifier la prise en charge thérapeutique ont été confirmés par une biopsie avant de prendre des décisions thérapeutiques. En cas de confirmation par la

biopsie d'un cancer multicentrique, la prise en charge thérapeutique des patientes est passé d'une chirurgie conservatrice à une mastectomie. La répartition des patientes ayant eu un changement de prise en charge thérapeutique en fonction des résultats positifs d'imagerie pour la détection des lésions additionnelles est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12 : Répartition des patientes ayant eu un changement de prise en charge thérapeutique en fonction des résultats positifs d'imagerie

	Mammographie positive	Angiomammographie positive	IRM positive
Patientes ayant eu un changement de prise en charge thérapeutique (n = 11)	4	8	11

3.2.3 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Deux publications (Barra et al. 2018³² et Patel et al. 2018³³) correspondant à cette situation clinique et ayant utilisé l’iohexol comme produit de contraste ont été identifiées et retenues.

Barra et al. 2018³²

Il s’agit d’une étude monocentrique, prospective, brésilienne dont l’objectif était d’évaluer les performances de l’angiomammographie par rapport à l’IRM et à la mammographie pour estimer la taille de la tumeur résiduelle après une chimiothérapie néoadjuvant chez des patientes nouvellement diagnostiquées d’un cancer du sein localement avancé et devant subir une intervention chirurgicale. Les patientes ont réalisé une chimiothérapie néoadjuvante suivie d’une angiomammographie, d’une mammographie et d’une IRM avant de subir une intervention chirurgicale.

Au total, l’étude a inclus 33 patientes (âge moyen de 45 ans). Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 29 (87,9%) carcinomes canalaire invasifs, 3 (9,1%) carcinomes invasifs mixtes et 1 (3,0%) carcinome lobulaire invasif. Les sous-types moléculaires comptaient des tumeurs luminales B pour 16 (48,5%) patientes, des tumeurs luminales A pour 6 (18,2%) patientes, des tumeurs triple négatives pour 10 (30,3%) patientes et des tumeurs HER2+ pour 1 (3%) patiente.

Etendue de la tumeur résiduelle (en diamètre maximal) post-chimiothérapie néoadjuvante

L’étendue de la tumeur résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante (diamètre maximale) mesurée par les différentes techniques d’imagerie (angiomammographie, mammographie et IRM) a été estimée et comparé à l’histopathologie (post-chirurgie). En moyenne, elle était de 1,6 cm pour l’histopathologie, 2,4 cm pour la mammographie, 2,4 cm pour l’angiomammographie, et 3,6 cm pour l’IRM. L’angiomammographie a permis d’estimer avec précision (à 1 cm près) la taille de la tumeur chez 23 patientes (69,7 %) et l’a surestimé (> 1 cm) chez 8 patientes (24,2 %). L’IRM a permis d’estimer avec précision (à 1 cm près) la taille de la tumeur chez 12 patientes (36,3 %) et l’a surestimé (> 1 cm) chez 19 patientes (57,6 %). Le coefficient de concordance de Lin et de corrélation de Pearson par rapport à l’histopathologie (post-chirurgie) ont également été estimés. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 13 : Comparaison de l’étendue de la tumeur résiduelle (en diamètre maximal) post-chimiothérapie néoadjuvante par technique d’imagerie par rapport à l’histopathologie

Techniques d’image- rie	Différence moyenne (écart type), cm	Limite de concor- dance, cm	Coefficient de con- cordance de Lin (IC 95%)	Coefficient de Cor- rélation de Pearson
Mammographie	0,7 (1,9)	-4,1 – 5,7	0,3 (0,01 – 0,6)	0,3
Angiomammographie	0,8 (2,5)	-2,9 – 4,5	0,7 (0,6 – 0,8)	0,8

IRM	1,8 (2,9)	-3,8 – 7,5	0,4 (0,1 – 0,7)	0,5
-----	-----------	------------	-----------------	-----

* Limite de concordance = intervalle de valeurs dans lequel 95% des différences se situent

Performances diagnostiques pour la détection de tumeur résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvant

Chez les 33 patientes, 25 avaient une maladie résiduelle et 8 avaient une réponse complète post-chimiothérapie néoadjuvant. Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection de ces tumeurs résiduelles ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 14 : Performances diagnostiques pour la détection de tumeur résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvant par technique d'imagerie

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Mammographie	76%	62,5%	86,4%	45,4%
Angiomammographie	76%	87,5%	95%	53,8%
IRM	92%	75%	92%	75%

Patel et al. 2018³³

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, américaine dont l'objectif était d'évaluer les performances de l'angiomammographie par rapport à l'IRM dans l'évaluation de la réponse tumorale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif, traitées par thérapie systémique néoadjuvante et devant subir une intervention chirurgicale.

Les patientes inclus avaient réalisé une angiomammographie et une IRM avant et après la thérapie systémique néoadjuvante puis ont subi une intervention chirurgicale.

Au total, l'étude a inclus 65 patientes (âge moyen de 52,7 ans). La thérapie systémique néoadjuvante était une chimiothérapie chez 53 (81%) patientes et une hormonothérapie chez 12 (18%) patientes. Les tumeurs présentaient les sous-types suivants : 56 (86,2%) carcinomes canalaux invasifs, 5 (7,7%) carcinomes lobulaires invasifs et 3 (4,6%) carcinomes invasifs mixtes. Les sous-types moléculaires comptaient des tumeurs exprimant des récepteurs aux estrogènes pour 41 (63,1%) patientes, des récepteurs à la progestérone pour 39 (60%) patientes et des tumeurs HER2+ pour 25 (38,5%) patientes et des tumeurs triple négatifs pour 49 (24,6%) patientes.

Étendue de la tumeur résiduelle (diamètre maximal) post-thérapie systémique néoadjuvante

L'étendue de la tumeur résiduelle post-thérapie systémique néoadjuvante mesurée par les différentes techniques d'imagerie (angiomammographie et IRM) a été estimée et comparée à histopathologie (post-chirurgie). Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15 : Comparaison de l'étendue de la tumeur résiduelle (en diamètre maximal) post-thérapie systémique néoadjuvante par technique d'imagerie

Comparaisons du diamètre maximal de la tumeur résiduelle	N = 65
Angiomammographie vs histopathologie (post-chirurgie)	
Surestimation par l'angiomammographie (> 1 cm)	5 (7,7%)
Sous-estimation par l'angiomammographie (> 1 cm)	13 (20,0%)
Moins de 1 cm de différence	47 (72,3%)
IRM vs histopathologie (post-chirurgie)	
Surestimation par l'IRM (> 1 cm)	5 (7,7%)

Sous-estimation par l'IRM (> 1 cm)	15 (23,1%)
Moins de 1 cm de différence	45 (69,2%)
Angiomammographie vs IRM	
Angiomammographie supérieur à l'IRM (> 1 cm)	4 (6,2%)
Angiomammographie inférieur à l'IRM (> 1 cm)	6 (9,2%)
Moins de 1 cm de différence	55 (84,6%)

Par rapport aux résultats histopathologiques, l'angiomammographie a sous-estimé la taille de la tumeur de 5,0 mm en moyenne (écart-type = 16,8 mm), tandis que l'IRM a sous-estimé la taille de la tumeur de 5,4 mm moyenne (écart-type = 15,5 mm). Les limites de concordance (intervalle de valeurs dans lequel 95% des différences se situent) étaient de -37,9 à 27,9 mm pour l'angiomammographie et de -35,9 à 25,0 mm pour l'IRM. Le coefficient de concordance de Lin était de 0,75 (IC95% = 0,62 – 0,83) pour l'angiomammographie et de 0,76 (IC95% = 0,65 – 0,84) pour l'IRM. Le coefficient de corrélation de Pearson était de 0,77 pour l'angiomammographie et de 0,80 pour l'IRM.

Performances diagnostiques pour la détection d'une réponse complète post-chimiothérapie néoadjuvante

Chez les 65 patientes, 20 avaient une réponse complète et 45 avaient une maladie résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante. Les performances diagnostiques de chaque technique d'imagerie pour la détection de ces réponses complètes ont été estimées par rapport à l'histopathologie (post-chirurgie) en tant que standard de vérité. Ces résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16 : Performances diagnostiques pour la détection d'une réponse complète post-chimiothérapie néoadjuvante

Résultats sur l'imagerie	Tableau de contingence		Performances diagnostiques			
	Réponse complète sur l'histopathologie (n=20)	Tumeur résiduelle sur l'histopathologie (n=45)	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Réponse complète sur l'angiomammographie	19	15	95%	66,7%	55,9%	96,7%
Tumeur résiduelle sur l'angiomammographie	1	30				
Réponse complète sur l'IRM	19	14	95%	68,9%	57,6%	96,9%
Tumeur résiduelle sur l'IRM	1	31				

3.3 Qualité de vie

Aucune étude évaluant la qualité de vie n'a été fournie.

3.4 Profil de tolérance

OMNIPAQUE (iohexol) en tant que produit de contraste est commercialisé depuis les années 80 et est approuvé pour d'autres examens d'imagerie : urographie, phlébographie, tomodensitométrie, angiocardographie, angiographie et myélographie cervicale.

Selon les données du dernier PBRER (rapport périodique actualisé de pharmacovigilance) au 30 juin 2020, depuis sa commercialisation (en juin 1982), l'exposition cumulée à OMNIPAQUE (iohexol) est

estimée à environ 873 millions de patientes et 63 841 effets indésirables ont été enregistrées dans 40 284 rapports individuels d'effets indésirables. Le taux de déclarations spontanées est d'environ 4,6 cas pour (au moins) 100 000 expositions. Le taux de déclarations des effets indésirables graves est d'environ 1,4 pour (au moins) pour 100 000 expositions. Au cours de la période couverte par le dernier rapport PBRER (du 1er juin 2012 au 30 juin 2020), les informations de référence sur la sécurité d'OMNIPAQUE ont été révisées pour inclure des avertissements et des précautions concernant l'utilisation d'agents bêta-bloquants. Les mises en garde ont été modifiées concernant l'hypothyroïdie et l'utilisation d'OMNIPAQUE chez les patientes sous metformine. De plus, la section « Effets indésirables » a été mise à jour pour inclure les risques identifiés à partir de l'expérience post-commercialisation actuelle et pour y inclure de nouvelles données scientifiques de la littérature.

Selon le RCP les effets indésirables d'OMNIPAQUE sont notamment les réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité (rares : entre $\geq 0,01$ et $< 0,1\%$) pouvant se manifester indépendamment de la dose et du mode d'administration mais également d'autres effets indésirables cardiovasculaires, neurosensoriels, digestifs, respiratoires, rénaux et thyroïdiens, des troubles des tissus cutanés, sous-cutanés, musculosquelettiques et conjonctifs, des troubles sanguins et des vaisseaux ainsi que des effets locaux (Cf. Rubrique 4.8 Effets indésirables du RCP).

Les résultats de tolérance des 7 études identifiées et sélectionnées (Zanardo et al. 2019³⁹, Patel et al. 2018³³, Chou et al. 2015³⁴, Hobbs et al. 2015³⁷, Kim et al. 2018²⁹, Sung et al. 2019⁴⁰ et Ahsberg et al. 2020²⁷) confirment le profil de tolérance déjà bien connu d'OMNIPAQUE.

Aucun plan de gestion des risques n'a été jugé nécessaire pour le moment pour ce produit.

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.7 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Dans un rapport d'évaluation publié en 2021, la HAS avait déjà réalisée l'évaluation de l'acte d'angio-mammographie dans la stratégie diagnostic du cancer du sein sur la base de données de la littérature et de position de professionnels (experts et parties prenantes). Ainsi, elle a exploré l'intérêt de cette technique d'imagerie dans 3 situations cliniques : 1/ situations d'impasse diagnostique après imagerie conventionnelle non contributive, 2/ bilan d'extension locorégional pour la recherche de lésions additionnelles et/ou pour l'évaluation de la taille de la tumeur, 3/ évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant la performance diagnostique, l'analyse des données de la littérature a montré qu'il existait, pour l'évaluation de la taille de la tumeur, une concordance entre les mesures effectuées sur les examens d'angiomammographie par rapport à celles effectuées sur l'IRM mammaire et sur la pièce

opératoire, dans le bilan d'extension locorégional, avant la réalisation d'une CTNA ou dans l'évaluation de la réponse à la CTNA.

A contrario, l'analyse des données de la littérature n'a pas permis de déterminer :

- si l'angiomammographie avait une performance diagnostique similaire à l'IRM mammaire dans la détection des lésions additionnelles dans le cadre du bilan d'extension locorégional car les résultats des études n'étaient pas concordants ;
- la performance diagnostique de l'angiomammographie dans les situations d'impasse diagnostique suite à des examens d'imagerie conventionnelle non contributifs car aucune donnée de la littérature n'a été retrouvée à l'issue de la recherche documentaire systématique.

Concernant la sécurité d'utilisation, le niveau de dose a été considéré comme acceptable dans des indications appropriées en prenant en compte notamment l'âge et/ou la radiosensibilité de la patiente. Le risque de réactions indésirables graves aux produits de contraste iodés est très rare ; des précautions étant néanmoins nécessaires avant, pendant et après toute administration (questionnaire médical, ...).

Ainsi, la HAS en 2021 a considéré que l'angiomammographie pourrait présenter un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant / après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

Dans le cadre du présent avis, l'efficacité diagnostique d'OMNIPAQUE (iohexol) en tant que produit de contraste pour angiomammographie a été explorée dans les mêmes situations cliniques que celles du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie de 2021.

Dans les situations d'impasse diagnostiques, une publication (Patel et al. 2017) a été identifiée et retenue. Cette étude monocentrique, rétrospective, américaine a montré les bonnes performances diagnostiques d'OMNIPAQUE en tant que produit de contraste pour angiomammographie, pour la détection des lésions cancéreuses (par rapport à l'histopathologie) chez des patientes présentant une distorsion architecturale avec :

- Un rehaussement en angiomammographie observé pour 29 des 30 lésions cancéreuses (96,7%) mais également 8/19 (44,4%) des lésions non cancéreuses,
- Une sensibilité de 96,7%, une spécificité 57,9%, une VPP de 78,4% et une VPN de 91,7%.

Lors du bilan d'extension locorégional, pour la recherche de lésions additionnelles et/ou pour l'évaluation de la taille de la tumeur, cinq publications (Ahsberg et al. 2020, Helal et al. 2018, Kim et al. 2018, Youn et al. 2019 et Jochelson et al. 2013) ont été identifiées et retenues. Ces 5 études monocentriques, prospectives ont montré l'efficacité d'OMNIPAQUE en tant que produit de contraste pour angiomammographie, pour :

- La mesure de l'étendue des lésions par rapport à l'histopathologie dans Ahsberg et al. 2020, Helal et al. 2018, Youn et al. 2019 et Jochelson et al. 2013 ;
- La détection des foyers satellites (multiplicité tumorale) et des atteintes stromales péri-tumorales par rapport à l'histopathologie dans Helal et al. 2018 ;

- La détection des lésions secondaires dans le sein ipsilatéral (multifocalité et multicentricité) et des lésions occultes dans le sein controlatéral par rapport à l'histopathologie dans Kim et al. 2018 ;
- La détection des lésions additionnelles par rapport à l'histopathologie dans Jochelson et al. 2013.

A noter que dans certaines de ces publications, ces résultats ont été comparés de manière exploratoire à ceux d'autres techniques d'imagerie seules ou associées entre elles (mammographie, IRM, échographie notamment).

L'impact des résultats d'angiomammographie sur la prise en charge thérapeutique/chirurgicale a également été décrit dans Ahsberg et al. 2020, Kim et al. 2018 et Jochelson et al. 2013.

Pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, deux publications (Barra et al. 2018 et Patel et al. 2018) ont été identifiées et retenues. Dans ces deux études, la précision de l'angiomammographie utilisant OMNIPAQUE comme produit de contraste, pour mesurer l'étendue de la tumeur résiduelle post-thérapie systémique néoadjuvante a été estimée par rapport à l'histopathologie. Ainsi, l'angiomammographie a permis d'estimer avec précision (à 1 cm près) la taille de la tumeur résiduelle chez environ 70% des patientes (69,7% dans Barra et al. 2018 et 72,3% dans Patel et al. 2018).

Barra et al. 2018 ont également mesuré les performances diagnostiques de l'angiomammographie par rapport à l'histopathologie, pour la détection de tumeur résiduelle post-chimiothérapie néoadjuvante : Se = 76%, Sp = 62,5%, VPP = 86,4% et VPN = 45,4%.

Patel et al. 2018 ont également mesuré les performances diagnostiques de l'angiomammographie par rapport à l'histopathologie, pour la détection d'une réponse complète post-chimiothérapie néoadjuvante : Se = 95%, Sp = 66,7%, VPP = 55,9% et VPN = 96,7%.

A noter que dans les deux publications, ces résultats ont été comparés de manière exploratoire à ceux d'autres techniques d'imagerie (IRM notamment).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Hétérogénéité de la méthodologie des études retenues et des populations incluses,
- Absence d'études randomisées comparant directement l'angiomammographie à l'IRM,
- Absence de données sur des critères cliniquement pertinents à long terme (morbi-mortalité, survie...), mais impact potentiel suggéré via une amélioration de la détection précoce et une meilleure caractérisation des lésions permettant une prise en charge plus adaptée,
- Absence de données robustes d'impact sur l'organisation des soins mais impact potentiel suggéré via une réduction du recours à l'IRM (examen plus contraignant) et la possibilité de réaliser l'examen sur un mammographe standard équipé, sans nécessité d'équipement dédié comme pour l'IRM,
- Absence de données robustes d'impact sur la qualité de vie mais impact potentiel suggéré via une réduction de l'anxiété liée à l'attente des résultats (examen plus rapide que l'IRM) et un meilleur confort pour les patientes claustrophobes.

Concernant sa tolérance, les nouvelles données à disposition ne permettent pas de remettre en cause le profil de tolérance déjà bien connu d'OMNIPAQUE (iohexol) avec notamment des réactions d'hypersensibilité.

Compte tenu de ces éléments, OMNIPAQUE en tant que produit de contraste pour angiomammographie contribue à répondre au besoin médical actuellement partiellement couvert identifié dans la stratégie diagnostique.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

L'angiomammographie avec OMNIPAQUE (iohexol) comme produit de contraste, présente un intérêt chez les patientes :

- ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie diagnostique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du sein est un cancer qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée diagnostique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important compte tenu des performances diagnostiques de l'angiomammographie avec OMNIPAQUE et de son profil de tolérance déjà bien établi.
- ➔ Il s'agit d'une option diagnostique en tant que produit de contraste pour l'angiomammographie chez les patients :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
 - ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical actuellement partiellement couvert,

- de la contribution de l'angiomammographie avec OMNIPAQUE à répondre à ce besoin médical compte tenu :
 - de ses performances diagnostiques mais sans démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie,
 - d'un impact supplémentaire attendu mais non démontré, non quantifiable et avec tout de même certaines contraintes sur l'organisation des soins / le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

OMNIPAQUE (iohexol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'I/mL (iohexol), solution injectable, est :

- important uniquement chez les patients :
 - ayant des contre-indications à l'IRM, dans :
 - les situations d'impasse diagnostique ;
 - le bilan d'extension locorégional ;
 - l'évaluation tumorale avant et après une chimiothérapie néoadjuvante ;
 - ne présentant pas de contre-indications à l'IRM, dans le bilan d'extension locorégional ou avant/après une chimiothérapie néoadjuvante, pour l'évaluation de la taille tumorale, notamment pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription d'OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'I/mL (iohexol), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM ;
- défavorable à l'inscription d'OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'I/mL (iohexol), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données et des conclusions du rapport d'évaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein réalisé par la HAS en 2021, et notamment des situations cliniques dans lesquelles l'intérêt de l'angiomammographie a été reconnu ;
- des performances diagnostiques de l'angiomammographie avec OMNIPAQUE issues de publications de la littérature et dans les mêmes situations cliniques que celles explorées dans le rapport de 2021 ;
- du profil de tolérance déjà bien établi d'ULTRAVIST, sans nouvelles données permettant de remettre en cause ce profil de tolérance ;
- du besoin médical actuellement partiellement couvert de par l'existence d'alternatives diagnostiques ;

la Commission considère qu'OMNIPAQUE 300 et 350 mg d'I/mL (iohexol), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie diagnostique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 5.2.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet

5.5 Population cible

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme, l'incidence en 2018 a été estimée à 58 459 nouveaux cas selon l'agence Santé publique France et ses partenaires (Réseau Francim des registres des cancers, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Structures de gestion du dépistage).

Cependant selon l'indication d'utilisation de l'angiomammographie et des équipements d'imagerie actuellement disponible en France, la population cible est plus restreinte et les données épidémiologiques disponibles ne permettent pas d'estimer avec précision la population cible.

Selon avis d'expert, un total d'environ 11 000 examens d'angiomammographie seraient réalisés annuellement en France.

La population cible ne peut pas être estimée avec précision.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.