



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein

Validé par le Collège le 10 novembre 2021

Descriptif de la publication

	Intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Objectif(s)	Evaluer les performances diagnostiques de l'examen d'angiomammographie en comparaison à l'IRM, dans certaines de ses indications (impasses diagnostiques, bilan d'extension, évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante) ainsi que les aspects sécuritaires (réactions à l'injection d'iode, exposition aux RX), l'impact sur la thérapeutique et les aspects organisationnels
Cibles concernées	Assurance maladie, radiologues, sénologues
Demandeur	Conseil national professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Frédéric Nahmias, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric Carbonneil, adjoint au chef de service : Nadia Zeghari-Squalli). Secrétariat : Louise Tuil, assistante, SEAP
Recherche documentaire	De janvier 2000 à octobre 2020 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 7). Réalisée par Sophie Nevière, documentaliste, avec l'aide de Maud Lefevre, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique Pagès, chef du service documentation - veille, et Christine Devaud, adjointe au chef de service
Auteurs	Frédéric Nahmias, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Nadia Zeghari-Squalli, adjoint au chef de service, SEAP
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 10 novembre 2021
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

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

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – novembre 2021 – ISBN : 978-2-11-162686-7

Sommaire

Intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein	1
Résumé	7
Introduction	10
1. Contexte : le cancer du sein	11
1.1. Epidémiologie / facteurs de risque	11
1.2. Types histologiques	11
1.3. Critères prédictifs de réponse au traitement	12
1.4. Bilan diagnostique initial	13
1.5. Bilan pré-thérapeutique d'un cancer du sein prouvé : bilan d'extension locorégional et général	13
1.6. Stratégie thérapeutique	13
2. Examens d'imagerie dans le cancer du sein	15
2.1. Classifications de l'ACR	15
2.2. Mammographie	16
2.3. Echographie mammaire	16
2.4. IRM mammaire	16
2.4.1. Synthèse des indications de l'IRM	17
2.4.2. Volumétrie	19
2.5. Technique à évaluer : l'angiomammographie	19
2.5.1. Historique	19
2.5.2. Principe général	19
2.5.3. Indications de l'angiomammographie	20
2.5.4. Place de l'angiomammographie dans les recommandations de bonne pratique	21
2.5.5. Interprétation des images en angiomammographie	22
2.5.6. Limites	22
2.5.7. Conditions actuelles de prise en charge et diffusion de l'acte en France	23
2.6. Réactions aux produits de contraste	23
2.7. Rayonnements ionisants	25
2.7.1. Principes fondamentaux en radioprotection	25
2.7.2. Dosimétrie en mammographie	25
2.7.3. Effets biologiques des rayonnements ionisants	26
3. Méthode d'évaluation	27
3.1. Objectifs de l'évaluation	27

3.2.	Questions et critères d'évaluation	27
3.3.	Modalités de réalisation	31
3.3.1.	Recherche documentaire	32
3.3.1.1.	Stratégie de recherche bibliographiques	32
3.3.1.2.	Sélection des documents identifiés	32
3.3.1.3.	Etudes cliniques en cours	36
3.3.2.	Consultation des experts du groupe de travail	37
3.3.2.1.	Déclarations d'intérêts	38
3.3.2.2.	Composition	38
3.3.2.3.	Recueil de la position argumentée des experts	38
3.3.3.	Consultation des parties prenantes	38
3.3.3.1.	Constitution	38
3.3.3.2.	Modalités de consultation des parties prenantes	39
3.3.4.	Sollicitation de l'IRSN	39
4.	Résultats de l'évaluation	40
4.1.	Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée	40
4.2.	Performance diagnostique	41
4.2.1.	Situations d'impasses diagnostiques suite à des examens d'imagerie conventionnelle non contributifs	41
4.2.1.1.	Résultats des études sélectionnées	41
4.2.1.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	41
4.2.2.	Bilan d'extension locorégional (lésions additionnelles, taille de la tumeur)	42
4.2.2.1.	Détection de la lésion index et des lésions additionnelles	43
4.2.2.1.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	48
4.2.2.2.	Evaluation de la taille de la tumeur	49
4.2.3.	Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante	55
4.2.3.1.	Présentation de la littérature identifiée	55
4.2.3.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	60
4.2.4.	Caractérisation des lésions suspectes à l'imagerie conventionnelle	63
4.2.4.1.	Résultats des études sélectionnées	63
4.2.4.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	67
4.2.5.	Recherche de récidives	68
4.2.6.	Dépistage chez les femmes à risque intermédiaire	68
4.2.6.1.	Analyse de la littérature	68
4.2.6.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	69
4.3.	Sécurité	69
4.3.1.	Dose glandulaire moyenne	70

4.3.1.1.	Résultats de l'analyse de la littérature	70
4.3.1.1.1.	Présentation des études	70
4.3.1.1.2.	Résultats de la DGM par vue	70
4.3.1.1.3.	Résultats de la DGM de l'AM par sein	72
4.3.1.1.4.	DGM de l'AM en fonction de l'épaisseur du sein	73
4.3.1.1.5.	DGM de l'AM en fonction de la densité mammaire	73
4.3.1.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	74
4.3.2.	Nombre de réactions aux produits de contraste	76
4.3.2.1.	Résultats dans les grandes cohortes	76
4.3.2.2.	Résultats de l'analyse de la littérature	76
4.3.2.3.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	78
4.3.3.	Conclusion sur les aspects sécuritaires	78
4.4.	Impact de l'angiomammographie sur la stratégie thérapeutique	79
4.4.1.	Résultats de l'analyse de la littérature	79
4.4.2.	Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)	80
5.	Aspects / impacts organisationnels	83
5.1.	Protocole d'examen	83
5.2.	Impacts organisationnels	84
5.2.1.	Contexte	84
5.2.2.	Identification des impacts organisationnels	84
5.2.2.1.	Impacts de l'angiomammographie sur le processus de soins (macro-critère 1)	84
5.2.2.2.	Impacts de l'angiomammographie sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soin (macro-critère 2)	93
5.2.2.3.	Impacts de l'angiomammographie sur la société ou la collectivité (macro-critère 3)	98
5.2.2.4.	Autres impacts	99
6.	Synthèse des données des parties prenantes	101
6.1.	Position des organismes professionnels	101
6.1.1.	Avis sur l'argumentaire (données du contexte, performance diagnostique, aspects sécuritaires, conclusions...)	101
6.1.2.	Avis sur les aspects / impacts organisationnels	101
6.1.3.	Autres remarques	102
6.2.	Avis des associations de patientes	102
7.	Comparaison de l'angiomammographie à l'IRM mammaire : synthèse globale	103
8.	Avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)	109

Synthèse et conclusion	111
Références bibliographiques	116
Participants	121
Liste des tableaux	122
Abréviations et acronymes	123

Résumé

Objectifs de l'évaluation

La HAS a évalué l'acte d'angiomammographie (AM) dans la stratégie diagnostique du cancer du sein afin d'émettre un avis sur l'inscription de cet acte à la Classification Commune des actes médicaux, conformément à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale. L'objectif de l'évaluation était i) de comparer les performances diagnostiques de l'angiomammographie à l'IRM mammaire dans certaines indications, ii) d'évaluer la sécurité liée à l'exposition aux rayonnements ionisants et aux réactions consécutives à l'injection de produits de contraste iodés, iii) d'évaluer l'impact de l'AM sur la stratégie thérapeutique et les impacts organisationnels.

Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation a consisté en :

- une analyse critique de la littérature identifiée après une recherche documentaire systématique ;
- la consultation d'experts *intuitu personae* appartenant aux domaines concernés par le sujet ; ces experts ont été réunis dans un groupe de travail (en vidéoconférence) afin de recueillir leurs avis argumentés au regard des données de la littérature et de leurs pratiques ;
- le recueil de la position de l'IRSN sur les aspects relatifs à l'exposition aux rayonnements ionisants ;
- la consultation des organismes professionnels et associations de patientes, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leur point de vue à titre collectif sur une version provisoire du rapport contenant l'analyse des données, les avis d'experts et les conclusions pouvant en être tirées ;
- la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique.

Conclusions et résultats

Les données disponibles n'ont permis d'évaluer que trois indications sur les cinq retenues lors de la phase de cadrage, il s'agit : 1/ des situations d'impasse diagnostique après imagerie conventionnelle non contributive, 2/ du bilan d'extension locorégional pour la recherche de lésions additionnelles et/ou pour l'évaluation de la taille de la tumeur, 3/ de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Concernant la performance diagnostique de l'AM en comparaison à l'IRM mammaire,

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'AM 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'AM 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'AM 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.

Les experts considèrent que l'AM peut être employée dans les indications suivantes :

- les impasses diagnostiques, pour confirmer la présence d'une lésion suspecte ou afin d'éliminer la présence d'une lésion, avec un suivi nécessaire cependant ;
- quand une imagerie de contraste est nécessaire :
 - le bilan d'extension loco régional (taille de la tumeur et recherche de lésions additionnelles) ;
 - l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante ;
- l'évaluation tumorale avant une chimiothérapie néoadjuvante, mais les experts ont néanmoins précisé que l'IRM mammaire est actuellement l'examen de référence dans cette indication.

Concernant les aspects sécuritaires, l'analyse des données de la littérature, l'avis des experts et la position de l'IRSN ont permis de considérer que le niveau de dose est acceptable dans des indications appropriées en prenant en compte notamment l'âge et/ou la radiosensibilité de la patiente et que le risque de réactions indésirables graves aux produits de contraste iodés est très rare ; des précautions étant nécessaires avant, pendant et après toute administration (questionnaire médical, ...).

L'IRSN et les experts ont par ailleurs indiqué que, selon les fabricants, les appareils pourraient présenter une variabilité en matière de dose délivrée et de performance diagnostique.

Concernant les aspects organisationnels, l'évaluation a montré que l'angiomammographie présentait certains avantages organisationnels par rapport à l'IRM mammaire, notamment la diminution du délai d'accès à l'AM, la durée plus courte de l'examen et une meilleure acceptabilité par les patientes (meilleur confort, examen moins anxiogène par rapport à l'IRM, ...). Pour les professionnels, l'examen paraît plus simple pour la lecture et l'interprétation et il existe une parfaite correspondance entre les anomalies détectées sur les images de mammographie et celles d'angiomammographie, ce qui pourrait faciliter la lecture par les chirurgiens pour les images de même incidence.

Au regard de l'ensemble des éléments cités plus haut, 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.

La HAS estime par ailleurs qu'il est pertinent de mettre en place un protocole de contrôle qualité adapté à l'angiomammographie pour contribuer à l'optimisation des doses et de s'assurer du maintien des performances des installations.

En perspective, la HAS recommande le recueil de données complémentaires.

En effet, si les données de performance diagnostique actuellement disponibles suggèrent une efficacité du même ordre que celle de l'IRM mammaire dans les indications précédemment retenues, il n'en demeure pas moins que la démonstration de l'efficacité diagnostique de l'AM reste à confirmer par des études de performances plus robustes susceptibles d'être méta-analysées.

Par ailleurs, Il est à noter que l'impact de l'angiomammographie sur la prise en charge thérapeutique (nombre de biopsies, pertinence de la décision chirurgicale, taux de réinterventions, ...) toutes

indications confondues n'a pu être évalué, notamment en raison du manque de recul sur la technique et de la variabilité des pratiques selon les centres.

La HAS préconise donc la réalisation d'études de recherche clinique afin de confirmer les données de performance diagnostique, de démontrer l'utilité clinique de l'AM et de préciser la place de l'angio-mammographie dans la stratégie diagnostique. La HAS préconise également la mise en place d'un registre national permettant de recueillir en contexte français les données d'impact décisionnel de l'AM sur la stratégie thérapeutique.

Introduction

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique ; le parcours de soins et la prise en charge sont complexes, du diagnostic initial à la démarche thérapeutique jusqu'au suivi nécessitant l'implication de nombreux acteurs de plusieurs spécialités ; les progrès dans le domaine de l'imagerie médicale, en matière de dépistage, de diagnostic ou de suivi sont un des éléments clés de l'amélioration du pronostic des patientes.

Ce travail répond à une demande du CNP de radiologie et imagerie médicale concernant l'évaluation de l'angiomammographie dans le cadre du diagnostic du cancer du sein. Cette demande a été inscrite au programme de travail de 2019.

L'angiomammographie est une technique d'imagerie dont le principe repose sur la combinaison d'une mammographie numérique associée à une injection d'iode, afin de mettre en évidence une prise de contraste liée à l'hypervascularisation tumorale dans le but d'améliorer la détection des lésions cancéreuses.

L'objectif principal de l'évaluation est de déterminer les performances diagnostiques de l'angiomammographie dans les indications retenues lors de la phase de cadrage (1), en comparaison à l'IRM mammaire. En effet, selon les demandeurs l'angiomammographie pourrait se substituer à l'IRM mammaire dans certaines de ses indications, avec des avantages organisationnels potentiels, notamment une meilleure accessibilité de la technique, réduisant les délais de prise en charge ainsi qu'une meilleure tolérance de l'examen par les patientes.

Afin d'estimer le rapport bénéfice/risque de l'examen, ont été analysés les aspects sécuritaires, en matière d'effets secondaires liés à l'exposition aux rayonnements ionisants et à l'injection de produit de contraste iodé ; l'estimation du rapport bénéfice/risque a pris en compte les deux valences, performance diagnostique et sécurité.

D'autres aspects ont été évalués, à l'issue de l'analyse de ces deux composantes, l'impact sur la prise en charge thérapeutique, notamment chirurgicale ainsi que les aspects organisationnels.

La méthode d'évaluation s'est fondée sur i) une analyse critique de la littérature sélectionnée sur la base de critères explicites suite à une recherche documentaire systématique, ii) sur la consultation d'experts sous la forme d'un groupe de travail afin de recueillir leur position sur l'analyse de la littérature, iii) sur la sollicitation des organismes professionnels et associations de patientes en tant que parties prenantes ; l'ensemble de ces différents éléments a été compilé dans le présent rapport d'évaluation, a par la suite été examiné par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI) et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

1. Contexte : le cancer du sein

Cette synthèse sur la prise en charge globale du cancer du sein (épidémiologie, sémiologie, diagnostic, traitement...) et sur les principales techniques d'imagerie diagnostique dont la technique à évaluer, l'angiomammographie, a été rédigée à partir de publications issues d'une recherche documentaire non systématique. Il s'agit de revues générales publiées dans des revues françaises ou internationales, de recommandations de bonne pratique de la HAS ou des sociétés savantes nationales ou internationales, de référentiels de pratique (AP-HP, réseaux régionaux) ainsi qu'un rapport d'évaluation technologique de la HAS. Les données d'épidémiologie sont, quant à elles, issues de documents de Santé Publique France.

1.1. Epidémiologie / facteurs de risque

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme devant le cancer colorectal et le cancer du poumon ; l'incidence en 2018 a été estimée par l'agence Santé publique France et ses partenaires¹ à 58 459 nouveaux cas et il y aurait eu 12 146 décès par cancer du sein sur l'année 2018. Le taux de survie à 5 ans a été estimé à 87 % (personnes diagnostiquées en 2005-2010) et la survie est meilleure lorsque le cancer est détecté à un stade précoce. L'âge médian lors du diagnostic est de 63 ans et 50,3 % des femmes ont été dépistées/diagnostiquées dans le cadre du programme de dépistage organisé, en 2018 (2).

Les facteurs de risque intrinsèques suspectés sont classiquement l'âge, la prédisposition génétique (5 à 10 % des cancers du sein), un antécédent personnel de pathologie mammaire, un antécédent d'irradiation thoracique médicale à forte dose (3).

D'autres facteurs liés à l'exposition hormonale endogène (âge à la puberté, nombre d'enfants, âge de la première grossesse, allaitement) ou exogène (traitement substitutif de la ménopause) sont également suspectés.

Des facteurs de risque modifiables, liés au mode de vie, sont généralement mentionnés dans le cancer du sein ; l'alcool, le tabagisme, le surpoids/obésité et la sédentarité.

Enfin, d'autres facteurs non encore établis pourraient être potentiellement impliqués dans la survenue des cancers du sein, comme le travail de nuit, les perturbateurs endocriniens et certaines expositions professionnelles aux solvants (2).

1.2. Types histologiques²

Il existe plusieurs types histologiques de tumeurs malignes qui se développent au dépend des différents tissus constituant la glande mammaire. Une synthèse des fréquences des différents types de cancers du sein est présentée dans le **Tableau 1**.

Les plus fréquentes sont les tumeurs des cellules épithéliales ou adénocarcinomes dont les deux principaux types sont les **carcinomes canauxaux** lorsque la tumeur se développe à partir des cellules des

¹ Réseau Francim des registres des cancers, Hospices civils de Lyon, Institut national du cancer, Structures de gestion du dépistage.

² Il est à noter qu'une nouvelle classification des tumeurs a été publiée par l'OMS en 2019 qui apporte des modifications concernant la dénomination histologique des tumeurs malignes du sein, notamment : le terme de carcinome canalaire infiltrant est remplacé par celui de carcinome de type non spécifique, les carcinomes médullaires sont désormais intégrés dans le groupe des carcinomes non spécifiques riches en lymphocytes intra-tumoraux et le terme de cylindrome est remplacé par celui de carcinome adénoïde kystique. Dans ce rapport, les termes rapportés sont ceux décrits dans les publications analysées qui utilisent les dénominations de l'ancienne classification.

canaux galactophores et les **carcinomes lobulaires** qui prennent naissance dans l'unité terminale ductulo-lobulaire.

Trois stades d'évolution sont classiquement décrits :

- **le carcinome in situ** comprenant les **carcinomes canaux in situ (CCIS)** considérés comme précurseurs directs du carcinome canalaire infiltrant (4) et les **carcinomes lobulaires in situ (CLIS)** qui ne sont pas considérés *stricto sensu* comme précancéreux mais comme un facteur de risque de développer un cancer ;
- **le carcinome invasif ou infiltrant** comprenant les **carcinomes canaux infiltrants (CCI)** qui représentent la majorité des cancers infiltrants, et les **carcinomes lobulaires infiltrants (CLI)** qui sont la deuxième forme la plus commune de tumeur maligne du sein après le CCI. Ils sont plus fréquemment multifocaux, multicentriques et bilatéraux que le CCI (5). Les cellules cancéreuses se développent en file indienne et non en masse, d'où la difficulté à les détecter en imagerie conventionnelle et également à évaluer leur étendue ;
- **le carcinome métastaté.** A noter que les métastases dans le sein d'un cancer extra-mammaire ne sont pas considérées comme des cancers du sein.

D'autres types plus rares de cancers peuvent être retrouvés et sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Fréquence des différents types histologiques de cancer du sein

Type histologique	Fréquence (% des cancers du sein)
Carcinomes canaux	40-75 %
Carcinomes lobulaires	5-15 %
Carcinomes médullaires	1-5 %
Carcinomes tubulaires	2 %
Autres carcinomes (mucineux, cylindrome, ...)	1-4 %
Maladie de Paget	0,5-4 %
Lymphome, sarcome	Rare
Forme inflammatoire	1-4 %

Il existe des lésions à risque de développement d'un cancer du sein comme l'hyperplasie canalaire atypique, la néoplasie lobulaire et les lésions cicatricielles (6).

1.3. Critères prédictifs de réponse au traitement

Suite à l'analyse anatomopathologique, la tumeur peut être caractérisée selon que les cellules cancéreuses expriment ou non des récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone) - tumeur dite hormonosensible - ou au facteur de croissance épidermique humain³ ; ces caractéristiques permettent de prédire la réponse à certains traitements (hormonothérapies, thérapies ciblées). L'identification de ces caractéristiques moléculaires permet de classer les cancers du sein en plusieurs catégories :

- ➔ Les cancers de type luminal A ou B : ils possèdent des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone et parfois des récepteurs HER2 pour le type B ;
- ➔ Les cancers HER2 : ils ont des récepteurs au facteur de croissance HER2 ;
- ➔ Les cancers triple négatif : ils n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni l'HER2.

³ HER : *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain).

1.4. 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 (7-9) ; 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 (cf. *infra*)), 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.

1.5. 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 (10).

Pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire, une échographie axillaire peut être réalisée (8).

Le bilan d'extension locorégional doit permettre d'évaluer dans le sein concerné la taille de la ou des lésions, de rechercher une multifocalité, c'est-à-dire la présence de lésions dans le même quadrant (incidence de 20 à 30 %) ou une multicentricité qui correspond à la présence de lésions dans d'autres quadrants (incidence de 10 %), de déterminer la topographie et la distance entre les lésions, d'étudier le sein controlatéral (incidence de cancer du sein bilatéral estimée entre 0,8 et 4,1 %) et de faire une description des sites ganglionnaires (10, 11). Toute nouvelle lésion suspecte identifiée susceptible de modifier la prise en charge doit être prélevée pour analyse histologique.

Ces éléments ont en effet une influence potentielle sur le risque de récurrence locale ou à distance et/ou sur le pronostic des patientes.

Les résultats du bilan permettent de décider de la meilleure stratégie thérapeutique chirurgicale à envisager (chirurgie conservatrice ou mastectomie totale, curage axillaire ou procédure d'identification du ganglion sentinelle, chirurgie oncoplastique) et du (ou des) traitement(s) adjuvant(s) éventuel(s) ; l'estimation précise de la taille de la lésion permet d'obtenir des marges d'exérèse saines et la découverte de lésions additionnelles homo ou controlatérales, elles permettent également d'obtenir un taux moindre de récurrence locale et de cancer controlatéral diagnostiqué lors du suivi après traitement.

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 (8). 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.

1.6. Stratégie thérapeutique

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

Classiquement, on distingue trois situations selon l'extension du cancer du sein (3) :

- ➔ Pour les carcinomes du sein *in situ* : le traitement est chirurgical, par chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie, quadrantectomie) ou non conservatrice (mastectomie) ; la radiothérapie adjuvante est quasi systématique en cas de traitement conservateur.
- ➔ Pour les cancers du sein infiltrant : le traitement est initialement chirurgical (conservateur ou non conservateur) dans 80 % des cas suivi par un traitement adjuvant éventuel (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) ou dans 20 % des cas le traitement chirurgical peut être précédé par un traitement néoadjuvant (chimiothérapie, hormonothérapie).
- ➔ Pour les cancers du sein métastasés : le traitement est systémique (chimiothérapie, hormonothérapie), un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie de la tumeur ou des métastases) peut être associé.

Une intervention au niveau des **ganglions axillaires** peut être effectuée, soit par la technique du ganglion sentinelle ou par curage axillaire homolatéral à la lésion, principalement dans les cancers infiltrants. La biopsie du ganglion sentinelle peut également être réalisée dans les lésions *in situ* étendues et nécessitant une mastectomie ou une oncoplastie ou en cas de discordance clinico-radio-histologique (formes nodulaires, micro-invasion).

Dans les tumeurs de taille importante, la **chimiothérapie néoadjuvante** est administrée avant le traitement chirurgical dans le but de réduire la taille de la tumeur à un niveau permettant une chirurgie plus conservatrice. Elle est indiquée principalement dans deux situations :

- ➔ tumeur inopérable au stade observé initialement ; la chimiothérapie néoadjuvante permettrait de réduire la masse tumorale avec la possibilité de réaliser une chirurgie curatrice secondaire dans 50 à 80 % des cas ; dans cette situation cependant, le risque de métastases précoces est supérieur à celui de la rechute locale et le pronostic de survie est médiocre ;
- ➔ tumeur importante opérable (stade IIA, IIB, IIIA) non adaptée à une chirurgie conservatrice.

La réalisation d'une IRM mammaire avant, pendant et après la chimiothérapie néoadjuvante est recommandée dans ces situations (cf. chapitre 2.5.2) (12).

Lors de la consultation des experts (groupe de travail et audition), il a été précisé que les indications de chimiothérapie néoadjuvante intègrent aujourd'hui les cancers triples négatifs et les HER2.

2. Examens d'imagerie dans le cancer du sein

2.1. Classifications de l'ACR

Il existe une classification de l'*American College of Radiology* (ACR) pour la composition du tissu mammaire en mammographie qui est présentée dans le Tableau 2 ci-dessous (ACR BIRADS Edition, 2013). En effet, le rapport entre le volume de tissu graisseux et celui de tissu fibro-glandulaire évolue au cours du temps chez la femme et classiquement la densité mammaire diminue avec l'âge. Dans les situations de forte densité mammaire, l'analyse des images peut être difficile car les lésions ayant la même densité que le tissu mammaire peuvent être masquées.

Tableau 2 : Composition du tissu mammaire

Type	
a	Seins quasi totalement graisseux (seins clairs)
b	Il existe des zones éparses de densité fibro-glandulaire
c	Seins denses de façon hétérogène, pouvant masquer de petites lésions
d	Seins denses de façon homogène, pouvant diminuer la sensibilité de la mammographie

L'*American College of Radiology* (ACR) a également élaboré dans les années 1990 la classification BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems*), la dernière classification datant de 2013 (*American College of Radiology-2013*, 5^e édition). C'est une méthode standardisée pour les comptes rendus qui permet de classer les images selon le degré de suspicion de malignité, selon un lexique descriptif des anomalies pour chacun des trois types d'imagerie en sénologie : la mammographie, l'échographie mammaire et l'IRM mammaire. Six catégories sont définies, par ordre croissant de probabilité de malignité, avec une conduite à tenir qui sera adaptée selon les antécédents personnels et familiaux ainsi que le contexte de réalisation de l'examen.

Une version abrégée commune aux trois examens est présentée dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Classification ACR BIRADS des images, risque de malignité et conduite à tenir

Catégorie ACR	Type d'anomalie	Valeur prédictive positive (VPP) de malignité	Conduite à tenir
ACR 0	Indéterminé		Des investigations complémentaires sont nécessaires, en imagerie et/ou les mammographies antérieures pour comparaison (pour la mammographie)
ACR 1	Absence d'anomalie	0 %	Retour au dépistage
ACR 2	Présence d'images sûrement bénignes ne nécessitant ni surveillance, ni examen complémentaire	0 %	Retour au dépistage ou surveillance si antécédents
ACR 3	Images probablement bénignes	Probabilité de malignité > 0 % mais ≤ 2 %.	Surveillance à court terme (6 mois), voire jusqu'à 2 ans

Catégorie ACR	Type d'anomalie	Valeur prédictive positive (VPP) de malignité	Conduite à tenir
ACR 4	Images suspectes qui nécessitent une vérification histologique. 4A : peu suspectes de malignité 4B : modérément suspectes de malignité ; 4C : fortement suspectes de malignité ;	Probabilité de malignité > 2 % mais < 95 %. probabilité > 2 % mais ≤ 10 % probabilité > 10 % mais ≤ 50 % probabilité > 50 % mais < 95 %	Biopsie
ACR 5	Images évocatrices d'un cancer	probabilité de malignité ≥ 95 %	Biopsie
ACR 6	Résultat de biopsie connu	Malignité prouvée	

La conclusion du bilan doit mentionner la classification ACR-BIRADS pour chaque sein, pour chaque technique. L'ACR global le plus péjoratif est à mentionner dans le dernier bilan avant prélèvement. Si une image est classée ACR 4 ou ACR 5, il est nécessaire de réaliser un prélèvement par biopsie.

2.2. 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. Le déroulement de l'examen, la description des lésions rencontrées en mammographie et du compte-rendu sont disponibles en annexe 2 **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

2.3. 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 (11, 13).

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) (11). 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 (14).

Une exploration axillaire est systématiquement réalisée dans le même temps que l'échographie mammaire diagnostique ou lors de la biopsie tumorale mammaire (3).

La description des principales anomalies distinguées en échographie et ses indications sont précisées en annexe 2.

2.4. IRM mammaire

L'IRM mammaire est l'examen comparateur à l'angiomammographie dans notre analyse ; ce chapitre sera plus approfondi que pour la mammographie et l'échographie mammaire, notamment sur ses indications, la volumétrie des actes effectués (...).

L'IRM 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. Plusieurs caractéristiques sont analysées dans l'appréciation des rehaussements, la morphologie et la cinétique (vitesse, *wash out*), qui varient selon le type de lésion (bénigne, maligne) (12, 15).

L'analyse de la cinétique de prise de contraste est essentielle en IRM ; elle est évaluée en phase précoce, intermédiaire et tardive. Trois types d'anomalies de rehaussement sont rencontrées : les masses, les non-masses et le foyer/focus. La description détaillée de ces anomalies est disponible en annexe 2.

Classiquement, les lésions malignes montrent une forte prise de contraste (plus de 100 %) suivie par un lavage, tandis que les lésions bénignes montrent une prise de contraste moyenne (70 à 80 %) avec une persistance de cette prise de contraste.

Les principales applications de l'IRM en sénologie sont l'exploration mammaire associée à l'imagerie conventionnelle (mammographie, échographie mammaire), l'exploration des prothèses mammaires, la galacto-IRM devant un écoulement pathologique sans traduction à l'imagerie conventionnelle et la biopsie sous IRM d'une lésion non visible en mammographie et échographie.

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) (12).

2.4.1. Synthèse des indications de l'IRM

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 qui sont globalement concordants, même si ces publications ne préconisent pas toutes les mêmes indications (différences selon la date de publication (recul), le thème de la recommandation (prévention, bilan d'extension.)). 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 (16).

Une synthèse de ces différentes recommandations permet de déterminer les principales indications de l'IRM mammaire, soit :

- ➔ 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 (17). Ces modalités de détection précoce du cancer sont précisés dans le référentiel de la HAS sur le dépistage et la prévention du cancer du sein (3) ainsi que dans les recommandations professionnelles de l'INCa concernant les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (18). 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 ; la description des caractéristiques de ces patientes est

précisée en annexe 1. Dans ce rapport, le terme de femmes à haut risque correspond à cette population spécifique.

- **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 occulte⁴, 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, ...);
 - en cas de choix thérapeutique difficile (oncoplastie, chirurgie conservatrice, mastectomie) ;
- avant la réalisation d'une **chimiothérapie néoadjuvante (CTNA)**, afin de poser l'indication et de s'assurer qu'une chirurgie conservatrice sera possible en cas de bonne réponse à la CTNA ;
- dans l'évaluation de la réponse à la **chimiothérapie néoadjuvante** ; elle peut être effectuée pendant ou après, à la demande des chirurgiens, notamment afin de détecter la présence de la tumeur résiduelle (absence de réponse complète) et également de mesurer plus précisément son étendue, ce qui permet de déterminer si une chirurgie conservatrice est possible et d'aider à la planification du volume de résection afin d'obtenir des marges saines en cas de chirurgie conservatrice. Le délai de réalisation de l'IRM ne doit pas retarder le traitement (1 mois maximum) ;
- **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 (...).

La liste des indications de l'IRM mammaire en onco-sénologie détaillée et référencée est disponible en annexe 3.

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) (16).

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.

⁴ Présence d'une adénopathie axillaire d'origine mammaire présumée sans tumeur primitive retrouvée à l'examen clinique et à l'imagerie conventionnelle.

2.4.2. Volumétrie

Le Tableau 4 ci-dessous précise, selon les données extraites du DCIRS qui sont les données exhaustives de remboursement tous régimes confondus, le nombre d'IRM mammaires effectuées en 2017 et 2018, en nombre d'actes et en nombre de patientes uniques (entre parenthèses).

Tableau 4 : Volumétrie des actes d'IRM mammaire

Remnographie [IRM] du sein	2017	2018
QEQJ001 – REMNO SEIN + INJECT IV	119 722 (109 540)	126 165 (115 384)
QEQN001 – REMNO SEIN SANS INJ. IV PROD. CONTRASTE	5 654 (5 458)	5 482 (5 318)

Il n'y a pas de précisions concernant les indications de l'IRM mammaire dans ces données. Cependant, une enquête de l'*European Society of Breast imaging* (EUSOBI) (19) concernant l'utilisation de l'IRM mammaire en pratique clinique, notamment sur l'expérience des praticiens, les indications (...) a été réalisée auprès des membres de l'EUSOBI : 177 membres sur 647 sollicités ont répondu à l'enquête, la grande majorité étaient des radiologues (90,5 %).

Ainsi, les indications de l'IRM mammaire les plus fréquemment citées par les radiologues interrogés étaient :

- le bilan préopératoire (100 % de réponse, notamment en cas de CLI, de forte densité mammaire, de résultats d'imagerie conventionnelle non contributifs...);
- l'évaluation des implants mammaires (99,4 %);
- les cancers d'origine indéterminée (89,6 %);
- l'évaluation de la réponse à la CTNA (84,2 %);
- en cas de résultats d'imagerie non contributifs (83,9 %);
- le dépistage des femmes à haut risque (83,9 %);
- les écoulements mamelonnaires (67,3 %);
- en cas de découverte de marges positives suite à une chirurgie conservatrice (45,3 %);
- en cas d'état inflammatoire du sein (38,6 %).

Il est à noter que ces indications sont bien celles retrouvées dans les recommandations de bonne pratique des différents organismes nationaux et internationaux.

2.5. Technique à évaluer : l'angiomammographie

2.5.1. Historique

L'équipe d'A.C. Watt a développé au milieu des années 1980 une technique d'angiographie par soustraction numérique appliquée aux seins. La faisabilité initiale de la technique double énergie a été effectuée par l'équipe de Lewin *et al.* en 2003. Les premiers appareils ont été mis sur le marché au milieu des années 2000, notamment suite aux expérimentations réalisés au sein de l'institut Gustave Roussy où l'équipe de Dromain *et al.* (20) a appliqué ce système dans une étude comparant angiomammographie et mammographie conventionnelle.

2.5.2. Principe général

L'angiomammographie est une technique combinant la mammographie numérique standard à une injection de produit de contraste iodé afin d'améliorer la détection des lésions. En effet, la croissance

d'une tumeur s'accompagne d'une angiogenèse. L'angiomammographie permet de visualiser le rehaussement lié à la néovascularisation des tumeurs du sein, de façon identique à l'IRM (6, 21). Le principe est basé sur la soustraction de deux images afin de mettre en évidence une prise de contraste.

Les clichés peuvent être réalisés sur un mammographe numérique standard associé à un module d'angiomammographie optionnel supplémentaire et après modifications notamment pour maximiser la sensibilité aux faibles concentrations d'iode (22). Les constructeurs proposent pour leurs différentes plateformes de mammographie des modules d'extension (imagerie 3D, biopsie, ...) dont celui pour visualiser les images en deux dimensions optimisées par produit de contraste.

Un filtre en cuivre additionnel est ajouté afin d'augmenter l'énergie moyenne du spectre de rayons X. Une faible compression doit être appliquée afin de ne pas diminuer la circulation sanguine locale et empêcher une bonne propagation du produit de contraste dans le sein. L'acquisition et la lecture des images nécessitent également des consoles et des logiciels spécifiques.

Il existe deux méthodes d'angiomammographie (21-24) : la technique temporelle qui est la première mise au point mais qui n'est plus utilisée aujourd'hui, et la technique à double énergie (mammographie spectrale) développée en 2003, en alternative à la technique temporelle.

- **L'angiomammographie à double énergie ou mammographie spectrale** : cette technique a été développée en 2003 par l'équipe de J. M. Lewin, en alternative à la technique temporelle. Elle exploite la dépendance énergétique de l'atténuation des rayons X à travers les différents composants du parenchyme mammaire, notamment la molécule d'iode et les tissus mous (22). Deux clichés sont réalisés : un cliché d'énergie au-delà du pic de résonance photoélectrique de la couche K de l'iode (33,2 KeV) dit de haute énergie dans la suite du document, permettant d'obtenir les informations sur les structures vascularisées (prise de contraste iodée), et un cliché dit de basse énergie (comparable à celui d'une mammographie classique) pour les informations morphologiques. L'image recombinaison obtenue suite à la soustraction numérique permet de mettre en évidence les structures hypervascularisées (zones d'angiogenèse), *via* une réduction de l'intensité du signal de la composante glandulaire et une augmentation du signal dans les zones potentiellement néoplasiques. L'analyse des images permet d'étudier la morphologie et la distribution du rehaussement de contraste dans le sein. L'avantage de la technique est la possibilité de réaliser les clichés sur plusieurs incidences et sur les deux seins (possibilité de comparaison). L'analyse de la cinétique de rehaussement n'est pas possible avec cette technique et l'exposition aux rayonnements ionisants est plus importante du fait de la répétition des acquisitions à basse et haute énergie sur plusieurs incidences. Une image suspecte est classiquement rehaussée intensément avec des contours irréguliers ou spiculés, alors qu'une image bénigne est peu ou non rehaussée, avec des contours réguliers (25, 26).

2.5.3. Indications de l'angiomammographie

Les indications retenues par la HAS pour l'évaluation de l'angiomammographie sont les suivantes :

- **1/ bilan diagnostique**, notamment dans les situations d'impasses diagnostiques :
 - afin de clarifier les lésions équivoques (asymétrie de densité...)
 - en cas de lésion occulte (discordance entre une lésion palpable et/ou visible à l'échographie et une mammographie normale, visibilité sur une seule vue mammographique) ;
 - image mammographique sans traduction échographique (distorsion architecturale) ;
- **2/ bilan d'extension locorégional** préopératoire, dans les indications de l'IRM mammaire, c'est-à-dire les cas complexes et difficiles (seins denses, suspicion de multifocalité, avant

oncoplastie ou radiothérapie peropératoire, ...) ou à partir de 50 ans (moindre importance du rayonnement ionisant).

Ainsi, l'AM permettrait de détecter des lésions additionnelles et d'évaluer plus précisément la taille de lésion afin d'orienter de façon plus pertinente le choix thérapeutique (type de chirurgie, CTNA).

- **3/ avant une chimiothérapie néoadjuvante ainsi que dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante ;**
- **4/ recherche de récurrence**, après traitement conservateur d'un cancer du sein et en cas d'image douteuse non complètement évaluée après bilan mammographique et échographique ;
- **5/ dépistage, à la place de la mammographie, en cas de seins denses** (car la mammographie serait moins performante) et/ou pour **les femmes à risque intermédiaire**, c'est-à-dire les femmes à risque élevé de cancer du sein non ciblées par l'IRM de dépistage (antécédent personnel de cancer du sein, antécédent familial de cancer du sein) ; cette technique permettrait d'améliorer la détection de la tumeur et de donner plus d'informations sur l'extension lors de l'examen initial ;
- **6/ L'angiomammographie pourrait également se substituer à l'IRM en cas de contre-indications à celui-ci** (obésité, présence de matériaux ferromagnétiques, claustrophobie, ...), permettant aux patientes d'accéder à un examen complémentaire pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein.

2.5.4. Place de l'angiomammographie dans les recommandations de bonne pratique

La technique d'angiomammographie est mentionnée, sans gradation, dans des recommandations nationales et internationales.

Dans la recommandation du *Royal College of Radiologist* (RCR) de 2019 (27), l'angiomammographie 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'AM 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 2019 (28) concernant la prise en charge des cancers du sein précoces, cite brièvement la technique d'angiomammographie en tant que nouvelle technique permettant **d'augmenter la performance diagnostique, notamment dans les seins denses.**

Dans une recommandation de l'EUSOBI de 2017 sur les informations à donner aux patientes concernant la mammographie (29), il est précisé que l'angiomammographie peut être utile dans la détection des 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 2017 (24) 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 (indication en cours d'investigation) ;
- dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.

Dans un autre avis d'experts de 2016 de la SBI (30) concernant les cas de forte densité mammaire, l'angiomammographie est mentionnée comme technique prometteuse pour **la détection des cancers du sein après une mammographie, dans le cas de seins denses**, mais il est précisé qu'elle n'est pas encore validée.

L'*European Society of Radiology* dans un document pédagogique de 2010 (31) 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.**

2.5.5. Interprétation des images en angiomammographie

Il n'existe pas pour l'instant de lexique BIRADS pour la description des lésions en angiomammographie mais il est possible de les interpréter par analogie avec la mammographie pour l'image de basse énergie et avec l'IRM pour l'image recombinaisonnée.

En effet, comme en IRM, l'angiomammographie donne des informations morphologiques et physiologiques.

Pour l'interprétation, l'image de basse énergie (= mammographie) donne des informations morphologiques, et l'image recombinaisonnée, en supplément des informations morphologiques, se focalise sur les zones de prise de contraste. Aussi, une anomalie vue sur l'image recombinaisonnée permet de rechercher rétrospectivement une anomalie sur l'image de basse énergie. La description détaillée des images pouvant être visualisées en angiomammographie est disponible en annexe 2.

2.5.6. Limites

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 canauxaires in situ ou certains cancers lobulaires infiltrants (risque de faux négatifs) (22).

De plus les zones profondes, prépectoraux et les aires axillaires ne **sont pas visibles en angiomammographie**. Certaines incidences peuvent également être compliquées à effectuer, notamment en cas d'impotence fonctionnelle chez la patiente (comme en mammographie classique).

Le risque de lésion bénigne de type fibroadénome se rehaussant (faux positif) peut s'observer en angiomammographie comme en IRM. D'autres lésions peuvent également se rehausser et causer une **image faussement positive** (hamartome, papillome, nécrose graisseuse...) (6). 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 (22, 32). **Quatre catégories d'artefacts** peuvent être distingués : ceux liés à la **mammographie numérique, au produit de contraste**, spécifiques à la **technique d'AM** et ceux en rapport avec une **défaillance technique** de l'installation.

NB : Comme pour tout examen nécessitant une injection de produit de contraste, le risque de réactions indésirables doit être évalué avant la procédure ainsi qu'une anomalie de la fonction rénale (24). De

plus, du fait du caractère irradiant de l'examen, celui-ci doit être prescrit dans des indications appropriées. L'analyse de données concernant ces deux aspects (effets secondaires et exposition aux rayonnements ionisants) sera évaluée dans les chapitres 4.3.1 et 4.3.2.

Avis des experts

Les experts ont mentionné les limites techniques de positionnement, comme en mammographie et précisés les situations où l'AM ne peut se substituer à l'IRM mammaire ; c'est le cas notamment pour la visualisation des régions très profondes, prépectoraux et axillaires (hors du champ de vue).

Une experte a néanmoins précisé que dans les conditions standard d'utilisation de l'IRM mammaire, l'exploration axillaire est très compliquée et ne doit pas être considérée comme un avantage de l'IRM mammaire par rapport à l'AM ; en effet, les études montrent que la technique la plus efficace est l'échographie avec une cytoponction guidée et que l'IRM mammaire ne donne pas de bons résultats (hormis dans des positions particulières avec un bras relevé, ce qui est très compliqué en IRM) et expose à un risque de sous-estimation notamment.

2.5.7. Conditions actuelles de prise en charge et diffusion de l'acte en France

L'angiommammographie n'est pas actuellement inscrite à la Classification Commune des actes médicaux et n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie.

Selon les organismes professionnels, interrogés comme parties prenantes au stade de cadrage, le CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) et la Société d'imagerie de la femme (SIFEM), et après interrogation des principaux constructeurs, **il y aurait en France environ 69 systèmes de mammographie, équipés d'un module d'angiommammographie**. L'angiommammographie serait plus fréquemment utilisée en établissements de santé (publics et privés) et dans des centres ayant un volume important de mammographies de dépistage ou de diagnostic, mais il est difficile d'estimer précisément le nombre d'actes car il n'existe pas de registre de mammographies en France. A titre de comparaison, le bilan d'activité de l'ANSM de l'année 2020 concernant le contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants a comptabilisé, pour ce qui concerne les installations de mammographies ayant fait l'objet d'un contrôle de qualité, 1 767 installations DR⁵, 211 installations CR⁶ et deux installations de mammographies analogiques (33) ; en 2017, il était estimé qu'environ 500 installations de mammographie numérique DR disposaient de l'option tomosynthèse.

Selon les parties prenantes interrogées lors de la phase de cadrage, les deux indications principales actuelles de l'angiommammographie sont le bilan d'extension locorégional du cancer du sein et les situations d'impasses diagnostiques.

2.6. Réactions aux produits de contraste

Les produits de contraste sont des médicaments injectés dans le corps pour augmenter la visualisation d'un tissu par rapport à son environnement.

Les agents de contraste iodés sont utilisés depuis les années 1920 et représentent aujourd'hui les produits injectés en intra-veineux les plus fréquemment utilisés. A noter que seule l'iode est utilisée pour obtenir un produit de contraste hydrosoluble filtrable par le rein.

⁵ Dite « plein champ ».

⁶ Utilisant des écrans radio luminescents à lecture laser.

Il existe un risque de survenue d'effets indésirables suite à une administration intravasculaire de ces PCI. Ces réactions sont néanmoins généralement bénignes ou modérées comme des douleurs au point d'injection, des sensations de chaleurs, des nausées, des vomissements. Cependant, certains effets peuvent être plus graves, comme des complications cardiovasculaires (hypotension, angor) ou une altération transitoire de la fonction rénale ou une aggravation d'une insuffisance rénale préexistante ; la néphropathie aux produits de contraste iodés (PCI) est une insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë liée à des modifications hémodynamiques intrarénales et à une toxicité tubulaire directe de l'iode sur les cellules épithéliales tubulaires. Ces produits peuvent également donner lieu à des réactions d'hypersensibilité graves avec potentiellement un choc cardiovasculaire, en particulier dans le cas d'un terrain atopique ou d'un asthme non équilibré.

Des précautions générales sont donc à prendre avant l'administration de ces produits, notamment l'interrogatoire du patient sur une éventuelle allergie à l'iode ainsi que l'évaluation du risque de néphropathie induite par les PCI.

Le gadolinium est un élément classé parmi les terres rares, présent seulement à l'état de traces dans la nature. Il est utilisé afin d'améliorer les contrastes en imagerie par résonance magnétique et est éliminé par voie rénale.

Des précautions sont à prendre avant injection, notamment en matière d'évaluation du risque allergique et du risque de fibrose systémique néphrogénique.

L'ACR a publié dans son guide sur les produits de contraste (34) un système de classification des effets secondaires, stratifié selon la sévérité (légère, modérée, sévère) et le type (physiologique, allergique) ; cette classification standardisée permet de minimiser les variations entre les publications, et notamment de distinguer les réactions allergiques et physiologiques dont la prise en charge est différente. Elle est présentée dans le Tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Classification des effets secondaires des produits de contraste en injection (iode, gadolinium) de l'ACR (2020)

Sévérité/Type	Allergique	Physiologique
Légère	urticaire / prurit (limité) œdème cutané démangeaisons / irritations de la gorge congestion nasale conjonctivite / rhinorrhée / éternuements	Nausées / vomissements (limité(e)s) Rougeur / chaleur / frissons (transitoire) Céphalées / vertiges / anxiété / dysgueusie Hypertension légère Réaction vasovagale de résolution spontanée
Modérée	Urticaire / prurit (diffus) Erythème diffus, signes vitaux stable Œdème facial sans dyspnée Constriction de la gorge / enrouement sans dyspnée Respiration sifflante / bronchospasme modéré(e) ou sans hypoxie	Nausées / vomissements (prolongé(e)s) Poussée hypertensive Douleur thoracique isolée Réaction vasovagale, nécessitant et répondant à un traitement
Sévère	Œdème diffus ou œdème facial avec dyspnée Erythème diffus avec hypotension Œdème laryngé avec stridor et/ou hypoxie Respiration sifflante/bronchospasme, avec hypoxie significative Choc anaphylactique (tachycardie et hypotension)	Réaction vasovagale résistante au traitement Arythmie Convulsions Urgence hypertensive

2.7. Rayonnements ionisants

2.7.1. Principes fondamentaux en radioprotection

Les deux principes de radioprotection applicables aux patients dans le domaine de la radiologie sont :

- la justification : le principe de base en radiologie classique est que tout examen doit être justifié, c'est-à-dire que l'indication doit être argumentée ; cette justification permet d'établir le rapport entre le bénéfice de l'examen et le risque potentiel en matière d'exposition aux rayonnements ionisants (article R.1333-52 à 56 du Code de la santé publique) ;
- l'optimisation : l'objectif est de délivrer la dose la plus faible possible tout en ayant une qualité d'image compatible avec l'obtention de l'information clinique souhaitée (article R.1333-57 du Code de la santé publique).

2.7.2. Dosimétrie en mammographie

La dose et la qualité de l'image en mammographie dépendent de différents paramètres techniques ; la dose varie notamment en fonction du matériau de l'anode, de la filtration, de la tension, de la charge et de la technologie du détecteur. La dose et la qualité de l'image dépendent également de facteurs liés à la patiente tels que la densité et l'épaisseur du sein compressé.

Pour évaluer la dose absorbée dans le sein, on calcule la dose glandulaire moyenne (DGM).

La DGM est une grandeur calculée à partir du Kerma⁷ dans l'air à l'entrée et de facteurs de conversion (g, c, s). Elle est fournie automatiquement par les mammographes numériques. Les facteurs de conversion sont liés à la transmission des rayons X dans le sein, c'est à dire à sa composition (glandulaire/graisseux) et au spectre énergétique obtenu à l'aide du couple anode-filtre : ces facteurs sont disponibles dans le guide de l'EUREF (35) (*European Reference Organisation for Quality Assurance Breast Screening and Diagnostics Services*), et dans la décision du 15 janvier 2020 fixant les modalités de contrôle de qualité des installations de mammographie numérique (36) ; cette décision de l'ANSM (applicable depuis janvier 2021) précise les critères d'acceptabilité concernant la dose glandulaire moyenne, selon l'épaisseur de sein équivalente (mm) (Tableau 6). Il est à noter que ces limites concernant la DGM sont des limites relatives au contrôle de qualité (et non des limites cliniques).

Tableau 6 : Critères d'acceptabilité (décision ANSM du 15/01/2020)

Epaisseur de sein équivalente (mm)	Dose glandulaire moyenne maximale (mGy)
20	1,2
30	1,4
40	1,8
50	2,2
60	2,7
70	3,3
80	4,1
90	5,1

⁷ Kerma : *Kinetic energy released per unit mass* (énergie cinétique délivrée par unité de masse).

Niveau de référence diagnostique

Les niveaux de référence diagnostique sont un outil pour l'amélioration des pratiques et l'optimisation des doses.

Ces niveaux de référence ne correspondent pas à des doses limites mais à des niveaux de dose repère pour estimer si la pratique clinique peut être optimisée par rapport à une pratique nationale. On distingue différentes valeurs de NRD en fonction de la modalité choisie, pour différents examens type sur des groupes de patients choisis (adulte, pédiatrie, critère sur l'IMC et/ou l'âge) ou sur des fantômes (article R1333-61 du Code de la santé publique).

Récemment, **la mise à jour des niveaux de référence diagnostique a été publiée dans l'arrêté du 23 mai 2019** ; pour **la mammographie numérique, le NRD**, en termes de DGM déterminée pour une épaisseur équivalente de sein de 45 mm **a été fixée à 1,6 mGy**. La valeur guide diagnostique (VGD) a été fixée à 1,3 mGy ; c'est une valeur repère à considérer, lorsque cela est techniquement possible, dans une démarche d'optimisation renforcée, sans nuire à la qualité d'image permettant d'atteindre l'objectif clinique recherché.

L'IRN a fait le commentaire suivant sur les NRD : *l'entrée en vigueur en janvier 2021 de la décision de l'ANSM du 15/01/2020 modifie la méthodologie de mesure et la valeur de la DGM déterminée lors du contrôle qualité annuel externe, actuellement définie comme valeur à recueillir dans le cadre du dispositif NRD. L'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) a ainsi saisi l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) afin de proposer une nouvelle valeur de NRD pour la mammographie numérique, avec éventuellement une nouvelle méthode de recueil. Une étude est actuellement en cours et l'avis de l'IRSN sur cette saisine devrait être rendu à l'ASN en septembre 2021.*

2.7.3. Effets biologiques des rayonnements ionisants

Les effets des rayonnements ionisants sont les effets déterministes (ou réactions tissulaires) observés pour des doses élevées (brûlures, stérilité...) et les effets stochastiques (essentiellement des cancers) observés pour des doses moyennes à faibles et dont la probabilité de survenue augmente avec la dose reçue. Pour les réactions tissulaires, les limites sont exprimées en Gray, le sievert est réservé pour les effets stochastiques (*via* la dose efficace).

La radiosensibilité est fonction de l'âge du patient et des facteurs de risque génétiques (notamment les femmes à haut risque, mutations BRCA). Le rôle de l'âge à l'exposition est déterminant dans le calcul du risque lié à l'exposition ; il est majeur autour de la puberté et diminue avec l'âge.

3. Méthode d'évaluation

3.1. Objectifs de l'évaluation

L'objectif de l'évaluation est dans une première partie d'analyser la performance diagnostique de l'angiommammographie dans le cancer du sein, en comparaison à l'IRM mammaire ou à la mammographie (+/- échographie) selon les indications concernées, l'analyse histologique ou le suivi des lésions étant les tests de référence. Cinq indications principales ont été retenues pour cette évaluation, les critères PICOTS concernant chaque indication sont présentés chapitre 3.2.

Il est à noter que le dépistage des femmes à haut risque n'a pas été retenu comme indication potentielle en raison du caractère irradiant de l'examen et de la plus grande radiosensibilité de ces patientes (présence de mutations, âge jeune, ...).

Dans une seconde partie, l'aspect « sécurité » a été analysé *via* l'étude de l'exposition aux rayonnements ionisants liée à l'examen d'angiommammographie ainsi que le nombre de réactions indésirables consécutives à l'injection de produit de contraste.

De plus, à l'issue de l'estimation du rapport bénéfice/risque basé sur l'analyse des performances diagnostiques et de la sécurité (rayonnement ionisant, réaction à l'injection d'iode), et s'il est démontré que ce rapport est favorable (absence de perte de chance des patientes), alors deux autres dimensions seront évaluées :

- ➔ l'impact de l'angiommammographie sur la prise en charge thérapeutique, notamment sur le nombre de biopsies inutiles (dans le diagnostic), l'amélioration du dépistage dans des populations ciblées, la décision chirurgicale (conservatrice, mastectomie) et sur le taux de réinterventions (dans le bilan d'extension) ;
- ➔ la valeur ajoutée de l'angiommammographie sur le plan organisationnel ; ces aspects portent notamment sur l'accessibilité de la technique, les délais de prise en charge, les préférences des patientes (confort, tolérance à l'examen, diminution de l'anxiété en raison de la baisse des délais de prise en charge...).

3.2. Questions et critères d'évaluation

Les PICOTS⁸ présentés ci-dessous résument les différents critères d'évaluation permettant la sélection des études, **dans les cinq différentes indications retenues.**

Impasse diagnostique suite à des examens d'imagerie non contributifs ou équivoques

Population cible

Patientes ayant eu, dans le cadre d'un dépistage ou en vue d'un bilan suite à une symptomatologie, une mammographie complétée et/ou une échographie et présentant une ou plusieurs anomalies équivoques (visibilité sur une seule incidence ou zone de distorsion architecturale...) et nécessitant un autre examen d'imagerie complémentaire afin de caractériser la lésion ou de confirmer ou d'infirmer la présence de la lésion.

Exclusion des patientes avec 1/ allergie connue aux agents de contraste (iode, gadolinium), 2/ dysfonction rénale avec clairance créatinine < 30 ml / min, 3/ enceintes ou allaitantes, 4/ autres contre-indications de l'IRM en raison de la nécessité de comparer avec l'IRM (pace maker, prothèses métalliques...), 5/ présence d'implants mammaires.

⁸ Patients, Intervention, Comparateurs, Outcomes pour critères de jugement, T pour temps (délai de suivi), et S pour le schéma des études.

Intervention	Angiomammographie en double énergie (spectrale)
Comparateurs	IRM mammaire
Critères de jugement (Outcomes)	<p>Critère de jugement principal : performance diagnostique dans la détection des lésions malignes.</p> <p>→ Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, précision diagnostique, rapports de vraisemblance, courbe ROC.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Calcul de ces valeurs pour chaque examen, angiomammographie ou IRM mammaire, selon les résultats de l'analyse anatomo-pathologique (pièce opératoire, biopsie, aspiration) et, quand l'analyse anatomopathologique n'a pas été effectuée, selon la surveillance radiologique de l'évolution des zones non rehaussées, ces lésions pouvant être biopsiées en cas d'évolution. – 2. Comparaison des valeurs entre angiomammographie et IRM mammaire. <p>Critères secondaires : impact clinique (diminution du nombre de biopsies inutiles) et organisationnel (diminution des délais de prise en charge, confort de la patiente, facilité d'organisation), taux de faux positifs, aspects sécuritaires (dose de rayonnement, nombre de réactions au produit de contraste).</p>
Temps	<p>Délai maximal entre l'IRM et l'angiomammographie de 1 mois (ordre indifférent).</p> <p>Délai pour la surveillance des zones non biopsiées (minimum 1 an).</p>
Schéma d'étude	<p>Chaque patiente a les deux examens.</p> <p>En priorité : étude prospective comparative.</p> <p>À défaut : étude rétrospective comparative comprenant l'analyse de toutes les lésions (patientes consécutives) (malignes et non malignes).</p>

Bilan d'extension loco-régional d'un cancer du sein

Population cible	<p>Patientes avec un diagnostic de cancer du sein comportant une lésion index confirmée ou non par une biopsie, détectée initialement par mammographie +/- échographie mammaire, soit dans le cadre d'un dépistage ou suite à une symptomatologie.</p> <p>Exclusion des patientes avec 1/ allergie connue aux agents de contraste (iode, gadolinium), 2/ dysfonction rénale avec clairance créatinine < 30 ml / min, 3/ enceintes ou allaitantes, 4/ autres contre-indications de l'IRM en raison de la nécessité de comparer avec l'IRM (pace maker, prothèses métalliques...), 5/ présence d'implants mammaires.</p>
Intervention	Angiomammographie à double énergie (spectrale)
Comparateurs	IRM mammaire.
Critères de jugement	<p>1/ Détection de la lésion index et des lésions additionnelles :</p> <p>Critère principal : performance diagnostique pour la détection de la lésion index et la détection des lésions additionnelles multifocales et multicentriques ipsilatérales et/ou contralatérales.</p> <p>→ Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, précision diagnostique, rapports de vraisemblance, courbe ROC.</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Calcul de ces valeurs pour chaque examen, angiomammographie ou IRM mammaire, selon les résultats de l'analyse anatomo-pathologique (pièce opératoire, biopsie, aspiration) et, quand l'analyse anatomopathologique n'a pas été effectuée, selon la surveillance radiologique de l'évolution des zones non rehaussées, ces lésions pouvant être biopsiées en cas d'évolution. – 2. Comparaison des valeurs entre angiomammographie et IRM mammaire.

	<p>Critères secondaires : impact sur la décision chirurgicale (mastectomie, chirurgie conservatrice), le taux de réinterventions, taux de faux positifs, impact organisationnel (diminution des délais de prise en charge, confort de la patiente, facilité d'organisation), aspects sécuritaires (dose de rayonnement, nombre de réactions au produit de contraste).</p> <p>2/ Évaluation de la taille de la tumeur (composite in situ et infiltrante) :</p> <p>La mesure se fait dans les trois dimensions ; la taille est définie comme le plus grand diamètre en mm, basée sur l'examen macroscopique et histopathologique ; en cas de lésions multiples, c'est la lésion index (la plus grosse) qui est considérée.</p> <p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Comparaison de la taille visualisée en angiommammographie ou IRM, par rapport à la taille de référence (analyse de la pièce opératoire). – 2. Analyse de la corrélation entre chaque examen d'imagerie et la taille de référence. – 3. Analyse de la concordance entre chaque examen d'imagerie et la taille de référence. – 4. Analyse de la concordance et de la corrélation entre angiommammographie et IRM. <p>Critères secondaires : impact sur la décision chirurgicale, le taux de réinterventions, impact organisationnel, aspects sécuritaires.</p>
Délai de suivi Temps	<p>Délai entre l'IRM et l'angiommammographie : 1 mois (ordre indifférent).</p> <p>Délai pour la surveillance des zones non biopsiées : minimum 1 an.</p>
Schéma d'études	<p>Chaque patiente a les deux examens.</p> <p>En priorité : étude prospective comparative.</p> <p>À défaut : étude rétrospective comparative comprenant l'analyse de toutes les lésions (patientes consécutives) (malignes et non malignes).</p>

Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (CTNA)

Population cible	<p>Patientes avec un cancer du sein localement avancé, confirmé par biopsie, ayant eu une CTNA, puis une chirurgie d'exérèse.</p> <p>Exclusion des patientes avec 1/ allergie connue aux agents de contraste (iode, gadolinium), 2/ dysfonction rénale avec clairance créatinine < 30 ml / min, 3/ enceintes ou allaitantes, 4/ autres contre-indications de l'IRM en raison de la nécessité de comparer avec l'IRM (pace maker, prothèses métalliques...), 5/ présence d'implants mammaires 6/ antécédent de chimiothérapie pour cancer du sein.</p>
Intervention	Angiommammographie à double énergie (spectrale)
Comparateurs	IRM mammaire.
Critères de jugement (Outcomes)	<p>Critères principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1. Performance diagnostique pour la détection de la maladie résiduelle, pour chaque examen, selon les résultats de l'analyse histologique (pièce opératoire, biopsie). <ul style="list-style-type: none"> – Critère RECIST de réponse au traitement : complète (disparition de la (des) lésion(s)), partielle (diminution de 30 % ou plus de la dimension de la lésion), stabilité (baisse de dimension inférieure à 30 % ou augmentation de dimension inférieure à 20 %), maladie évolutive/progression (≥ 20 % d'augmentation de dimension). – 2. Comparaison de la taille visualisée en angiommammographie ou IRM, par rapport à la taille de référence (analyse de la pièce opératoire ou de la biopsie). – 3. Analyse de la corrélation entre chaque examen d'imagerie et la taille de référence. – 4. Analyse de la concordance entre chaque examen d'imagerie et la taille de référence. – 5. Analyse de la concordance et de la corrélation entre angiommammographie et IRM.

	Critère secondaire : prédiction de la réponse complète, aspect organisationnel et sécuritaire.
Temps	Délai entre l'IRM et l'angiomammographie : 1 mois (ordre indifférent)
Schéma d'études	Chaque patiente a les deux examens au moins avant et après la CTNA. En priorité : étude prospective comparative. À défaut : étude rétrospective comparative comprenant l'analyse de toutes les lésions (patientes consécutives) (malignes et non malignes).

Recherche de récurrences locales après un traitement conservateur

Population cible	<p>Patientes ayant été opérées d'un cancer du sein par traitement conservateur et ayant une image douteuse non complètement évaluée après bilan mammographique et échographique</p> <p>Exclusion des patientes avec 1/ allergie connue aux agents de contraste (iode, gadolinium), 2/ dysfonction rénale avec clairance créatinine < 30 ml / min, 3/ enceintes ou allaitantes, 4/ autres contre-indications de l'IRM en raison de la nécessité de comparer avec l'IRM (pace maker, prothèses métalliques...), 5/ présence d'implants mammaires, 6/ période postopératoire < 6 mois.</p>
Intervention	Angiomammographie à double énergie (spectrale)
Comparateurs	IRM mammaire.
Critères de jugement (Outcomes)	<p>Critère principal : performance diagnostique pour la détection d'une récurrence.</p> <p>➔ Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, précision diagnostique, rapports de vraisemblance, courbe ROC.</p> <p>– 1. Calcul de ces valeurs pour chaque examen, angiomammographie ou IRM mammaire, selon les résultats de l'analyse anatomo-pathologique (pièce opératoire, biopsie, aspiration) et, quand l'analyse anatomopathologique n'a pas été effectuée, selon la surveillance radiologique de l'évolution des zones non rehaussées, ces lésions pouvant être biopsiées en cas d'évolution.</p> <p>– 2. Comparaison des valeurs entre angiomammographie et IRM mammaire.</p> <p>Critère secondaire : utilité clinique, aspect organisationnel et sécuritaire.</p>
Temps	<p>Délai entre l'IRM et l'angiomammographie : 1 mois (ordre indifférent).</p> <p>Délai pour la surveillance des zones non biopsiées (minimum 1 an).</p>
Schéma d'études	<p>Chaque patiente a les deux examens.</p> <p>En priorité : étude prospective comparative.</p> <p>À défaut : étude rétrospective comparative.</p>

Détection en première ligne des lésions chez les femmes à risque intermédiaire et/ou en cas de densité mammaire élevée

Population cible	<p>Patientes à risque intermédiaire de cancer du sein (antécédent personnel, un antécédent familial) et/ou ayant une densité mammaire élevée (type C ou D).</p> <p>Exclusion des patientes avec 1/ allergie connue aux agents de contraste (iode, gadolinium), 2/ dysfonction rénale avec clairance créatinine < 30 ml / min, 3/ enceintes ou allaitantes, 4/ présence d'implants mammaires.</p>
Intervention	Angiomammographie en double énergie (spectrale)
Comparateurs	Mammographie complétée ou non d'une échographie mammaire

Critères de jugement (Outcomes)	<p>Critère de jugement principal : Détection des lésions malignes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Calcul du taux de détection pour chaque technique, mammographie (+/- échographie), angiommammographie, selon l'analyse anatomo-pathologique (pièce opératoire, biopsie, aspiration) et, quand l'analyse anatomopathologique n'a pas été effectuée (lésions ACR3), un suivi à 6 mois est effectué. Réalisation de l'IRM mammaire en cas de doute et/ou de biopsie impossible sous mammographie ou échographie. <p>Critères secondaires : valeur prédictive de recommandation ou de réalisation de la biopsie, nombre de cancers de l'intervalle, impact organisationnel (diminution des délais de prise en charge, confort de la patiente, facilité d'organisation), taux de faux positifs, aspects sécuritaires (dose de rayonnement, nombre de réactions au produit de contraste).</p>
Temps	<p>Délai maximal entre les deux examens : 1 mois maximum.</p> <p>Délai pour la surveillance des zones non biopsiées (minimum 1 an).</p>
Schéma d'étude	<p>Chaque patiente a les deux examens.</p> <p>En priorité : étude prospective comparative</p> <p>À défaut : étude rétrospective comparative comprenant l'analyse de toutes les lésions (patientes consécutives) (malignes et non malignes).</p>

Concernant les critères de sélection pour l'analyse des autres champs de l'évaluation (sécurité, impact thérapeutique et aspects organisationnels), ces données seront collectées dans les études sélectionnées pour l'analyse de la performance diagnostique (en critères secondaires notamment) quand elles sont renseignées ou dans des articles spécifiques étudiant uniquement ces aspects.

3.3. Modalités de réalisation

Ce travail a été réalisé selon la méthode conventionnelle d'évaluation des actes professionnels⁹ qui consiste en :

- ➔ une analyse critique de la littérature scientifique identifiée après une recherche systématique, et sélectionnée sur les critères explicites, définis dans les grilles PICOTS présentées ci-dessus ;
- ➔ une analyse des données contextuelles ;
- ➔ la consultation d'un groupe de travail (GT) multidisciplinaire constitué d'experts externes et de représentants de patients et d'usagers en vue de recueillir leur position argumentée au regard de l'analyse de la littérature et de leur pratique ;
- ➔ la consultation des organismes professionnels et associations de patients, concernés par le sujet (cf. ci-dessous), interrogés comme parties prenantes ;
- ➔ la compilation de ces différents éléments dans un rapport d'évaluation technologique qui sera examiné par la Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs (CRPPI) et validé *in fine* par le Collège de la HAS.
- ➔ un avis sera rédigé, durant la phase finale de validation par le Collège, précisant les préconisations concernant l'inscription de l'acte évalué à la CCAM.

⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/has_methode_generale_actes_08_03_2018.pdf.

3.3.1. Recherche documentaire

3.3.1.1. Stratégie de recherche bibliographiques

Une recherche bibliographique systématique a été menée sur les bases usuelles (*Medline, Embase, Cochrane Library*) sur la période couvrant janvier 2000 à octobre 2019, une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2021. La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée en annexe 6. Cette recherche a permis d'identifier **231 références**.

De nombreux sites Internet (organismes et congrès professionnels, agences d'évaluation) ont également été consultés en octobre 2019, une veille documentaire a été réalisée jusqu'en novembre 2020. La liste des sites consultés est présentée en annexe 5. Cette recherche a permis d'identifier **78 références**.

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des références identifiées dans les documents issus de la recherche dans les bases et sur les sites Internet. Sont aussi inclus les documents communiqués par les professionnels sollicités. Cette recherche a permis d'identifier **six références**.

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier au total **315 documents**.

3.3.1.2. Sélection des documents identifiés

Une première sélection effectuée sur titres et résumés a permis de retenir les seuls documents traitant du champ de l'évaluation précisé dans le chapitre 3.1, soit 78 documents.

Une seconde sélection a été réalisée suite à une lecture in extenso des documents provenant de la première sélection, 32 documents n'ont pas été retenus, soit :

➔ **Six méta-analyses/revues systématiques :**

- Absence de comparaison avec l'IRM pour l'étude de la performance diagnostique dans les indications mentionnées chapitre 3.2 ou analyse des données de performance diagnostique pour plusieurs indications (population hétérogène) ; n=5 ;
- Manque de précision sur les études incluses ; n=1.

➔ **Vingt-six études cliniques :**

- Absence de comparaison avec l'IRM, pour l'étude de la performance diagnostique dans les indications mentionnées chapitre 3.2 ; n=16 ;
- Mauvaise population cible ; n=5 (dépistage des femmes à haut risque, plusieurs indications) ;
- Résultats de performance diagnostique de l'AM combinée avec l'AM tridimensionnelle ; n=2 ;
- Version antérieure d'un essai ensuite mis à jour ; n=1 ;
- Absence de données sur les performances diagnostiques de l'IRM ; n=1 ;
- Protocole ; n=1.

Au final, 46 publications ont été retenues, parmi elles :

- quatorze études cliniques comparant les performances diagnostiques de l'AM et de l'IRM ;
- vingt-quatre études cliniques et une revue générale abordant les aspects sécuritaires (exposition aux rayonnements ionisants [RX] et/ou les effets secondaires des PCI) dont huit étaient communes avec celles portant sur l'évaluation des performances diagnostiques ;
- huit études cliniques concernant l'impact de l'AM sur la thérapeutique dont trois étaient communes avec celles portant sur l'évaluation des performances diagnostiques ;
- pour l'analyse des aspects/impacts organisationnels :

- sept revues générales/guides concernant l'angiomammographie (protocole, données de pratique, implémentation (...)) ; une de ces revues générales est commune avec les aspects sécuritaires ;
- trois études cliniques comparant AM et IRM (préférences des patientes ou durée de l'examen) ;
- une étude médico économique ;
- cinq rapports/enquêtes provenant d'institutions (cours des comptes, INCa, ...).

Les différentes étapes pour la sélection des publications analysées sont décrites dans le diagramme de flux ci-dessous (Figure 1). Le Tableau 7 présente les documents sélectionnés en précisant les champs évalués, pour chaque étude.

Figure 1 : Résultats de la recherche documentaire et de la sélection de la littérature



Tableau 7 : Liste des études sélectionnées

Auteur(s), année, référence	Titre du document (champ(s) évalué(s))	Champs évalués
Ahsberg <i>et al.</i> , 2020 (37)	<i>Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions – a feasibility study</i>	Impact thérapeutique Effets secondaires
Ali Mucheru <i>et al.</i> , 2016 (38)	<i>Contrast-Enhanced digital mammography in the surgical management of breast cancer</i>	Impact thérapeutique Effets secondaires
Badr <i>et al.</i> , 2014 (39)	L'angiommammographie en pratique clinique en 2013	RX Aspects organisationnels
Barra <i>et al.</i> , 2014 (40)	Angiommammographie : protocole d'examen	Aspects organisationnels
Barra <i>et al.</i> , 2018 (41)	<i>Contrast-enhanced mammography (CEM) for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy : a comparison with breast magnetic resonance imaging (MRI)</i>	Performance diagnostique
Bhimani <i>et al.</i> , 2017 (42)	<i>Contrast-enhanced Spectral mammography : technique, indications and clinical applications</i>	Aspects organisationnels
Bicchierai <i>et al.</i> , 2020 (43)	<i>Evaluation of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in the preoperative staging of breast cancer : Large-scale single-center experience</i>	Impact thérapeutique
Bozzini <i>et al.</i> , 2020 (44)	<i>Clinical performance of contrast-enhanced spectral mammography in pre-surgical evaluation of breast malignant lesions in dense breasts: a single center study</i>	Performance diagnostique
Chou <i>et al.</i> , 2015 (45)	<i>Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI</i>	Effets secondaires
Clauser <i>et al.</i> , 2020 (19)	<i>Low-Dose, Contrast-Enhanced Mammography Compared to Contrast-Enhanced Breast MRI: A Feasibility Study</i>	Performance diagnostique RX, effets secondaires
Clément <i>et al.</i> , 2011 (46)	Rein et produits de contraste iodés et gadolinés	Aspects organisationnels
Cour des comptes, 2016 (47)	L'imagerie médicale. Communication à la commission des affaires sociales du Sénat.	Aspects organisationnels
Covington <i>et al.</i> , 2018 (48)	<i>The future of Contrast-Enhanced mammography</i>	Aspects organisationnels
Diekmann <i>et al.</i> , 2011 (49)	<i>Evaluation of contrast-enhanced digital mammography</i>	Effets secondaires
Dromain <i>et al.</i> 2008 (50)	Angiommammographie : principes et applications	Aspects organisationnels
Dromain <i>et al.</i> , 2012 (51)	<i>Dual-energy contrast-enhanced digital mammography : initial clinical results of a multireader, multicase study</i>	RX
Fallenberg <i>et al.</i> , 2017 (52)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography vs mammography and MRI – clinical performance in a multi-reader evaluation (performance diagnostique, exposition rayonnements ionisants, effets secondaires)</i>	Performance diagnostique RX, effets secondaires
Fusco <i>et al.</i> , 2020 (53)	<i>Evaluation of average glandular dose and investigation of the relationship with compressed breast thickness in dual</i>	RX

Auteur(s), année, référence	Titre du document (champ(s) évalué(s))	Champs évalués
	<i>energy contrast enhanced digital mammography and digital breast tomosynthesis</i>	
Hobbs <i>et al.</i> , 2015 (54)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced-MRI (CEMRI) : patient preferences and tolerance</i>	Aspects organisationnels
Houben <i>et al.</i> , 2017 (55)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits</i>	Impact thérapeutique RX, effets secondaires
Institut National du cancer, 2014 (56)	Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France	Aspects organisationnels
Institut National du cancer, 2020 (57)	Plan cancer 2014-2019. 6 ^{ème} rapport au Président de la république	Aspects organisationnels
Institut National du cancer, 2015 (58)	Enquête sur les délais de rendez-vous pour une IRM en 2013 dans le cadre d'un bilan d'extension pour cancer du sein, utérus ou prostate	Aspects organisationnels
lotii <i>et al.</i> , 2017 (59)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring : a comparison with breast magnetic resonance imaging</i>	Performance diagnostique RX, effets secondaires
James <i>et al.</i> , 2017 (60)	<i>Breast radiation dose with CESM compared with 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography</i>	RX
Jeukens <i>et al.</i> , 2014 (61)	<i>Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full field digital mammography</i>	RX
Jochelson <i>et al.</i> , 2013 (62)	<i>Bilateral Contrast-enhanced dual-energy digital mammography : feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma</i>	Performance diagnostique Impact thérapeutique Effets secondaires
Jochelson <i>et al.</i> , 2017 (63)	<i>Comparison of screening CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study</i>	Effets secondaires
Kim <i>et al.</i> , 2018 (64)	<i>Diagnostic value of Contrast-enhanced digital mammography versus contrast -enhanced magnetic resonance</i>	Performance diagnostique Impact thérapeutique Effets secondaires
Kim <i>et al.</i> , 2021 (65)	<i>Contrast-enhanced mammography: a guide to setting up a new clinical program</i>	Aspects organisationnels
Lee-felker <i>et al.</i> , 2017 (66)	<i>Newly diagnosed breast cancer : comparison of contrast-enhanced spectral mammography and breast MR imaging in the evaluation of extent of disease</i>	Performance diagnostique Impact thérapeutique Effets secondaires
Lobbes <i>et al.</i> , 2015 (67)	<i>The quality of tumor size assesment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI</i>	Performance diagnostique
Luczynska <i>et al.</i> , 2015 (68)	<i>Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography</i>	Performance diagnostique
Patel <i>et al.</i> , 2018 (69)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography is comparable to MRI in the Assesment of residual breast cancer following neoadjuvant systemic therapy</i>	Performance diagnostique

Auteur(s), année, référence	Titre du document (champ(s) évalué(s))	Champs évalués
Patel <i>et al.</i> , 2017 (70)	<i>Potential cost savings of Contrast-enhanced digital mammography</i>	Aspects organisationnels
Phillips I <i>et al.</i> , 2018 (71)	<i>Comparative dose of Contrast-enhanced spectral mammography (CESM), digital mammography, and digital breast tomosynthesis</i>	RX
Philips II <i>et al.</i> , 2018 (72)	<i>Workflow considerations for incorporation of contrast-enhanced spectral mammography into a breast imaging practice</i>	Aspects organisationnels
Phillips <i>et al.</i> , 2017 (73)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes</i>	Aspects organisationnels
SNITEM (Cemka), 2018 (74)	Les insuffisances en matière d'équipements d'imagerie médicale en France : Etude sur les délais d'attente pour un rendez-vous en IRM en 2018	Aspects organisationnels
Sorin <i>et al.</i> , 2020 (75)	<i>Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) in women presenting with palpable breast findings</i>	Effets secondaires
Sumkin <i>et al.</i> , 2019 (76)	<i>Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer</i>	Effets secondaires
Sung <i>et al.</i> , 2019 (77)	<i>Performance of dual-energy : Contrast-enhanced digital mammography for screening women at increased risk of breast cancer</i>	Effets secondaires
Tardivel <i>et al.</i> , 2016 (78)	<i>Added value of contrast-enhanced spectral mammography in post screening assesment</i>	Impact thérapeutique Effets secondaires
Yasin <i>et al.</i> , 2019 (79)	<i>BIRADS 4 breast lesions : comparison of Contrast-enhanced spectral mammography and contrast-enhanced MRI (performance diagnostique, effets secondaires)</i>	Performance diagnostique Effets secondaires
Youn <i>et al.</i> , 2019 (80)	<i>Contrast-enhanced digital mammography versus magnetic resonance imaging for accurate measurement of the size of breast cancer</i>	Performance diagnostique Effets secondaires
Xing <i>et al.</i> , 2019 (81)	<i>Diagnostic value of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to magnetic resonance imaging in breast lesions</i>	Performance diagnostique

3.3.1.3. Etudes cliniques en cours

Les essais cliniques comparant l'AM à l'IRM dans les indications retenues, prévus, en cours ou non encore publiés ont été recherchés dans les sources suivantes :

- ➔ *ISRCTN Register* ;
- ➔ *National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Program* ;
- ➔ *National Institutes of Health (NIH) - randomized trials records held on NIH (ClinicalTrials.gov)* ;
- ➔ la liste des programmes PHRC (programme hospitalier de recherche clinique) et PRME (programme de recherche médico-économique) du Ministère chargé de la santé.

La liste des essais identifiés est la suivante (Tableau 8) :

Tableau 8 : Liste des études cliniques en cours

Titre de l'étude	N° identification	Début-fin estimée de l'étude
<i>Comparison of MRI and CEDM to Evaluate Treatment Response Before Surgery</i>	NCT03070340	Février 2017-Février 2021
<i>Contrast Enhanced Spectral Mammography (CESM) Study (CONTEND)</i>	NCT02479100	Mars 2016 – Juin 2021
<i>Rapid Access to Contrast-Enhanced spectral mammography in women recalled from breast cancer screening: the RACER trial study design</i>	Netherlands Trial Register, NL6413/NTR6589	Protocole
<i>Contrast Enhanced Mammography Imaging Screening Trial (CMIST)</i>		2 nd trimestre 2020

3.3.2. Consultation des experts du groupe de travail

Les spécialités sollicitées *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP), ou à défaut leurs sociétés savantes ainsi que les associations de patients sont présentées dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9. Spécialités et organismes professionnels sollicités

Radiologie	CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) ; Société d'imagerie de la femme
Sénologie (chirurgie et oncologie du sein)	Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM)
Oncologie médicale	CNP d'oncologie (CNPO)
Chirurgie oncologique	Société française de chirurgie oncologique (SFCO)
Pathologie	CNP des pathologistes (CNPath)
Radiothérapie	CNP d'oncologie (CNPO)
Radioprotection	Société Française de Radioprotection (SFRP)
Gynécologie	CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO-GM)
Physique médicale	Société Française de Physique médicale (SFPM)
Médecine générale	Collège de la médecine générale (CMG)
Associations de patients	<ul style="list-style-type: none"> – Fédération nationale des comités féminins pour la prévention et le dépistage des cancers¹⁰ ; – « Vivre comme avant »¹¹ ; – Aide aux Victimes d'Accidents Médicaux (AVIAM)¹²

En parallèle à ces sollicitations, un appel à candidature a été publié sur le site Internet de la HAS sur la période juin/juillet 2020.

¹⁰ Association impliquée dans le dépistage des cancers féminins (utérus, sein, ovaire).

¹¹ Association plus généraliste « Vivre comme avant », ayant un site d'informations sur la prise en charge du cancer du sein, des témoignages de patientes et des bénévoles « visiteuses » dans les services hospitaliers auprès des patientes pour leur raconter leur expérience.

¹² Association impliquée dans l'information et la défense des droits des personnes ayant été victimes (ou de leurs proches) d'un accident médical.

Il est à noter que seule l'association « Vivre comme avant » a indiqué un nom de patiente pour participer au GT ; cette patiente n'a cependant pas souhaité participer au GT et a été sollicitée en tant que présidente de son association, lors de la sollicitation des parties prenantes.

3.3.2.1. Déclarations d'intérêts

Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts du groupe de travail ont toutes été analysées selon le « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » de la HAS de juillet 2013 revu en 2017¹³. Cette analyse a été complétée par la recherche d'informations complémentaires sur la base de données publique Transparence-Santé¹⁴. L'ensemble de ces éléments a été examiné et validé par le Comité de validation des déclarations d'intérêt de la HAS. La liste des experts sollicités figure dans la rubrique « participants » à la fin de ce rapport ; aucun n'a déclaré d'intérêt majeur en relation avec le sujet de cette évaluation.

Les DPI des experts retenus pour ce GT sont consultables sur le site : <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>.

3.3.2.2. Composition

La liste de experts consultés est disponible en fin de document page 253.

3.3.2.3. Recueil de la position argumentée des experts

Le groupe de travail s'est réuni le 5 janvier 2021 par visioconférence, une audition complémentaire a été organisée par visioconférence le 8 janvier 2021 pour recueillir la position d'une experte qui ne pouvait pas être présente le jour de la réunion du GT (Pr Carole MATHELIN).

Les résultats de l'analyse de la littérature, les pratiques professionnelles actuellement en cours en France et diverses autres questions portant sur le sujet ont été discutés avec les experts sollicités.

Les positions de ces experts sur les différentes thématiques sont présentées dans les parties correspondantes dans ce rapport.

Les comptes rendus de ces réunions (groupe de travail et audition) ayant été validés par ces experts sont disponibles en annexe 12 et annexe 13.

3.3.3. Consultation des parties prenantes

3.3.3.1. Constitution

- ➔ S'agissant de la technique d'angiomammographie dans le diagnostic du cancer du sein, les professionnels dont le point de vue est recherché sont ceux confrontés au diagnostic du cancer du sein et à sa prise en charge ainsi que les associations de patientes ;
- ➔ Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS¹⁵.

Le rapport d'évaluation a été adressé avec un questionnaire aux organismes professionnels et associations de patientes suivants :

¹³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf

¹⁴ <https://www.transparence.sante.gouv.fr> ; cette base pilotée par le ministère chargé de la santé rend accessible l'ensemble des informations déclarées par les entreprises sur les liens d'intérêts qu'elles entretiennent avec les acteurs du secteur de la santé. Les relations entre les entreprises et ces acteurs y sont présentées sous la forme d'accords (appelés « conventions »), d'avantages (« en nature » ou « en espèces ») ou encore de rémunérations.

¹⁵ Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf.

- CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) ;
- CNP des pathologistes (CNPath) ;
- CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale (CNPGO-GM) ;
- Société Française de Physique médicale (SFPM) ;
- CNP des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNPMEM) ;
- Fédération nationale des comités féminins pour la prévention et le dépistage des cancers ;
- Association « Vivre comme avant » ;
- Association « Aide aux Victimes d'Accidents Médicaux » (AVIAM).

3.3.3.2. Modalités de consultation des parties prenantes

Les différents organismes professionnels et associations de patientes ont été sollicités en tant que partie prenante au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁶. En pratique, le président de chacun des organismes concernés est directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS est adressé à cette fin ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS (rapport d'évaluation provisoire) contenant une présentation du contexte, les résultats de l'analyse de la littérature, l'avis du groupe de travail et les propositions de conclusions.

L'objectif de leur sollicitation est de recueillir leur position sur **les aspects/impacts organisationnels (pratique française, diffusion de l'acte, parc actuel, formations, courbe d'apprentissage...)**, la clarté et la lisibilité du rapport d'évaluation et le niveau d'appropriation des conclusions. Les associations de patientes sont questionnées sur leur éventuel retour d'expérience avec cette technique (satisfaction des patientes notamment) et également sur leur position sur le diagnostic du cancer du sein en général (avis sur le parcours de soins, les informations délivrées aux patientes...).

La réponse des organismes professionnels sont reproduites en annexe 15.

Une synthèse de ces réponses réalisée par la HAS figure dans le chapitre 6.

3.3.4. Sollicitation de l'IRSN

L'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) a été sollicité afin de recueillir son avis sur les aspects de radioprotection du fait du caractère irradiant de l'examen d'angiomammographie.

¹⁶ 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 l'évaluation

4.1. Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée

Les études cliniques sélectionnées pour l'évaluation de la performance diagnostique ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique en utilisant la grille QUADAS II.

L'évaluation de la qualité méthodologique, c'est à dire l'analyse du risque de biais et de l'applicabilité des études des quatorze études diagnostiques comparatives est disponible dans le tableau en annexe 9 et est également détaillée dans les chapitres correspondants dans la partie « résultats de l'évaluation » pour chaque étude.

Pour les quatorze études analysant la performance diagnostique, il y avait sept études prospectives, quatre études rétrospectives et trois où le design n'était pas clairement précisé ; de façon générale, le risque de biais était élevé pour quatre études (44, 66, 67, 79), notamment en raison d'un manque d'informations sur les évaluateurs (nombre, qualité, chronologie) et les modalités de mesure/détection des lésions (pour deux des études) ainsi que l'absence de précisions sur l'aveugle des évaluateurs pour l'autre examen lors de l'analyse des lésions en AM et en IRM (pour une des études) ; le risque de biais était incertain pour huit études (41, 52, 62, 64, 68, 69, 80, 81), notamment en raison de la non précision du design, du mode d'inclusion des patientes, de la présence d'un biais de confirmation (connaissance par les radiologues du statut cancéreux de la patiente) et du biais de vérification différentielle (la référence standard n'est pas la même suivant les lésions [analyse histologique ou suivi radiographique]) ; le risque de biais était bas pour deux études (19, 59).

Concernant l'applicabilité, elle était élevée pour sept études (19, 52, 59, 64, 68, 69, 80) car les patientes des études ainsi que la pathologie étaient représentatives de la population cible de l'examen d'angiomammographie et l'applicabilité était incertaine pour sept études (41, 44, 62, 66, 67, 79, 81), notamment en raison de l'absence de précision sur les critères d'inclusion des patientes (examens réalisés antérieurement, circonstances cliniques..) et sur les caractéristiques des patientes et d'une restriction de l'analyse à certains types de lésions (invasives uniquement, ACR4 uniquement...).

Pour les 40 études analysant les aspects sécuritaires et/ou l'impact thérapeutique et/ou les aspects organisationnels, huit de ces études étaient celles évaluant la performance diagnostique et leur qualité méthodologique a déjà été analysée ci-dessus (grille QUADAS) et douze des publications étaient des revues générales ou rapports institutionnels dont l'analyse de la qualité méthodologique est sans objet. Pour les vingt autres études, l'index MINORS¹⁷ (82) a été utilisé afin d'évaluer leur qualité méthodologique. Cette grille comprend douze items dont quatre spécifiques aux études comparatives. La liste des items et l'analyse des études se trouvent en annexe 10.

Sur les vingt études non communes avec l'analyse de la performance diagnostique, il y avait six études prospectives, onze études rétrospectives, trois études où le design n'était pas clairement précisé et une étude médico-économique.

Une des principales limites de ces études est l'absence de précision systématique que les patients inclus correspondaient à l'ensemble des patients répondants aux critères d'inclusion de l'étude et ce pendant la période de recrutement (inclusion de patients consécutifs), ce qui peut représenter un biais de sélection des patientes avec risque que les sujets ne soient pas représentatifs de la population que

¹⁷ *Methodological index for non-randomized studies.*

l'on veut étudier (sélection des patients avec des paramètres spécifiques pouvant biaiser les résultats) ; six études ont précisé une inclusion de « patients consécutifs ».

Aussi, l'évaluation non biaisée des critères de jugement n'était pas précisée dans la plupart des études (insu, double insu) mais ce critère ne présente pas systématiquement de pertinence notamment dans l'analyse des aspects sécuritaires. Concernant le taux de perdus de vue, le caractère rétrospectif de la majorité des études ne permet pas d'évaluer ce critère. Enfin, dans les études comparatives, les différents examens d'imagerie étant réalisés pour chaque patient (étude cross over) et les deux groupes (tests et contrôles) étaient bien contemporains (pas de comparaison historique) ; il est cependant à préciser que dans deux études comparatives analysant spécifiquement l'exposition aux rayonnements ionisants (60, 61), il y avait une différence d'effectif entre les groupes MN et AM.

4.2. Performance diagnostique

4.2.1. Situations d'impasses diagnostiques suite à des examens d'imagerie conventionnelle non contributifs

Cette indication regroupe 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 vue mammographique ou de cas d'image mammographique sans traduction échographique (distorsion architecturale) ; ces lésions correspondent à une classification ACR BIRADS 0.

Dans ces situations l'adjonction d'un examen de contraste supplémentaire (IRM mammaire ou AM) permet de confirmer la présence d'une lésion suspecte en vue de la réalisation d'une biopsie ou d'infirmer la présence d'une lésion maligne, un suivi étant nécessaire afin de confirmer qu'aucune lésion n'a évoluée ou n'est apparue depuis l'examen initial.

4.2.1.1. Résultats des études sélectionnées

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'études comparant la performance diagnostique entre l'AM et l'IRM mammaire qui correspondent à ces situations cliniques.

En élargissant la recherche aux études non comparatives analysant les performances diagnostiques de l'AM dans ces situations précises, cinq publications ont été sélectionnées sur la base de la lecture des résumés pouvant potentiellement correspondre à cette indication. Après lecture *in extenso* il est apparu une hétérogénéité de classification des lésions dans ces études ; en effet, elles regroupaient différents types de lésions (d'ACR0 à 6) ou de caractérisations différentes (masses, microcalcifications, asymétries, distorsions) ne permettant pas d'effectuer des analyses en sous-groupes pour les situations précises d'impasses diagnostiques citées ci-dessus ; *a contrario*, une recherche documentaire a permis de retrouver des études pour l'IRM mammaire avec une population bien identifiée correspondant à cette indication. Les tableaux 1 et 2 en annexe 7 présentent les principales caractéristiques de ces études, notamment les populations de patientes incluses.

4.2.1.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Il a été rappelé par les experts que la population cible pour cette rare indication est quand l'imagerie initiale (mammographie +/- échographie mammaire) est cotée ACR 0, c'est-à-dire en cas d'examens non concluants avec des images difficiles à caractériser et très douteuses.

Les situations cliniques qui correspondent à cette indication ont ainsi été précisées :

- image non déterminée en mammographie et échographie mammaire, non biopsiable (distorsion architecturale, plages hypoéchogènes en échographie, ...) ;
- anomalies cliniques (masse, rétraction cutanée, ...) et bilan d'imagerie conventionnelle normal (discordance radio-clinique) ; en complément, un expert a cité le cas des écoulements unipolaires séro-sanglants avec examens conventionnels normaux où est effectuée préférentiellement aujourd'hui une galacto-IRM ;
- biopsie négative sur lésion suspecte (discordance radio-histologique) ;
- examens d'imagerie conventionnelle non concluants en post-thérapeutique avec chirurgie conservatrice, notamment afin de faire le diagnostic différentiel entre une cicatrice post-opératoire et une récurrence.

L'examen d'imagerie complémentaire de contraste (IRM mammaire ou AM) doit selon les experts avoir une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative, notamment afin d'éliminer avec certitude la présence d'une lésion maligne et de la reclasser en ACR 2, par exemple.

Il a été en outre précisé que la réalisation de l'examen d'AM après une mammographie dans ces indications peut être intéressante ; en effet, ces deux examens sont effectués dans la même position (debout) et il est possible de les comparer plus facilement (correspondances AM-mammographie) facilitant ainsi le suivi.

Malgré la carence de littérature disponible sur l'intérêt de l'AM dans les situations d'impasses diagnostiques, il a été indiqué par les experts que l'examen d'AM était utilisé régulièrement dans ces indications.

Les experts sont néanmoins conscients que pour valider l'acte d'AM dans cette indication, il est nécessaire de disposer de données pour statuer sur l'efficacité/sécurité de la technique et que l'on ne peut se baser uniquement sur un avis d'experts.

En conclusion, en raison de l'absence de données de la littérature, il n'a pas été possible d'évaluer l'intérêt de l'angiomammographie **dans les situations d'impasses diagnostiques** suite à des examens d'imagerie conventionnelle non contributifs (mammographie +/- échographie mammaire) ; selon les experts, l'utilisation d'une imagerie de contraste complémentaire à l'imagerie conventionnelle est la conduite habituelle dans ces situations et l'angiomammographie, au même titre que l'IRM mammaire, est utilisée par les radiologues dans cette indication, notamment pour sa meilleure accessibilité et par la possibilité qu'elle offre de réaliser des correspondances avec la mammographie initiale. Elle pourrait selon eux être utile dans cette situation notamment pour éliminer la présence d'une lésion maligne, avec un suivi nécessaire néanmoins.

4.2.2. Bilan d'extension locorégional (lésions additionnelles, taille de la tumeur)

Cette indication regroupe les situations après le diagnostic initial de la tumeur suite à une mammographie complétée ou non d'une échographie. En général, une biopsie de la lésion index a été effectuée et le caractère malin de la tumeur est confirmé. Le bilan d'extension a pour but de préciser la taille de la tumeur et de rechercher d'éventuelles lésions additionnelles multifocales ou multicentriques dans le sein ipsilatéral et/ou controlatéral et de caractériser ces lésions (suspicion de bénignité ou de malignité), afin d'avoir tous les éléments nécessaires au choix le plus approprié du type de chirurgie (tumorectomie, mastectomie, oncoplastie), en complément des autres éléments cliniques, paracliniques,

biologiques, etc.. Les lésions additionnelles sont biopsiées avant la chirurgie si elles sont susceptibles de modifier la stratégie chirurgicale.

Pour la détection/caractérisation des lésions additionnelles, la sensibilité correspond au pourcentage de lésions additionnelles détectées et caractérisées comme malignes à l'examen sur l'ensemble des lésions additionnelles malignes histologiquement prouvées. La spécificité correspond au nombre de lésions additionnelles détectées et considérées bénignes sur l'ensemble des lésions additionnelles bénignes prouvées histologiquement ou considérées bénignes suite à un suivi (pour les lésions non biopsiées).

4.2.2.1. Détection de la lésion index et des lésions additionnelles

4.2.2.1.1. Résultats des études sélectionnées

Présentation de la littérature identifiée

Quatre études ont été sélectionnées, rapportant les valeurs de performance diagnostique dans la détection de la lésion index et des lésions additionnelles, deux prospectives, celle de Fallenberg *et al.* (52) et celle de Kim *et al.* (64), une dont le design n'était pas précisé, celle de Jochelson *et al.* (62) et une rétrospective Lee Felker *et al.* (66), représentant un total de 343 patientes, dont l'âge moyen variait de 49 à 52,8 ans.

Les principales informations concernant la population incluse, les modalités d'évaluation des examens d'imagerie et la référence standard pour les lésions additionnelles sont précisées dans le Tableau 10.

Trois études employaient un modèle du fabricant GEH (Fallenberg *et al.*, Jochelson *et al.* et Lee Felker *et al.*) et une étude (Kim *et al.*) un modèle d'Hologic.

Du fait de la population incluse, les radiologues étaient conscients que les patientes avaient au moins une lésion primaire (comme précisé dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52)) ce qui peut majorer les performances diagnostiques pour la détection de la lésion index.

Dans deux études (Jochelson *et al.* (62), Lee Felker *et al.* (66)), il était précisé que **le cancer était défini histologiquement** par la présence de CCIS ou de carcinome invasif. Lee Felker *et al.* (66) notaient de plus que les lésions non cancéreuses correspondaient aux lésions bénignes et aux lésions précancéreuses (hyperplasie épithéliale atypique...).

A l'imagerie, Lee Felker *et al.* (66) précisaient que les lésions étaient identifiées sur la base de la présence d'une masse, non masse et Jochelson *et al.* (62) considéraient une lésion comme anormale en cas de rehaussement supérieur au rehaussement de fond ; deux études (Fallenberg *et al.*, Kim *et al.*) mentionnaient que les lésions classées ACR 4 ou plus étaient considérées comme malignes. Il est à noter que les lésions ACR1 n'étaient pas prises en compte dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66).

Le tableau 5 rapportant les caractéristiques détaillées des études incluses est présenté en annexe 8.

Tableau 10 : Caractéristiques des études sélectionnées (bilan d'extension)

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités d'évaluation	Référence standard
Kim <i>et al.</i>, 2018 (64)	prospectif	84	BE / patientes ayant été diagnostiquées d'un cancer du sein	Analyse en aveugle et de façon indépendante par quatre (IRM) et deux (AM) radiologues	Analyse histologique (biopsie, pièce opératoire) ou suivi pour les ACR 2/3 post-échographie de 2 ^{ème} look.
Fallenberg <i>et al.</i>, 2017 (52)	prospectif	155	BE / patientes ayant un cancer	Analyse par six radiologues indépendants, en aveugle de l'histoire de la maladie,	Analyse histologique ou suivi sur deux ans (MN, clinique)

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités d'évaluation	Référence standard
			histologiquement prouvé (CCIS ou CI)	de la clinique et des autres examens d'imagerie	
Jochelson et al., 2013 (62)	Non pré-cisé	52	BE / patientes ayant un cancer histologiquement prouvé	Analyse par trois radiologues (AM) et dix (IRM), en aveugle de l'autre examen	Analyse histologique (biopsie, pièce opératoire) ou suivi 6 mois (IRM, MN)
Lee Felker et al., 2017 (66)	Rétrospectif	52	Sélection consécutive sur une base de données de patientes ayant eu une IRM puis une AM dans le cadre d'un BE	Analyse des IRM par deux radiologues avec les informations cliniques et radiologiques. Analyse de l'AM 14 mois après l'inclusion, en aveugle des informations cliniques et radiologiques	1/ en cas de CC envisagée : <ul style="list-style-type: none"> - a/ si la lésion suspecte vue en IRM est confirmée par AM et échographie => la biopsie est effectuée ; - b/ si la lésion suspecte vue en IRM n'est pas confirmée en AM et/ou échographie => un suivi est mis en place (17-34 mois). 2/ Analyse pièce opératoire

AM : angiommammographie ; BE : bilan d'extension ; CCIS : Carcinome canalaire in situ ; CI : carcinome invasif ; CC : chirurgie conservatrice ; MN : mammographie numérique

Risque de biais et applicabilité des études sélectionnées

L'analyse détaillée selon la grille QUADAS II est disponible en annexe 9, pour chaque étude.

Le risque de biais (validité interne) était considéré comme élevé dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66) ; en effet, le recrutement se faisait sur la base de l'analyse consécutive de dossiers archivés dans une base de données hospitalière de patientes ayant eu les deux examens (AM et IRM) mais de nombreux dossiers de patientes ayant eu une IRM uniquement ont ainsi été exclus, en raison d'une indication franche de mastectomie (présence de lésions additionnelles évidentes, implication du mamelon) ou *a contrario* en l'absence de visualisation de lésions additionnelles, ce qui représente un biais de recrutement important (échantillon biaisé). De plus, dans cette étude, le mode d'interprétation était différent pour les deux examens (interprétation de l'IRM avec les examens d'imagerie antérieurs et les informations cliniques mais pas pour l'AM)¹⁸.

Le risque de biais était incertain dans les trois autres études (Jochelson *et al.*, Fallenberg *et al.*, Kim *et al.*), notamment en raison du biais de vérification différentielle pour les lésions additionnelles (analyse histologique ou suivi des lésions) dans ces trois études, d'un biais de reporting sur le mode de calcul des performances diagnostiques (par lésion, par patient) et l'absence de données précises sur les effectifs de l'essai permettant de calculer les critères de performance diagnostique (vrais positifs, faux positifs, ...) dans une étude (Fallenberg *et al.*) ; aussi, dans l'étude de Kim *et al.*, le mode de calcul différait selon le critère, la sensibilité et la VPP était calculée par lésion et la spécificité et la VPN par patient.

L'applicabilité des études (validité externe) était élevée dans deux études (Fallenberg *et al.*, Kim *et al.*) car les patientes des études ainsi que la pathologie étaient représentatives de la population cible de l'examen d'angiommammographie (bonne précision des caractéristiques des patientes, des tumeurs

¹⁸ Cette étude sera analysée à part dans la partie résultat.

ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion) et incertaine dans deux autres études (Jochelson *et al.* et Lee Felker *et al.* (66)), notamment en raison d'une absence d'informations concernant les circonstances de découverte et le type d'examen d'imagerie réalisé à l'inclusion pour le diagnostic de cancer du sein (Jochelson *et al.*) ainsi que du mode d'inclusion des patientes (échantillon biaisé) dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66).

Il y avait un risque potentiel de **conflits d'intérêts** dans deux études (Jochelson *et al.* et Fallenberg *et al.*) où il y avait un soutien financier par le fabricant mais selon les auteurs, ils avaient le contrôle total sur les données ; dans l'étude de Jochelson *et al.* (62), les auteurs ont précisé qu'ils n'avaient pas de conflits d'intérêts à déclarer ; par contre, dans l'étude de Fallenberg *et al.* (66) un des auteurs a déclaré des liens d'intérêts avec des fabricants de matériels d'imagerie médicale ; un autre auteur a déclaré être actionnaire d'une des compagnies. Dans les deux autres études (Lee Felker *et al.*, Kim *et al.*), les auteurs ont mentionné qu'ils n'avaient pas de conflits d'intérêts à déclarer.

Résultats

1/ caractéristiques des lésions

Il y avait un total de 579 lésions détectées dans trois études (Fallenberg *et al.*, Kim *et al.*, Lee Felker *et al.*) (chez 291 patientes) dont 466 lésions malignes ; sur ces 466 lésions malignes il y avait 300 lésions index et 166 lésions additionnelles. La proportion de lésions malignes sur l'ensemble des lésions détectées était respectivement de 89,5 % dans l'étude de Fallenberg *et al.*, de 78,5 % dans l'étude de Kim et de 60 % dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66).

Sur l'ensemble des lésions additionnelles, la proportion de lésions additionnelles malignes était plus importante dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52), soit environ 77 % par rapport à celle de Kim, de l'ordre de 53 % et de Lee Felker (66) d'environ 18 % (ce taux faible dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66) peut s'expliquer par le biais de sélection de l'étude) (cf. *supra*).

L'étude de Jochelson *et al.* (62) ne précisait pas explicitement le nombre de lésions mais il était mentionné que sur les 52 patientes, seize avaient au moins une lésion additionnelle (25 lésions).

Trois études ont précisé les différents types histologiques pour les lésions primaires ou secondaires. Le sous-type le plus représenté était le CCI (avec ou sans composante *in situ* intracanalair) avec des fréquences, selon les études, variant de 65 à 70 % pour les lésions index et de 36 à 54 % pour les lésions additionnelles, suivi du CCIS avec des taux de 6 à 18 % pour les lésions index et de 30 à 35 % pour les lésions additionnelles puis du CLI avec des pourcentages de 5 à 14 % pour les lésions index et de 13 à 28 % pour les lésions additionnelles.

L'étude de Jochelson *et al.* (62) a rapporté des taux par patiente sans distinguer lésion primaire et secondaire, soit des valeurs de 90 % de patientes ayant un CCI (avec ou sans composante *in situ* intracanalair), 6 % avec un CLI et 4 % avec un CCIS.

Le nombre de lésions et les valeurs des différents types histologiques sont précisées en annexe 8, tableau 6.

2/ Performance diagnostique

Pour la détection et la caractérisation de la lésion index,

Dans les quatre études, il n'y avait pas de différences significatives de sensibilité entre les deux examens, soit pour l'AM et l'IRM respectivement, pour chaque étude, de 92,9 % vs 95,2 % (Kim *et al.*), 94 % vs 95 % (Fallenberg *et al.*), 96 % vs 96 % (Jochelson *et al.*).

Dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66), ces valeurs étaient du même ordre de grandeur, soit de 95 % pour l'AM vs 100 % pour l'IRM.

Considérant le contexte clinique de cancer déjà connu et confirmé, les performances diagnostiques des examens peuvent avoir été surestimées, de même que le calcul de la spécificité dans un tel contexte ne semble pas pertinent.

Deux des études précisaient **le nombre de lésions (index) occultes**, pour chaque examen. Dans l'étude de Jochelson *et al.* (62), deux lésions vues en IRM étaient occultes à l'AM (un CLI de 2 cm et un CCI de 5 mm comprenant une composante *in situ*) et deux lésions vues en AM étaient occultes à l'IRM (un CCI de 7 mm avec une composante *in situ* et un CCIS). De même, dans l'étude de Kim *et al.*, six lésions n'étaient pas détectées en AM (dont trois détectées en IRM) contre quatre en IRM (dont une détectée en AM).

Concernant la détection et la caractérisation, en prenant en compte l'ensemble des lésions (index et additionnelles),

Deux études calculaient la sensibilité pour l'ensemble des lésions :

- ➔ dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52), la sensibilité était de 72 % pour l'AM vs 76 % pour l'IRM ($p < 0,05$) ;
- ➔ dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66), la sensibilité était de 94 % pour l'AM vs 99 % pour l'IRM ($p < 0,001$)

Concernant la détection et caractérisation des lésions additionnelles,

Performance intrinsèque

Les quatre études sélectionnées fournissaient les valeurs de **sensibilité** pour les lésions additionnelles.

- ➔ Dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52), les valeurs étaient de 39 % pour l'AM *versus* 49 % pour l'IRM ($p < 0,05$).
- ➔ Dans l'étude de Jochelson *et al.* (62), un total de 25 lésions additionnelles a été détecté chez seize patientes ; en mode de calcul *per patient*, la sensibilité était de 56 % pour l'AM (9/16) et de 94 % pour l'IRM (15/16) ; en mode *per lésion*, la sensibilité était de 56 % (14/25) en AM contre 88 % (22/25) en IRM (significativité non rapportée).
- ➔ L'étude de Kim *et al.* (64) a calculé la sensibilité pour les lésions additionnelles, respectivement en ipsilatéral et en controlatéral à la lésion index (cancers occultes lors du diagnostic initial) ; la sensibilité (*per lésion*) était équivalente entre les deux examens (83,9 % ; $p = ns$) en ipsilatéral ; pour les lésions controlatérales les valeurs étaient également identiques (83,3 % ; $p = ns$), ce qui correspond à cinq faux négatifs pour chaque examen en ipsilatéral (les lésions n'étaient pas les mêmes pour les deux examens) et un faux négatif pour chaque examen en controlatéral (pas la même lésion pour les deux examens).
- ➔ Onze cancers secondaires étaient détectés dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66), sans qu'il ne soit cependant possible de recalculer la sensibilité à partir des données de l'essai, huit dans le sein ipsilatéral et trois dans le sein controlatéral : l'AM a permis de détecter ces onze cancers (100 %) et l'IRM dix de ces cancers (91 %) (un CCIS secondaire ipsilatéral de 20 mm de grade 1 non détecté en IRM).

Deux études ont fourni les valeurs de **spécificité** ; l'étude de Kim *et al.* a distingué les valeurs pour les lésions ipsilatérales et controlatérales et le mode de calcul était par patient, soit des valeurs pour l'AM et l'IRM de 81,1 % *versus* 73,6 % ($p = ns$) pour les lésions ipsilatérales et de 89,7 % *versus* 84,6 % ($p = ns$) pour les lésions controlatérales. Dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52), le mode de calcul n'était pas précisé, les valeurs étaient de 94 % pour l'AM et de 88 % pour l'IRM ($p < 0,001$).

Dans les deux autres études, seul le nombre de faux positifs était rapporté :

- dans l'étude de Jochelson *et al.* (62), deux patientes avaient un faux positif en AM du même côté que la lésion index (4 %), contre treize patientes en IRM (15 %) ayant un faux positifs (huit du même côté et cinq en controlatéral) ; toutes les lésions ont eu une analyse histologique et correspondaient en AM à une cicatrice radiale et à un fibroadénome et en IRM à une cicatrice radiale, deux fibroadénomes, deux lésions papillaires, trois hyperplasies épithéliales atypiques, une hyperplasie lobulaire atypique et à quatre lésions bénignes non précisées.
- Dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66), il y avait cinq faux positifs en AM (dont quatre lésions bénignes et une lésion classée ACR 2 suite au suivi) contre 45 en IRM (dont onze lésions à haut risque, onze lésions bénignes et quine lésions classées ACR 2 et huit lésions classées ACR 3 suite au suivi) ($p < 0,001$).

Performance extrinsèque

Concernant **la valeur prédictive positive** (calculée par lésion), dans l'étude de Kim *et al.*, elle était, respectivement pour l'AM et l'IRM, de 72,2 % *versus* 65 % ($p=ns$) pour les lésions ipsilatérales et de 38,5 % *versus* 29,4 % pour les lésions controlatérales.

La **valeur prédictive négative** était calculée (par patient) dans l'étude de Kim *et al.* (64) et il n'y avait pas de différences significatives entre les deux examens (AM vs IRM) pour les lésions ipsilatérales (89,6 % vs 88,6 %) et controlatérales (98,6 % vs 98,5 %).

Le Tableau 11 ci-dessous présente les principaux résultats de performance diagnostique pour les lésions additionnelles ainsi que le nombre de faux positifs, en distinguant, le cas échéant, s'il s'agit du côté ipsilatéral ou controlatéral.

Un tableau détaillant les résultats des études incluses est présenté en annexe 8 (tableau 6).

Tableau 11 : Résultats de performance diagnostique - bilan d'extension/lésions additionnelles (AM vs IRM mammaire)

Etudes	Sensibilité (%) AM vs IRM		Spécificité (%) - faux positifs AM vs IRM		VPP AM vs IRM		VPN AM vs IRM	
	ipsilatéral	controlatéral	ipsilatéral	controlatéral	ipsilatéral	controlatéral	ipsilatéral	controlatéral
Kim <i>et al.</i>, 2018 (64)	83,9 vs 83,9 ($p=ns$)	83,3 vs 83,3 ($p=ns$)	81,1 vs 73,6 ($p=ns$)	89,7 vs 84,6 ($p=ns$)	72,2 vs 65 ($p=ns$)	38,5 vs 29,4 ($p=ns$)	89,6 vs 88,6 ($p=ns$)	98,6 vs 98,5 ($p=ns$)
Fallenberg <i>et al.</i>, 2017 (52)	39 vs 49 ; $p < 0,05$		94 vs 88		/	/	/	/
Jochelson <i>et al.</i>, 2013 (62)	56 vs 88		2 p. vs 8 p. avec 1 FP	0 vs 5 p. avec 1 FP	/	/	/	/
Lee Felker <i>et al.</i>, 2017 (66)	100 vs 91 ; n=11 cancers 10 vs 9 1 vs 1		5 vs 45 ; $p < 0,001$		/	/	/	/

4.2.2.1.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Les experts ont considéré que deux études sont intéressantes (Fallenberg *et al.*, Kim *et al.*) et encourageantes, notamment en raison de leur bonne qualité méthodologique et qu'elles évaluent des appareils de fabricants différents. Les deux autres études sont de faible niveau de preuve, notamment l'étude de Lee Felker *et al.* (66) où la population était constituée de patientes ayant déjà eu une IRM mammaire avec des lésions visualisées sur cet examen, l'AM étant réalisée après ; ce biais modifie potentiellement les performances diagnostiques de l'AM, notamment en augmentant les valeurs de spécificité.

Concernant la performance diagnostique de l'AM dans cette indication, selon les experts, les données analysées semblent suffisantes pour conclure à des performances similaires entre l'AM et l'IRM mammaire et l'analyse de l'impact clinique n'est pas nécessaire car il est compliqué à évaluer d'autant que la prise de décision thérapeutique doit toujours être effectuée sur la base d'une analyse histologique.

Les experts ont rajouté qu'il était important de faire la distinction entre les lésions additionnelles détectées dans le sein homolatéral et celles détectées dans le sein controlatéral qui est analysé de façon systématique ; cette distinction permettrait d'évaluer la valeur de l'examen dans le sein où on sait qu'il y a une tumeur, de regarder dans le sein controlatéral *a priori* sans lésions et de comparer les valeurs de performance diagnostique.

Il a également été précisé que le BE avec l'IRM mammaire n'est pas systématique du fait de sa mauvaise spécificité et qu'il ne le sera pas non plus probablement avec l'AM. Dans l'indication d'une imagerie de contraste pour le BE, les facteurs cliniques et la présentation initiale de la lésion influencent sa demande, notamment quand il y a un doute sur une chirurgie conservatrice ou une oncoplastie. Selon les experts, beaucoup de correspondants sont réticents à une IRM mammaire en bilan pré-thérapeutique, notamment en raison du nombre élevé de faux positifs, l'angiomammographie pourrait être mieux acceptée du fait de sa meilleure spécificité.

Il a été rajouté que dans la pratique, l'expérience montre que l'AM est performante dans le bilan d'extension notamment des femmes de plus de 65 ans en cas de CLI, de doute sur une multifocalité non prouvée en mammographie-échographie mammaire ; il a été rajouté néanmoins que dans les quelques cas non concluants où l'AM a été doublée par une IRM mammaire, cette IRM était aussi compliquée à interpréter que l'AM.

Selon les experts, les chirurgiens auraient une préférence pour l'AM qui se calque à la mammographie qu'ils ont l'habitude de lire et cet aspect n'est pas négligeable car il aide probablement le chirurgien à adapter son geste chirurgical.

Au total, selon les experts, en tenant compte de ses limites, l'AM est utile dans cette indication et représente une bonne alternative à l'IRM mammaire.

En conclusion, sur la base des quatre études sélectionnées, dans l'indication **de bilan d'extension afin de détecter des lésions additionnelles**,

- Pour la sensibilité de détection et de caractérisation des lésions additionnelles, dans les deux études prospectives, l'étude de Kim *et al.* n'a pas retrouvé de différences significatives entre les deux examens, que ce soit en ipsilatéral ou en controlatéral, soit des valeurs de l'ordre de 83 % dans les deux groupes ; l'étude de Fallenberg *et al.* (52) a par contre mis en évidence une différence significative, en faveur de l'IRM (39 % vs 49 %, $p < 0,05$). Les deux autres études (Jochelson *et al.* et Lee Felker *et al.*), de faible niveau de preuve, n'ont pas renseigné la significativité statistique de leurs données.

- Concernant la spécificité, elle était significativement supérieure pour l'AM dans l'étude de Fallenberg *et al.* (52) (94 % vs 88 % ; $p < 0,001$) ; par contre, l'étude de Kim n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les deux examens, malgré des valeurs numériquement supérieures pour l'AM, que ce soit en ipsilatéral (81,1 % vs 73,6 %) ou en controlatéral (89,7 % vs 84,6 %).
- Dans les deux autres études de moins bon niveau de preuves (Jochelson *et al.*, Lee Felker *et al.*), le nombre absolu de faux positifs était supérieur pour l'IRM par rapport à l'AM mais la significativité n'a été précisée que dans l'étude de Lee Felker *et al.* (66) (5 vs 45 ; $p < 0,001$).
- La valeur prédictive positive a été rapportée dans une seule étude prospective (Kim *et al.*) et aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux examens, que ce soit en ipsilatéral (72,2 % [AM] vs 65 % [IRM]) ou en controlatéral (38,5 % [AM] vs 29,4 % [IRM]) malgré des valeurs qui apparaissent supérieures pour l'AM.
- La valeur prédictive négative a été rapportée dans une seule étude prospective (Kim *et al.*), qui ne montre aucune différence significative entre les deux examens, soit des valeurs proches pour l'AM et l'IRM de l'ordre de 89 % (pour les lésions ipsilatérales) et de 98 % (pour les lésions controlatérales).

Il est à noter concernant les valeurs de sensibilité de détection et caractérisation de la lésion index qu'elles étaient équivalentes entre les deux examens mais il est difficile de conclure au vu du biais de confirmation.

Ainsi, après analyse de la littérature sélectionnée et en s'appuyant notamment sur les deux études prospectives de meilleur niveau de preuve, il n'a pas été possible de conclure sur la sensibilité de l'AM comparée à celle de l'IRM pour la détection et la caractérisation des lésions additionnelles car les résultats sont contradictoires entre les deux études ; en revanche, pour la spécificité, les valeurs sont supérieures pour l'AM dans les deux études, dont l'une a présenté des valeurs significativement différentes.

Les experts ont noté que les deux études prospectives (Kim *et al.* et Fallenberg *et al.*) sont intéressantes, notamment car elles ont évalué des appareils de constructeurs différents. Elles sont selon eux suffisantes pour permettre de conclure au moins à une équivalence entre l'AM et l'IRM mammaire dans cette indication.

Néanmoins, il été rappelé par les experts que l'utilisation de l'IRM mammaire n'était pas systématique pour le bilan d'extension locorégional et que dans ses indications (CLI, doute sur la multifocalité, ...) le risque de faux positifs était important.

Selon les experts, l'AM pourrait présenter un intérêt dans cette indication du fait de sa meilleure spécificité, sa meilleure disponibilité et également pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie, ce qui facilite la lecture et l'interprétation par les chirurgiens.

4.2.2.2. Evaluation de la taille de la tumeur

L'évaluation de la taille de la (des) tumeur(s) permet de fournir au chirurgien des informations afin de choisir l'intervention la plus appropriée, en complément de l'évaluation de l'extension locorégionale.

4.2.2.2.1. Présentation des études sélectionnées

Trois études ont été analysées évaluant la mesure de la taille de la tumeur, une prospective, celle de Youn *et al.* (80) et deux rétrospectives, celle de Lobbes *et al.* (67) et celle de Bozzini *et al.* (44), représentant un total de 269 patientes d'âge moyen de 50,2 ans dans l'étude de Youn *et al.* (80) et de 62,4 ans dans l'étude de Lobbes *et al.* (67) (âge moyen non précisé dans l'étude de Bozzini *et al.*).

Deux études employaient un modèle du fabricant GEH (Bozzini *et al.*, Lobbes *et al.*) et une étude un modèle d'Hologic (Youn *et al.*).

Les études de Lobbes *et al.* et de Youn *et al.* (80) comparaient **la taille mesurée en angiommographie et en IRM** à la taille « référence standard » mesurée sur la pièce opératoire. Dans l'étude de Bozzini *et al.*, seul **le taux de concordance** était analysé entre plusieurs examens (AM, IRM mammaire, échographie mammaire et mammographie) par rapport à la taille sur la pièce opératoire. Le délai entre les deux examens était d'au maximum deux semaines dans l'étude de Lobbes *et al.* et d'au maximum 30 jours dans l'étude de Youn *et al.* (80) ; le délai dans cette étude avant la chirurgie était d'une semaine. Dans l'étude de Bozzini *et al.* (44), le délai entre les deux examens n'était pas précisé mais il était mentionné que l'intervention chirurgicale était effectuée dans les 6 semaines après le diagnostic initial.

Les principales informations concernant la population incluse, les modalités de mesure et la référence standard sont précisées dans le Tableau 12.

Il est à noter que dans l'étude de Youn *et al.* (80), il était distingué la mesure de la taille de la composante invasive dans les cas de carcinomes invasifs (Tinv ; n=47). Pour l'ensemble des cancers (invasifs avec ou sans composante *in situ*), était mesurée la taille de la composante invasive et *in situ* (Tmax ; n=54).

Selon les études, **une concordance entre les mesures à l'imagerie et à la pathologie** était définie si la différence était inférieure ou égale à 0,5 cm (Youn *et al.*, Bozzini *et al.*) ou 1 cm (Lobbes *et al.*) ; une sous-estimation correspondait ainsi à une différence négative et de plus de 5 mm (Youn *et al.*, Bozzini *et al.*) ou 1 cm (Lobbes *et al.*) et une surestimation à une différence positive et de plus de 5 mm (Youn *et al.*, Bozzini *et al.*) ou 1 cm (Lobbes *et al.*).

Un tableau présentant les caractéristiques plus détaillées des études incluses est disponible en annexe 8 (tableau 5).

Tableau 12 : Caractéristiques des études incluses (bilan d'extension – taille de la tumeur)

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités de mesure en imagerie	Référence standard
Youn <i>et al.</i> (2019) (80)	prospectif	52	Cancer du sein confirmé histologiquement programmé pour une chirurgie et ayant eu une IRM mammaire	Mesure par un radiologue du plus grand diamètre (en aveugle de l'autre examen) En AM ¹⁹ : vues CC, MLO, AM max En IRM ²⁰ : vues MIP-sag, MIP-ax, Dyn-1 min., MIP max	Pièce opératoire : plus grand diamètre composante invasive +/- <i>in situ</i>
Lobbes <i>et al.</i> (2015) (67)	rétrospectif	57	Inclusion consécutive de patientes ayant eu un cancer du sein et ayant eu une AM et une biopsie puis une IRM dans certains cas (CLI, chirurgie conservatrice envisagée...)	Mesure du plus grand diamètre (interprétation de l'IRM en aveugle de l'AM, pas de précision pour l'AM) En AM : image de basse énergie et image recombinaison	Pièce opératoire : plus grand diamètre composante invasive + <i>in situ</i>

¹⁹ **Pour l'AM** : vue craniale caudale (vue CC) ; vue médio-latérale oblique (vue MLO) ; diamètre maximal en AM (AM max).

²⁰ **pour l'IRM** : vue MIP sagittale (vue MIP-sag) ; vue MIP axiale (vue MIP-ax) ; vue dynamique T1W avec suppression du signal de graisse 1 minute après injection du produit de contraste (Dyn-1 min) et diamètre maximal sur une vue MIP (MIPmax).

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités de mesure en imagerie	Référence standard
				En IRM : séquences dynamiques T1W pendant le pic de rehaussement	
Bozzini et al. (2020) (44)	rétrospectif	160	Bilan préopératoire chez des patientes ayant un cancer du sein confirmé avec densité mammaire élevée, ayant eu une imagerie conventionnelle, une IRM puis une AM	Un radiologue évalue les AM (en aveugle de l'IRM). Pas de précision pour les autres examens. Pas de mention des modalités de mesure sur les examens d'imagerie.	Pièce opératoire : plus grande étendue (si palpable) ou <i>serial sequential mapping</i> (si non palpable) pour la composante invasive.

MIP : *maximal intensity projection*

Analyse des risques de biais – applicabilité des études sélectionnées

L'analyse détaillée selon la grille QUADAS II est disponible en annexe 9, pour chaque étude.

Le risque de biais (validité interne) est considéré comme élevé dans deux études (Lobbès *et al.*, Bozzini *et al.*), notamment en raison du manque de précision sur les modalités d'évaluation des clichés d'imagerie (nombre d'évaluateurs, aveugle, modalités de mesure, selon les études) et d'un biais de sélection des patientes (design rétrospectif, absence d'informations sur le mode d'inclusion, échantillon très sélectionné). Le risque de biais était incertain dans l'étude de Youn *et al.* en raison de la non-précision du mode d'inclusion des patientes.

L'applicabilité des études (validité externe) était élevée dans l'étude de Youn *et al.* (80) car les patientes des études ainsi que la pathologie étaient représentatives de la population cible de l'examen d'angiomammographie (bonne précision des caractéristiques des patientes, des tumeurs, des examens réalisés antérieurement (...)) ; l'applicabilité était incertaine dans les deux études rétrospectives (Lobbès *et al.*, Bozzini *et al.*) notamment en raison du biais de sélection des patientes et dans l'étude de Bozzini *et al.* (44), la population était restreinte aux femmes à densité mammaire élevée uniquement.

Dans deux études (Lobbès *et al.*, Bozzini *et al.*), les auteurs ont mentionné qu'ils n'avaient pas de **conflits d'intérêts** à déclarer. Il n'était pas précisé si les auteurs avaient des conflits d'intérêts dans l'étude Youn *et al.* (80).

Résultats

1/ Caractéristiques histologiques des lésions

La proportion de CCI (avec ou sans composante *in situ* intracanalair) était comparable entre les trois études, de l'ordre de 75 %. La proportion de CCIS était plus importante dans l'étude de Youn *et al.* (80) (13 %) comparé à celle de Lobbès *et al.* (3,4 %). Concernant les CLI, les taux étaient respectivement de 13,8 % dans l'étude de Lobbès *et al.* (67), de 8,5 % dans l'étude de Bozzini *et al.* (44) et de 7,5 % pour l'étude de Youn *et al.* (80). Les autres types de carcinomes représentaient environ 5 % dans les trois études.

Le nombre de lésions et les pourcentages des différents types histologiques sont précisés dans le tableau 6 en annexe 8.

2/ Evaluation de la taille de la tumeur sur la pièce opératoire

La taille moyenne mesurée sur la pièce opératoire dans l'étude de Youn *et al.* (80) était de 15,5 mm +/- 14,1 (0,9-85) pour la composante invasive (n=47) et de 21,7 mm +/- 14,8 (6-85) pour la composante invasive et *in situ* (n=54). Dans l'étude de Lobbes *et al.* (67), la taille moyenne sur la pièce opératoire (composante invasive et *in situ*) des lésions vues en AM et en IRM (n=58) était estimée à 20,6 mm (4-83). Pour l'ensemble des lésions vues en AM (n=88), la taille moyenne était estimée à 23,6 mm (3-110).

3/ Analyse de la corrélation entre imagerie et pièce opératoire

Dans les études évaluant la corrélation (Youn *et al.*, Lobbes *et al.*) entre l'imagerie et la pièce opératoire, l'analyse a montré qu'il existait une relation linéaire positive entre les mesures à l'imagerie et celles effectuées sur la pièce opératoire, ce qui signifie que les deux variables évoluaient dans le même sens, c'est-à-dire qu'une augmentation de la taille mesurée en imagerie entraînait une augmentation de la taille mesurée en pathologie. Les valeurs de ces coefficients sont précisées dans le tableau 6 en annexe 8, pour chaque examen.

4/ Analyse de la concordance entre imagerie et pièce opératoire

a/ Le taux de concordance entre les mesures effectuées sur l'examen d'imagerie et celles effectuées sur la pièce opératoire, c'est-à-dire le pourcentage de mesures de la taille à l'imagerie situées dans une fourchette de moins de 5 mm (Youn *et al.*, Bozzini *et al.*) ou 1 cm (Lobbes *et al.*) par rapport à la taille mesurée sur la pièce opératoire, était calculé dans chacune des trois études.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 13. Dans l'étude de Youn *et al.* (80), les résultats sont présentés sous forme d'intervalle des valeurs selon les différentes vues (plusieurs vues par examen), pour la mesure de la composante invasive, d'une part et celle de la composante invasive et *in situ*, d'autre part.

Les taux étaient proches entre les deux examens ; une étude a rapporté l'absence de significativité statistique entre les taux pour les deux examens (Bozzini *et al.*).

b/ Le taux de surestimation, c'est-à-dire le pourcentage de mesure de la taille en imagerie excédant de plus de 5 mm ou 1 cm (selon les études) la mesure sur la taille opératoire a été calculé dans chacune des études ; il est présenté dans le Tableau 13. L'étude de Bozzini *et al.* (44) rapporte un taux de sur estimation plus important pour l'IRM par rapport à l'AM (22,7 % vs 16,2 % ; p=0,02). Les deux autres études n'ont pas renseigné la significativité statistique.

c/ Les taux de sous-estimation ont été renseignés dans les trois études (cf. Tableau 13).

Dans l'étude de Youn *et al.* (80), la différence dans l'estimation de la taille entre la composante invasive seule et la composante invasive et *in situ* peut s'expliquer par le fait que la composante *in situ* serait plus difficile à évaluer en imagerie. Lobbes *et al.* ont rapporté un taux de sous-estimation qui semble comparable entre les deux examens d'imagerie mais le degré de significativité n'a pas été rapporté ; les auteurs ont indiqué que malgré la sous-estimation de la taille calculée à l'imagerie par rapport à celle mesurée sur la pièce opératoire, les marges n'étaient pas positives suite à l'exérèse des lésions. Dans l'étude de Bozzini *et al.* (44), le taux de sous-estimation était plus élevé pour l'AM que pour l'IRM (p=0,0005) ; les auteurs ont effectué des analyses en sous-groupes et avec l'angiomammographie, il apparait que la sous-estimation était significativement plus fréquente dans les tumeurs plus larges (pT1, 10,4 % ; pT2, 25,5 % ; pT3/T4 40 % ; p=0,001), multifocales (unifocales 10,5 % ; multifocales 34 %, p<0,01) et lobulaires (canalaires 12,3 % ; lobulaires 35 % ; p=0,02).

d/ Concernant la différence moyenne entre la taille mesurée à l'imagerie et celle sur la pièce opératoire, les valeurs sont rapportées dans le Tableau 13 ; l'étude de Lobbes a précisé la limite

de concordance ou LOA²¹ sous forme d'intervalle dont les valeurs minimales et maximales (entre crochets) semblent plus faibles en IRM même si la différence moyenne est plus élevée par rapport à l'AM, mais cette différence est cliniquement négligeable.

e/ Le coefficient de corrélation intraclass (k), utilisé pour évaluer la concordance entre chacune des deux techniques d'imagerie et la pièce opératoire, était calculé dans l'étude de Youn *et al.* (80) uniquement ; il est présenté dans le Tableau 13. Les valeurs sont proches entre l'AM et l'IRM et témoignent d'une très bonne concordance (>0,85) avec la pièce opératoire.

NB : De façon générale, dans l'étude de Youn *et al.* (80), les résultats montrent des performances inférieures lorsque la composante *in situ* est mesurée en plus de la composante invasive par rapport aux résultats pour la composante invasive uniquement.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 13 ci-dessous ; pour chaque critère, les valeurs correspondent aux mesures sur l'examen d'imagerie par rapport à la mesure sur la pièce opératoire, la première valeur correspondant à celle en AM et la deuxième à celle en IRM mammaire (AM vs IRM).

Le tableau 6 en annexe 8 présente les résultats détaillés pour chaque étude.

Tableau 13 : Principaux résultats des études bilan d'extension-taille de la tumeur

Etudes Composante(s) analysée(s)		Concordance [imagerie- pièce opératoire] (taux %) (AM vs IRM)	Coeff. concordance [imagerie- pièce opératoire] (AM vs IRM)	Δ moyen (mm) [imagerie-pièce opératoire] (AM vs IRM)	% surestimation [imagerie- pièce opératoire] (AM vs IRM)	% sous-estimation [imagerie- pièce opératoire] (AM vs IRM)
Youn <i>et al.</i> (2019)* (80)	Invasive + in situ	52-56,5 vs 54-62,8	0,827-0,863 vs 0,813-0,884	-2 à -0,97 vs -4 à -1,12	13-18 vs 8-18	28-30,4 vs 25,5-34
	Invasive uniquement	62,8-65,9 vs 66,7-75	0,866-0,907 vs 0,859-0,917	0,76-2,52 vs -0,51 à 2,45	17,1-23,3 vs 6,8-17,8	13,3-17,1 vs 13,3-18,2
Lobbes <i>et al.</i> (2015)** (67)	Invasive + in situ	89,7 vs 86,2	/	0,03 [-18,44 ; 18,4] vs 2,12 [-11,46 ; 15,71]	5,2 vs 8,6	5,2 vs 5,2
Bozzini <i>et al.</i> (2020)* (44)	Invasive uniquement	64,9 vs 69,9 (p=ns)	/	/	16,2 vs 22,7 ; p=0,02	17,4 vs 6,7 ; p=0,0005

* limite fixée à 5 mm

** limite fixée à 1 cm

4.2.2.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

De façon générale, d'un point de vue méthodologique, l'approche utilisée dans ces études, c'est-à-dire l'analyse de la concordance entre la taille visualisée en imagerie est celle déterminée sur la pièce opératoire, est considérée comme pertinente par les experts (par rapport à la concordance **entre** les deux examens d'imagerie) car la taille mesurée sur la pièce opératoire est la référence standard.

D'après les données recueillies, il a été souligné par les experts que la concordance entre la taille mesurée sur l'examen d'imagerie et celle mesurée sur la pièce opératoire semble équivalente, pour

²¹ La limite de concordance ou LOA (*limit of agreement*) déterminée via le graphique de Bland Altman, permet d'évaluer l'étendue et l'ampleur des erreurs de mesure et de savoir si ces erreurs sont acceptables cliniquement.

l'AM et l'IRM mammaire ; l'AM permettrait ainsi une bonne évaluation de la taille de la tumeur avec des avantages pratiques (délais plus court, moindre coût, contre-indications de l'IRM mammaire, notamment claustrophobie...) et un élargissement du panel des examens disponibles dans cette indication.

Il a en outre été précisé par les experts que l'évaluation de la taille lésionnelle a pour objectifs d'améliorer les marges, de diminuer le nombre de reprises chirurgicales ou de poser une indication de chimiothérapie néoadjuvante. Néanmoins, selon une experte, beaucoup de patientes sont opérées avec un bilan conventionnel uniquement et l'indication d'imagerie de contraste est intéressante pour les carcinomes lobulaires infiltrants chez les patientes de moins de 80 ans, en particulier en cas de mauvaise définition en imagerie conventionnelle ou en cas d'oncoplastie envisagée, soit en général dans les bilans où la taille clinique et échographique est difficile à évaluer.

Selon les experts, il s'agirait d'une indication plutôt rare, utile notamment en cas de discordance entre les tailles cliniques et les tailles sur les comptes-rendus d'imagerie conventionnelle.

Dans cette situation, l'indication d'une imagerie de contraste complémentaire permet aux chirurgiens de vérifier que leur appréciation clinique et/ou mammographique est juste et c'est plus l'extension du contraste dans le volume des quadrants que la taille en elle-même qui est évaluée afin de les conforter dans leur stratégie chirurgicale.

Les experts ont par ailleurs abordé la problématique des carcinomes lobulaires infiltrants (CLI) qui représentent 15 % des cancers invasifs et environ 10 000 cas par an. Ils ont indiqué que les cliniciens ont beaucoup recours à l'IRM mammaire dans cette indication pour détecter des multifocalités / multicentricités et estimer la taille des lésions car pour ces types de cancer il y a un risque accru de sous-estimation avec l'imagerie conventionnelle, avec le risque de devoir réintervenir ; cette indication *a priori* engorge les places en IRM mammaire. Selon les experts, il serait intéressant de rechercher des études spécifiques évaluant l'angiomammographie (AM) dans cette indication ou *a minima* essayer de faire ressortir les résultats pour ces types histologiques si les études disponibles permettent de faire des analyses en sous-groupes.

Il a de plus été mentionné que la problématique de la mesure de la taille par imagerie résidait, outre le cas des CLI, dans la sous-estimation ou la surestimation de la taille pour les cancers *in situ* qui ne sont pas bien visualisés ; en effet, c'est souvent une mauvaise estimation de la composante *in situ* autour de la composante invasive qui conditionne les reprises chirurgicales ; il a été rajouté qu'il serait intéressant de pouvoir documenter la proportion des cancers *in situ* dans les études pour pouvoir éventuellement expliquer les performances moins bonnes qui apparaîtraient dans les séries où il y a une proportion importante de composante *in situ* autour de la composante invasive, que ce soit dans le taux de sous-estimation ou de surestimation.

En conclusion, d'après les trois études sélectionnées, rapportant l'évaluation de la taille de la tumeur dans le cadre du bilan d'extension :

- ➔ Il existe une relation linéaire positive entre les mesures effectuées par les deux examens d'imagerie et celles effectuées sur la pièce opératoire ; les paramètres calculés pour mesurer la corrélation sont équivalents pour les deux examens, AM et IRM.
- ➔ L'analyse de la concordance entre les mesures effectuées sur les examens d'imagerie et sur la pièce opératoire n'a été effectuée que dans une seule étude (Youn *et al.* (80)) : le coefficient de corrélation intra-classe était supérieur à 0,8 pour les deux examens d'imagerie, ce qui correspond à une très bonne concordance, et les valeurs étaient proches entre l'AM et l'IRM.

- Le taux de concordance a été calculé dans les trois études mais l'intervalle défini comme pertinent différait ; dans les deux études où la limite était de 5 mm, le taux de concordance, pour la mesure de la taille de la composante invasive et *in situ*, variait, selon les vues, de 52,1 à 56,5 % pour l'AM et de 54 à 62,8 % pour l'IRM dans l'étude de Youn *et al.* (80) (significativité non renseignée) ; pour l'étude de Bozzini *et al.* (44), le taux de concordance était de 64,6 % pour l'AM contre 69,9 % pour l'IRM (p=ns) ; dans l'étude de Lobbes *et al.* (67), qui admet une limite de 1 cm, le taux de concordance était de 89,7 % pour l'AM et de 86,2 % pour l'IRM (significativité non renseignée).
- Les différences moyennes entre l'imagerie et la mesure sur la pièce opératoire (calculées dans deux études), pour chaque examen AM et IRM, étaient de l'ordre de quelques millimètres (entre 2 et 4 en valeur absolue), sans impact clinique potentiel.

Il n'a pas été possible en revanche de déterminer si une technique avait une tendance plus forte à la surestimation ou à la sous-estimation car les résultats variaient selon les publications. Les différences qui existent entre les études dans les taux de sous/surestimation peuvent s'expliquer par la présence dans les études de la composante *in situ* qui est difficile à apprécier.

Ainsi, en tenant compte des limites méthodologiques des études analysées, de leur hétérogénéité et de la faible quantité des données disponibles, les taux de concordance semblent similaires entre des deux examens, AM et IRM, en comparaison avec la pièce opératoire.

D'après les experts interrogés, les données confirment que l'AM comparée à l'IRM permet une bonne estimation de la taille en préopératoire avec des avantages pratiques (délais plus courts, contre-indications de l'IRM mammaire, notamment claustrophobie, ...) et un élargissement du panel des examens disponibles dans cette indication.

Les experts ont souligné la problématique de la mesure des carcinomes lobulaires infiltrants plus difficile en imagerie, la littérature sélectionnée n'a pas permis de répondre spécifiquement à cette question car aucune analyse en sous-groupes n'a été effectuée.

Selon les experts, en raison de ses avantages pratiques, l'AM pourrait être utilisée dans l'estimation de la taille de la tumeur dans le cadre du bilan d'extension locorégional des cancers du sein.

4.2.3. Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante

Cette situation correspond aux patientes ayant une tumeur opérable et devant recevoir une chimiothérapie néoadjuvante afin de réduire la taille de la tumeur ; une chirurgie plus conservatrice pouvant alors être envisagée.

4.2.3.1. Présentation de la littérature identifiée

Trois études ont été sélectionnées, traitant de l'évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante, deux prospectives, celles de Barra *et al.* (41) et de Iotti *et al.* (59), et une rétrospective, celle de Patel *et al.* (69) ; ces études ont inclus initialement **152 patientes** d'âge moyen de 45 à 54 ans (144 analysées au final).

Deux études employaient des modèles du fabricant GEH (Barra *et al.*, Iotti *et al.*) et une étude un modèle Hologic (Patel *et al.*).

Les trois études comparaient **la taille mesurée en angiomammographie et en IRM à la taille mesurée sur la pièce opératoire** qui était la référence standard. Les deux examens étaient réalisés avant et après la CTNA dans les trois études ; dans l'étude de Iotti *et al.* (59), les deux examens étaient également effectués pendant la CTNA (à 3 mois). L'étude de Barra *et al.* (41) a rapporté le délai avant

la chirurgie, soit 40 jours pour l'AM et 47 jours pour l'IRM. Le délai entre les deux examens d'imagerie était de 3 à 7 jours (Patel *et al.*, Iotti *et al.*).

Les performances diagnostiques dans les trois études étaient calculées sur la base des critères RECIST (cf. chapitre 3.2.)

Dans deux études (Iotti *et al.*(59), Patel *et al.*(69)) :

- ➔ la sensibilité correspondait à la proportion de patientes ayant une réponse complète (RC) à l'histologie correctement classées à l'imagerie (réponse complète à l'imagerie **et** à l'histologie/nombre total de réponse complète à l'histologie) ;
- ➔ la spécificité correspondait à la proportion de patientes ayant une lésion résiduelle à l'histologie (LR = réponse partielle, stabilité ou progression) correctement classées à l'imagerie (présence d'une lésion résiduelle à l'imagerie **et** à l'histologie/nombre total de lésion résiduelle à l'histologie) ;
- ➔ la VPP de détection des réponses complètes correspondait au rapport entre les réponses complètes à l'imagerie **et** à l'histologie sur le nombre total de réponses complètes à l'imagerie ;
- ➔ la VPN de détection des lésions résiduelles correspondait au rapport entre le nombre de LR à l'imagerie **et** à l'histologie sur le nombre total de LR à l'imagerie.

NB : L'étude de Barra *et al.* (41) a calculé également les valeurs de performance diagnostique mais la définition de la sensibilité correspondait à celle de la spécificité décrite ci-dessus, la spécificité à celle de la sensibilité, la VPP à la VPN et la VPN à la VPP. **Dans notre analyse les définitions des performances diagnostiques correspondent à celles définies dans les études de Iotti *et al.* (59) et de Patel *et al.* (69)**

En d'autres termes, la sensibilité correspond à la capacité à détecter les réponses complètes, la spécificité à détecter la présence d'une lésion résiduelle ; pour les performances extrinsèques, la VPP correspond à la probabilité qu'une réponse complète visualisée sur un examen d'imagerie le soit réellement et la VPN à la probabilité qu'une lésion résiduelle visualisée sur un examen d'imagerie le soit réellement.

Les principales caractéristiques concernant la population incluse, les modalités de mesure en imagerie et la référence standard (mesure sur la pièce opératoire) sont présentées dans le Tableau 14 ci-dessous. Il est à noter que les mesures sur les examens d'imagerie étaient effectuées, selon les études avant la CTNA, pendant (à 3 mois) et à la fin (à 6 mois) dans l'étude de Iotti *et al.* (59) ; dans deux études (Barra *et al.*, Patel *et al.*), les mesures étaient effectuées à la fin de la CTNA uniquement. Pour la mesure de la pièce opératoire, selon les études en cas de persistance d'un CCIS résiduel après CTNA, celui-ci était considéré comme une lésion résiduelle dans deux études (Iotti *et al.*, Patel *et al.*) ou comme une réponse complète dans l'étude de Barra *et al.*

Un tableau précisant les caractéristiques détaillées des études incluses est disponible en annexe 8 (tableau 7).

Tableau 14 : Caractéristiques des études sélectionnées (réponse à la CTNA)

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités de mesure	Référence standard
Barra <i>et al.</i> (2018) (41)	prospectif	33	Patientes ayant eu une CTNA suivie d'une chirurgie curative pour cancer du sein localement avancé	Un radiologue évalue les images de façon indépendante AM : image recombinaison	Taille sur la pièce opératoire : plus grande dimension basée sur l'analyse macro-histologique

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités de mesure	Référence standard
				IRM : image VIBRANT ²² pondérée en T1	
Iotti <i>et al.</i> (2017) (59)	prospectif	54	Patientes ayant un cancer du sein histologiquement prouvé avec une indication de CTNA	Sept radiologues indépendants, en aveugle de l'autre examen AM : image recombinaison +/- BE IRM : T1W ou images axiales (au pic)	Taille sur la pièce opératoire : plus grande dimension basée sur l'analyse macro-histologique
Patel <i>et al.</i> (2018) (69)	rétrospectif	65	Base de données prospectives de patientes avec cancer du sein ayant eu une CTNA + une chirurgie d'exérèse	Deux radiologues en aveugle de l'autre examen (2 semaines d'intervalle) AM : image recombinaison IRM : T1W, VIBRANT	Taille sur la pièce opératoire

Analyse des risques de biais – applicabilité des études sélectionnées

L'analyse détaillée selon la grille QUADAS II est disponible en annexe 9, pour chaque étude.

Le risque de biais (validité interne) était considéré comme bas dans l'étude de Iotti *et al.* (59), notamment en raison du design prospectif avec recrutement consécutif, l'évaluation en aveugle (...). Le risque de biais était incertain dans deux études (Barra *et al.*, Patel *et al.*), notamment en raison d'un biais de sélection du au caractère rétrospectif (Patel *et al.*) et d'un biais d'interprétation (un seul radiologue évaluait les images) dans l'étude de Barra *et al.*

L'applicabilité des études (validité externe) était élevée dans deux études (Iotti *et al.*, Patel *et al.*) car les patientes étaient représentatives de la population cible de l'examen d'angiomammographie (bonne précision des caractéristiques des patientes, des tumeurs, des examens réalisés antérieurement, ...). L'applicabilité était incertaine pour l'étude de Barra *et al.* (41) car la distribution des sous types moléculaires dans l'échantillon de patientes n'était pas représentative de la population habituelle (selon les auteurs).

Dans les trois études, les auteurs ont mentionné qu'ils n'avaient pas de **conflits d'intérêts** à déclarer.

Résultats

1/ Caractéristiques histologiques des lésions

La proportion de CCI était équivalente (environ 86 %) entre les trois études et différait légèrement pour les CLI, soit 3 % (Barra *et al.*), 7,7 % (Patel *et al.*) et 8,7 % (Iotti *et al.*).

Les cancers de type luminal B avaient des pourcentages proches dans les deux études le précisant (Barra *et al.*, Iotti *et al.*) (autour de 47 %) mais trois fois plus de luminal A (pronostic plus favorable mais peu répondeurs à la chimiothérapie) dans l'étude de Barra *et al.* (41) comparé à celle de Iotti *et al.* (59) (18,1 % vs 6,5 %). Le taux de cancers « triple négatif » était équivalent (autour de 25-30 %) entre les trois études. Concernant la proportion de HER positif, les pourcentages variaient de 3 % (Barra *et al.*), 19,5 % (Iotti *et al.*) et 38 % (Patel *et al.*) ; cependant, dans cette étude il n'était pas précisé le taux de cancers de type luminal.

²² VIBRANT est une technique d'imagerie mammaire en IRM permettant d'obtenir des images de haute définition (résolution spatio-temporelle élevée et contraste affiné), avec suppression de la graisse dans les deux plans (axial et sagittal).

Dans les deux études précisant les stades, la proportion de taille T2 et T3 était comparable (65 % vs 54 % et 30 % vs 23 %).

Le nombre de lésions et les valeurs des différents types histologiques sont précisés en annexe 8, tableau 8.

2/ Evaluation de la taille de la tumeur (pièce opératoire et imagerie) après la CTNA

Ces données étaient précisées dans deux études (Barra *et al.*, Patel *et al.*). Dans l'étude de Barra *et al.* (41) (n=33), la taille moyenne des tumeurs sur la pièce opératoire était de 1,6 cm (0,7-5) contre 2,4 cm (0-13,1) en AM et 3,6 cm (0-12,5) en IRM. Dans l'étude de Patel *et al.* (69) (n=65), la taille moyenne des tumeurs sur pièce opératoire était estimée à 1,96 cm (0-10) contre 1,46 cm (0-10,5) en AM et 1,42 cm (0-7,5) en IRM.

3/ Analyse de la corrélation entre l'imagerie et la pièce opératoire

Le coefficient de corrélation de Pearson, entre chaque examen d'imagerie et la pathologie, était calculé dans les trois études sélectionnées. Il variait de 0,77 à 0,85 pour l'AM et de 0,5 à 0,80 pour l'IRM. Ces données suggèrent qu'il existe une corrélation positive forte entre les valeurs mesurées en imagerie et celles mesurées en pathologie (augmentation dans le même sens des deux variables).

4/ Analyse de la concordance entre l'imagerie et la pièce opératoire

Le taux de concordance entre la taille mesurée à l'imagerie et à la pathologie était calculé dans deux études (Barra *et al.*, Patel *et al.*) avec une limite fixée à 1 cm. Les valeurs étaient respectivement pour les deux études de 69,7 % et 72,3 % pour l'AM et de 36,3 % et 57,6 % pour l'IRM.

Dans les situations où la différence entre les deux mesures était de plus de 1 cm, il y avait une tendance à une plus forte surestimation (> 1 cm) dans l'étude de Barra *et al.* (41), soit des valeurs de 24,2 % pour l'AM et de 57,6 % pour l'IRM. *A contrario*, l'étude de Patel *et al.* (69) montrait une tendance à la sous-estimation (> 1 cm), avec 20 % pour l'AM et 23,1 % pour l'IRM.

Le coefficient de concordance de Lin²³ entre imagerie et pièce opératoire était calculé dans les trois études ; il variait de 0,7 à 0,81 pour l'AM (bonne concordance) et de 0,4 à 0,76 pour l'IRM (de faible à bonne concordance). Dans ces trois études ce coefficient pour l'AM était toujours supérieur à celui de l'IRM. Il est à noter que la concordance était faible pour l'IRM dans l'étude de Barra *et al.* (41).

Dans les trois études, la **différence moyenne entre l'imagerie et la pièce opératoire** était estimée à :

- ➔ + 0,8 cm (2,5) [LOA -2,9 ; 4,5 cm] pour l'AM et + 1,8 cm (2,9) [LOA -3,8 ; 7,5] pour l'IRM dans l'étude de Barra *et al.* (41) ;
- ➔ dans l'étude de Iotti *et al.* (59), les valeurs, respectivement pour l'AM et l'IRM étaient de - 4,1 mm et de - 7,5 mm ; selon les auteurs, cette légère sous-estimation de la lésion résiduelle n'a pas eu de conséquences cliniques, notamment en matière de marges saines suite à l'exérèse ;
- ➔ de - 5 mm (16,8) pour l'AM [LOA -37,9 ; 27,9] et de - 5,4 mm (15,5) pour l'IRM [LOA -35,9 ; 25], dans l'étude de Patel *et al.* (69).

5/ Analyse entre l'angiomammographie et l'IRM

a) Corrélation

Le coefficient de corrélation de Pearson entre les deux examens, calculé dans l'étude de Barra *et al.* et Patel *et al.* était de respectivement 0,7 et de 0,92, montrant qu'il existe une relation linéaire positive entre les valeurs retrouvées en AM et en IRM.

²³ Le coefficient de concordance de Lin est un coefficient allant de -1 à +1, où les valeurs de -1, 0, et +1 signifient respectivement une discordance parfaite, une concordance nulle, et une concordance parfaite.

b) Taux de concordance

En fixant une limite de 1 cm, le **taux de concordance** entre les deux examens était de 84,6 % dans l'étude de Patel *et al.* et de 54,5 % dans l'étude de Barra *et al.*

c) Différences moyennes

La **différence moyenne entre l'AM et l'IRM** était de 8 mm (28) dans l'étude de Barra *et al.* [LOA – 63 ; 47] et de 0,4 mm (10,2) dans l'étude de Patel. *et al.* [-15,9 ; 20,3].

d) Coefficient de concordance

Le **coefficient de concordance** entre les deux examens pour la mesure de la taille après la CTNA était respectivement de 0,7 [0,4-0,8] (Barra *et al.*), de 0,76 [0,61-0,86] (Iotti *et al.*) et de 0,89 [0,83-0,93].

Les principaux résultats concernant l'évaluation de la taille de la tumeur entre les examens d'imagerie et la pièce opératoire et entre les deux examens d'imagerie sont présentés dans le Tableau 15 ci-dessous ; dans les cinq premières colonnes, pour chaque critère, les valeurs correspondent aux mesures sur l'examen d'imagerie par rapport à la mesure sur la pièce opératoire ; la première valeur correspond à celle sur l'examen d'AM et la deuxième celle sur l'examen d'IRM. Les deux dernières colonnes présentent les valeurs de concordance entre les deux examens, AM et IRM.

Tableau 15 : Résultats des études - Réponse à la CTNA (AM vs IRM mammaire)

Etudes	Concor- dance (taux %)	Coeff. con- cordance IMG-PATH	Δ moyen (mm)	% suresti- mation	% sous-es- timation	Concor- dance (taux %) AM-IRM	Coeff. con- cordance AM-IRM
	IMG-PATH		IMG-PATH	IMG-PATH	IMG-PATH		
Barra <i>et al.</i> (2018) * (41)	69,7 vs 36,3	0,7 vs 0,4	8 vs 18	24,2 vs 57,6	≈ 6	54,5	0,7
Iotti <i>et al.</i> (20170)* (59)	/	0,81 vs 0,59	-4 vs -7,5	/	/	/	0,76
Patel <i>et al.</i> (2018)* (69)	72,3 vs 69,2	0,75 vs 0,76	-5 vs -5,4	≈ 8	20 vs 23,1	84,6	0,89

*Limite fixée à 1 cm ; IMG : mesure sur l'imagerie ; PATH : mesure sur la pièce opératoire.

6/ Performance diagnostique

Les données concernant **la réponse histologique** à la CTNA étaient précisées dans les trois études :

- ➔ dans l'étude de Barra *et al.* (41), il y avait 24,2 % (8/33) de réponses complètes confirmées histologiquement (en incluant les CCIS) et 75,8 % (25/33) de lésions cancéreuses résiduelles ;
- ➔ il y avait 17,4 % (8/46) de réponses complètes (sans inclure les CCIS) et 82,6 % de lésions cancéreuses résiduelles (32 réponses partielles, cinq lésions stables et une lésion progressive), dans l'étude de Iotti *et al.* (59) ;
- ➔ dans l'étude de Patel *et al.* (69), 30,8 % (20/65) de réponses complètes (sans inclure les CCIS) et 69,2 % (45/65) de lésions cancéreuses résiduelles.

Le taux de mastectomie était de 72,7 % (24/33) dans l'étude de Barra *et al.* (41), de 39,1 % (18/46) dans l'étude de Iotti *et al.* (59) et de 52,3 % (34/65) dans celle de Patel *et al.* (69). Le taux plus important

dans l'étude de Barra *et al.* pourrait s'expliquer par le taux plus important de surestimation de la taille par imagerie.

En se basant sur les définitions précisées ci-dessus, les valeurs de **performance diagnostique** sont présentées dans le Tableau 16 ; de façon générale, elles sont supérieures pour l'AM ou comparables entre les deux examens mais la significativité statistique n'est pas rapportée.

Cependant, dans l'étude de Barra *et al.*, les valeurs sont inférieures pour l'AM pour la spécificité et la VPP ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans cette étude la capacité de l'IRM à détecter la présence d'une lésion résiduelle était meilleure car le taux de surestimation de plus d'1 cm était important (57,6 %) pour l'IRM ainsi que la différence moyenne entre la mesure sur l'IRM et la mesure sur la pièce opératoire, proche de 2 cm.

Il est à noter qu'aucune analyse statistique n'était réalisée entre les deux examens.

7/ Autres résultats : évaluation de la taille avant la CTNA

Seule l'étude de Iotti *et al.* (59) a évalué la concordance entre les deux examens d'imagerie pour l'évaluation de la taille **avant** la CTNA et le coefficient de concordance de Lin a été estimé à 0,96 [0,94-0,98], ce qui correspond à une très bonne concordance. Les résultats détaillés pour ces trois études sont disponibles dans le tableau 8 en annexe 8.

Tableau 16: Résultats de performance diagnostique (AM vs IRM mammaire) et taux des différents sous types histologiques et moléculaires

Etudes	RC histologique	Se (%)	Spe (%)	VPP (%)	VPN (%)	CCI / CLI (%)	Luminal A/B (%)	Triple négatif (%)
Barra <i>et al.</i> (2018) * (41)	24,2 % (dont CCIS résiduel)	87,5 vs 75	76 vs 96	53,8 vs 75	95 vs 92	87,8 / 3	18,1 / 48,5	30,3
Iotti <i>et al.</i> (2017)* (59)	17,4 % (sans CCIS résiduel)	100 vs 87	84 vs 60	57 vs 32	100 vs 96	87 / 8,7	6,5 / 47,8	26
Patel <i>et al.</i> (2018)* (69)	30,8 % (sans CCIS résiduel)	95 vs 95	66,7 vs 68,9	55,9 vs 57,6	96,8 vs 97	86,1 / 7,7	-	24,6

*Limite fixée à 1 cm ; IMG : mesure sur l'imagerie ; PATH : mesure sur la pièce opératoire.

4.2.3.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Les experts ont indiqué qu'au regard des données analysées, l'AM se positionne bien par rapport à l'IRM mammaire dans cette indication, malgré les petits effectifs des études. Ils ont par ailleurs rappelé que la performance des examens dans cette indication dépendait du type histologique, de la présentation initiale de la lésion, du type de chimiothérapie (...).

Sur l'influence du type histologique, les experts ont mentionné que la différence entre les études concernant les taux de sur- ou sous-estimation des lésions pourrait s'expliquer par une différence entre les pourcentages de CLI dans les études qui sont plus difficiles à estimer en imagerie et qui répondent moins bien à la chimiothérapie.

La classification utilisée afin d'évaluer la réponse à une chimiothérapie est la classification de Chevallier²⁴. Les experts ont indiqué qu'il serait intéressant d'évaluer dans les publications analysées s'il existe des différences entre l'AM et l'IRM mammaire pour les différentes classes, c'est-à-dire si une distinction a été faite entre les cancers invasifs et les cancers *in situ* car ça pourrait expliquer les différences entre les études. Il a été rajouté qu'il était important de ne pas mélanger les résultats des types invasifs et des types *in situ*. La chimiothérapie fonctionnant mal sur les cancers *in situ*, ce qui est important à évaluer est la réponse de la composante invasive. En effet, avant de prendre une décision, les cliniciens évaluent la taille pour les cancers invasifs lors des examens en pré- et post traitement néoadjuvant.

Concernant l'étude de Barra *et al.* (41) (avec un taux de 18 % de sous-type A), il a été précisé par les experts que le sous-type luminal A ne répond pas bien à la chimiothérapie antimitotique (car peu de mitoses existent dans ces tumeurs) et que dans beaucoup d'études sur la CTNA ces patientes sont exclues, ce qui explique la mise en garde des auteurs sur la non-représentativité de la population de l'étude.

Il a été précisé que si l'utilisation de l'IRM mammaire est systématique avant la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante (afin de poser l'indication de CTNA et de s'assurer qu'une chirurgie conservatrice sera possible en cas de bonne réponse à la CTNA), elle ne l'est pas forcément en préopératoire, malgré les recommandations en ce sens dans les référentiels²⁵, notamment quand la réponse en imagerie conventionnelle est cohérente et que le repérage est possible. Par contre, en pratique les chirurgiens peuvent l'utiliser dans les situations où il y a une faible réponse ou une absence de réponse clinique et à l'imagerie conventionnelle, pour documenter la non-réponse et souvent pour faciliter le dialogue avec la patiente lorsqu'une chirurgie radicale est de ce fait envisagée.

Il a été indiqué par la majorité des experts que dans leurs centres dans cette indication d'évaluation en pré-néoadjuvant, l'IRM mammaire est utilisée et reste le gold standard ; l'angiomammographie n'est pas utilisée en routine dans cette indication, notamment en raison des habitudes des chirurgiens, de l'âge jeune de certaines patientes (pour les problèmes de radiosensibilité), de l'accès plus facile pour une éventuelle biopsie sous IRM, et enfin de l'absence de prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie (...).

Selon les experts, la bonne appréciation de la réponse tumorale, notamment des réponses complètes (RC), est aussi une des situations où l'imagerie de contraste, IRM mammaire ou AM apportent une information utile au clinicien (chirurgien, oncologue médical), pour évaluer la taille et choisir le traitement adéquat en post-néoadjuvant ; il a été indiqué que l'évaluation des RC aurait un intérêt si les thérapeutiques s'orientaient vers une absence de chirurgie suite à une RC prouvée par macrobiopsie (un PHRC est en cours, NEOVAB).

Il a été conclu qu'au vu des données de la littérature, les deux examens sont équivalents en termes de concordance et l'AM peut être utilisée dans des indications de chimiothérapie néoadjuvante, les indications spécifiques à chaque examen pourraient se dégager au fil du temps avec la pratique ; en outre, l'utilisation de l'AM présente des avantages organisationnels, comme la libération de places pour l'IRM mammaire dans d'autres indications.

²⁴ La classe 1 correspond à une réponse complète, la classe 2 à la présence d'un carcinome *in situ* résiduel, la classe 3 à une réponse incomplète et la classe 4 à une absence de réponse, voire une progression.

²⁵ Dès lors que les données cliniques et d'imagerie conventionnelle convergent vers une bonne réponse, autorisant un traitement conservateur.

En conclusion,

l'analyse des données portant sur l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (taille de la tumeur, réponse complète, lésion résiduelle) permet d'apporter les éléments suivants :

- l'évaluation de la corrélation entre la taille mesurée en imagerie et celle mesurée sur la pièce opératoire a montré qu'il existait une relation linéaire positive entre les deux variables, le coefficient de Pearson étant autour de 0,7-0,8 pour les deux examens (hormis dans l'étude de Barra *et al.* où, pour l'IRM, ce coefficient est de 0,5) ;
- concernant l'analyse de la concordance **entre les mesures à l'imagerie et celles sur la pièce opératoire** :
 - le coefficient de concordance de Lin obtenu en comparant chaque examen d'imagerie à la pièce opératoire est supérieur pour l'AM (entre 0,7 et 0,8, ce qui correspond à une bonne concordance) par rapport à l'IRM (entre 0,4 et 0,7) ;
 - le taux de concordance, présenté dans deux études, en fixant une limite de 1 cm, est également supérieur pour l'AM (autour de 70 %) par rapport à l'IRM. Ce taux était très bas pour l'IRM dans une étude (Barra *et al.*), d'environ 36 % ;
- une tendance à la surestimation de la taille des lésions mesurées à l'imagerie par rapport à la pièce opératoire a été observée dans l'étude de Barra *et al.*, le taux était beaucoup plus marqué avec l'IRM que l'AM (57 % vs 24 %), avec des différences moyennes de taille de l'ordre de 1,8 cm pour l'IRM et de 0,8 cm pour l'AM ;
- dans les deux autres études (Patel *et al.*, Iotti *et al.*), il y avait plutôt une légère tendance à la sous-estimation de la taille des lésions mesurées à l'imagerie mais les taux étaient équivalents entre les deux examens (autour de 20 % dans l'étude de Patel *et al.*) ; dans ces deux études, les différences moyennes entre l'imagerie et la pathologie, pour chaque examen AM et IRM, étaient négatives et proches, de l'ordre de l'ordre de 4-5 mm pour l'AM et de 5 à 7 mm pour l'IRM (sans influence sur les marges chirurgicales).
- L'analyse de concordance **entre les deux examens AM et IRM** après CTNA montre :
 - des valeurs du coefficient de concordance de Lin comprises entre 0,7 et 0,89, ce qui correspond à une bonne concordance ;
 - un taux de concordance élevé dans l'étude de Patel *et al.* (69) (autour de 84 %) et plus faible dans l'étude de Barra *et al.* (41), de l'ordre de 54 %.
- Toutes les valeurs de performance diagnostique (sensibilité, spécificité, VPP, VPN) étaient supérieures ou équivalentes pour l'AM comparé à l'IRM (pas de calcul de la significativité statistique) sauf dans l'étude de Barra *et al.* où la spécificité et la VPP était inférieure pour l'AM ; cependant, dans cette étude, il y avait une tendance nette à la surestimation de la taille des lésions en IRM. Il est à noter également que la VPP était assez faible pour les deux examens, dans l'ensemble des études.
- Le coefficient de concordance de Lin pour l'évaluation de la taille de la tumeur **avant** la chimiothérapie néoadjuvante entre les deux examens a été calculé dans une étude et estimé à 0,96, ce qui correspond à une très bonne concordance entre l'AM et l'IRM mammaire.

Au total, en tenant compte des limites méthodologiques des études analysées, de leur hétérogénéité, de la faible quantité des données disponibles et de l'absence de degré de significativité des résultats présentés, il apparaît que :

- dans l'évaluation de la taille de la tumeur **après la CTNA**
 - la concordance est bonne et comparable entre les tailles des lésions évaluées sur les examens d'imagerie (AM et IRM) et celles mesurées sur la pièce opératoire ;

- la concordance entre les deux examens d'imagerie est bonne.
- La concordance entre les deux examens **avant la CTNA** a été estimée dans une étude et était supérieure à 0,9, ce qui correspond à une très bonne concordance.
- Les taux de sous- ou surestimation varient selon les études, notamment dans l'étude de Barra *et al.*, avec des taux importants de surestimation, surtout pour l'IRM mammaire, l'analyse des caractéristiques des cancers, notamment la proportion faible de CLI et le taux important pour le sous type luminal A (18 %) n'a pas permis d'expliquer ces résultats.
- Les performances diagnostiques, notamment la capacité à détecter les réponses complètes à l'imagerie, semblent équivalentes entre l'AM et l'IRM mammaire.

D'après les experts interrogés, actuellement, l'utilisation d'une imagerie de contraste, notamment l'IRM mammaire, n'est pas systématique après la CTNA, c'est-à-dire avant la chirurgie, quand l'imagerie conventionnelle est contributive. En revanche, elle est systématique avant la CTNA afin de poser l'indication et d'estimer si une chirurgie conservatrice sera possible en cas de bonne réponse à la CTNA.

De plus, il a été précisé par les experts que l'AM est actuellement peu utilisée dans ces indications, notamment en raison des habitudes et pratiques des chirurgiens, du caractère irradiant de la technique, notamment chez les patientes jeunes (radiosensibilité), de l'accès plus facile à une biopsie sous IRM et du fait de l'absence de remboursement de l'acte par l'Assurance maladie.

Les experts ont tenu à préciser que la bonne appréciation de la réponse tumorale est une situation où l'imagerie de contraste, AM ou IRM mammaire, peut apporter une information utile au clinicien (chirurgien, oncologue) pour évaluer la taille et choisir le traitement adéquat.

Les experts ont confirmé que les données de la littérature indiquaient que l'AM pourrait être utilisée dans ces indications à la place de l'IRM mammaire, avec des avantages et des limites spécifiques à chaque examen qui pourraient se dégager au fil du temps avec la pratique, notamment en matière organisationnelle pour ce qui concerne l'AM.

4.2.4. Caractérisation des lésions suspectes à l'imagerie conventionnelle

La caractérisation des lésions suspectes visualisées sur des examens d'imagerie conventionnelle suite à un dépistage ou dans le cadre du diagnostic initial n'est pas à proprement parler une indication d'imagerie de contraste ; en effet, les lésions considérées suspectes à la mammographie et/ou l'échographie mammaire sont en général cotées ACR 4 ou ACR 5, ce qui correspond à une probabilité de malignité comprise entre 2 % et 95 % pour les lésions cotées ACR 4 et une probabilité supérieure ou égale à 95 % pour les lésions ACR 5 ; ces lésions sont biopsiées en pratique clinique, ce qui rend donc inutile l'adjonction d'un examen d'imagerie complémentaire. De plus, les prévalences des lésions malignes sont importantes dans cette population, ce qui augmente les performances diagnostiques dans les essais cliniques.

La recherche systématique ayant identifié plusieurs études dans cette population, l'analyse des données a été réalisée à titre informatif considérant qu'elle pourrait apporter des informations sur la capacité de l'AM à détecter et caractériser une lésion suspecte en comparaison à l'IRM mammaire.

4.2.4.1. Résultats des études sélectionnées

Dans cette situation, pour le calcul des performances intrinsèques de l'examen, la sensibilité correspond à la proportion de lésions malignes histologiquement prouvées et identifiées comme telles à l'examen sur l'ensemble des lésions malignes histologiquement prouvées. La spécificité correspond à

la proportion de lésions bénignes histologiquement prouvées et identifiées comme telles à l'examen sur l'ensemble des lésions bénignes histologiquement prouvées.

Présentation de la littérature sélectionnée

Quatre études ont été sélectionnées et analysées : deux prospectives, celles de Clauser *et al.* (19) et de Yasin *et al.* (79), et deux autres où le design n'était pas clairement précisé, celles de Luczynska *et al.* (68) et de Xing *et al.* (81), représentant un total de 467 patientes, dont l'âge moyen (précisé dans trois études) variait de 51 à 54,3 ans.

Trois études employaient un modèle du constructeur GEH (Luczynska *et al.*, Yasin *et al.*, Xing *et al.*) et une étude un modèle du fabricant Siemens (Clauser *et al.*).

Toutes les études comparaient **l'angiomammographie double énergie à l'IRM mammaire**, une des études a utilisé un protocole basse dose pour l'AM (Clauser *et al.*). **L'intervalle** entre les deux examens était d'une semaine maximum.

La référence standard pour le calcul des performances diagnostiques était **l'analyse histologique de la biopsie** (échoguidée, stéréotaxique voire sous guidage IRM ou biopsie chirurgicale), pour l'ensemble des lésions.

Les caractéristiques des populations incluses et les modalités d'évaluation des lésions sont décrites dans le Tableau 17 ci-dessous.

Concernant le mode d'interprétation des images, trois des quatre études (Clauser *et al.*, Xing *et al.*, Luczynska *et al.*), en complément de l'analyse de la localisation, des caractéristiques morphologiques et de l'analyse du rehaussement (...) précisaient le score ACR BIRADS pour chaque lésion identifiée, pour chaque examen, AM et IRM ; deux de ces études définissaient les lésions considérées comme malignes, ACR 4 ou plus pour l'étude de Luczynska *et al.* et ACR 4B²⁶ ou plus pour l'étude de Xing *et al.* (les lésions ACR 4A²⁷ étant considérées comme bénignes). Dans l'étude de Yasin *et al.*, les images d'AM et d'IRM étaient analysées en matière de rehaussement et un score de 1 à 4 était attribué (absence, faible, modéré, intense), mais le score ACR BIRADS n'était pas précisé pour chaque lésion.

Tableau 17 : Caractéristiques synthétiques des études sélectionnées

Etudes	Design	n	Population incluse	Modalités d'évaluation	Référence standard
Clauser <i>et al.</i> (2020) (19)	prospectif	80	Lésions suspectes ACR 4/5 en post-dépistage (MN, EM, TS)	Indépendante et en aveugle par trois radiologues	Analyse histologique biopsie
Yasin <i>et al.</i> (2019) (79)	prospectif	50	Lésions cotées ACR 4 en MN	Par deux radiologues. Pas de précision sur l'insu	Analyse histologique biopsie
Luczynska <i>et al.</i> (2015) (68)	non précisé	102	Lésions suspectes à la MN, classification ACR BIRADS non précisée	Indépendante et en aveugle par deux radiologues	Analyse histologique biopsie
Xing <i>et al.</i> (2019) (81)	non précisé	235	Suspicion clinique ou échographique, classification ACR BIRADS non précisée	En aveugle, par trois radiologues	Analyse histologique biopsie

MN : mammographie numérique, EM : échographie mammaire, TS : tomosynthèse

²⁶ Probabilité intermédiaire de malignité.

²⁷ Nécessite un geste interventionnel mais probabilité faible de malignité.

Un tableau plus complet détaillant les caractéristiques des études incluses figure en annexe 8 (tableau 3).

Risque de biais et applicabilité des études sélectionnées

L'analyse détaillée de chaque étude selon la grille QUADAS II est disponible en annexe 9.

Le risque de biais (validité interne) est considéré comme élevé dans l'étude de Yasin *et al.* en raison de l'absence d'informations concernant l'analyse en insu des deux examens par les évaluateurs. Le risque de biais était incertain dans deux études, notamment en raison de la non-précision du design dans ces deux études (Xing *et al.*, Luczynska *et al.*) ainsi que des méthodes d'inclusion des patientes dans l'étude de Xing *et al.* Dans l'étude de Clauser *et al.*, le risque de biais était globalement bas car le design était prospectif, l'évaluation des résultats des deux examens était effectuée en insu et de façon indépendante, en deux sessions séparées par un *wash-out* de 4 semaines et toutes les lésions étaient biopsiées.

Il y avait un risque potentiel de **conflits d'intérêts** dans l'étude de Clauser *et al.* car l'étude a été subventionnée par un constructeur même s'il était mentionné que les auteurs avaient le contrôle complet des données et des analyses statistiques. L'étude de Yasin *et al.* a précisé l'absence de conflits d'intérêts de ses auteurs mais dans deux autres études (Luczynska *et al.* et Xing *et al.*) aucune déclaration de conflits d'intérêts n'était mentionnée.

Résultats

Il y avait un total de 530 lésions détectées (chez 467 patientes) dans les quatre études ; la proportion de lésions malignes sur l'ensemble des lésions était d'environ 60-65 % dans chaque étude. La taille moyenne des lésions, pour les deux examens d'imagerie, variait de 20 à 25 mm (précisée dans trois études).

La distribution des différents types histologiques de tumeurs différait selon les études mais le sous-type le plus représenté était le CCI (avec ou sans composante *in situ* intra-canalair) avec des fréquences variant de 40 à 90 % selon les études, suivi du CCIS (de 3 à 24 %) et du CLI (de 0,5 à 12 %). Les cancers invasifs non spécifiés représentaient environ 30 % des cas dans l'étude de Clauser *et al.*, soit environ trois à quatre fois plus que dans les trois autres études.

Une description plus détaillée des études concernant le nombre de lésions, leurs types histologiques et leurs pourcentages figure en annexe 8, tableau 4.

Concernant les résultats de performance diagnostique, le Tableau 18 ci-dessous présente les principaux résultats pour les quatre études sélectionnées.

Tableau 18 : présentation synthétique des résultats des études (AM vs IRM mammaire)

Études	n (lésions)	% lésions malignes	Se (%)	Spe (%)	VPP (%)	VPN (%)
Clauser <i>et al.</i> (2020) (19)*	93	65,6	65,6-86,9-90,2 vs 83,6-90,2-93,4 ; p=ns	96,9-56,3-46,9 vs 53,1-37,5-40,6 ; p<0,001	97,6-79,1-76,4 vs 77,3-73,3-75 ; p=0,007	59,6-69,2-71,4 vs 63-66,7-76,5 ; p=ns
Yasin <i>et al.</i> (2019) (79)	56	60,7	94,1 vs 100	100 vs 95,5	100 vs 97,1	91,7 vs 100

Etudes	n (lésions)	% lésions malignes	Se (%)	Spe (%)	VPP (%)	VPN (%)
Luczynska <i>et al.</i> (2015) (68)	118	68,6	100 vs 93 ; p=0,04	32,4 vs 29,7 ²⁸	77 vs 74	100 vs 65 ; p<0,001
Xing <i>et al.</i> (2019) (81)	263	67,3	91,5 vs 91,5	89,5 vs 80,2	94,7 vs 90,5	83,7 vs 82,1

* valeurs pour les trois lecteurs ; Se : sensibilité, Spe : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

Le tableau 4 rapportant les résultats détaillés des études incluses est disponible en annexe 8.

Concernant les performances intrinsèques de l'examen d'angiomammographie, les calculs de ces valeurs ont été réalisés soit par sein (Clauser *et al.*), soit par lésion (Yasin *et al.*, Luczynska *et al.*, Xing *et al.*) :

- ➔ **pour la sensibilité**, dans trois études (Yasin *et al.*, Luczynska *et al.*, Xing *et al.*), les valeurs varient pour l'AM de 91,5 % à 100 %, et pour l'IRM mammaire de 91,5 % à 100 %. Néanmoins, seule l'étude de Luczynska *et al.* a retrouvé une différence significative en faveur de l'AM (100 % vs 93 % ; p<0,04) ; l'étude de Clauser *et al.* a présenté les valeurs obtenues avec trois lecteurs différents (R1, R2 et R3), soit respectivement pour l'AM et l'IRM, 65,6, 86,9 et 90,2 % versus 83,6, 90,2 et 93,4 % ; dans cette étude, la différence n'est pas significative entre les deux techniques ; les auteurs ont néanmoins indiqué que la variabilité inter-lecteurs est significativement importante (p<0,001) ;
- ➔ **le nombre de faux négatifs** était renseigné dans les quatre études, respectivement pour l'AM et l'IRM ; le type histologique était précisé mais il n'a pas été possible de dégager à ce stade une influence du type histologique de la lésion sur la sensibilité de chaque technique. Le tableau 4 en annexe 8 précise les types histologiques des faux négatifs pour les deux examens ;
- ➔ **concernant la spécificité**, dans deux études (Yasin *et al.*, Xing *et al.*), les valeurs pour l'AM sont supérieures à celles de l'IRM (100 % et 89,5 % versus 95,5 % et 80,2 %), sans significativité statistique rapportée. L'étude de Clauser *et al.* a rapporté les valeurs, pour chaque lecteur, respectivement pour l'AM et l'IRM de 96,9, 56,3 et 46,9 % versus 53,1, 37,5 et 40,6 %, et la différence est significative en faveur de l'AM (p<0,001) ; la spécificité variait également selon les lecteurs (p=0,001). Pour l'étude de Luczynska *et al.*, la spécificité a été recalculée (en divisant le nombre de lésions classées négatives à l'imagerie et bénignes à l'histologie sur le nombre total de lésions classées bénignes à l'histologie) car cette valeur n'était pas mentionnée dans l'article ; des valeurs basses ont été retrouvées, de 32,4 % (12/37) pour l'AM et 29,7 % (11/37) pour l'IRM (nombre important de faux positifs).
- ➔ **Concernant les faux positifs**, le nombre était inférieur pour l'AM par rapport à l'IRM, dans trois études (Clauser *et al.*, Luczynska *et al.*, Xing *et al.*), soit des valeurs respectivement de 2 versus 13, de 25 versus 26 et de 9 versus 17. Dans l'étude de Yasin *et al.* il y avait un faux positif en IRM et aucun en AM.
- ➔ **L'aire sous la courbe ROC** était comparable dans les deux études reportant ce critère (Luczynska *et al.*, Xing *et al.*), soit des valeurs respectives pour l'AM et l'IRM de 0,83 versus 0,84 et de 0,950 vs 0,939 (les différences n'étaient pas significatives).

²⁸ Non renseignée, recalculée à partir des données brutes.

Concernant les performances extrinsèques de l'examen d'angiomammographie, comparées à l'IRM, les valeurs prédictives positives et négatives étaient reportées dans les quatre études sélectionnées²⁹.

→ Dans deux études, **la valeur prédictive positive** (Yasin *et al.* et Xing *et al.*) de l'AM est supérieure à celle de l'IRM, respectivement 100 % *versus* 97,1 %, et 94,7 % *versus* 90,5 % (sans significativité statistique rapportée). L'étude de Clauser *et al.* a rapporté les valeurs pour les trois lecteurs différents, soit respectivement pour l'AM et l'IRM de 97,6, 79,1 et 76,4 *versus* 77,3, 73,3 et 75 %, en faveur de l'AM (p=0,007). Il est à noter que dans cette étude, la VPP variait selon les lecteurs (p=0,032).

Dans l'étude de Luczynska *et al.*, la VPP est supérieure pour l'AM, comparé à l'IRM, soit respectivement de 77 % *versus* 74 % (pas de significativité rapportée) ; ces valeurs étaient plus faibles que dans les autres études et peuvent s'expliquer par le nombre important de faux positifs pour les deux examens.

Les résultats de ces quatre études semblent montrer une supériorité de la VPP pour l'AM en comparaison avec l'IRM mais seule une étude rapportait la significativité.

→ Concernant **la valeur prédictive négative**, seule l'étude de Luczynska *et al.* a retrouvé une différence significative en faveur de l'AM *versus* l'IRM (100 % *versus* 65 % ; p<0,001). L'étude de Xing *et al.* a rapporté des valeurs comparables (83,7 % pour l'AM *versus* 82,1 % pour l'IRM). L'étude de Clauser *et al.* n'a pas retrouvé de différences significatives entre les deux séries de valeurs (59,6, 69,2 et 71,4 % pour l'AM *versus* 63, 66,7 et 76,5 % pour l'IRM). Dans l'étude de Yasin *et al.*, les valeurs sont de 91,7 % pour l'AM et de 100 % pour l'IRM (pas de significativité statistique rapportée).

La concordance inter-observateurs (précisée dans deux études) était bonne dans l'étude de Xing *et al.* (coefficient kappa = 0,820 ; p=0,001) mais mauvaise dans l'étude de Clauser *et al.* où l'ensemble des critères de performances diagnostiques variaient selon les radiologues (pour la sensibilité p<0,001, la spécificité p=0,001, la VPP p=0,032 et la VPN p=0,032).

4.2.4.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Il a été rappelé par les experts que la caractérisation des lésions suspectes n'est pas une bonne indication de l'imagerie de contraste (donc de l'AM) puisqu'en pratique, ces lésions sont biopsiées et analysées histologiquement.

Il peut être recommandé d'effectuer une IRM mammaire après la découverte d'une lésion suspecte (ACR 4 ou ACR 5) uniquement en cas d'incertitude concernant la topographie de la lésion, notamment en l'absence de disponibilité de la tomosynthèse.

Ces études sur la caractérisation des lésions suspectes sont toutefois intéressantes selon les experts car elles apportent des informations sur la faisabilité de l'AM, notamment sur sa capacité à évaluer des anomalies suspectes afin de mieux les caractériser et d'éviter les biopsies inutiles, et sur le fait qu'elle pourrait représenter une technique encourageante dans d'autres indications.

Il a été néanmoins souligné que la majorité des études analysées utilise le matériel d'un seul fabricant (trois études utilisent un appareil General Electric et une étude un appareil Siemens) et qu'il existe des

²⁹ Pour rappel, la VPP représente ici la probabilité que chez une personne ayant une lésion d'aspect maligne à l'imagerie, cette personne soit réellement atteinte d'un cancer du sein (vrais positifs/tous les tests positifs). La VPN correspond à la probabilité que chez une personne ayant une image d'aspect bénigne à l'imagerie, cette personne ne soit pas atteinte d'un cancer du sein. Il est à noter qu'elles dépendent de la prévalence de la maladie dans l'échantillon testé.

différences entre les appareils d'angiomammographie selon les fabricants (post-processing différents, contraste plus ou moins marqué, ...) qui peuvent influencer potentiellement leurs performances.

En conclusion,

considérant les limites des études (méthodologie, risque de biais...) et le caractère exploratoire des données analysées, les éléments qui peuvent être tirés à titre uniquement descriptif sur les performances diagnostiques de l'angiomammographie dans la détection des lésions potentiellement malignes visualisées en imagerie conventionnelle sont les suivants :

- Les valeurs de sensibilité varient entre 91,5 et 100 % pour les deux examens AM et IRM ; seule une étude a retrouvé une différence significative en faveur de l'AM (100 % vs 93 % ; $p < 0,04$) ;
- Il n'a pas été démontré une influence du type histologique sur le taux de détection dans les quatre études analysées ;
- Trois études (Clauser *et al.*, Xing *et al.*, Yasin *et al.*) ont rapporté les données de spécificité, et celles-ci semblent supérieures pour l'AM par rapport à l'IRM ; néanmoins, seule une étude (Clauser *et al.*) a renseigné la significativité statistique des résultats ($p = 0,001$) ; de façon générale, le nombre de faux positifs est toujours supérieur pour l'IRM dans chaque étude ;
- La valeur prédictive positive semble être légèrement en faveur de l'AM, elle est comprise entre 77 et 100 % (pour l'AM) et entre 74 et 97 % (pour l'IRM) dans les quatre études analysées mais seule l'étude de Clauser *et al.* a démontré une différence statistiquement significative ($p = 0,007$), en faveur de l'AM ;
- Pour la VPN, il n'y pas de différences statistiquement significatives entre l'AM et l'IRM mammaire dans l'étude de Clauser *et al.* ; par contre, l'étude de Luczynska *et al.* retrouve une différence significative en faveur de l'AM (100 % vs 65 % ; $p < 0,001$).

Il semblerait ainsi que les performances diagnostiques de l'angiomammographie dans la détection des lésions potentiellement malignes visualisées en imagerie conventionnelle (mammographie et/ou échographie mammaire) seraient comparables à celles de l'IRM mammaire tout en réduisant le nombre de faux positifs (amélioration de la spécificité).

Néanmoins, cette situation ne constitue pas une indication de l'angiomammographie car en principe les lésions suspectes sont biopsiées et analysées histologiquement, l'imagerie de contraste supplémentaire n'étant pas nécessaire.

4.2.5. Recherche de récives

Il n'a pas été retrouvé, à l'issue de la recherche documentaire systématique, d'études correspondant aux critères de sélection du PICOTS pour cette indication.

4.2.6. Dépistage chez les femmes à risque intermédiaire

4.2.6.1. Analyse de la littérature

La recherche documentaire systématique a permis de retrouver dans un premier temps deux publications (RACER (83), Kim *et al.* 2019 (84)) pouvant correspondre à l'indication de dépistage chez les femmes à risque intermédiaire de cancer du sein ; cependant, après lecture *in extenso*, les deux articles sélectionnés n'ont pas été retenus dans notre analyse ; en effet, l'étude prospective RACER était un protocole et dans l'étude rétrospective de Kim *et al.*, la population cible comprenait des patientes à **haut risque** de cancer du sein (notamment mutation BRCA, antécédents d'irradiation thoracique

médicale...) et ne correspondait donc pas à la population cible de femmes à **risque intermédiaire** de cancer du sein.

Il a également été retrouvé une étude, l'étude CMIST (85)³⁰ dont la population cible (patientes avec seins denses et/ou à risque intermédiaire de cancer du sein) et les indications (dépistage avec AM) correspondent au PICOTS mentionné mais il s'agit en fait d'un protocole en cours et dont le démarrage était prévu au deuxième trimestre 2020.

Enfin, une autre étude rétrospective (Sorin *et al.* (86)) comparant l'AM à la MN dans le dépistage de femmes à risque intermédiaire de cancer du sein (antécédents personnels ou familiaux, densité mammaire élevée) n'a pas été retenue après lecture *in extenso* pour cette indication ; en effet, la MN correspondait à l'image de basse énergie de l'AM (comparaison de la même procédure) et les évaluateurs analysaient l'image de basse énergie après l'image recombinaisonnée sans être en aveugle.

Au total, aucune publication correspondant à cette indication n'a été retrouvée à l'issue de la recherche documentaire systématique.

4.2.6.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Les experts ont précisé qu'en l'état actuel des connaissances, le dépistage ne constitue pas une indication de cet examen chez les femmes à risque intermédiaire ou à densité mammaire élevée.

Une experte a considéré en effet qu'il fallait être prudent dans cette indication car le dépistage concerne une population générale en bonne santé et que les contraintes ne sont pas les mêmes que pour une femme qui a une pathologie et où il peut être justifié de prendre des risques liés aux examens exposants aux rayonnements ionisants car il y a un bénéfice potentiel derrière. De plus, l'experte a évoqué les nombreuses questions posées par le dépistage organisé par mammographie, notamment en termes d'exposition aux rayonnements ionisants, de risque de surdiagnostic, de surtraitement et de participation effective qui reste relativement faible, de l'ordre de 50 % ; il existe actuellement de fortes controverses sur le dépistage organisé, portées notamment par certaines associations de patientes.

Elle a par ailleurs rajouté que l'évaluation du risque intermédiaire est compliquée à réaliser et qu'il peut être risqué de faire du dépistage individuel non organisé à toutes les femmes à densité mammaire élevée, en particulier les femmes jeunes.

Le dépistage des femmes à risque intermédiaire et/ou à densité mammaire élevée n'est pas à ce jour une indication de l'examen d'angiomammographie, en l'état actuel des connaissances, notamment en matière de rapport bénéfice/risque.

4.3. Sécurité

Vingt-quatre études ont été retrouvées analysant les aspects sécuritaires, dont dix rapportant les DGM reçues en angiomammographie et dix-huit rapportant les effets secondaires liés à l'injection de produit de contraste iodé dans le cadre de l'utilisation de l'angiomammographie (quatre études sont communes).

³⁰ <https://www.acr.org/Research/Clinical-Research/CMIST>.

4.3.1. Dose glandulaire moyenne

4.3.1.1. Résultats de l'analyse de la littérature

4.3.1.1.1. Présentation des études

Dix études rapportant la dose glandulaire moyenne (DGM) lors d'examens d'angiomammographie ont été sélectionnées pour analyse, dont trois prospectives, celles de Clauser *et al.* (19), Fallenberg *et al.* (52) et Iotti *et al.* (59), quatre rétrospectives, celles de James *et al.* (60), Houben *et al.* 2017 (55), Jeukens *et al.* (61) et Phillips *et al.* (71), deux où le design n'était pas clairement précisé, celles de Fusco *et al.* (53) et Dromain *et al.* (51) et une revue générale de Badr *et al.* (39).

Mode de calcul de la DGM

Selon les études, la DGM prise en compte dans les analyses était fournie par le module d'imagerie utilisé sur l'en-tête des images (DICOM) et qui est calculée automatiquement par des algorithmes spécifiques (Jeukens *et al.*, James *et al.*, Fusco *et al.*, Clauser *et al.*) ou recalculée par les auteurs par des modèles prenant en compte les paramètres précisés sur les clichés (air kerma, épaisseur de sein, voltage du tube, couple anode filtre, courant, ...) (Phillips *et al.*, Dromain *et al.*, Houben *et al.*) ; dans une de ces études les auteurs procèdent à une mesure avec un dosimètre du kerma à la sortie du tube de mammographie (Houben *et al.*).

Dans certaines études, notamment celles étudiant spécifiquement la DGM (James *et al.*, Jeukens *et al.*, Phillips *et al.*), une analyse sur fantômes était effectuée, notamment afin de valider le modèle utilisé pour l'estimation de la dose sur les patientes.

En général, la DGM était calculée pour une vue (un cliché) et dans certaines études par sein (vue CC et MLO).

Selon les études analysées, la DGM était exprimée soit :

- sous forme de moyenne ou de médiane, pour l'ensemble des examens d'une modalité ou pour une épaisseur de sein donnée ;
- sous forme d'intervalle avec ses bornes (minimum-maximum).

Certaines études ont présenté les données de DGM selon des intervalles croissants d'épaisseur de sein compressé.

4.3.1.1.2. Résultats de la DGM par vue

Cinq études ont rapporté la DGM moyenne **par vue** en AM dont trois qui ont étudié spécifiquement la dose (James *et al.*, Jeukens *et al.*, Phillips *et al.*), une qui a rapporté la dose dans la cadre d'un essai clinique (Fallenberg *et al.*) et une revue générale sur l'AM d'une équipe française qui précise la DGM moyenne sur une population de patientes de leur centre (Badr *et al.*). Le Tableau 19 précise les valeurs pour chaque étude pour l'AM en comparaison avec la MN. Sont précisés également dans ce tableau les effectifs de chaque étude, l'épaisseur moyenne de sein compressé dans les échantillons analysés, le pourcentage de dose supplémentaire de l'AM par rapport à la MN ainsi que le fabricant de la plateforme d'imagerie.

Il apparaît, après analyse de ces cinq études, que les valeurs pour **la DGM moyenne par vue** pour l'examen d'angiomammographie varient de de **1,89 à 3 mGy**. Cette variabilité peut s'expliquer de différentes façons :

- par le fait que les valeurs renseignées représentent selon les publications, soit la valeur moyenne de la DGM dans l'échantillon (Jeukens *et al.*, Badr *et al.*), soit une valeur de DGM pour l'épaisseur moyenne de sein compressé dans l'échantillon (James *et al.*, Phillips *et al.*),

sachant que ces valeurs sont de l'ordre de 5,5-6 cm dans ces quatre études. Aussi, une étude ne précise pas la valeur moyenne pour les épaisseurs de sein (Fallenberg *et al.*) ;

- par des modes de détermination différents de la DGM selon les publications ; certaines études prennent en compte la valeur estimée par le système utilisé (dont le mode de calcul dépend du constructeur) ou procèdent à des recalculs de la dose en utilisant des algorithmes spécifiques à partir des paramètres précisés sur les clichés (kerma dans l'air, kilovoltage du tube, anode, filtration, ...) ;
- par des plateformes /modules d'imagerie provenant de fabricants différents (Hologic, Siemens ou General Electric Healthcare (GEH)).

Aussi, le pourcentage de dose supplémentaire entre la DGM reçue en AM et celle reçue en MN est très variable selon les publications (de 12 à 96 %) ; plusieurs facteurs peuvent expliquer cette variabilité :

- un déséquilibre important d'effectifs entre les deux groupes comparés (AM vs MN) ;
- des appareils provenant de constructeurs différents ;
- une valeur de DGM recueillie sur une épaisseur de sein compressé différente pour les deux techniques ;
- des paramètres utilisés pour déterminer la dose qui ne sont pas les mêmes entre le système de MN et celui d'AM (mode de fonctionnement différent de l'exposeur automatique, existence d'un système de pré-exposition pour optimiser la dose en MN et non en AM...).

Une étude a calculé la DGM médiane chez des patientes ayant eu une AM avec un système Hologic. L'épaisseur moyenne de sein compressé de 52 mm pour la vue CC et de 57 mm pour la vue MLO (intervalle de 23 à 94 mm) : la DGM médiane était de 1,14 mGy (0,41) pour la vue CC et de 1,28 mGy pour la vue MLO (Fusco *et al.*).

Deux autres études ont rapporté des intervalles de DGM obtenues avec l'AM ; celle de Dromain *et al.* (système GEH) et celle de Clauser *et al.* (système Siemens) qui précisaient les doses en fonction de l'épaisseur du sein ; il est à noter que dans l'étude de Clauser *et al.*, le protocole d'angiommographie a été modifié afin d'obtenir des doses plus basses (« *low dose contrast enhanced mammography* ») par le retrait de la grille anti-diffusante pour les épaisseurs de sein inférieures à 70 mm et l'application d'un algorithme de correction. Ainsi, dans l'étude de Clauser *et al.*, la DGM variait de 1,07 à 2,49 mGy par vue. Dans l'étude de Dromain *et al.*, la DGM par vue variait de 0,7 à 3,6 mGy pour des épaisseurs de sein compressé variant de 30 à 80 mm dans l'échantillon.

Le Tableau 19 ci-dessous synthétise les différentes données concernant ces huit études.

Tableau 19 : Caractéristiques et résultats des études (exposition aux rayonnements ionisants)

Auteurs, schéma d'étude	DGM moyenne/vue (mGy) AM (vs MN) ou [minimum-maximum]	n (patientes / vues)	Epaisseur moyenne de sein (mm) ou [minimum-maximum]	% dose supplémentaire	Fabricants
Fallenberg <i>et al.</i> (2017) (52), prospective	1,89 vs 1,68 (Tous les fabricants) 1,94 vs 1,52 (GEH sur n=48)	143 p. (tous les fabricants) 48 p. (GEH)	Non précisée	12,78 % 28,12 %	AM : Prototype GEH MN : Siemens, Hologic, GEH
James <i>et al.</i> (2017) (60), rétrospective	3 +/- 1,1 vs 1,8 +/- 0,9 (n=173) 3 +/- 1,1 vs 2,1 (pour 63 mm) 1,9 vs 1,3 (pour 45 mm)	AM : 173 p. MN : 6214 p.	AM : 63 mm MN : 47 mm	70 % 42 % 46 %	AM/MN : Hologic

Auteurs, schéma d'étude	DGM moyenne/vue (mGy) AM (vs MN) ou [minimum-maximum]	n (patientes / vues)	Epaisseur moyenne de sein (mm) ou [minimum-maximum]	% dose supplémentaire	Fabricants
Jeukens <i>et al.</i> (2014) (61), rétrospective	2,8 vs 1,55	AM 47 /193 MN 715/2577	AM : 58,4 mm MN : 56,1 mm	81 %	AM/MN : GEH
Phillips <i>et al.</i> (2018) (71), rétrospective	2,44 vs 1,24 (pour 56 mm)	AM/NN : 45/180	56 mm (AM et MN)	96 %	AM et MN : GEH
Badr <i>et al.</i> (39) (2014)	2,65 vs 1,72	AM : 104/391 MN : 104/360	56 mm	54 %	AM/MN : GEH
Fusco <i>et al.</i> (2020) (53), non précisé	DGM médiane : 1,14 mGy (CC) 1,18 mGy (MLO)	135 patientes	57 mm (CC) 52 mm (MLO)	/	Hologic
Clauser <i>et al.</i> (2020) (19), prospective	[1,07-2,49] 1,66 (55 mm)	80/640	Non précisée	/	Protocole modifié : CE « low dose » Siemens
Dromain <i>et al.</i> (2012) (51), non précisé	[0,7-3,6]	110 patientes	[30-80]	20 %	Prototype GEH

NB : Les valeurs moyennes de DGM sont calculées pour une épaisseur de sein donnée.

4.3.1.1.3. Résultats de la DGM de l'AM par sein

Deux études ont présenté les données de DGM moyenne par sein.

Dans l'étude de Iotti *et al.*, l'angiomammographie a été effectuée par un système GEH sur un seul sein par patiente avec deux vues (CC et MLO) ; la valeur moyenne de DGM était de 7,15 mGy [3,88 à 23,34] pour une épaisseur moyenne de sein compressé de 59 mm [40-85] et une densité mammaire moyenne de 50 % [9 à 95 %].

NB : Concernant les données de cette étude, l'IRSN a fait le commentaire suivant : *il apparait que l'étendue des DGM par sein ne semble pas cohérente avec le nombre de vues effectuées par patiente (deux vues pour un sein) et ne peut pas s'expliquer uniquement par l'étendue des épaisseurs de sein compressés ou par les différences de densité mammaire. La valeur extrême de 23,34 mGy n'est pas non plus cohérente avec le commentaire mentionné dans la discussion de l'article « the AGD for the low energy image was equivalent to that of one conventionnal mammogram, while for the high-energy image itw as approximately 20% of the dose of one conventionnal mammogram » qui décrit l'ordre de grandeurs des doses en général en angiomammographie. L'origine des valeurs extrêmes n'est pas expliquée dans l'article mais il est possible qu'elles soient causées par des reprises de clichés suite à une erreur de centrage du sein ou autre problème de ce type.*

L'étude de Houben *et al.* a rapporté les valeurs de DGM par sein avec un système du fabricant GEH. Deux incidences standard ont été effectuées (MLO et CC), avec des incidences complémentaires en cas de nécessité ; dans certains cas, l'examen a été effectué sur un seul sein, notamment en cas de mastectomie antérieure sur l'autre sein.

Les valeurs de DGM étaient les suivantes :

- pour le sein gauche : la valeur médiane était de 5,9 mGy [0 à 23,5] pour un nombre médian de vues de deux par sein [0-8] ;

- pour le sein droit : la valeur médiane était de 5,9 mGy [0-23,4] pour un nombre médian de vues de deux par sein [0-8].

L'épaisseur de sein moyenne compressé était 58,8 mm [11 à 220].

NB : l'IRSN considère que « les valeurs extrêmes en DGM de l'ordre de 23,5 mGy peuvent s'expliquer par un nombre de vues effectuées par sein pouvant atteindre huit, dans les cas où des incidences supplémentaires sont nécessaires ».

4.3.1.1.4. DGM de l'AM en fonction de l'épaisseur du sein

Six études ont rapporté les données **de la DGM selon l'épaisseur du sein** (Clauser *et al.*, James *et al.*, Jeukens *et al.*, Phillips *et al.*, Fusco *et al.*, Dromain *et al.*).

- ➔ Dans l'étude de Clauser *et al.* et de Dromain *et al.*, les valeurs de DGM augmentent selon des intervalles croissants d'épaisseur de sein ;
- ➔ dans l'étude de James *et al.*, il est mis en évidence une augmentation significative ($p < 0,001$) de la DGM avec l'augmentation de l'épaisseur de sein, en particulier à partir de 30 mm d'épaisseur ;
- ➔ dans l'étude de Philips *et al.*, l'augmentation de la DGM en fonction de l'épaisseur du sein est présentée sous forme d'une courbe de régression sans qu'il ne soit précisé la valeur du coefficient de corrélation ;
- ➔ dans l'étude de Fusco *et al.*, les coefficients R2 sont de l'ordre de 0,60 pour les vues CC et MLO mettant en évidence une relation linéaire positive entre le DGM et l'épaisseur du sein ;
- ➔ dans l'étude de Jeukens *et al.*, les courbes de régression mettent en évidence une corrélation entre l'augmentation de la DGM et l'épaisseur du sein ($R=0,803$ pour la MN et pour l'AM $R=0,868$ pour l'image de basse énergie et $R=0,921$ pour l'image de haute énergie).

A l'analyse des données recueillies de ces différentes études, il apparaît que l'augmentation de la DGM est corrélée à l'augmentation de l'épaisseur du sein.

4.3.1.1.5. DGM de l'AM en fonction de la densité mammaire

Deux études ont analysé l'influence de la densité mammaire sur la DGM (Fallenberg *et al.* et Phillips *et al.*) ; les résultats ne sont pas concordants entre l'étude de Fallenberg *et al.* qui montre une augmentation de la dose avec la baisse de densité mammaire et celle de Phillips *et al.* qui ne retrouve pas de modification de la DGM selon la densité mammaire.

Concernant l'analyse de l'influence de la densité mammaire sur la DGM, l'IRSN lors de sa consultation a apporté la précision suivante : *si l'étude de Fallenberg et al. montre une augmentation de la dose avec la baisse de la densité mammaire, il est difficile de tirer des conclusions car il n'y a pas d'informations sur les paramètres d'acquisition et la manière dont sont déterminées les DGM rapportées. Aussi, cette étude rapporte des DGM pour différents systèmes qui disposent d'exposeurs automatiques ne fonctionnant pas de la même manière (certains exposeurs prennent en compte la densité mammaire tandis que d'autres ne prennent en compte que l'épaisseur de sein compressé) et pour pouvoir comparer les DGM en fonction de la densité mammaire, il faudrait le faire par marque de mammographie individuellement.*

Au total, il n'a pas été possible de conclure sur l'influence de la densité mammaire sur la DGM.

Un tableau détaillé précisant les caractéristiques des études (nombre de patientes/vues, fabricants, épaisseur du sein, densité mammaire) et la DGM selon les modalités d'examen est disponible en annexe 8 (tableau 9).

4.3.1.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Il a été précisé par les experts qu'en matière de radioprotection patient, on ne s'appuie pas sur la notion de dose efficace pour évaluer le risque individuel. L'optimisation des examens repose sur le concept des niveaux de référence diagnostique (NRD) ; le NRD national calculé pour la mammographie sur des fantômes de 45 mm d'épaisseur a été fixé à 1,6 mGy ; une experte a indiqué qu'elle a étudié dans son centre l'exposition pour une vue (CC) sur 129 clichés d'AM et la DGM moyenne a été estimée à 2,22 mGy pour une épaisseur moyenne de 58 mm, pour un appareil de General Electric. Pour cette experte, les clichés de basse énergie délivrent la même dose qu'un cliché de mammographie numérique classique et celui de haute énergie une dose plus faible (moins d'1 mGy en moyenne, calculée chez dix patientes), contribuant ainsi à augmenter de 30 % la dose par vue pour un cliché en AM (la filtration en cuivre atténue l'exposition aux rayonnements ionisants). A titre de comparaison, pour un agrandissement en mammographie, l'experte a réalisé une étude dans son centre sur 78 clichés et a retrouvé une DGM moyenne de 4,55 mGy pour une épaisseur de 48 mm, ce qui est plus important que pour une vue en AM ; l'excédent de dose en AM par rapport à la mammographie serait donc à relativiser car si le domaine exposé est plus réduit lors de l'agrandissement, la dose délivrée est cependant plus importante. Une étude d'analyse du NRD en angiommammographie serait intéressante en cas d'inscription de la technique.

Par ailleurs, ont été évoqués par les experts la problématique du cumul d'examens (notamment en cas de mammographie suivie d'une tomosynthèse), l'influence des délais et l'éventuelle potentialisation des effets des rayons X du fait de l'injection de produit de contraste concomitant.

Une remarque équivalente a été émise sur les expositions aux rayonnements ionisants successives dans un faible temps avec un effet délétère plus important que s'il y a un délai plus long entre les deux examens ; une étude expérimentale sur cellules mammaires humaines montrant l'effet potentiellement délétère d'une exposition répétée à de faibles doses (87) a été signalée.

Il a été précisé par les experts que les études actuelles sur l'évaluation du risque lié aux rayonnements ionisants sont des extrapolations à partir de populations ayant eu une exposition suite aux accidents d'Hiroshima et Nagasaki et qu'il n'existe pas actuellement de modèles permettant d'apprécier les effets des faibles doses.

Cette problématique d'exposition aux rayonnements ionisants concernerait surtout les femmes jeunes avec mutations et c'est la raison qui a fait écarter l'indication de dépistage chez les femmes à haut risque de la saisine ; la problématique ne se pose pas pour les autres indications comme le bilan d'extension, notamment si une radiothérapie est envisagée ou après une CTNA ; en effet, dans ces situations le pronostic est sérieux et le bénéfice de la réalisation de l'examen d'imagerie est supérieur au risque encouru par l'exposition aux rayonnements ionisants. La problématique de la dose peut se poser cependant en bilan complémentaire suite à une imagerie conventionnelle.

Il a par ailleurs été souligné que le poids de l'exposition aux rayonnements ionisants n'est pas le même chez les patientes jeunes que chez celles qui ont au-delà de 50 ans, où le sein est peu sensible à l'exposition aux rayonnements ionisants ; l'âge moyen de diagnostic de cancer du sein étant de 63 ans, ce problème d'exposition est à relativiser et à pondérer selon l'âge de la patiente car l'exposition aux rayonnements ionisants est plus délétère chez les femmes jeunes et en période de croissance (adolescentes...).

Selon les experts, les doses délivrées évoluent avec le temps et il faut relativiser les données des plus « anciennes » études, notamment du fait de l'application de logiciels de diminution de dose³¹.

Certains experts considèrent par ailleurs qu'il est nécessaire d'informer les patientes sur le fait que cet examen délivre une dose un peu plus importante d'« irradiation » qu'une mammographie numérique classique (dose qui reste faible cependant), mais qu'il existe des pistes d'amélioration qui permettraient de diminuer l'exposition. Ces experts ont souligné que ce point représentait une vraie préoccupation, notamment pour les associations de patientes.

D'autres experts sont en désaccord et considèrent que les doses sont équivalentes à celles de la mammographie et qu'il y a un risque à rajouter de l'anxiété qui n'est pas légitime au vu des doses délivrées ; de plus, il a été rappelé que dans les indications de l'examen (BE, avant CTNA...), la faible dose d'« irradiation » délivrée ne changerait en rien le pronostic.

En conclusion,

Sur les dix études sélectionnées totalisant 1 756 patientes, d'âge moyen compris entre 50 et 55 ans, il existe une variabilité dans les valeurs de DGM retrouvées en angiommammographie, celle-ci pouvant être expliquée par :

- des modules d'imagerie provenant de fabricants différents ;
- une hétérogénéité des méthodes de détermination de la DGM ;
- une différence dans la présentation des données selon les études : valeur par vue, par sein ou sous formes d'intervalles de valeurs en fonction de l'épaisseur de sein compressé.

En effet, en prenant en compte les cinq études rapportant la DGM moyenne par vue, elle varie, dans les différents groupes de patientes, de 1,89 à 3 mGy pour une épaisseur moyenne de sein compressé de l'ordre de 5,5-6 cm.

Des valeurs proches sont retrouvées dans les deux autres études renseignant l'étendue des DGM par vue, soit de 0,7 à 3,6 mGy (pour des épaisseurs de sein compressé de 3 à 8 cm) dans l'étude de Dromain *et al.* et de 1,07 à 2,49 mGy dans l'étude de Clauser *et al.* où un protocole modifié pour l'AM (protocole *low dose*) était appliqué.

Il apparaît que dans toutes les études renseignant ce critère, la DGM augmente avec la valeur d'épaisseur de sein compressé. Il n'a cependant pas été possible de conclure concernant l'influence de la densité mammaire.

Deux études (Houben *et al.*, Iotti *et al.*) ont renseigné la DGM par sein, la valeur moyenne est de 7,15 mGy [3,88-23,24] dans l'étude de Iotti *et al.* et la valeur médiane est de 5,9 mGy [0-23,5] dans l'étude de Houben *et al.* Les valeurs extrêmes de l'ordre de 23 mGy observées dans ces études peuvent s'expliquer par le nombre de vues pouvant aller jusqu'à huit dans l'étude de Houben *et al.* Si la raison de la valeur extrême n'a pas été renseignée dans l'étude de Iotti *et al.*, une des hypothèses pouvant l'expliquer est que cette étude intègre des valeurs liées à la reprise de clichés.

Ainsi, d'après les données de la littérature, il apparaît que les doses délivrées au cours de l'examen d'angiommammographie sont légèrement supérieures à celles d'une mammographie numérique mais restent dans les limites acceptables, notamment de celles fixées par la décision de l'ANSM

³¹ Selon l'IRSN, les experts ont certainement voulu évoquer les progrès techniques relatifs au fonctionnement des exposeurs automatiques ainsi qu'à l'amélioration des logiciels de reconstruction de l'image qui permettent d'acquérir des images de qualité satisfaisante avec des doses plus faibles.

mentionnée chapitre 2.7.2., même si elles sont relatives au contrôle qualité et ne représentent pas à proprement parler des limites cliniques.

De même, selon les experts consultés lors du groupe de travail, les doses sont assez proches de celles employées en mammographie numérique. Ces experts considèrent qu'elles ne doivent pas limiter la prescription d'un examen d'angiommammographie dans des indications appropriées mais que des paramètres tels que l'âge de la patiente et/ou sa radiosensibilité (mutations BRCA, par exemple) sont à prendre en compte dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque de l'examen.

En outre, les experts ont rajouté que les doses délivrées évoluent avec le temps et que les nouveaux appareils tendent à diminuer l'exposition. Enfin, dans les indications principales de cet examen, c'est-à-dire le bilan d'extension ou l'évaluation en pré- ou post-chimiothérapie néoadjuvante, la dose délivrée n'est, selon les experts, pas de nature à changer le pronostic de la patiente.

Il convient cependant de noter que l'angiommammographie est effectuée en général après une mammographie, la problématique du cumul d'examens exposants aux rayonnements ionisants peut se poser par rapport à l'IRM mammaire qui est un examen non irradiant.

4.3.2. Nombre de réactions aux produits de contraste

4.3.2.1. Résultats dans les grandes cohortes

Plusieurs études ayant inclus de larges effectifs ont étudié les effets indésirables des agents de contraste (iode et gadolinium) dans diverses indications, une étude rétrospective de 2009 (88) sur plus de 400 000 injections aux PCI ou au gadolinium, une autre étude rétrospective de 2005 (89) sur l'iopromide sur environ 30 000 injections, une revue systématique de 2018 (90) sur plus de 700 000 injections au gadolinium et une étude rétrospective de 2019 (91) étudiant les réactions à quatre agents de contraste contenant du gadolinium sur 290 000 injections. Au vu de l'analyse de ces études sur de grands effectifs, les réactions aux produits de contraste iodés et contenant du gadolinium semblent faibles, avec des taux, selon les études, pour les PCI de 0,153 % et 0,7 %, et pour le gadolinium de 0,0404 %, 0,092 % et de 0,30 %. La majorité des réactions sont légères à modérées, soit environ 95 % des effets secondaires. Sur l'ensemble de ces études, un total de quatre décès a été attribué à l'injection d'agents de contraste, soit deux pour le gadolinium (dans une étude) et deux pour les PCI (dans deux études), ce qui représente un taux de létalité de 0,00027 % pour le gadolinium et de 0,0006 % pour les PCI.

Sont présentés en annexe 4, les résultats détaillés pour chacune de ces études.

4.3.2.2. Résultats de l'analyse de la littérature

Dix-huit études ont été retrouvées qui rapportaient le nombre de réactions à l'iode dans le contexte de l'utilisation de l'angiommammographie, celles de Kim *et al.* (64), Clauser *et al.* (19), Lee Felker *et al.* (66), Youn *et al.* (80), Fallenberg *et al.* (52), Jochelson *et al.* (62), Yasin *et al.* (79), Iotti *et al.* (59), Jochelson 2017 *et al.* (63), Chou *et al.* (45), Sumkin *et al.* (76), Sung *et al.* (77), Houben *et al.* (55), Ali Mucheru *et al.* (38), Tardivel *et al.* (78), Ahsberg *et al.* (37), Sorin *et al.* (75) et Diekmann *et al.* (49).

Sur ces dix-huit études, neuf étaient prospectives, sept rétrospectives et le design des deux n'était pas clairement précisé.

Les PCI utilisés dans ces études étaient tous de basse osmolalité, **les molécules employées (DCI)** des PCI étaient les suivantes, selon les études :

- ➔ **l'iohexol** dans neuf études, administré à des concentrations de 300 ou 350 mg d'iode par ml, à une dose de 1,5 ml/kg et un débit de 2 ou 3 ml/sec (Kim *et al.*, Lee Felker *et al.*, Youn *et al.*,

Jochelson *et al.*, Sung *et al.*, Jochelson 2017 *et al.*, Chou *et al.*, Ahsberg *et al.*, Ali Mucheru *et al.*) ;

- l'**iobitridol** dans trois études, administré à des concentrations de 300 ou 350 mg d'iode par ml, à une dose de 2 ml/kg et un débit de 3 ml/sec (précisé dans une étude) (Clauser *et al.*, Fallenberg *et al.*, Tardivel *et al.*) ;
- l'**iopamidol** dans une étude, administré à une concentration de 350 mg d'iode par ml, à une dose de 1,5 ml/kg et un débit de 3 ml/sec. (Sorin *et al.*) ;
- l'**iodixanol** dans une étude, administré à une concentration de 320 mg d'iode par ml et une dose de 1,5 cm³/kg (Yasin *et al.*) ;
- l'**ioversol** dans une étude, administré à une concentration de 350 mg/ml et une dose de 1,5 ml/kg (Iotti *et al.*) ;
- l'**iopromide**, dans deux études, administré à une concentration de 370 mg d'iode par ml (précisé dans une étude), une dose de 1 à 1,5 ml/kg et un débit de 3 ou 4 ml/sec (Houben *et al.*, Diekmann *et al.*) ;
- **une molécule iodée non précisée** dans une étude, administrée à une concentration de 370 mg/ml, pour une quantité de 1,5 ml/kg et un débit de 3-3,5 ml/sec (Sumkin *et al.*).

Dans les onze études qui ont comparé l'AM et l'IRM sur les événements secondaires liés aux produits de contraste, les molécules (DCI) de gadolinium utilisées pour l'IRM étaient les suivantes :

- le **gadobutrol** 1.0 (concentration de 1 mmol/sec.) dans quatre études (Kim *et al.*, Youn *et al.*, Jochelson *et al.*, Fallenberg *et al.*) ;
- le **gadopentétate de diméglumine** dans une étude (Lee Felker *et al.*) ;
- l'**acide gadotérique** dans une étude (Fallenberg *et al.*) ;
- la spécialité n'était pas précisée dans cinq études (Clauser *et al.*, Sumkin *et al.*, Youn *et al.*, Iotti *et al.*, Jochelson 2017 *et al.*).

Sur un total de 1 164 patientes analysées dans les onze études comparant AM et IRM, le nombre d'effets indésirables rapporté était de douze suite à l'injection d'iode et de quatre pour l'injection de gadolinium, soit des pourcentages de 1 % vs 0,3 % respectivement.

Si on considère l'ensemble des événements recueillis pour les PCI dans les dix-huit études analysées, représentant un total de 4 191 patientes, 39 réactions secondaires ont été rapportées, soit un taux d'environ 1 % :

- trente-deux réactions considérées comme bénignes, soit des nausées / vomissements dont deux traitées par corticoïdes et/ou antihistaminiques, des vertiges, des sensations de chaleur, des réactions cutanées de type urticaire ou exanthème dont une traitée par antihistaminique et une irritation de la gorge ;
- six réactions dites modérées, soit des dyspnées et/ou des réactions cutanées de type rash prurigineux ou d'urticaire extensif, traitées par corticoïdes et/ou antihistaminiques ;
- une réaction allergique sévère ayant nécessité un transfert en unité de soins intensifs, néanmoins de courte durée.

Pour les quatre réactions au gadolinium, l'ensemble des réactions étaient bénignes et réversibles sans traitement : nausées (n=2), urticaire (n=1) et céphalées (n=1).

Un tableau précisant les caractéristiques des études, le type de produit de contraste et le nombre d'effets indésirables est disponible en annexe 8 (tableau 10).

4.3.2.3. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Il a été rapporté par les experts la nécessité d'effectuer les injections dans des conditions optimales, dans un environnement sécurisé et avec des personnels habilités.

Dans la pratique, en cas de réactions suite à l'injection de produits de contraste, il peut y avoir un service d'urgence à proximité ; aussi, le personnel est formé à gérer ce genre de réactions avec un chariot d'urgence à disposition.

Il a par ailleurs été précisé par les experts que les cabinets de radiologie de ville ont leur propre procédure en cas d'effets secondaires aux PCI et que les médecins généralistes sont également formés pour ce genre de réactions.

Il a été évoqué qu'il serait intéressant de préciser dans le rapport les contre-indications officielles du gadolinium et de l'iode ainsi que les précautions à prendre avant les injections (questionnaire médical, dosage de la créatinine...).

Enfin, il faudrait aborder, selon une experte, la question des effets non immédiats concernant le gadolinium et le risque, notamment en cas de répétition des examens d'IRM, de dépôts intracérébraux de gadolinium ainsi que de l'altération de la fonction rénale ; cette problématique serait en effet soulevée régulièrement par les patientes et les associations de patientes.

En conclusion,

un total de dix-huit études totalisant 4 191 patientes ont rapporté les effets indésirables consécutifs à l'injection de PCI dans le cadre de la réalisation d'un examen d'angiomammographie. Le taux de réactions indésirables était d'environ 1 % (n=39) ; hormis une réaction allergique sévère, ces événements étaient bénins à modérés et de nature réversible, avec ou sans traitement. Ce taux est à mettre en parallèle avec ceux retrouvés dans les grandes cohortes étudiées dans un cadre un peu plus général d'injections de PCI pour plusieurs indications, notamment une étude qui a retrouvé un pourcentage de 0,15 % d'effets indésirables sur 280 000 injections, avec 96 % de réactions constatées qui sont de nature légère à modérée.

A titre de comparaison avec l'IRM avec injection de produit de contraste, onze des quinze études, totalisant 1 164 patients, ont rapporté un taux d'effets indésirables de 0,3 % pour le gadolinium (n=4). La majorité de ces réactions étaient bénignes ou modérées et réversibles, avec ou sans traitement.

Les experts ont rappelé que les injections doivent se faire dans des conditions sécurisées avec des personnels habilités et des précautions à prendre selon le profil des patientes.

4.3.3. Conclusion sur les aspects sécuritaires

Au total, sur la base de l'analyse de la littérature et de l'avis des experts, il apparaît que :

- ➔ la DGM délivrée est relativement proche de celle d'une mammographie numérique (et notamment inférieure à la dose délivrée lors d'agrandissements en mammographie) et ne doit pas limiter l'utilisation de l'angiomammographie dans les indications appropriées dans la bonne population cible ; l'âge de la patiente et/ou sa radiosensibilité (mutation BRCA notamment) doivent être pris en compte lors de la prescription de l'examen ;
- ➔ les réactions secondaires immédiates aux PCI sont minimales et facilement gérables.

4.4. Impact de l'angiomammographie sur la stratégie thérapeutique

4.4.1. Résultats de l'analyse de la littérature

La recherche documentaire a retrouvé huit articles ayant apprécié l'impact de l'utilisation de l'angiomammographie sur la stratégie thérapeutique, **essentiellement dans le cadre du bilan d'extension**, soit une étude prospective (Kim *et al.* (64)), cinq études rétrospectives (Lee Felker *et al.* (66), Ali Mucheru *et al.* (38), Tardivel *et al.* (78), Houben *et al.* (55), Bicchierai *et al.* (43)) et deux au design non clairement précisé (Jochelson *et al.* (62) et Ahsberg *et al.* (37)).

La fiabilité des décisions prises sur la base du résultat de l'IRM ou de l'AM a été appréciée par la réalisation soit d'une analyse histologique (biopsie ou pièce opératoire), soit par le suivi à long terme des patientes.

Etudes comparatives (AM vs IRM mammaire)

Trois de ces études (Kim *et al.*, Jochelson *et al.*, Lee Felker *et al.*) ont été analysées dans le chapitre portant sur la performance diagnostique de l'AM dans le bilan d'extension en comparaison à l'IRM mammaire ; elles mentionnaient en complément de ces données (en critères secondaires) le nombre de biopsies additionnelles inutiles, les chirurgies additionnelles résultant d'un résultat faussement positif (chirurgies plus extensives, mastectomies, chirurgies controlatérales) et le nombre de changements chirurgicaux justifiés (mastectomie, chirurgie conservatrice), décidés sur la base des résultats de l'examen d'imagerie AM ou IRM mammaire.

Les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 20 ci-après, la description détaillée de chaque étude est disponible en annexe 11.

Tableau 20 : Impact de l'angiomammographie dans les trois études comparatives avec l'IRM mammaire (AM vs IRM mammaire)

Etudes	n	FP	Biopsies additionnelles inutiles	Chirurgies additionnelles résultant d'un FP	Changements chirurgicaux justifiés
Kim <i>et al.</i> (2018) (64)	84	18 vs 26	9 vs 11	3 vs 4	9 vs 5
Jochelson <i>et al.</i> (2013) (62)	52	2 p. vs 13 p.	2 vs 8	0 vs 8	8 vs 11
Lee Felker <i>et al.</i> (2017) (66)	52	5 vs 45	4 vs 22	0 vs 10	/

Etudes non comparatives

Cinq de ces huit études étaient monobras (Ahsberg *et al.*, Ali Mucheru *et al.*, Bicchierai *et al.*, Houben *et al.*, Tardivel *et al.*) et ont évalué l'impact de l'adjonction de l'AM après imagerie conventionnelle (mammographie, échographie mammaire) dans la prise de décision thérapeutique, notamment dans le bilan d'extension ; les critères étudiés étaient le taux de biopsies justifiées et les taux par patiente³² de biopsies non justifiées, de changements chirurgicaux justifiés ou injustifiés ; les changements consistaient majoritairement dans la conversion en une chirurgie plus extensive (chirurgie conservatrice plus « extensive », mastectomie), voire la réalisation d'une chirurgie bilatérale (à la place d'unilatérale) ; plus rarement, il s'agissait de conversion en chirurgie plus conservatrice (conversion

³² Le taux par patiente est calculé en divisant le nombre de patientes ayant eu une intervention (biopsie non justifiée par exemple) sur le nombre total de patientes incluses dans l'étude.

mastectomie en tumorectomie, par exemple) ou dans l'utilisation d'une CTNA à la place de la chirurgie en première intention.

Les taux étaient variables selon les études ; les principaux résultats sont présentés dans le Tableau 21 ci-après, la description détaillée de chaque étude est disponible en annexe 11.

Tableau 21 : Impact de l'adjonction de l'AM selon les cinq études analysées

Etudes	n	% biopsies additionnelles justifiées	Taux par patiente de biopsies non justifiées	Taux par patiente changements justifiés	Taux par patiente changements non justifiés
Cinq études	1508	47-76 % (Ahsberg, Ali Mucheru, Bicchierai, Houben 2017, Tardivel)	3-8 % (Ali Mucheru, Bicchierai, Houben 2017, Tardivel) 21 % (Ahsberg)	10,8-21,27 % (Ahsberg, Ali Mucheru, Bicchierai, Tardivel)	1,8 % (Bicchierai)

4.4.2. Avis des experts (groupe de travail du 5 janvier 2021 et audition du 8 janvier 2021)

Les experts considèrent qu'il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats issus des études analysées, l'évaluation de l'« utilité clinique » de l'angiomammographie n'étant, selon eux, pas pertinente à ce stade, notamment pour les raisons suivantes :

- ➔ l'impact thérapeutique (sur les marges...) et pronostique (sur la survie...) de l'IRM mammaire qui est le comparateur n'est pas encore déterminé et reste controversé aujourd'hui malgré un nombre important de publications, souvent contradictoires (cf. *infra*) ;
- ➔ l'impact sur la prise en charge, notamment chirurgicale, peut être variable selon les centres ;
- ➔ les études incluses, qui comparent l'AM à l'IRM mammaire, n'ont pas été conçues spécifiquement pour évaluer l'impact sur la prise en charge ;
- ➔ la pratique a évolué et on ne fait plus aujourd'hui de chirurgies additionnelles à partir de lésions uniquement détectées en imagerie ; il est donc difficile de tirer des conclusions à partir d'études où des mastectomies à tort ont été effectuées sur des lésions vues à l'imagerie et qui n'avaient pas été prélevées et confirmées à l'histologie ;
- ➔ il n'y a pas encore suffisamment de recul, l'utilisation de la technique d'AM étant relativement récente ; il est trop prématuré pour déterminer l'impact de l'utilisation de cette technique sur la prise en charge et le pronostic ;
- ➔ les données sont peu nombreuses et les études présentées sont de design rétrospectif avec des faibles effectifs ;
- ➔ il n'y a pas de critères robustes pour évaluer l'impact thérapeutique et pronostique dans les études sélectionnées ;
- ➔ pour les experts du GT, les éléments analysés dans ce chapitre concernent essentiellement le bilan d'extension et les conséquences des résultats de l'AM sur le nombre de biopsies, le type de chirurgie (...) ; ces éléments sont la suite logique des résultats de performance diagnostique (notamment sur la spécificité) ; ce chapitre étudie davantage la concordance entre les découvertes de l'imagerie et les analyses histologiques que l'analyse réelle de l'utilité clinique, qui s'appuie sur l'évaluation du taux de survie et nécessite en conséquence plus de recul et des études spécifiques.

Une experte a également abordé la problématique de l'incertitude du pronostic lié à la découverte de petites lésions additionnelles suite aux résultats de l'imagerie complémentaire ; en effet, il est difficile de déterminer si l'amélioration du pronostic est liée à l'exérèse des petites lésions additionnelles détectées ou à l'exérèse de la tumeur principale ; en effet, il est possible que les petites multifocalités découvertes n'auraient pas évoluées si elles avaient été laissées en place.

Une autre experte a précisé néanmoins que ces données peuvent apporter certains éléments, notamment l'aptitude à améliorer le devenir clinique des patientes (valeur ajoutée).

Concernant l'impact clinique et pronostique de l'IRM mammaire

Si les performances diagnostiques de l'IRM mammaire sont aujourd'hui validées, il semble que son impact pronostique et thérapeutique soit encore controversé.

Il apparaît, malgré de bonnes performances diagnostiques de l'IRM mammaire dans la détection des lésions malignes, qu'il est incertain que son utilisation contribue à une diminution du taux de réinterventions après un traitement du cancer du sein ou a un impact à long terme sur le taux de récurrence et de survie des patientes. Si l'IRM mammaire permet de modifier la stratégie de prise en charge, les changements ne semblent pas toujours justifiés, avec un risque de chirurgie invasive réalisées à tort (tumorectomie plus extensive, mastectomie) ; de plus, les faux positifs peuvent mener à la réalisation de biopsies multiples à tort induisant une anxiété de la patiente et un retard dans la prise en charge.

Lors de la consultation des experts, il a été précisé que l'impact clinique de l'IRM mammaire était controversé ; en effet, malgré une étude récente sur les carcinomes *in situ* montrant une diminution des taux de reprise, les études sont globalement discordantes. Aussi, un expert a précisé qu'il fallait être prudent dans l'interprétation des études ; en effet, dans les études récentes et en pratique actuelle, aucune décision thérapeutique n'est prise à partir d'images vues uniquement en IRM mammaire, contrairement à ce qui pouvait se faire auparavant ; actuellement, toute décision thérapeutique est prise suite à la mise en évidence d'une preuve histologique. Aussi, l'évaluation de l'impact clinique varie selon les centres (spécialisés ou non), la présence de personnels pouvant effectuer des prélèvements, le niveau d'expérience (...).

Une autre experte a mentionné une étude européenne en cours (MIPA) de Sardanelli *et al.*³³ portant sur l'impact de l'IRM mammaire sur la prise en charge de patientes ayant un cancer du sein ; l'étude semble bien conduite, avec un design prospectif comparant deux groupes de patientes (un avec IRM mammaire et un autre sans IRM mammaire), avec la précision des raisons des indications de l'IRM mammaire afin de bien interpréter les résultats.

En novembre 2018, il y avait 27 centres participants, 7 000 patientes incluses.

Des résultats intermédiaires communiqués au congrès ECR en mars 2017 (Sardanelli *et al.*) chez 2 425 patientes (n=1 224 dans le groupe avec IRM, n=1 201 dans le groupe sans IRM) montraient dans le groupe avec IRM (par rapport au groupe sans IRM) :

- ➔ un taux plus important de chirurgies extensives (extension d'une chirurgie conservatrice) de l'ordre de 14 % ;
- ➔ compensé par un taux de chirurgies moins extensives (diminution d'une chirurgie conservatrice) de 13 % ;
- ➔ et un nombre de mastectomies totales supplémentaires de 1 %.

³³ Solving the preoperative breast MRI conundrum : design and protocol of the MIPA study. Sardanelli *et al.* Eur Radiol 2020 Oct ; 30(10) : 5427-5436.

Ces tendances semblaient se confirmer ensuite (communications orales aux deux congrès ECR suivants).

L'analyse est en cours sur les résultats finaux dont on attend la publication.

En conclusion,

en tenant compte des données de la littérature et de la position des experts, il n'apparaît pas pertinent d'évaluer à ce stade l'impact clinique de l'adjonction de l'AM dans la stratégie de prise en charge en raison de la difficulté à compiler les données des différentes études, notamment du fait de la variabilité des pratiques selon les centres et de leur évolution au fil du temps. En effet, la pratique actuelle privilégie un prélèvement systématique de toute lésion découverte à l'imagerie et susceptible de modifier la prise en charge, contrairement à ce qui est rapporté dans certaines études.

Par ailleurs, il est difficile de comparer l'impact clinique des deux examens d'imagerie, d'une part en raison de l'absence de recul sur la technique d'AM, et d'autre part, sur l'absence de données consensuelles concernant l'impact de l'IRM mammaire.

Enfin, aucun critère oncologique robuste permettant d'apprécier cet impact en matière de survie (survie globale, survie sans récurrences) n'a été retrouvé dans la littérature. Les données disponibles renseignent davantage la concordance entre les découvertes de l'imagerie et les analyses histologiques que l'impact clinique de l'adjonction de l'AM à la stratégie diagnostique.

5. Aspects / impacts organisationnels

Au-delà du strict bénéfice diagnostique ou thérapeutique, un des objectifs de ce travail était d'identifier les impacts organisationnels de l'angiomammographie et leurs conséquences sur l'organisation des soins du point de vue des différents acteurs. Les éléments présentés dans ce chapitre se basent sur les critères définis dans le guide méthodologique des impacts organisationnels, publié par la HAS en 2020 (92).

Dans la première partie de ce chapitre sont décrits le protocole d'examen et les précautions à prendre pour la réalisation de l'acte, et dans la deuxième partie sont identifiés les impacts organisationnels potentiels avec, le cas échéant, les données permettant de les évaluer.

5.1. Protocole d'examen

Le **protocole** pour la technique double énergie est décrit dans plusieurs publications et une synthèse est présentée ci-dessous (21, 50) :

- **installation de la patiente** ;
- **injection manuelle ou automatique du produit de contraste** (quantité comprise entre 1 et 1,5 mL/kg) à un débit de 3 ml/sec et à une concentration en iode de 300 à 400 mg/ml par injecteur automatique par voie intraveineuse, sein décomprimé ;
- deux minutes après injection, **réalisation des paires de clichés** (haute et basse énergie), oblique et de face, sur le sein pathologique puis non pathologique (avec compression et décompression entre chaque couple d'images) ; une autre possibilité est de réaliser sur les deux seins les clichés cranio-caudaux puis les clichés médio-latéraux obliques³⁴, ou l'inverse (40, 50) ;
- **traitement des images sur une console dédiée** ;
- en cas d'anomalie(s) repérée(s) sur les incidences oblique ou de face, **réalisation d'autres incidences** (profils...) ou des clichés en compression focalisée.

NB : il est à noter qu'une vérification rapide de la qualité des clichés (positionnement, flou du au mouvement, ...) peut être effectuée pendant la période du pic de concentration de l'iode (d'environ 8 minutes) afin de vérifier si d'autres clichés supplémentaires sont nécessaires, car ils doivent être réalisés dans cette fenêtre temporelle (65).

Précautions à prendre

Avant la réalisation de l'examen, Bhimani *et al.* (42) précisent que dans leur centre, avant toute réalisation de l'examen, en se basant sur les recommandations relatives à l'injection de PCI, il est nécessaire d'avoir une valeur de la créatinine de moins de 4 semaines pour les patientes à haut risque de réactions (plus de 60 ans, diabète, HTA, transplantation rénale). Ils indiquent également qu'il est recommandé de demander les antécédents d'allergie à l'iode. En cas d'antécédents de réaction mineure, une prémédication antihistaminique et aux corticostéroïdes est effectuée et les patientes ne doivent pas boire et manger 4 heures avant l'examen.

Le risque pour les PCI, outre les réactions allergiques et physiologiques, est la survenue d'une néphropathie induite par les produits de contraste iodés, caractérisée selon les définitions des

³⁴ Le fait de réaliser premièrement les deux vues CC permettrait d'évaluer la prise de contraste précoce et limite le risque de rater les lésions à lavage rapide de contraste. Cette technique permettrait également de mieux évaluer le contour des lésions et la prise de contraste interne. Cependant, selon les parties prenantes interrogées lors de la phase de cadrage, l'ordre des différentes incidences n'aurait pas d'impact sur la performance diagnostique ; par contre, le fait de commencer sur le sein sur lequel se porte la suspicion permet de confirmer rapidement par un premier cliché que l'injection est de bonne qualité.

recommandations par une élévation de plus de 25 % de la créatininémie de base ou en une élévation absolue de 44 $\mu\text{mol/L}$, quel que soit le taux de base, dans des délais de 48 à 72 h après injection. Les facteurs de risque sont donc à identifier, le rapport bénéfice/risque à évaluer et des précautions sont à prendre en fonction de la valeur de la créatininémie (prémédication, arrêt des drogues néphrotoxiques, hydratation préalable, contrôle post-injection) si l'examen avec injection est effectué (46).

Avis des experts

Sur les précautions à prendre liées à l'injection de produits de contraste iodés, il a été précisé par une experte que dans son centre, la stratégie est calquée sur le protocole du scanner injecté qui comprend 1/ à partir de 60 ans, une mesure de la clairance de la créatinine afin de déterminer la capacité d'élimination du produit de contraste, et 2/ l'administration d'une prémédication en cas de risque allergique.

5.2. Impacts organisationnels

5.2.1. Contexte

Dans les indications retenues pour notre évaluation, c'est actuellement l'IRM mammaire qui est l'examen de référence (cf. chapitre 2.5.3.) ; en cas d'inscription de la technique d'angiomammographie à la CCAM et d'une diffusion plus large de cette technique, l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des patientes sont susceptibles d'être modifiées.

5.2.2. Identification des impacts organisationnels

Dans cette partie, conformément au guide méthodologique de la HAS (92), les impacts organisationnels potentiels de l'utilisation de l'angiomammographie sont décrits en se basant sur une classification composée de trois principaux macro-critères intégrant chacun plusieurs critères, définis dans le guide méthodologique de la HAS. Des données (articles scientifiques, rapports, avis des experts...) sont mentionnées pour documenter chacun de ces critères, si elles sont disponibles. Les critères renseignés dans le guide qui ne sont pas pertinents dans le cadre de l'évaluation des impacts organisationnels de l'angiomammographie n'ont pas été décrits dans ce chapitre.

5.2.2.1. Impacts de l'angiomammographie sur le processus de soins (macro-critère 1)

Selon le guide méthodologique, ce *macro-critère prend en compte la suite d'activités réalisées dans le parcours de soins et de vie du patient.*

5.2.2.1.1. Modification des délais d'entrée dans le processus

Dans la saisine du CNP de radiologie française et d'imagerie médicale, il était indiqué que l'utilisation de l'examen d'angiomammographie, en substitution à l'IRM mammaire, pourrait permettre de diminuer les délais de prise en charge diagnostique, notamment dans les situations d'impasse diagnostique suite à des examens d'imagerie conventionnels non contributifs ou chez les patientes ayant un cancer du sein dans le cadre du bilan d'extension locorégional (...). Ainsi, le délai de réalisation de l'examen pourrait être raccourci par rapport à l'IRM mammaire, notamment dans des structures où il n'y a pas d'IRM mammaire (déserts médicaux), avec comme conséquence potentielle une diminution du délai de prise en charge thérapeutique.

Il n'a pas été identifié d'études **dans le contexte français** décrivant les délais de réalisation de l'angiomammographie dans ces indications.

L'étude de Hobbs *et al.* (54) rapporte des données sur la tolérance/préférence des patientes entre l'AM et l'IRM mammaire ainsi que les délais de réalisation de chacun de ces deux examens, au sein d'un

centre hospitalier en Australie, dans le cadre d'un essai clinique comparant AM et IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional, chez 49 patientes d'âge moyen de 55 ans (36-74). Le délai mesuré correspondait à la durée entre le moment du diagnostic initial de cancer du sein jusqu'à celui de réalisation de l'examen ; l'ordre dans lequel les examens étaient réalisés dépendait de leur disponibilité : chez 37 patientes, l'AM a été effectuée en premier et chez douze patientes l'IRM mammaire a été effectuée en premier. Concernant les délais de réalisation, pour l'AM cette durée moyenne était de 7,49 jours (3,54) et pour l'IRM de 11,49 jours (4,81) ; selon les auteurs, il n'y avait pas une différence importante entre les délais d'attente pour les deux examens. Ces données sont présentées à titre descriptif et sont donc à prendre avec précaution car elles dépendent de l'organisation du centre et des circonstances de découverte du cancer du sein.

Concernant les délais d'attente pour l'IRM, il existe des publications mentionnant ces délais. De plus, ce point a été évoqué lors de la consultation des experts ; une synthèse est présentée ci-après.

Plusieurs publications, notamment institutionnelles, ont abordé la problématique de l'accessibilité à l'IRM.

Le rapport de la Cour des comptes de 2016 (47) sur l'imagerie médicale en soins de ville et en établissements de santé met en avant des disparités importantes dans la répartition des équipements, notamment concernant le nombre d'IRM par million d'habitants, avec une densité d'équipements en IRM variant d'environ 2,6 à 27,6 selon les départements en 2015, sans que cette disparité ne semble correspondre à aucune situation objectivée en termes de besoins de santé. Concernant les délais moyens d'attente, le rapport de la Cour des comptes cite une enquête réalisée par le cabinet de conseil Cemka, sur la période 2004-2015, en se basant sur une simulation de prise de rendez-vous auprès des centres disposant d'un équipement d'IRM opérationnel ; cette étude montre que le délai moyen d'obtention d'un rendez-vous d'IRM s'est réduit de près de 6 jours (-16 %) passant de 36 jours à **30,3 jours**, mais avait augmenté de plus de 8,6 jours entre 2012- et 2014. Il est également précisé que ce délai moyen variait fortement d'une région à l'autre : 19,7 jours en Île-de-France contre 61,2 jours en Alsace en 2015.

Cette enquête du cabinet de conseil Cemka a été actualisée en **2018** à la demande du **SNITEM** (74), sur la thématique des insuffisances en matière d'équipements d'imagerie médicale et **a évalué le parc d'IRM en 2018 à 960 appareils** (hors équipements de recherche, vétérinaires et militaires) en France métropolitaine. De plus, cette enquête a estimé le délai moyen d'attente à **32,3 jours**.

NB : il est à noter que ces enquêtes concernaient une indication d'IRM lombaire à réaliser en urgence dans le cadre de la recherche d'une extension d'un cancer.

Le plan cancer 2014-2019 (56) a défini **comme objectif de réduire le délai moyen d'accès à l'IRM à 20 jours**, notamment afin de garantir des délais optimaux dans les situations les plus critiques susceptibles d'entraîner une perte de chance. Cependant, dans le 6^e rapport de 2020 (57) sur les résultats du plan cancer 2014-2019, il est mentionné qu'une enquête a été réalisée par l'Institut National du cancer en lien avec la Société française de radiologie et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS). Il est précisé que le délai moyen d'accès à l'IRM estimé à **30 jours** reste supérieur aux objectifs espérés dans le plan cancer 2014-2019. Les raisons invoquées expliquant des délais observés dans ce rapport sont les effets de la démographie médicale, la répartition géographique des équipes et des équipements et les conditions d'utilisation des équipements (plages horaires, types d'examen réalisés). Il est à noter que l'étude n'a pas été publiée à ce jour.

Ces données, bien qu'elles ne renseignent pas spécifiquement l'indication d'IRM mammaire dans un contexte oncologique, mettent en avant la problématique de l'accessibilité à l'IRM en général.

Concernant les délais d'accès pour l'IRM mammaire spécifiquement

Le rapport de la Cour des comptes de 2016 a repris les données de l'enquête de l'INCa publiée en 2015 (58) sur les délais de rendez-vous pour une IRM en 2013. Cette enquête dressait l'état des lieux des délais d'accès à l'IRM dans trois localisations de cancer (sein, prostate, utérus) et leur évolution depuis 2010 (année de la première enquête effectuée par l'INCa sur cette thématique). Sur les 575 centres d'imagerie sollicités ayant un équipement d'IRM, concernant l'indication **d'IRM mammaire pour bilan d'extension du cancer du sein, le délai moyen pour obtenir un rendez-vous était de 23 jours** (soit une amélioration de 4 jours par rapport à l'enquête de 2010), avec des disparités selon les régions non corrélées à l'incidence estimée dans la région ni à la densité régionale des appareils d'IRM. Cependant, selon les auteurs de l'enquête, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car ces données représentent une photographie à un moment donné et le taux de non-réponse des centres était relativement élevé.

Avis des experts

Il a été précisé par les experts que les délais moyens d'attente de réalisation de l'IRM sont variables et dépendent des situations locales.

Les délais moyens varient ainsi de 21 jours à 1,5 mois, selon les centres, pour des indications en oncologie. Il a été mentionné que pour l'examen d'IRM mammaire réalisée chez les femmes à risque très élevé de cancer du sein (mutations) pour le dépistage, ce délai pouvait être de 3 mois (en raison de l'absence de caractère d'urgence dans cette situation). Les experts ont évoqué également les données non encore publiées et présentées aux Journées francophones de radiologie (JFR) sur une enquête prospective réalisée en mars 2019 ; les délais moyens (hors dépistage) en France sont de 18 à 23 jours. Selon les experts,

- ➔ certains centres ont des appareils qui ont des jours ou vacations dédiés par organe (sein, pelvis...);
- ➔ pour les indications urgentes, quand il y a une nécessité de raccourcir les délais, notamment l'indication de bilan d'extension (BE), il est possible de rajouter des patientes sur le planning, quand cela est possible ; un expert a précisé que dans son centre il y avait des plages oncologiques pour la sénologie/gynécologie pour pouvoir donner des rendez-vous dans la semaine mais qu'elles ne suffisaient pas toujours. Une autre experte a mentionné qu'il y avait dans son centre un créneau d'urgence laissé libre pour les urgences sénologiques ou gynécologiques et libéré 48 h avant la date du rendez-vous s'il n'était pas utilisé. En résumé, il apparaît que la problématique réside dans la gestion des urgences (BE, avant la chimiothérapie néoadjuvante, impasses diagnostiques) qui doivent être prises en charge rapidement, en vue d'une décision thérapeutique afin de respecter le délai maximum de 1 mois admis entre le diagnostic de cancer et la prise en charge thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie néoadjuvante) ;
- ➔ la problématique du renoncement à la réalisation de l'IRM mammaire du fait des délais longs a été évoquée, avec pour conséquence un certain nombre de patientes n'ayant pas d'IRM mammaire malgré des indications validées par les recommandations ;
- ➔ il a été rajouté que dans les cas où l'IRM mammaire est effectuée en externe et qu'à l'issue de cette IRM une biopsie sous IRM est nécessaire dans le cadre du BE, il y avait un risque d'avoir des délais de prise en charge en dehors des recommandations, du fait du rajout de délais supplémentaires à chaque étape.

En conclusion, la majorité des experts confirment la problématique d'accès à l'IRM mammaire et la nécessité de raccourcir les délais, notamment dans les indications urgentes.

Les experts ont confirmé lors de la réunion qu'un des avantages de l'angiomammographie serait une réduction du délai de prise en charge et que l'examen permettrait notamment de respecter les délais maximum (critères INCa) entre la date de la mammographie initiale et la date du début de la prise en charge thérapeutique (délai de 6 semaines en principe selon les recommandations), par rapport à l'IRM mammaire.

Il a aussi été noté que les délais longs observés avec l'IRM mammaire peuvent exposer à un risque de progression du cancer, notamment dans ceux à évolution rapide, notamment les cancers triples négatifs et ceux à index de prolifération Ki67 élevé où il a été montré une influence des délais de prise en charge sur le taux de survie. Ces délais sont de plus à l'origine d'une grande anxiété (insomnie, prise de médicaments antidépresseurs) chez la patiente.

Au total, aucune donnée n'a été identifiée dans le contexte français concernant les délais d'accès à un examen d'angiomammographie. Pour l'IRM mammaire, les données issues d'enquêtes ou d'éléments présentés lors de la consultation des experts du groupe de travail montrent que ces délais sont variables, de 21 jours à 1 mois et demi, avec de fortes disparités régionales. Ces délais sont dans l'ensemble supérieurs au délai recommandé par l'INCa dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

5.2.2.1.2. Modification de la durée du processus

Dans la saisine du CNP, il était précisé que la durée de l'examen d'angiomammographie était plus courte que celle de l'IRM mammaire, avec comme conséquences une réduction du caractère stressant de l'examen pour la patiente ainsi qu'une augmentation potentielle de créneaux disponibles pour la réalisation de l'examen chez d'autres patientes.

Plusieurs études ont été identifiées, l'étude de Phillips *et al.* de 2018 (72) spécifiquement dédiée au sujet et plusieurs autres études observationnelles, médico-économiques ou revues générales, celles de Covington *et al.* (48), Bhimani *et al.* (42), Phillips *et al.* de 2017 (73) et Patel *et al.* 2017 (70) qui ont renseigné la durée de réalisation de l'examen d'angiomammographie, notamment en comparaison à l'IRM mammaire.

L'étude de Phillips (2018) a comparé étape par étape (cf. Tableau 22) les délais de réalisation de différents examens d'imagerie (dans le cancer du sein) dont l'IRM mammaire (n=25) et l'angiomammographie (n=38), et deux autres examens d'imagerie (mammographie numérique (MN) et tomodensitométrie (TDM)).

Pour l'angiomammographie, les clichés comprenaient les quatre vues de mammographie (CC et MLO, bilatéral) incluant les images de haute et de basse énergie ainsi que d'autres vues si nécessaire ; l'IRM mammaire incluait plusieurs vues (images de repérage, pondérées en T1, T2, de diffusion...).

Résultats : les deux premières étapes de réalisation sont équivalentes en matière de durée entre l'AM et l'IRM, les deux examens nécessitant tous les deux une injection de PC ainsi que les mesures de précaution nécessaires pour cette injection, soit des valeurs de 17 minutes (+/-12) et de 18 minutes (+/-9) pour l'AM, et de 14 minutes (+/- 11) et de 14 minutes (+/- 13) pour l'IRM mammaire ; c'est sur la durée de l'examen en lui-même que l'IRM mammaire a une durée plus longue, soit 14 minutes (+/- 5) pour l'AM et 30 minutes (+/- 5) pour l'IRM mammaire (p<0,001). La durée en post-examen est aussi équivalente entre les deux examens. **Dans cette étude, la durée totale est donc supérieure significativement pour l'IRM mammaire (68 minutes +/- 17) comparé à l'AM (56 minutes +/- 13) (p=0,007).**

Les résultats sont présentés dans le Tableau 22 ci-après. Le seuil de significativité était de 0,0083 (*bonferroni corrected significance level*) pour les quatre examens. Il est à noter que la TDM était effectuée au niveau thoracique, abdominal ou pelvien.

Tableau 22 : Résultats de l'étude de Phillips *et al.* (2018)

	AM	IRM	MN	TDM
Durée de mise en place de l'installation³⁵	17 min. +/- 12	14 min +/- 11 (p=0,24)	0 (p<0,001)	4 min +/- 3 (p<0,001)
Durée d'installation de la patiente³⁶	18 min. +/- 9	14 min +/- 13 (p=0,19)	7 min +/- 4 (p<0,001)	10 min +/- 6 (p<0,001)
Durée de l'examen³⁷	14 min +/- 5	30 min +/- 6 (p<0,001)	12 min +/- 4 (p=0,4)	6 min +/- 4 (NR)
Durée « après » l'examen³⁸	7 min +/- 5	10 min +/- 5 (p=0,01)	4 min +/- 4 (p=0,02)	6 min +/- 4 (p=0,62)
Durée totale de l'examen	56 min +/- 13	68 min +/- 17 (p=0,007)	23 min +/- 8 (p<0,001)	26 min +/- 10 (NR)

NR : significativité non renseignée

Concernant les comparaisons avec les autres examens, il apparaît que la durée totale de l'examen d'AM et de réalisation de l'examen d'AM est plus longue par rapport à celle de la MN qui ne nécessite pas d'injection de produit de contraste et de la TDM dont la durée de mise en place de l'installation est moins longue. Cette différence pourrait s'expliquer, dans ce centre, par un niveau d'expérimentation plus élevé des personnels réalisant les injections en TDM par rapport à l'AM et par une optimisation des moyens grâce à une organisation en tandem pour la TDM (salles différentes pour la mise en place de la voie veineuse et les examens d'imagerie, travail en duo des techniciens...).

Selon les auteurs, si cette organisation était appliquée pour l'AM pour la partie injection de PC, il serait possible de diminuer la durée totale de l'examen d'AM de 21 minutes.

A l'issue de cette étude, des modifications de pratique ont été effectuées dans ce centre ; elles ont porté sur 1/ la mise en place de la voie veineuse par une personne expérimentée (infirmier(ère)) afin de réduire les durées lors de cette phase, 2/ une mise en place de la voie veineuse dans une autre salle pendant que le technicien d'imagerie réalise les clichés chez une autre patiente.

En conclusion, concernant les comparaisons de ces résultats entre l'AM et l'IRM mammaire, il apparaît que les deux premières étapes de réalisation sont équivalentes en matière de durée, les deux examens nécessitant tous les deux une injection de PC ainsi que les mesures de précaution nécessaires à cette injection ; c'est sur la durée de l'examen en lui-même que l'IRM mammaire a une durée plus longue ; ceci peut s'expliquer par des modalités différentes de réalisation des clichés et leur nombre qui est moins élevé pour l'AM. La durée en post-examen est également équivalente entre les deux examens. Cependant, le fait que les examens réalisés avec les différentes modalités d'imagerie aient été effectués chez des groupes différents de patientes, l'absence d'informations sur les indications, la variabilité inter-individuelle dans la méthode de mesure (assistants différents) et/ou le niveau d'expérimentation des personnels (notamment dans la pose de la voie veineuse pour l'injection) ne permettent pas d'établir avec certitude les différences observées entre les durées des différents examens.

³⁵ Cette durée comprend également la mise en place de l'injecteur de produit de contraste (*equipment setup time*).

³⁶ Cette durée, pour l'AM, comprend la réalisation ou la lecture du questionnaire médical, notamment afin de confirmer l'absence de contre-indications aux PC, le placement de la voie veineuse, la vérification de la créatinine, la pesée et le positionnement de la patiente (*patient setup time*).

³⁷ Elle correspond au temps nécessaire pour l'acquisition des clichés. Elle démarre à partir du début de l'injection de produit de contraste.

³⁸ Cette durée, pour l'AM, correspond au temps de traitement des images (*post-processing*), la vérification par le technicien que l'examen a été effectué en entier, le retrait de la voie veineuse et le nettoyage de la salle (*post-examination time*).

Autres données

Les données rapportées concernent **la durée d'acquisition des images** pour l'AM et l'IRM et sont présentées dans le Tableau 23 ; elles proviennent de :

- deux revues générales, celle de Covington *et al.* (48) qui présente les durées de 700 examens réalisés sur la période 2015-2017 à la clinique Mayo (Arizona) et celle de Bhimani *et al.* (42) qui présente les durées de 2 303 examens réalisés sur la période 2012-2017 ;
- l'étude médico-économique de Patel *et al.* (2017) (70) rapportant également les durées de réalisation mais sans précision claire si ces mesures provenaient de leur expérience dans leur centre ou si elles correspondaient à des données observées en règle générale ;
- les deux études de Hobbs *et al.* (54) et de Phillips *et al.* (2017) (73) portant sur les préférences des patientes entre AM et IRM mammaire (voir chapitre 5.2.2.2.3.) ayant rapporté par ailleurs la durée des examens.

Tableau 23 : Résultats concernant la durée d'acquisition des images (avec ou sans l'injection de PC) des examens IRM et AM

	AM	IRM
Covington <i>et al.</i>	8-10 min	/
Bhimani <i>et al.</i> (injection non comprise)	10 min	/
Hobbs <i>et al.</i> (injection comprise)	6 min 30 s	29 min 39 s
Phillips <i>et al.</i> (2017) (injection comprise)	4 min	16 min
Patel <i>et al.</i> 2017		
Acquisition des images	10 min	40 min
Durée totale	25 min	60 min

Concernant ces données, les différences entre les valeurs peuvent s'expliquer par l'organisation des pratiques selon les centres qui n'est pas la même (matériels, personnels) ainsi que par le nombre de clichés effectués. A titre d'exemple, les valeurs plus faibles dans l'étude de Phillips *et al.* peuvent être dues au fait que l'indication des examens est le dépistage (nombre potentiel de clichés moins important que pour un bilan d'extension par exemple). Par ailleurs, il n'est pas précisé dans la publication de Covington *et al.* si la durée comprend l'injection de produit de contraste.

Avis des experts

Les experts ont confirmé qu'un des avantages organisationnels de l'examen d'angiomammographie est la durée de réalisation plus rapide, pour la patiente et les manipulateurs en radiologie, que l'IRM mammaire.

Au total, il existe une grande variabilité des valeurs retrouvées dans les différentes publications concernant les durées de réalisation des examens d'AM et d'IRM mammaire. Ceci peut s'expliquer par les différents types de publication ; certaines sont des revues générales qui mentionnent les valeurs sans préciser l'indication de l'examen ou la méthode employée pour effectuer les mesures, alors que les études comparatives sont plus précises sur le processus de réalisation de l'examen. La grande variabilité peut aussi s'expliquer par des indications d'examens différentes selon les études, des modalités différentes de réalisation des clichés ; aussi, dans les trois études comparatives, deux publications comparaient l'AM et l'IRM mammaire chez les

mêmes patientes, tandis que dans l'étude de Phillips *et al.* (2018), il ne s'agissait pas des mêmes patientes dans les groupes d'examens, ce qui induit une forte variabilité inter-individuelle. Une tendance à une durée du processus moins longue pour l'AM par rapport à l'IRM mammaire semble néanmoins se dégager des données analysées. Il est à noter cependant qu'aucune étude n'a été retrouvée dans le contexte français.

Il est à noter qu'en complément de la durée moyenne pour un examen d'AM, la durée d'interprétation et le délai pour la délivrance du compte-rendu sont également à prendre en compte dans la qualité de la prise en charge. Seule l'étude médico-économique de Patel *et al.* a précisé la durée moyenne d'interprétation pour les clichés d'AM par rapport aux clichés d'IRM mammaire dans leur centre, soit des valeurs respectives de 1-2 minutes vs 3-10 minutes ; la méthodologie employée, les indications des examens et le nombre de clichés moyen n'ont cependant pas été précisés.

5.2.2.1.3. Modification du contenu du processus

L'adjonction de l'examen d'angiomammographie dans le panel des examens disponibles et son éventuelle prise en charge par l'Assurance maladie pourrait avoir un impact sur le contenu du parcours de soins. Ainsi, les patientes nécessitant habituellement une IRM mammaire dans des situations d'impasse diagnostique, de bilan d'extension ou dans le cadre d'une CTNA pourraient être adressées dans une autre unité équipée d'une plateforme de mammographie possédant un module complémentaire d'angiomammographie.

L'examen d'AM pourrait aussi être réalisé dans le même centre, si l'appareil de mammographie est équipé d'un module d'angiomammographie, la mammographie initiale est réalisée avec la même équipe permettant ainsi une unité de diagnostic, notamment dans le cas où la structure ne possède pas d'IRM et potentiellement au décours immédiat ou dans un délai très court après la mammographie.

NB : en cas d'inscription de la technique d'angiomammographie à la CCAM et afin de l'incorporer de façon optimale dans la pratique, les organismes professionnels pourraient établir des recommandations de bonne pratique sur la place de l'angiomammographie dans la stratégie diagnostique, en précisant notamment les indications précises et contre-indications, les patientes concernées et le nombre de vues selon les indications.

Avis des experts

Il a été confirmé par les experts la possibilité de réalisation de l'angiomammographie au décours de la mammographie, donnant ainsi la possibilité d'enchaîner les examens et de faire un bilan pré-thérapeutique rapidement, ce qui n'est pas toujours le cas avec l'IRM qui peut être déconnectée du plateau d'imagerie mammaire classique ; il a également été confirmé que cet examen pouvait être réalisé dans le même centre, avec la même équipe, avec une procédure quasi identique à celle de la mammographie, ce qui permet de réduire le stress des patientes (moins de peur de l'inconnu).

Il a néanmoins été précisé par les experts que malgré une meilleure accessibilité de l'angiomammographie, la gestion des prises de contraste additionnelles soulevait la même problématique que l'IRM mammaire (nécessité d'échographie ciblée, de réalisation de biopsies ...).

Une experte a rajouté que dans son centre la mise en place de l'angiomammographie a eu un impact positif mais que la gestion des résultats devait être aussi rigoureuse qu'en IRM.

5.2.2.1.4. Modification des quantités / types de personnels participant au processus

L'utilisation de l'angiomammographie dans les indications potentielles (impasse diagnostique, bilan d'extension, contexte de CTNA) modifierait le type d'intervenants lors de la réalisation de l'examen ainsi que le service/centre de réalisation.

La mise en place de l'AM au sein d'une unité de radiologie nécessite la mobilisation d'une équipe pluridisciplinaire (manipulateurs(trices) en radiologie, infirmiers(ères), radiologues) capable d'effectuer les étapes nécessaires à la bonne réalisation de l'acte (48, 73) :

- ➔ accueil de la patiente ;
- ➔ le placement de la voie intraveineuse et l'injection de produit de contraste iodé ;
- ➔ la réalisation de l'acte (acquisition des images) ;
- ➔ l'interprétation des examens ;
- ➔ la surveillance pendant et après l'examen, afin d'identifier et gérer d'éventuelles réactions à l'injection de PCI. Un praticien ou un radiologue doit être physiquement présent dans la structure pendant l'examen afin de les évaluer et de les traiter.

NB : il est à noter que lors de la prescription de l'examen, le risque de réactions aux PCI ainsi que celui de néphropathie doit être évalué par le praticien. La patiente remplit un questionnaire médical, en précisant notamment d'éventuels antécédents de réactions aux PCI. De plus, chez les personnes à risque de néphropathie, un dosage de la créatinine est effectué. Une vérification du questionnaire médical et du dosage de la créatinine, le cas échéant, se fait également avant l'injection du PCI.

Dans les deux situations, il faut des personnels formés et disponibles pour le placement de la voie veineuse, l'injection de produit de contraste, l'évaluation des risques liés à l'injection de produit de contraste (iode ou gadolinium), la réalisation de l'examen (acquisitions des images), l'interprétation des examens et la surveillance des éventuels effets secondaires de l'injection de produit de contraste. Il existe des spécificités selon la technique, notamment pour l'évaluation des risques liés à l'injection de PC, la réalisation des clichés et l'interprétation des résultats qui nécessitent des spécialisations/formations spécifiques (cf. *infra*).

En cas de mise en place de l'angiomammographie au sein d'une unité de mammographie, une spécialisation des personnels médicaux serait nécessaire ainsi qu'une adaptation (ajustement) des effectifs disponibles, notamment de l'équipe de manipulateurs de radiologie. L'équipe devrait présenter une certaine souplesse pour la réalisation des différents examens (mammographie, angiomammographie...).

Il est à noter que le manipulateur en électroradiologie médicale (MERN) effectue les trois premières étapes, c'est-à-dire, 1/ l'accueil de la patiente, la vérification des antécédents et du dosage de la créatinine³⁹, 2/ le placement de la voie veineuse et l'injection de PCI, et 3/ la réalisation des clichés ; en effet, les compétences ont été précisées dans le décret n°2016-1672 du 5 décembre 2016 portant sur les actes et compétences des manipulateurs d'électroradiologie médicale ; il est à noter qu'il leur confère plus d'autonomie vis-à-vis du médecin pour certains actes et activités. Ce décret est segmenté en trois niveaux de proximité médicale pour les différentes activités réalisées : sont ainsi distingués :

- ➔ les actes que le manipulateur peut accomplir seul par délégation du médecin (actes simples sans produit de contraste, hors échographie) ; article R. 4351-2-1 du Code de santé publique ;
- ➔ les actes qu'il peut réaliser en application d'une demande d'examen médical ou d'un protocole (sans présence du médecin requise) « à condition qu'un médecin, et le cas échéant, un physicien médical, dans le champ qui le concerne, puissent intervenir à tout moment » ; article R.4351-2-2 du Code de santé publique ;
- ➔ les actes qu'il peut réaliser qu'en présence effective permanente du médecin (et le cas échéant, d'un physicien médical) sur protocole (article R.4351-2-3 du Code de santé publique) ;
- ➔ de plus, le décret précise qu'un MERN est habilité à aider à réaliser « la préparation des médicaments radiopharmaceutiques » (article 4351-2-4 du Code de santé publique).

³⁹ Sous la supervision d'un médecin en cas de doute.

L'étape d'interprétation de l'examen nécessite une formation spécifique du radiologue (cf. 5.2.2.2.1.) et de façon identique à l'interprétation de l'IRM mammaire un accès aux examens antérieurs (mammographie et/ou échographie mammaire notamment). La présence d'un radiologue sénior pourrait permettre d'harmoniser les pratiques et de faire le lien entre plusieurs radiologues.

Pour les sites qui ne disposent pas du module d'AM, il serait envisageable de mettre en place une procédure de coopération et une organisation entre les radiologues du site demandeur et du site effecteur (convention de coopération entre établissement demandeur et effecteur).

5.2.2.1.5. Modification du type ou de la fréquence d'utilisation des produits, dispositifs, matériels équipements, et système d'information utilisés dans le processus : vision en termes de ressources matérielles et numériques

Les ressources matérielles nécessaires pour la mise en place de l'angiomammographie au sein d'une unité de radiologie sont les suivantes (48, 54, 70, 72, 73) :

- ➔ une plateforme de mammographie numérique compatible avec l'ajout d'un module d'AM supplémentaire ;
- ➔ ou une plateforme de mammographie numérique avec un programme intégré d'AM ; en effet, certaines plateformes permettent de visualiser les clichés sans module complémentaire. En général, les modules ayant une possibilité de réaliser l'angiomammographie peuvent aussi faire de la mammographie 3D ainsi que des procédures stéréotaxiques 2D ou 3D ;
- ➔ en complément du module spécifique d'AM, il est nécessaire de changer le kilovoltage du tube à RX ;
- ➔ une filtration supplémentaire en cuivre pour le mammographe pour l'acquisition haute énergie.

Il est à noter que l'injecteur de produit de contraste n'est pas obligatoire, l'injection pouvant être réalisée manuellement ; il peut être préféré cependant afin d'obtenir une injection plus uniforme (65).

Un aménagement des locaux est possible afin de disposer d'une salle spécifique pour la pose de la voie veineuse. La publication de Kim *et al.* (2021) (65) cite les dispositifs nécessaires au sein de cette salle : chaise inclinable (en cas de malaise vasovagal), un endroit où stocker le matériel, un container pour les objets tranchants, éventuellement un test rapide pour évaluer la fonction rénale.

Une trousse d'urgence peut également être disponible dans la salle de mammographie et qui contient des médicaments afin de gérer les réactions mineures à l'administration de produit de contraste ainsi qu'un défibrillateur. Comme précisé dans le chapitre précédent, un médecin doit être en mesure d'être joint directement et de se déplacer sans délai, notamment afin de gérer toute réaction suite à l'administration de PCI. Un protocole de prise en charge doit être établi pour gérer ces réactions, notamment pour le transfert vers un département d'urgence, en cas de besoin.

Avis des experts

Il a été rappelé par les experts qu'il est facile d'adapter le matériel d'angiomammographie **uniquement** si la plateforme de mammographie est compatible avec le module d'angiomammographie ; sur une plateforme non conçue initialement pour l'angiomammographie, la possibilité d'un « *upgrade* » qui permette la réalisation de clichés d'angiomammographie est à voir avec le fabricant.

5.2.2.1.6. Modification de la qualité et de la sécurité de l'environnement ou le contexte dans lequel se déroule le processus

Les examens d'angiomammographie se déroulent avec les mêmes dispositifs que pour la mammographie, dans la même salle et les réglementations liés à la radioprotection sont précisées dans la décision

n°2017-DC-0591 de l'Autorité de Sûreté Nucléaire du 13 juin 2017 fixant les règles techniques minimales de conception auxquelles doivent répondre les locaux dans lesquels sont utilisés des appareils électriques émettant des rayonnements X.

5.2.2.2. Impacts de l'angiomammographie sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs pour mettre en œuvre le processus de soin (macro-critère 2)

Selon le guide méthodologique de la HAS (92), *ce macro-critère prend en compte les capacités d'organisation, compétences et partage des compétences, conditions de travail, financements (...).*

5.2.2.2.1. Modification des besoins en compétence des acteurs

La mise en place de l'angiomammographie nécessite des formations spécifiques des professionnels de santé, manipulateurs en électroradiologie médicale, radiologues et des autres professions médicales, notamment les chirurgiens, impliqués dans la prise en charge de la patiente.

Il est évoqué dans la publication de Kim *et al.* (2021) la possibilité, lors de la mise en place de l'angiomammographie et dans un but de formation et d'amélioration de la capacité d'interprétation, d'une analyse des clichés par plusieurs radiologues (consensus) ou la mise en place d'une double lecture.

Il est à noter qu'un déploiement de la technique pourrait induire un changement d'habitude des prescripteurs, notamment des chirurgiens, actuellement plus habitués à l'IRM mammaire, notamment dans l'indication de bilan d'extension locorégional.

Avis des experts

Selon les experts, la formation serait simple et de courte durée :

- pour les manipulateurs en radiologie, une journée de formation par le fabricant sur les manipulations et le fonctionnement de l'appareil est suffisante ;
- pour les radiologues, la formation peut se faire également par les fabricants, lors de journées spécifiques au cours de congrès (JFR, par exemple) ou au cours des formations diplômantes sur l'imagerie gynécologique et mammaire.

Plusieurs experts ont néanmoins précisé que la formation était plus simple pour les personnels déjà habitués à l'imagerie sénologique, notamment en matière d'interprétation, de réflexion et de démarche diagnostique dans le cadre des indications de l'imagerie de contraste. La courbe d'apprentissage serait très courte, notamment pour les professionnels habitués aux images de mammographie.

Autres commentaires (IRSN)

L'IRSN a souligné l'importance de la formation des utilisateurs et la nécessité d'être vigilant sur le nombre de vues afin d'éviter de refaire plusieurs fois les mêmes clichés.

5.2.2.2.2. Modification des capacités d'ordonnancement et de planification au sein des structures de soins

En cas de prise en charge de l'acte d'angiomammographie par l'Assurance maladie et de son déploiement au sein des unités réalisant habituellement les mammographies, cette mise en place serait susceptible d'augmenter la taille et le flux de la patientèle au sein de ces unités.

Une adaptation de la structure serait alors nécessaire en matière de capacité d'accueil (salle d'attente, déshabilleur) et des moyens humains (accueil, secrétariat) ainsi que sur l'organisation des locaux, notamment pour l'injection de PCI, avec la possibilité de créer une salle spécifique pour la pose de la voie veineuse.

Le projet médical de l'unité de radiologie devrait donc être redéfini par les structures qui devront évaluer l'impact de la mise en place de l'angiomammographie sur l'activité des unités réalisant les mammographies en termes du nombre/volume d'actes prévisionnels, sachant que le temps d'occupation est augmenté en cas d'angiomammographie par rapport à la mammographie (du fait de l'injection de PCI). Il est aussi à noter que la réalisation des examens d'angiomammographie occuperait des places de mammographie numérique classique. Chaque centre pourrait évaluer le temps d'occupation de la plateforme d'imagerie pour la réalisation des examens d'AM voire créer de nouvelles vacations dédiées.

Concernant le nombre d'installations de mammographie :

- ➔ le bilan d'activité de l'ANSM de l'année 2020 concernant le contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants précise qu'en 2020, l'ANSM comptabilisait, pour ce qui concerne les installations de mammographies ayant fait l'objet d'un contrôle de qualité, 1 767 installations DR, 211 installations CR et deux installations de mammographies analogiques (33) ;
- ➔ le nombre de centres équipés d'un équipement de mammographie ayant un module d'angiomammographie **a été estimé à 69** en France, d'après les experts / parties prenantes interrogés.

En cas de prise en charge de l'acte d'angiomammographie par l'Assurance maladie et de son utilisation dans certaines des indications de l'IRM mammaire, une adaptation du parc actuel français serait nécessaire.

Une coopération entre établissements / structures publics / privés afin de mutualiser les ressources serait une possibilité si la structure ne possède pas de plateforme de mammographie avec un module d'angiomammographie.

Il est à noter qu'actuellement, la prise en charge de l'angiomammographie se fait par assimilation à un acte de mammographie numérique et d'injection de produit de contraste iodé.

Avis des experts

Il a été précisé par les experts qu'en cas de prise en charge par l'Assurance maladie, la technique serait probablement disponible dans un premier temps dans des structures ou centres spécialisés dans la prise en charge du cancer du sein (notamment en raison de la nécessité d'un appareillage particulier qui a un coût important) plutôt que dans des cabinets de ville où on fait du dépistage par exemple.

5.2.2.2.3. Modification des conditions de travail ou les conditions de vie des acteurs

Pour les patientes

Concernant les conditions de l'examen d'AM en lui-même, il était indiqué dans la saisine du CNP que la tolérance vis-à-vis de l'examen serait meilleure par rapport à l'IRM mammaire. Deux études traitant ces aspects et comparant l'AM et l'IRM mammaire ont été retrouvées à l'issue de la recherche documentaire systématique et sont présentées ci-dessous.

Etude de Hobbs et al. (2015) (54)

Présentation de l'étude

Cette étude (54) dont le critère de jugement principal était l'évaluation des performances diagnostiques de l'AM comparé à l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégional a analysé en critères secondaires l'expérience et les préférences des patientes suite à la réalisation de ces deux examens. Un questionnaire comprenant sept questions a été complété par chaque patiente qui devait les coter sur une échelle de 1 à 5 en tenant compte, selon les questions, du degré de 1/ confort, 2/ anxiété ou 3/ préférence pour l'IRM ou l'AM ou absence de préférence. Les questions étaient les suivantes :

- ➔ Pendant l'examen d'AM, comment décririez-vous la compression de vos seins ?
- ➔ Pendant l'examen d'IRM, comment décririez-vous la compression de vos seins par les bobines ?
- ➔ Pendant l'examen d'AM (d'IRM dans la question suivante) comment décririez-vous la sensation durant l'injection de produit de contraste ?
- ➔ Décrivez votre état d'anxiété pendant l'examen d'AM (d'IRM dans la question suivante) ;
- ➔ Dans l'hypothèse où les deux examens fourniraient les mêmes informations cliniques, laquelle des deux préféreriez-vous ?

Résultats

Sur les 77 patientes incluses initialement, les données recueillies chez 49 patientes ont été analysées pour ces critères secondaires (les différents motifs d'exclusion étaient une absence de consentement, un retrait de l'étude, l'existence de contre-indications à l'injection d'iode, un questionnaire incomplet). Il est par ailleurs à noter que toutes les participantes n'ont pas répondu à l'ensemble des questions et que des informations sur une éventuelle prémédication anxiolytique n'était disponible que sur quinze patientes⁴⁰, ce qui est pourtant un paramètre pouvant fortement influencer les résultats.

Concernant le critère anxiété, il apparaît qu'un niveau d'anxiété supérieur était ressenti avec l'IRM par rapport à l'AM (n=36, p=0,009).

Pour les étapes d'injection de produit de contraste et celle de la compression des seins, les patientes préfèrent de façon significative l'IRM mammaire par rapport à l'AM (n=49 ; p=0,003 et p=0,001 respectivement).

A la question sur les préférences globales des patientes entre les deux examens, il ressort que la plupart des participantes ont préféré l'AM par rapport à l'IRM et ce significativement (n=49, p<0,001). Trente-trois patientes ont déclaré préférer l'AM, six l'IRM et dix patientes étaient « neutres » sur cette question. Les principales raisons de préférence⁴¹ de l'AM étaient :

- **pour les aspects psychologiques**, la rapidité de la procédure (n=17), le moindre bruit (n=11), la moindre complexité (n=3), la sensation moindre de claustrophobie (n=4) ;
- **pour les aspects « physiques »**, un plus grand confort (n=11), une moindre nécessité de rester immobile (n=3).

Il est à noter que pour les patientes ayant préféré l'IRM, les principales raisons invoquées étaient les suivantes : une plus grande confiance dans les résultats (n=2), une moindre anxiété due à l'injection (n=2), un plus grand confort (n=4) (...).

Etude de Phillips et al. (2017) (73)

Présentation de l'étude

Cette étude (73) a rapporté les résultats concernant les critères secondaires d'une étude prospective comparant la performance diagnostique de l'AM et de l'IRM dans le cadre du dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein. Ces critères secondaires portaient sur les préférences des patientes et ont été évalués *via* les réponses à un questionnaire de onze questions : pour les dix premières questions, les réponses devaient être cotées de 1 à 5, et les éléments étudiés étaient les suivants :

- ressenti général vis-à-vis de l'examen AM par rapport à l'IRM ;

⁴⁰ Aucune des quinze participantes questionnées sur une éventuelle prise d'anxiolytiques avant la procédure n'a reporté une telle utilisation.

⁴¹ Plusieurs raisons étaient possibles pour une même patiente.

- comparaison avec la mammographie annuelle de dépistage ;
- niveau de doléances pour l'AM ;
- niveau d'anxiété pour l'AM ;
- durée de l'examen (AM et IRM) (une question par examen) ;
- préférence pour un examen (AM ou IRM) dans le cas où les performances diagnostiques seraient identiques ;
- degré d'accord ou de désaccord sur la possibilité de recevoir annuellement une injection de produit de contraste pour l'examen d'imagerie de dépistage ;
- degré d'accord ou de désaccord sur l'acceptation du faible risque de développer une réaction aux PC si l'AM détecte un cancer ;
- niveau général de satisfaction avec l'AM.

La onzième question était une question ouverte pour tout autre commentaire ou problème.

Résultats

Un total de 38 patientes (sur 43) a répondu au questionnaire. Les résultats de l'enquête sont les suivants :

- ➔ sur l'expérience de l'AM, 68 % des patientes ont indiqué qu'elle était meilleure qu'avec l'IRM, environ 26 % qu'elle était identique et 5 % qu'elle était pire qu'avec l'IRM ;
- ➔ par rapport à la mammographie annuelle de dépistage, 77 % des patientes ont répondu que l'expérience de l'AM était équivalente ou meilleure ;
- ➔ environ 92 % des patientes n'avaient pas de doléances vis-à-vis du déroulement de l'examen d'AM ; les 8 % restants étaient neutres pour cette question ;
- ➔ autour de 70 % des patientes n'ont pas trouvé l'examen d'AM de nature anxiogène ; seules 11 % l'ont trouvé anxiogène ;
- ➔ la plupart des patientes (97 %) ont indiqué que la durée de l'examen d'AM était approprié pour un examen de dépistage (ni trop long, ni trop court) ; pour l'IRM, cette proportion était de 46 % et la différence était significative ($p < 0,0001$) ;
- ➔ concernant la préférence des patientes entre les deux examens dans le cadre du dépistage et dans l'hypothèse d'une même efficacité en matière de performance diagnostique, 79 % ont indiqué préférer l'AM (fortement, pour 50 % des patientes), contre 8 % pour l'IRM ;
- ➔ pour l'injection de produit de contraste, 89 % des patientes se sentaient à l'aise vis-à-vis de cette injection dans le cadre de l'examen de dépistage ;
- ➔ la totalité des patientes acceptaient le léger risque d'effets secondaires dû à l'injection de produit de contraste dans l'hypothèse où l'examen d'AM serait capable de détecter une lésion cancéreuse ;
- ➔ près de 97 % des patientes se sentaient satisfaites de l'examen d'AM (81 % extrêmement satisfaites et 16 % satisfaites) ;
- ➔ à la dernière question libre, les réponses étaient en général positives, notamment concernant la tolérance à l'examen et/ou à l'injection de produit de contraste.

Il est à noter que la population cible de cette étude, c'est-à-dire des femmes à haut risque de cancer du sein suivies dans le cadre du dépistage, ne correspond pas à la population retenue dans le cadre de cette évaluation (bilan pour impasse diagnostique, bilan d'extension...) ; en effet, en contexte de dépistage, le risque lié à l'injection de PC et le caractère anxiogène peuvent être plus difficilement acceptables et les résultats moins transposables à d'autres populations cibles. Il ressort néanmoins

de cette étude qu'une grande majorité de patientes sont satisfaites de l'examen et que l'acceptabilité de l'AM en tant qu'examen de dépistage est élevé.

Il apparaît d'après ces deux études, que l'examen d'angiomammographie serait mieux accepté par rapport à l'IRM mammaire, notamment en raison de la durée plus courte de cet examen, d'un meilleur confort (moins d'immobilisation, pas de sentiment d'enfermement...) et du moindre bruit rendant l'examen moins anxiogène. Cependant, les faibles effectifs et le fait que dans une étude l'indication est le dépistage des femmes à haut risque (hors du champ de notre évaluation) rendent difficile la généralisation de ces résultats. De plus, dans ces deux études, l'anxiété des patientes concernant l'exposition aux rayonnements ionisants n'a pas été abordée.

NB : il est à noter que dans la saisine adressée à la HAS, étaient évoquées comme conséquences possibles de l'utilisation de l'angiomammographie en substitution à l'IRM mammaire sur le « bien-être » de la patiente : une diminution de l'anxiété causée par l'attente du rendez-vous du fait d'un délai de réalisation potentiellement plus court et une limitation de la fréquence des déplacements au sein de l'unité de radiologie grâce à la possibilité d'avoir un bilan complet en une séance.

Pour les professionnels de santé

Il était indiqué dans la saisine adressée à la HAS,

- ➔ que l'angiomammographie permettrait une unité de diagnostic par un même radiologue et/ou dans la même unité de diagnostic, diminuant les risques de difficultés et d'hétérogénéité d'interprétation, notamment dans les cas où l'angiomammographie est réalisée le même jour que la mammographie (et/ou échographie mammaire) ;
- ➔ l'angiomammographie présenterait une simplicité de lecture et d'interprétation des images, notamment par les praticiens habitués aux images de mammographie, contrairement à l'IRM ;
- ➔ qu'il existe une parfaite correspondance entre les anomalies détectées sur les images de mammographie et celles d'angiomammographie qui pourrait faciliter la lecture par les chirurgiens pour les images de même incidence ; il serait ainsi possible d'interpréter rétrospectivement une image en mammographie, ce qui n'est pas possible avec l'IRM où les images sont réalisées dans des positionnements différents.

Avis des experts

Les experts ont évoqué la bonne corrélation des images d'angiomammographie avec la mammographie, notamment pour des indications où l'on utilise la VPN pour le suivi, et la meilleure utilisation par les chirurgiens des données iconographiques, moins complexes qu'avec l'IRM mammaire.

Les biais de mesure dus aux positions différentes de la patiente lors des examens d'imagerie a également été abordée par une experte ; en IRM mammaire les femmes sont en décubitus ventral et le sein tombe, ce qui change la représentation des rapports du sein et du muscle et de la forme du sein sur les clichés ; l'IRM mammaire tend ainsi à modifier l'anatomie positionnelle et il est plus difficile de réaliser un repérage pour la chirurgie avec des clichés en IRM mammaire qui ne sont pas réalisés comme pour l'intervention chirurgicale en décubitus dorsal. Les mesures entre la tumeur et le plan profond ou superficiel ainsi que les mesures antéro-postérieures peuvent être exagérément élevées. L'AM étant réalisée dans la même position que la mammographie, le repérage pourrait être plus aisé pour le chirurgien.

5.2.2.3. Impacts de l'angiomammographie sur la société ou la collectivité (macro-critère 3)

Selon le guide méthodologique, *il se situe à un niveau d'analyse plus global et se focalise sur les impacts de la technologie de santé sur la population générale.*

5.2.2.3.1. Impacts sur les inégalités sociales ou l'accessibilité aux soins

Dans la saisine du CNP, il était indiqué que l'inscription de la technique d'angiomammographie permettrait une meilleure accessibilité des patientes par rapport à l'IRM mammaire, notamment dans les zones sous-dotées en équipement d'IRM.

Il apparaît ainsi une disparité dans l'accès à l'IRM selon les régions.

Comme mentionné dans le chapitre 5.2.2.1.1, d'après le rapport élaboré par Cemka pour le SNITEM en 2018, le nombre d'équipements en IRM en France métropolitaine a été évalué à 960 (hors équipements de recherche, vétérinaires ou militaires), installés dans 764 structures différentes identifiées à partir des fichiers fournis par les industriels, soit un taux de 14,8 IRM / million d'habitants, avec de fortes inégalités territoriales, notamment dans quatre régions (Bretagne, Pays de la Loire, Bourgogne-Franche-Comté et Occitanie) où le taux d'IRM est inférieur à 14 / million, alors que dans d'autres régions (Île-de-France, Centre-Val de Loire, Grand Est) ce taux se situe autour de 17 / million. Dans l'enquête, sur 728 structures joignables, 64 % (466 structures) ont communiqué un rendez-vous ; ce taux d'obtention des rendez-vous variait également d'une région à l'autre sans être forcément corrélé au nombre d'IRM / million d'habitants ; il était élevé, de l'ordre de 74 % dans trois régions (Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Occitanie) et le taux le plus faible était en Centre-Val de Loire (43,3 %). Cette enquête a également évalué le délai moyen d'accès à l'IRM, soit 32,3 jours, avec des délais très variables selon les régions, avec par exemple, 19,5 jours en Île-de-France, 27,8 jours en PACA, 38 jours en Occitanie, 52 jours en Bretagne et un maximum de 70,3 jours en Pays de Loire. Les différentes raisons évoquées pour les délais longs étaient le partage de la même machine entre plusieurs services ou établissements ou d'autres raisons plus marginales et transitoires, comme des travaux prévus, une période de fermeture ou un déménagement. Les délais plus courts peuvent être expliqués soit par un désistement, une nouvelle organisation du service face à la forte demande comme la disponibilité de rendez-vous le soir ou tous les jours de la semaine, ou d'une augmentation du nombre de médecins pour réaliser l'examen. Cependant, il apparaît que le délai d'obtention du rendez-vous est corrélé au taux d'équipements dans la région (relation linéaire négative), c'est-à-dire que l'augmentation du nombre d'équipements par million d'habitants entraîne la diminution du délai d'obtention d'un rendez-vous d'IRM (coefficient de corrélation de Pearson de -0,77 statistiquement significatif, $p < 0,0021$).

Même s'il est difficile de généraliser ces résultats, basés sur une enquête concernant le délai d'obtention d'un rendez-vous pour une IRM lombaire dans un contexte oncologique, ils montrent néanmoins la problématique d'accès à l'IRM et la forte disparité territoriale de l'offre.

Pour rappel, comme mentionné au chapitre 5.2.2.2.2., l'ANSM a comptabilisé dans son bilan d'activité un nombre de 1 767 installations de mammographies DR et 211 installations CR. Le nombre de centres équipés d'un équipement de mammographie ayant un module d'angiomammographie a quant à lui été estimée à 69 en France. Il n'a pas été retrouvé cependant des données concernant la répartition des unités de mammographies selon les régions.

Dans le cas d'une prise en charge de l'acte par l'Assurance maladie et d'une utilisation dans certaines des indications de l'IRM mammaire, si ce nombre d'équipements est amené à augmenter, il pourrait couvrir potentiellement le besoin et diminuer les délais d'obtention d'un rendez-vous, notamment dans les régions les moins dotées en équipements d'IRM.

Avis des experts

Les experts ont précisé lors de la réunion que la mise en place de l'angiomammographie dans une unité de radiologie permettrait la facilitation d'accès à un examen de contraste, notamment en l'absence d'IRM.

5.2.2.4. Autres impacts

5.2.2.4.1. Adaptation du protocole de contrôle qualité des installations de mammographies numériques pour l'angiomammographie

L'IRSN considère qu'il est nécessaire, en cas de diffusion plus large de la technique, de développer un protocole de contrôle qualité adapté à l'angiomammographie, notamment pour s'assurer du maintien des performances des installations. Actuellement, l'angiomammographie n'est pas prise en compte dans la décision de l'ANSM du 15 janvier 2020 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique.

La mise en place du contrôle qualité nécessite du personnel interne formé dans l'unité médicale ainsi que du temps de mobilisation machine. La mise en place et la gestion des contrôles de qualité, l'optimisation des protocoles et le suivi des doses seraient gérés par un physicien médical.

Avis des experts

Les experts ont également abordé la question de la mise à jour du contrôle qualité (filtrations différentes, qualité du faisceau, analyse de la qualité de l'image recombinaison) qui serait nécessaire avec en corollaire un coût supplémentaire de maintenance pour le contrôle des appareils.

5.2.2.4.2. Gestion des prises de contraste vues uniquement sur l'image recombinaison

Dans la publication de Kim *et al.* (2021) (65) (guide sur la mise en place de l'angiomammographie), il est précisé qu'en cas de découverte d'une lésion sur l'image recombinaison uniquement, il est nécessaire dans un premier temps d'essayer d'identifier une corrélation sur l'image de basse énergie ou à l'échographie, ces deux techniques étant employées par la suite pour réaliser une biopsie ciblée. Si la technique de biopsie sous angiomammographie a été récemment approuvée par la FDA, elle n'est cependant pas encore disponible en pratique clinique. Ainsi, s'il est nécessaire d'avoir une analyse histologique d'une lésion suspecte vue uniquement sur l'image recombinaison sans corrélation retrouvée sur la mammographie (ou l'image de basse énergie) ou à l'échographie mammaire, la biopsie sous IRM mammaire est indiquée. Dans cette publication, plusieurs méthodes expérimentales pour réaliser la biopsie sous angiomammographie sont évoquées.

Il est cependant à noter qu'à l'Institut Gustave Roussy, la première biopsie sous angiomammographie a été réalisée en décembre 2019.

Avis des experts

Cette problématique des biopsies sous AM (non réalisables en routine actuellement mais d'ores et déjà en évaluation clinique) a été abordée lors de la réunion du groupe de travail, notamment dans le bilan pré-thérapeutique. Cette limite oblige à réaliser la biopsie sous IRM mammaire (si l'image n'est pas vue en mammographie ou échographie de *second look*) ; selon les experts, quand la biopsie sera possible sous AM, cet examen pourra être plus largement diffusé et développé⁴².

⁴² Une experte a néanmoins indiqué lors de la phase de correction du compte-rendu que la biopsie sous AM était disponible chez General Electric.

Une experte a rappelé que la biopsie sous IRM mammaire peut être complexe, longue, avec des délais d'attente importants.

Au total, la biopsie sous angiommographie est à l'heure actuelle au stade expérimental. Si la technique venait à se généraliser chez les différents fabricants, elle pourrait représenter une alternative intéressante à la biopsie sous IRM mammaire pour des lésions suspectes vues uniquement sur l'image recombinaisonnée sans corrélation à la mammographie ou à l'échographie mammaire.

5.2.2.4.3. Informations aux patientes

Le prescripteur doit expliquer à la patiente en quoi consiste l'examen et les précautions à prendre, pour l'injection d'iode (boire de l'eau, signaler tout effet indésirable...). En complément, comme pour tout examen de radiologie, une brochure contenant toutes les informations nécessaires à la compréhension de l'examen, ses bénéfices potentiels et ses risques est remise à la patiente lors de sa prescription.

6. Synthèse des données des parties prenantes

Cinq parties prenantes sollicitées ont envoyé une réponse au questionnaire adressé par la HAS, il s'agit des CNP de radiologie française et d'imagerie médicale (G4), d'anatomo-pathologie (CNPath), des manipulateurs en électroradiologie médicale (CNP MEM), de la Société française de physique médicale (SFPM) et de l'association de patientes « Vivre comme avant ». Leurs points de vue sont reproduits *in extenso* en annexe 15. Une synthèse de leur avis global et des remarques complémentaires sont présentées ci-dessous.

Trois CNP et associations de patientes n'ont pas répondu, soit le CNP de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale, la Fédération nationale des comités féminins pour le dépistage des cancers et l'Association d'aide aux victimes d'accidents médicaux (AVIAM).

6.1. Position des organismes professionnels

6.1.1. Avis sur l'argumentaire (données du contexte, performance diagnostique, aspects sécuritaires, conclusions...)

L'ensemble des organismes professionnels sollicités considèrent que la synthèse présentée dans le rapport est cohérente avec les données recueillies au cours de l'évaluation et qu'elle permet d'appréhender le rapport bénéfice/risque de l'examen (performance diagnostique et sécurité).

Le CNP MEM suggère de préciser dans le rapport la nécessité d'intégrer les indications de l'angiomammographie dans le guide de bon usage afin de guider les professionnels dont les manipulateurs pour la compréhension de la prise en charge globale.

6.1.2. Avis sur les aspects / impacts organisationnels

Concernant le protocole de l'AM et l'injection de produit de contraste, le CNP MEM suggère de se référer aux fiches CIRTACI de la SFR pour ce qui concerne la prévention de l'allergie à l'iode. La SFPM suggère la nécessité d'harmonisation et de standardisation des pratiques, notamment dans le choix des techniques selon les indications.

Sur le délai de réalisation de l'angiomammographie, le CNP de radiologie (G4) précise que dans de nombreux centres il est proposé un parcours de diagnostic en un jour, chez les femmes de moins de 60 ans sans contre-indications à l'injection d'iode.

Sur la durée de l'examen d'AM comparé à l'IRM mammaire, le CNP MEM précise qu'il existe des travaux en cours sur l'IRM rapide et que les conclusions peuvent donc évoluer.

Concernant le parcours de soins, le CNP de radiologie a précisé que la durée d'un examen d'angiomammographie étant plus longue que celui de la mammographie, sa mise en place nécessitera une adaptation des programmes et du temps machine. Le CNPath a précisé concernant l'impact de l'angiomammographie sur le parcours de soins, une augmentation très probable du nombre de biopsies à prendre en charge et éventuellement une notion d'urgence pour respecter le délai de prise en charge.

Sur les **formations spécifiques**, le CNP de radiologie précise que celles-ci sont nécessaires pour les radiologues et que l'angiomammographie fait partie des thèmes retenus pour la création de nouvelles formations ; de plus, en cas de remboursement de l'acte par l'Assurance maladie, une formation

spécifique manipulateur serait également nécessaire et à discuter avec l'Association française du personnel paramédical d'électroradiologie (AFPPE).

Concernant **l'estimation du nombre d'actes** qui seraient réalisés en cas d'inscription de la technique à la CCAM, le CNP de radiologie estime que 75 % des indications de bilan d'extension du cancer du sein en IRM mammaire pourraient être transformées en indication d'angiomammographie.

Sur la **répartition des équipements d'angiomammographie**, le CNP de radiologie mentionne que les structures qui en ont fait l'acquisition sont des structures ayant un gros volume d'examen et qui sont impliquées dans le bilan d'extension du cancer du sein dans le cadre d'instituts / hôpitaux multidisciplinaires.

La SFPM rappelle que dans le cadre de la mise en place d'un **contrôle qualité dédié à l'angiomammographie**, il était nécessaire d'avoir du personnel interne de l'unité médicale formé, du temps de mobilisation machine nécessaire pour les contrôles qualité supplémentaires liés à l'angiomammographie et de prévoir le recours à un médecin pour la mise en place et la gestion des contrôles de qualité, l'optimisation des protocoles et le suivi des doses.

Sur l'impact de l'adjonction de l'AM sur **les conditions de vie des professionnels de santé**, le CNP MEM précise qu'un élargissement de l'éventail des examens à réaliser par les manipulateurs en équipe avec le radiologue est intéressant et valorisant mais qu'il convient de pouvoir les intégrer sans surcharger l'activité tout en respectant la rigueur nécessaire à la réussite de l'examen.

Le CNP de radiologie et le CNP MEM indiquent que la **biopsie sous angiomammographie** est en cours de développement et annoncée par les constructeurs. La SFPM a cependant indiqué que la biopsie sous angiomammographie était disponible chez le constructeur General Electric.

6.1.3. Autres remarques

La SFPM considère qu'il faut être prudent dans l'interprétation des résultats des études présentées au chapitre 2.8.3⁴³, concernant le risque de cancer radio-induit pour les faibles doses d'exposition aux rayonnements ionisants. En effet, ces études se basent sur une relation linéaire sans seuil prédéfini déduite d'accident militaro-industriel, ce qui ne permet pas une extrapolation à l'exposition aux faibles doses médicales. De plus, il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle en matière d'effets radiobiologiques sur les examens de mammographie. Selon la SFPM, ces études pourraient décourager certaines patientes de bénéficier d'examen d'imagerie, alors que le bénéfice attendu pourrait être largement en leur faveur.

6.2. Avis des associations de patientes

L'association « Vivre comme avant » a confirmé l'intérêt de l'angiomammographie d'un point de vue organisationnel, notamment sur la durée plus rapide de l'examen, l'interprétation et le délai de délivrance des résultats. Elle a rajouté que ces facteurs étaient importants pour l'amélioration de la prise en charge médicale en raison de la diminution du stress et de l'anxiété des patientes qui sont à un niveau maximum lors de ces examens avec des conséquences graves à court, moyen et long termes (dépression) sur la santé des femmes.

⁴³ Ce chapitre a été modifié après l'avis des parties prenantes.

7. Comparaison de l'angiomammographie à l'IRM mammaire : synthèse globale

Après analyse des données contextuelles (revues générales, recommandations de bonne pratique), des études spécifiques et de l'avis des experts portant sur la performance diagnostique et les aspects sécuritaires, de l'analyse des impacts organisationnels, des avantages et des inconvénients de chaque technique, une synthèse globale comparant l'angiomammographie à l'IRM mammaire est présentée dans le Tableau 24 ci-dessous.

Tableau 24 : Synthèse globale sur l'AM et l'IRM mammaire

	AM	IRM mammaire
Performance diagnostique		
Impasses diagnostiques	Absence de données dans cette population spécifique	Indiquée dans ces situations (recommandations de bonne pratique, études cliniques)
Bilan d'extension – détection des lésions additionnelles	<p>Selon les deux études prospectives analysées (239 patientes)</p> <p>Sensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – équivalente entre les deux examens (83 %, p=ns) dans l'étude de Kim et al. ; – supérieure pour l'IRM (49 % vs 39 %, p<0,05) dans l'étude de Fallenberg et al. <p>Spécificité</p> <ul style="list-style-type: none"> – équivalente entre les deux examens (81-89 % vs 73-84 %, p=ns) dans l'étude de Kim et al. ; – supérieure pour l'AM (94 % vs 88 %, p<0,001) dans l'étude de Fallenberg et al. 	
Bilan d'extension – évaluation de la taille de la tumeur	<p>Selon les trois études analysées (269 patientes) :</p> <p>bonne concordance (taux de concordance, coefficient) entre les mesures effectuées sur les examens d'imagerie et sur la pièce opératoire, pour l'AM et l'IRM, avec des valeurs proches entre l'AM et l'IRM (de 0,8 à 0,9, pour le coefficient de concordance, selon les études)</p>	
Evaluation de la taille de la tumeur avant la CTNA	Très bonne concordance entre les deux examens => coefficient de concordance = 0,96 (lotti et al., n=54 patientes)	
Evaluation de la taille de la tumeur après la CTNA	<p>Selon les trois études analysées (n=152 patientes) :</p> <p>bonne concordance entre les mesures effectuées sur les examens d'imagerie et celles effectuées sur la pièce opératoire pour les deux examens, selon les études, pour le coefficient de concordance :</p> <ul style="list-style-type: none"> – AM : varie de 0,7 à 0,8 ; – IRM : varie de 0,4 à 0,7. <p>Bonne à très bonne concordance entre les mesures effectuées par les deux examens d'imagerie, AM et IRM. Le coefficient de concordance varie de 0,7 à 0,89 selon les études.</p> <p>Capacité à détecter les réponses complètes semble équivalente entre l'AM et celle de l'IRM mammaire.</p>	
Dépistage des femmes à risque intermédiaire et/ou à densité mammaire élevée	Etudes en cours	/

	AM	IRM mammaire
Dépistage des femmes à haut risque	Non indication (caractère irradiant de la technique incompatible avec le statut à haut risque de ces patientes)	Indication dans le cadre du dépistage annuel de cette population
Aspects sécuritaires		
Rayonnements ionisants	<p>Selon les études, la dose glandulaire moyenne pour une vue varie de 1,89 à 3 mGy (soit 20-96 % de dose supplémentaire par rapport à la mammographie).</p> <p>Doivent être appréciés lors de la prescription de l'examen : la justification de l'indication, l'âge de la patiente et sa radiosensibilité (risques génétiques notamment).</p> <p>Il existe cependant une évolutivité des techniques, avec une tendance à une moindre exposition aux rayonnements ionisants.</p> <p>La problématique du cumul d'examen exposants aux rayonnements ionisants (mammographie + angiommammographie) peut néanmoins se poser.</p>	Technique non irradiante
Contre-indications de l'examen (hors CI à l'injection de produits de contraste)	<p>Absolue : susceptibilité aux rayonnements ionisants (patientes à haut risque de cancer du sein, syndrome de Li-Fraumeni, patientes jeunes...)</p> <p>Relative : accès limité pour poser une voie veineuse</p>	<p>Absolue : présence de stimulateurs cardiaques, défibrillateurs cardiaques implantables, clips vasculaires ferro-magnétiques intracérébraux, corps étrangers métalliques, notamment intraoculaires ou situés à proximité de zones à risques (système nerveux, système vasculaire...).</p> <p>Relative : grossesse, implants métalliques divers (selon la nature de l'implant et de la zone anatomique d'implantation), claustrophobie, obésité (...)</p>
Contre-indications à l'injection de produits de contraste		
A base d'iode	<p>Clairance créatinine inférieure à 30ml/min (en l'absence de nécessité absolue, à voir avec le néphrologue)</p> <p>Hyperthyroïdie non traitée ou non équilibrée</p>	Sans objet
A base de gadolinium	Sans objet	Contre-indication de l'omniscan et magnevist chez les insuffisants rénaux sévères
Réactions à l'injection de produits de contraste		
A base d'iode	Majorité de réactions immédiates légères à modérées (nausées, vomissements, vertiges, réactions	Sans objet

	AM	IRM mammaire
	cutanées, dyspnées, urticaire extensif (...), réversibles avec ou sans traitement selon le type de réaction). Les taux observés sont : – de 0,15 à 0,7 % dans les grandes cohortes ; – de 1 % dans les études analysées chap. 4.2.2.	
A base de gadolinium	Sans objet	Majorité de réactions immédiates légères à modérées (nausées, vomissements, malaise vasovagal, vertiges, urticaire, œdèmes (...), réversibles avec ou sans traitement selon le type de réactions). Les taux observés sont : – de 0,04 à 0,3 % dans les grandes cohortes ; – de 0,3 % dans les études analysées chap. 4.2.2.
Aspects techniques		
Champ	Plus de zones hors limite de champ (commune avec la mammographie)	Champ plus large, permet de visualiser l'ensemble de la paroi thoracique et les zones profondes
Exploration de la zone axillaire	Nécessite une échographie mammaire supplémentaire	Exploration axillaire peut être limitée dans les conditions standards d'utilisation de l'IRM mammaire (risque de sous-estimation)
Impacts organisationnels		
I/ Impacts sur le processus de soins		
Délai de réalisation	Potentiellement plus court (absence de données)	Variable, de 21 jours à 1 mois et demi selon les sources (enquêtes INCa, experts), en général supérieur au délai de 20 jours recommandé par l'INCa. Dépend de l'offre territoriale et de l'organisation des centres.
Durée de réalisation	Variable selon les études (tendance à une durée plus courte, néanmoins)	Variable selon les études
Acquisition des images	4-14 minutes selon les études	16-40 minutes selon les études
Durée globale (Phillips et al., 2018)	56 minutes +/- 13	68 minutes +/- 17 (p=0,007)
Contenu du processus	La diffusion à plus large échelle de l'AM pourrait avoir un impact sur le contenu du processus : – les patientes nécessitant une IRM mammaire pourraient être adressées à une autre unité équipée d'une angiommammographie ; – possibilité de réalisation dans le même centre d'une AM si la structure ne possède pas d'équipement d'IRM, au décours immédiat ou dans un délai très court après la mammographie. Nécessité d'établir des recommandations de bonne pratique sur la place de l'angiommammographie dans la stratégie diagnostique.	
Personnels participants au processus	Equipe pluridisciplinaire spécialisée pour chaque type d'examen (manipulateurs en électroradiologie médicale, infirmières, radiologues)	

	AM	IRM mammaire
Ressources matérielles et numériques	<p>Plateforme de mammographie numérique compatible avec l'ajout d'un module d'AM supplémentaire ou avec un programme intégré d'AM.</p> <p>Changement du kilo voltage du tube à RX et filtration supplémentaire en cuivre pour le mammographe.</p> <p>Injecteur de produit de contraste</p>	<p>Plateforme d'IRM</p> <p>Injecteur de produit de contraste</p>
Qualité et sécurité de l'environnement	Réglementation liée à la radioprotection comme pour la mammographie (décision ASN n°2017-DC-0591 du 13 juin 2017)	Directive 2013/35/UE du parlement européen et du conseil du 26 juin 2013 concernant les prescriptions minimales de sécurité et de santé relatives à l'exposition des travailleurs aux risques dus aux agents physiques (champs électromagnétiques)
II/ Impacts sur les capacités et compétences nécessaires aux acteurs		
Besoins en compétences des acteurs	Formation spécifique pour les MERN et les radiologues (formation initiale, continue).	
	Courbe d'apprentissage plus aisée pour les personnels habitués à l'imagerie sénologique	
Ordonnancement et planification au sein des structures	<p>Susceptible d'augmenter l'activité des unités réalisant habituellement les mammographies.</p> <p>Adaptation des structures (locaux, personnels, projet médical) et du parc actuel de mammographes avec angiommammographie.</p> <p>Mutualisation des ressources avec d'autres établissements.</p>	
Modification des conditions de vie des patientes		
Accessibilité	Réalisable dans la même unité au sein d'un même centre (même équipe) si la plateforme de mammographie comprend un module d'angiommammographie – suivi complet possible au même endroit. Diminution du stress de l'attente	Nécessite une prise de rendez-vous dans une autre unité voir un autre centre
Tolérance / préférence des patientes		
Durée de l'examen	Préférence par rapport à l'IRM mammaire	Examen considéré plus long par les patientes.
Compression des seins	Identique à la mammographie, relativement désagréable	meilleure tolérance (Hobbs), p=0,001
Niveau d'anxiété (Hobbs et al.)	Faible	Niveau d'anxiété supérieur (p=0,009)

	AM	IRM mammaire
Préférence globale (Hobbs et al.) (Phillips 2017)	Préférence pour l'AM (p<0,001), notamment pour la rapidité de la procédure, moindre bruit, moins de sentiment d'enfermement, rapidité de la procédure (Hobbs)	Pour les patientes ayant préféré l'IRM mammaire (plus grande confiance dans les résultats, moindre anxiété pour l'injection, plus grand confort...) (Hobbs)
Modifications des conditions de travail des professionnels de santé		
Interprétation des examens	Plus courte, relativement aisée Homogénéité d'interprétation par le même radiologue ou la même équipe	Plus longue et complexe – protocole peut être variable d'un centre à l'autre.
Correspondance avec la mammographie	Parfaite correspondance entre les anomalies morphologiques détectées en mammographie (ou image de basse énergie) et les prises de contrastes visibles sur les images recombinaisonnées, utile dans le suivi des lésions et pour le repérage avant intervention pour les chirurgiens – comparaison plus facile	Pas de correspondances ; les images sont prises en décubitus ventral, ce qui peut modifier la représentation des rapports anatomiques par rapport à la position de décubitus dorsal lors de l'intervention chirurgicale
III / Impacts sur la société et la collectivité		
Inégalités sociales et accessibilité aux soins	<i>Selon le bilan d'activité de l'ANSM pour l'année 2020 :</i> 1 767 installations CR et 211 installations DR de mammographie. <i>Selon les experts interrogés :</i> 69 structures équipées d'un module d'angiomammographie. Si le nombre d'équipements est amené à augmenter, il pourrait potentiellement couvrir le besoin et diminuer le délai d'obtention des rendez-vous pour une imagerie de contraste.	<i>Selon une enquête de Cemka pour le SNITEM en 2018 :</i> 960 équipements d'IRM dans 764 structures. Forte disparité régionale des équipements avec des délais de rendez-vous variant de 19,5 jours en Île-de-France, 27,8 jours en PACA, 52 jours en Bretagne, 70,3 jours en Pays de la Loire (...).
Autres impacts		
Contrôle qualité	Nécessité de développer un protocole de contrôle qualité adapté à l'angiomammographie.	
Gestion des prises de contraste vues uniquement sur l'image recombinaisonnée ou en IRM mammaire	Pas de possibilité de biopsie en routine à l'heure actuelle mais technique en cours de développement. La biopsie serait disponible chez certains fabricants selon la SFPM.	Biopsie sous guidage IRM
	Il est à noter qu'une biopsie peut néanmoins être effectuée sous mammographie ou échographie de second look en cas de correspondance avec les images vues en angiomammographie ou en IRM mammaire. Parfois un suivi peut être mis en place	

	AM	IRM mammaire
Informations aux patientes	Brochure spécifique expliquant l'examen, ses bénéfices potentiels et ses risques	
Limites		
Faux négatifs	Risque pour les deux examens sur les lésions malignes faiblement vascularisées ou masquage des lésions par le rehaussement glandulaire de fond	
Faux positifs	Oui mais valeurs plus faibles pour l'AM dans l'ensemble des publications analysées.	
Autres	Certaines incidences plus difficiles à effectuer notamment en cas d'impotence fonctionnelle	
Précaution à prendre avant la réalisation de l'examen		
	<p>Relative à l'injection de PCI</p> <p>Risque allergique : questionnaire sur les antécédents d'allergie à l'iode, éventuelle prémédication en cas d'antécédents de réactions mineures ;</p> <p>Risque de néphropathie induite par les PCI : pour les patients à risque (âge > 65 ans, insuffisance rénale, transplantation rénale, diabète avec insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, déshydratation, drogues néphrotoxiques) : selon le profil de risque : dosage de la créatinine, arrêt des drogues néphrotoxiques, hydratation, respect d'un intervalle de 3 jours entre deux examens injectés (...)</p>	<p>Relative à l'injection de produits gadolinés</p> <p>Risque allergique : questionnaire sur les antécédents d'allergie, éventuelle prémédication en cas d'antécédents de réactions mineures</p> <p>Risque de fibrose systémique néphrogénique⁴⁴ : selon la classe du risque du produit et le profil du patient (Insuffisance rénale sévère, période péri-transplantation hépatique) : contre-indication des chélates linéaires, respect d'un délai entre deux examens avec injection de gadolinium, utilisation d'une dose minimale.</p> <p>Dosage de la créatinine selon le type de produit utilisé et le profil de risque du patient.</p>

⁴⁴ Depuis la mise en place des mesures de prévention par limitation des indications et des doses et par la contre-indication des chélates linéaires chez l'insuffisant rénal sévère et les dialysés, il n'y a pas eu de nouveau cas de fibrose systémique décrit.

8. Avis de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

Ce chapitre est une synthèse des réponses apportées par l'IRSN au questionnaire qui lui a été adressé par la HAS dans le cadre de la présente évaluation. L'IRSN a été sollicité par courriel le 4 mai 2021 afin d'apporter sa position sur les questions relatives à l'exposition aux rayonnements ionisants dans le cadre de la réalisation de l'examen d'angiomammographie. Une réunion d'échange avec la HAS a lieu le 17 juin 2021 et le questionnaire complété a été adressé à la HAS le 18 juin 2021. Ce questionnaire est disponible en annexe 14.

Les principaux points abordés par l'IRSN sont les suivants :

Deux principaux commentaires ont été formulés par l'IRSN concernant les résultats relatifs à l'exposition aux rayonnements ionisants :

- ➔ Le chapitre concernant les résultats de la DGM par sein mériterait d'être plus développé et notamment les valeurs extrêmes de DGM observées devraient être davantage explicitées (cf. chapitre 4.3.1.1.3.) ; en effet, dans les deux articles analysés, les valeurs extrêmes par sein sont de l'ordre de 23 mGy, ce qui ne peut s'expliquer uniquement par l'étendue des épaisseurs de seins compressés dans les échantillons de patientes ; s'il est précisé dans une des études (Houben *et al.*) que le nombre de vues pouvait aller jusqu'à huit par sein (ce qui permet d'expliquer la valeur extrême de 23,5 mGy observée dans cette étude), il n'y a pas d'informations permettant d'expliquer la valeur de 23,34 mGy dans l'autre étude (Iotti *et al.*) ; selon l'IRSN, il est possible que cette étude intègre des valeurs de DGM liées à des reprises de vues suite à une erreur de centrage du sein ou autre problème de ce type, sans que cela ne soit mentionné dans l'article.
- ➔ Concernant les niveaux de doses considérées pour l'angiomammographie pour une vue, l'IRSN rappelle qu'un examen faisant appel aux rayonnements ionisants peut être considéré comme justifié si le bénéfice attendu est supérieur au bénéfice d'une autre technique ne délivrant pas ou moins de dose. Il convient ensuite d'optimiser le mieux possible cette dose ; pour les niveaux de dose considérés pour l'angiomammographie par vue, précisés dans le rapport (de l'ordre de 1,89 à 3 mGy), il est possible de dire qu'ils sont raisonnables au regard des doses délivrées lors d'examens de mammographie numérique conventionnelle (la valeur NRD en mammographie est une DGM égale à 1,6 mGy pour une épaisseur de 40 mm de PMMA).

A l'issue de ces commentaires l'IRSN préconise la vigilance (tout comme en mammographie conventionnelle ou en tomosynthèse) sur le nombre de vues, notamment afin de limiter la dose par sein ; selon eux, cela impose de :

- justifier les indications de l'angiomammographie et le nombre de vues, par des recommandations ou un référentiel de bonnes pratiques ;
- optimiser le nombre de vues en « réussissant du premier coup » et en évitant d'avoir à refaire un cliché. Ceci passe notamment par la formation des utilisateurs ;
- optimiser la dose par vue, notamment par le réglage et le suivi de l'appareil ainsi que l'optimisation des protocoles ;
- développer un protocole de contrôle qualité adapté à cette modalité.

Concernant les points abordés par les experts, l'IRSN a apporté des précisions ou des données complémentaires sur :

- ➔ *l'éventuelle potentialisation des effets des rayons X du fait de l'injection de produit de contraste* : l'IRSN cite plusieurs études ayant montré que la présence d'un milieu de contraste pendant l'exposition aux rayonnements ionisants augmente le nombre d'aberrations chromosomiques, de micronoyaux (...) dans les cellules étudiées (fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales...), mais souligne l'absence d'études pré-cliniques et cliniques sur une large population permettant de démontrer et d'évaluer ce risque chez les patients dans le but de sécuriser la pratique.
- ➔ *Les effets délétères des expositions répétées* : l'IRSN souligne la nécessité d'être vigilant sur la répétition des actes d'imagerie qui exposent aux rayonnements ionisants dans la population générale ainsi que chez les personnes à risque, notamment celles ayant des maladies génétiques associées à la réparation de l'ADN et plus spécifiquement celles liées à la réparation des cassures double brins qui présentent une radiosensibilité : cancer du sein (BRCA1, BRCA2), syndrome de Werner, syndrome de Bloom, ataxie télangiectasie. L'IRSN cite l'article 7.2 de l'arrêté du 8 février 2019 fixant les obligations de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants qui impose la mise en œuvre du principe d'optimisation pour ce qui concerne « les modalités de prise en charge des personnes à risque, dont les femmes en capacité de procréer, les femmes enceintes et les enfants (...) ainsi que les personnes atteintes de maladies nécessitant des examens itératifs ou celles présentant une radiosensibilité individuelle ».
- ➔ *Le commentaire d'un expert concernant la nécessité d'une étude NRD pour l'angiomammographie en cas d'inscription de la technique* : l'IRSN estime que le parc actuel étant limité (69 systèmes), une telle étude paraît difficile mais qu'en cas de développement de la technique en France, l'IRSN pourrait conduire une telle étude.
- ➔ *L'influence du constructeur sur la dose délivrée ainsi que sur les performances diagnostiques* : l'IRSN estime que la HAS devrait davantage développer dans l'argumentaire les différences selon les fabricants.
- ➔ « *La problématique de l'exposition aux rayonnements ionisants* » et « *la problématique de la dose* » : en réponse à un des commentaires des experts du groupe de travail (chapitre 4.3.1.2.) : l'IRSN indique que la problématique de l'exposition aux rayonnements ionisants (et de la dose) concerne toutes les femmes mais la radiosensibilité individuelle est différente selon les catégories. Il conviendrait donc de parler de notion de risque qui n'est pas acceptable dans certaines conditions, alors que dans certaines indications et populations de femmes, le bénéfice attendu pourrait l'emporter sur le risque.
- ➔ « *Le poids de l'irradiation* » selon l'âge de la patiente : l'IRSN souhaite préciser que pour les femmes plus âgées, le risque de développer un cancer lié à une exposition aux rayonnements ionisants est plus faible du fait de leur espérance de vie plus faible ; il est donc important de considérer le délai entre la date de l'exposition et l'expression de la maladie.

L'IRSN souhaiterait également que le thème du contrôle de qualité soit abordé de manière plus approfondie car il est indispensable pour s'assurer du maintien des performances des installations. L'IRSN rappelle que l'AM n'est actuellement prise en compte dans la décision de l'ANSM du 15 janvier 2020 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique.

L'IRSN considère que la synthèse et la conclusion relatives à l'exposition aux rayonnements ionisants sont cohérentes avec les données présentées.

Synthèse et conclusion

La demande d'évaluation de l'acte d'angiomammographie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein a été faite par le CNP de radiologie française et d'imagerie médicale (G4), en vue d'une inscription sur la liste des actes et prestations remboursables.

L'angiomammographie est une technique combinant à la fois une mammographie numérique standard à une injection de produit de contraste iodé afin d'améliorer la détection des lésions. A l'instar de l'IRM, l'angiomammographie permet de visualiser le rehaussement lié à la néovascularisation qui accompagne la croissance des tumeurs du sein. Le principe est basé sur la recombinaison d'une image de haute et de basse énergie afin de mettre en évidence une prise de contraste.

Les objectifs de l'évaluation étaient l'analyse des éléments suivants :

- ➔ **les performances diagnostiques** (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) de l'angiomammographie, en comparaison avec l'IRM mammaire, dans les trois des cinq indications retenues lors de la phase de cadrage : 1) les impasses diagnostiques suite à des examens d'imagerie conventionnelle (mammographie, échographie mammaire) non contributifs (discordance radio clinique, visibilité sur une seule incidence en mammographie...), 2) le bilan d'extension locorégional et 3) l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Les deux autres indications (dépistage des femmes à risque intermédiaire et recherche des récidives lors du suivi des cancers du sein) n'ont pas été retenues pour l'évaluation en raison du manque de littérature disponible suite à la recherche documentaire systématique ;
- ➔ **les aspects sécuritaires** relatifs à l'exposition aux rayonnements ionisants liée à l'examen d'angiomammographie ainsi que les réactions allergiques consécutives à l'injection de produit de contraste iodé.

A partir de l'analyse de ces deux valences (performance diagnostique et sécurité), le rapport bénéfice/risque de l'examen a pu être déterminé.

- ➔ **Les impacts / aspects organisationnels**, portant notamment sur les délais de réalisation, les ressources matérielles nécessaires à la mise en place de l'angiomammographie, les équipes mobilisées lors de sa réalisation, le contenu du parcours de soins et la séquence de réalisation (protocole, durée, précautions à prendre). D'autres éléments ont également été analysés tels la diffusion de la technique en France, les formations nécessaires et la courbe d'apprentissage ;
- ➔ **le point de vue des associations de patientes** concernant un éventuel retour d'expérience sur la technique d'angiomammographie.

Il est à noter que **l'impact de l'angiomammographie sur la prise en charge thérapeutique** (nombre de biopsies, pertinence de la décision chirurgicale, taux de réinterventions...) n'a pas pu être évalué, notamment en raison du manque de recul sur la technique et de la variabilité des pratiques selon les centres.

La méthode d'évaluation a consisté en :

- ➔ une analyse critique de la littérature scientifique identifiée par une recherche systématique et sélectionnée sur des critères explicites, définis dans les grilles PICOTS présentées dans la partie 3.2. du rapport d'évaluation ;
- ➔ la consultation d'experts *intuitu personae* appartenant aux domaines concernés par le sujet ; ces experts ont été réunis dans un groupe de travail (en téléconférence) afin de recueillir leurs avis argumentés au regard des données de la littérature et de leurs pratiques ;
- ➔ la consultation des organismes professionnels et des associations de patientes, concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes afin de recueillir leur point de vue à titre collectif

sur une version provisoire du rapport contenant les éléments recueillis (analyse des données et avis d'experts) et les conclusions qui en sont tirées ;

- la consultation de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) sur les aspects relatifs aux rayonnements ionisants.

Ces différents éléments sont compilés dans un rapport d'évaluation technologique, qui est ensuite examiné par une commission *ad hoc*⁴⁵ et validé *in fine* par le Collège de la HAS.

Concernant les performances diagnostiques de l'angiomammographie, en comparaison avec l'IRM mammaire

Dans les indications d'**impasse diagnostique**, la recherche documentaire n'a pas retrouvé d'études évaluant l'angiomammographie dans ces situations mais le groupe de travail a néanmoins considéré qu'elle pouvait être utilisée, notamment pour sa meilleure accessibilité et la possibilité qu'elle offre de réaliser des correspondances avec la mammographie initiale. Pour les experts, l'utilisation d'une imagerie de contraste est la conduite habituelle dans ce contexte, notamment afin d'éliminer la présence d'une lésion maligne ; un suivi clinique et par imagerie reste néanmoins nécessaire.

Dans le cadre du **bilan d'extension locorégional**, pour la **détection de lésions additionnelles**, en s'appuyant sur les études prospectives renseignant la significativité statistique, il n'a pas été possible de conclure sur la sensibilité de l'examen en comparaison à l'IRM mammaire sur la base des études sélectionnées, car les résultats étaient contradictoires entre les deux études analysées ; une tendance à une amélioration de la spécificité en faveur de l'angiomammographie a néanmoins été observée avec des valeurs significatives dans une des deux études ; le groupe de travail a estimé que l'AM pouvait présenter un intérêt dans cette indication, notamment en raison de la réduction du nombre de faux positifs, par rapport à l'IRM mammaire et pour sa parfaite correspondance avec les clichés de mammographie, ce qui facilite la lecture et l'interprétation des clichés par les chirurgiens.

Dans l'estimation de la **taille de la tumeur au cours du bilan d'extension locorégional**, en se basant sur les études sélectionnées, il apparaît que la concordance entre les mesures estimées sur les examens d'imagerie, angiomammographie et IRM mammaire par rapport à celles réalisées sur la pièce opératoire, est bonne pour les deux examens ; de plus, les différences moyennes entre l'évaluation de la taille sur les examens d'imagerie, AM et IRM mammaire, et sur la taille opératoire sont faibles, de l'ordre de quelques mm, sans impact potentiel sur la stratégie chirurgicale. Les experts du groupe de travail sont en accord avec les données de la littérature qui montrent que l'AM permet au même titre que l'IRM mammaire une bonne estimation de la taille de la tumeur en préopératoire.

Sur l'évaluation de la **réponse à la chimiothérapie néoadjuvante**, les résultats issus des études analysées confortent ceux retrouvés dans les études concernant l'estimation de la taille de la tumeur dans le bilan d'extension, c'est-à-dire que la concordance entre les estimations de la taille sur les examens d'imagerie, AM et IRM mammaire, et sur la pièce opératoire, est bonne et comparable entre des deux examens tout comme la concordance **entre** les deux examens. Les performances diagnostiques, notamment la capacité à détecter les réponses complètes à l'imagerie, semblent équivalentes entre l'AM et l'IRM mammaire. Le groupe de travail considère au regard de ces données que l'AM pourrait être utilisée dans cette indication et également **avant** une chimiothérapie néoadjuvante afin de poser l'indication et d'estimer si une chirurgie conservatrice est possible en cas de bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Il est à noter cependant que le groupe de travail a précisé que l'utilisation d'une imagerie de contraste n'était pas systématique dans le bilan d'extension et dans l'évaluation de la réponse tumorale à la

⁴⁵ CRPPI : Commission Recommandations, Pertinence, Parcours et Indicateurs.

chimiothérapie néoadjuvante (contrairement à l'évaluation avant une chimiothérapie néoadjuvante où elle est systématique), notamment quand l'imagerie conventionnelle est contributive.

Concernant les aspects sécuritaires

Sur la base de l'analyse de la littérature, de l'avis des experts ainsi que de la position de l'IRSN, il apparaît que la **dose glandulaire moyenne** délivrée au cours d'un examen d'angiomammographie est légèrement supérieure à celle d'une mammographie numérique mais reste dans les limites acceptables, notamment celles fixées par la décision de l'ANSM du 15 janvier 2020 relatives au contrôle qualité des installations de mammographie numérique. Les experts consultés lors du groupe de travail considèrent que les DGM rapportées dans les études sont assez proches de celles employées en mammographie numérique et qu'elles ne doivent pas limiter la prescription d'un examen d'angiomammographie dans des indications appropriées. Néanmoins, des paramètres tels que l'âge de la patiente et/ou sa radiosensibilité (mutations BRCA notamment) doivent être pris en compte dans l'appréciation du rapport bénéfice/risque de l'examen ; de plus, l'IRSN et les experts ont souligné que les nouveaux appareils tendent à diminuer l'exposition, notamment grâce aux progrès techniques relatifs au fonctionnement des exposeurs automatiques ainsi qu'à l'amélioration des logiciels de reconstruction de l'image qui permettent d'acquérir des images de qualité satisfaisante avec des doses plus faibles. La problématique du cumul d'examens exposants aux rayonnements ionisants en cas de réalisation d'une mammographie complétée d'une angiomammographie peut cependant se poser, notamment quand les deux examens sont réalisés dans un délai court.

Concernant les **réactions secondaires immédiates aux PCI**, le taux d'événements indésirables consécutifs à l'injection de produit de contraste iodé est faible et la majorité des réactions sont légères à modérées et réversibles avec ou sans traitement, de la même façon qu'avec l'injection de gadolinium en IRM mammaire.

Il existe cependant des contre-indications absolues et relatives à chaque examen et des contre-indications liées aux injections de produits de contraste qui doivent être considérées avant la réalisation de ces actes ainsi que des précautions à prendre, notamment avant l'injection de produit de contraste (questionnaire médical, organisation d'une prise en charge en cas de réactions...).

En complément de ces éléments, **certains avantages et inconvénients d'un point de vue technique** ont pu être déterminés et il apparaît que l'avantage principal de l'angiomammographie, par rapport à l'IRM mammaire, serait la parfaite correspondance entre les anomalies morphologiques détectées en mammographie et les prises de contraste visibles sur l'image recombinaisonnée, utile dans le suivi des lésions et pour le repérage avant intervention ; a contrario, le champ serait plus réduit en AM qu'en IRM mammaire, notamment pour les zones profondes et les aires axillaires où le champ est plus large en IRM mammaire.

Concernant les aspects / impacts organisationnels, l'analyse des données de la littérature et de la position des professionnels (experts et parties prenantes) montre que :

- **le délai d'accès à un examen d'angiomammographie** est susceptible d'être raccourci par rapport à celui de l'IRM mammaire⁴⁶, avec la possibilité de réaliser l'angiomammographie dans le même centre si l'appareil de mammographie est équipé d'un module complémentaire permettant de faire un bilan pré-thérapeutique dans un délai immédiat ou très court après l'imagerie conventionnelle ;

⁴⁶ Selon les données actuellement disponibles, le délai d'attente pour l'IRM est supérieur au délai de 20 jours recommandé par l'INCa dans le cadre du plan cancer 2014-2019.

- **la durée de réalisation de l'examen d'angiomammographie** serait également moins longue que celle de l'IRM mammaire ;
- **l'examen d'angiomammographie semble mieux toléré** que l'IRM mammaire pour les patientes, notamment en raison de la durée plus courte et du meilleur confort (moins d'immobilisation, pas de sentiment d'enfermement, moindre bruit...) ;
- **pour les professionnels de santé**, l'angiomammographie apparaît comme plus simple à lire et à interpréter et il existe une bonne corrélation avec la mammographie, grâce à la parfaite correspondance entre les anomalies détectées sur les images de mammographie et celles d'angiomammographie, ce qui pourrait faciliter la lecture par les chirurgiens pour les images de même incidence. De plus, il y aurait une unité de diagnostic par la même équipe dans le cas où l'angiomammographie est effectuée dans le même centre que la mammographie ce qui diminue les risques de difficultés et d'hétérogénéité d'interprétation ;
- **la mise en place de l'angiomammographie** au sein d'une unité dédiée à la mammographie nécessite :
 - une adaptation de l'équipement (adjonction d'un module complémentaire en cas de plateforme de mammographie compatible si la plateforme de mammographie ne possède pas de programme intégré d'angiomammographie, filtration supplémentaire pour l'acquisition haute énergie, matériel pour l'injection de produit de contraste) et des locaux (capacité d'accueil, moyens humains, création d'une salle spécifique pour l'injection), sachant que l'examen serait effectué au sein d'instituts ou d'hôpitaux impliqués dans la prise en charge du cancer du sein ;
 - du personnel formé et disponible pour le placement de la voie veineuse, l'injection de produit de contraste, l'évaluation des risques liés à l'injection de produit de contraste (iode ou gadolinium), la réalisation de l'examen (acquisition des images), l'interprétation des examens et la surveillance des éventuels effets secondaires de l'injection du produit de contraste ;
 - une adaptation de l'activité de l'unité de radiologie effectuant habituellement des mammographies au volume d'examens d'angiomammographie (répartition des examens, création de vacances dédiées...) ;
- **le parc actuel d'équipements** en angiomammographie étant actuellement limité, une augmentation serait nécessaire pour répondre à la demande d'examens.

Au total,

Concernant la performance diagnostique de l'AM en comparaison à l'IRM mammaire,

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'AM 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'AM 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'AM 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.

Les experts consultés lors du groupe de travail ont néanmoins mentionné que l'AM peut être employée dans les indications suivantes :

- ➔ les impasses diagnostiques, pour confirmer la présence d'une lésion suspecte ou afin d'éliminer la présence d'une lésion, avec un suivi nécessaire cependant ;
- ➔ quand une imagerie de contraste est nécessaire :
 - le bilan d'extension locorégional (taille de la tumeur et recherche de lésions additionnelles) ;
 - l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante ;
- ➔ l'évaluation tumorale avant une chimiothérapie néoadjuvante, mais les experts ont néanmoins précisé que l'IRM mammaire est actuellement l'examen de référence dans cette indication.

Concernant les aspects sécuritaires, l'analyse des données de la littérature, l'avis des experts et la position de l'IRSN ont permis de considérer que le niveau de dose glandulaire moyenne est acceptable dans des indications appropriées en prenant en compte notamment l'âge et/ou la radiosensibilité de la patiente et que le risque de réactions indésirables graves aux produits de contraste iodés est très rare ; des précautions étant nécessaires avant, pendant et après toute administration (évaluation des patientes à risque, organisation d'une prise en charge en cas de réactions...).

L'IRSN et les experts ont par ailleurs indiqué que selon les fabricants, les appareils pourraient présenter une variabilité en matière de dose délivrée et de performance diagnostique.

Concernant les aspects / impacts organisationnels, l'analyse des données de la littérature, la position des professionnels (experts et parties prenantes) et la position des associations de patientes ont permis de considérer que l'angiomammographie présente un bénéfice réel pour les patientes, notamment en matière de tolérance, de délai d'accès et de durée de réalisation de l'acte.

Ainsi, compte tenu

- ➔ des données de sécurité préalablement mentionnées appuyées par la position de l'IRSN ;
- ➔ des données d'efficacité (en tenant compte de leurs limites méthodologiques) : montrant une bonne concordance entre les mesures des tailles des tumeurs par AM, par IRM mammaire et sur la pièce opératoire ;
- ➔ des avantages organisationnels de l'AM par rapport à l'IRM mammaire ;
- ➔ de l'avis du groupe d'experts et de la position des parties prenantes consultées (professionnels et associations de patientes).

la HAS considère 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.

La HAS estime par ailleurs qu'il est pertinent de mettre en place un protocole de contrôle qualité adapté à l'angiomammographie pour contribuer à l'optimisation des doses et de s'assurer du maintien des performances des installations.

En perspectives, la HAS préconise de poursuivre l'acquisition de nouvelles données par la réalisation d'études de recherche clinique, notamment dans les indications non encore validées par les données de la littérature, dans l'objectif de préciser la place de l'AM dans la stratégie diagnostique.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'intérêt de l'angiomammographie double énergie dans la stratégie diagnostique du cancer du sein. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/cadrage_angiomammographie.pdf
2. Santé publique France, Registres des cancers Francim, Hospices civils de Lyon, Institut national du Cancer, Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, et al. Estimations nationales de l'incidence par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Saint Maurice: SPF; 2019.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
3. Haute Autorité de Santé. Dépistage et prévention du cancer du sein. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2024559/fr/depistage-et-prevention-du-cancer-du-sein
4. Institut national du cancer. Prise en charge du carcinome canalaire *in situ*. Questions d'actualité. Boulogne Billancourt: INCA; 2015.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Prise-en-charge-du-carcinome-canalaire-in-situ-Questions-d-actualite-Rapport-integral>
5. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein. Carcinome lobulaire infiltrant. Québec: INESSS; 2018.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/IRM_sein/INESSS_IRM-Carcinome-lobulaire-infiltrant.pdf
6. James JJ, Tennant SL. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM). Clin Radiol 2018;73(8):715-23.
7. Institut national du cancer. Cancer du sein. Du diagnostic au suivi. Boulogne Billancourt: INCA; 2016.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-du-sein-Du-diagnostic-au-suivi>
8. Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Référentiel cancers du sein. Référentiels de l'AP-HP. Paris: APHP; 2016.
https://www.aphp.fr/sites/default/files/referentiel_cancers_du_sein_-_juin_2016_1.pdf
9. Haute Autorité de Santé. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_lap_ksein_vd.pdf
10. 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;27(2):143-8.
11. Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne (Oncobourgogne), Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Champagne-Ardenne (Oncocha), Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Franche-Comté (Oncolie), Groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (Oncolor). Sein (principes de prise en charge). 2019.
12. de Bazelaire C. IRM mammaire : technique, indications et résultats normaux. Encyclop Méd Chir Radiol Imagerie Médicale Génito-Urinaire Gynéco-Obtétricale Mammaire 2016;34-800-A-19.
13. Balu-Maestro C. Echographie et pathologie mammaire : techniques et résultats. Encyclop Méd Chir Radiologie et imagerie médicale génito-urinaire - gynéco-obtétricale mammaire 2017;34-800-A-18.
14. Leconte I, Fellah L. Echographie et seins denses : où en est-on ? J Radiol 2008;89:1169-79.
15. Balu-Maestro C. Imagerie par résonance magnétique du sein. J Radiol 2001;82:17-26.
16. 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;46(8):1296-316.
17. Institut national du cancer. Les cancers en France. Boulogne Billancourt: INCA; 2017.
18. Institut national du Cancer. 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. Boulogne Billancourt: INCA; 2017.
<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>
19. Clauser P, Mann R, Athanasiou A, Prosch H, Pinker K, Dietzel M, et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. Eur Radiol 2018;28(5):1909-18.
20. Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu MC, Rochard F, Opolon P, et al. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast-enhanced digital mammography. AJR Am J Roentgenol 2006;187(5):W528-37.
21. 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 Intervent Imag 2014;95(3):245-58.
22. Dromain C, Vietti-Violi N, Meuwly JY. Angiomammographie: A review of current evidences. Diagn Interv Imaging 2019;100(10):593-605.
23. Balleyguier C, Tardivel AM, Arfi-Rouche J, Pottier E, Dromain C. L'angiomammographie : nouvelle technique d'imagerie diagnostique des lésions du sein. La lettre du Sénologue 2016;73.
24. Lewin J, Jochelson M. Contrast enhanced digital mammography. : ACR; 2017.

<https://www.sbi-online.org/Portals/0/White%20Papers/CEDM%20White%20Paper.pdf>

25. Balleyguier C, Dromain C. Place des nouvelles techniques d'imagerie pour le bilan d'extension du cancer du sein. *La lettre du Sénologue* 2013;61:14.

26. Valfort A, Jalaguier-Coudray A, Villard-Mahjoub R. Tomo-synthèse mammaire et angiommographie numérique : compétitivité ou complémentarité ? *Imagerie de la femme* 2019;29(1):4.

27. Royal College of Radiologists. Guidance on screening and symptomatic breast imaging. London: RCR; 2019. <https://www.rcr.ac.uk/publication/guidance-screening-and-symptomatic-breast-imaging-fourth-edition>

28. European Society for Medical Oncology (ESMO), Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(10):1674.

29. 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;8(1):11-8.

30. Society of Breast Imaging, Berg WA, Harvey JA. Importance of breast density [En ligne] 2016. <https://www.sbi-online.org/RESOURCES/WhitePapers/TabId/595/ArtMID/1617/ArticleID/596/Breast-Density-and-Supplemental-Screening.aspx>

31. 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.

32. Nori J, Gill MK, Vignoli C, Bicchierai 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;11(1):16.

33. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Contrôle de qualité des dispositifs médicaux exposant les personnes aux rayonnements ionisants bilan d'activité 2020. Saint-Denis: ANSM; 2021.

34. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on contrast Media*. Reston: ACR; 2020. https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf

35. Directorate Generale for Health and Consumers, Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, *et al.* European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: European Communities, 2006. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4e74ee9b-df80-4c91-a5fb-85efb0fdda2b#>

36. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Décision du 15 janvier 2020 fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique. ANSM: Saint-Denis; 2020. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-15-01-2020-fixant-les-modalites-du-contrôle-de-qualité-des-installations-de-mammographie-numérique>

37. Åhsberg K, Gardfjell A, Nimeus E, Rasmussen R, Behmer C, Zackrisson S, *et al.* Added value of contrast-enhanced mammography (CEM) in staging of malignant breast lesions-a feasibility study. *World J Surg Oncol* 2020;18(1):100.

38. Ali-Mucheru M, Pockaj B, Patel B, Pizzitola V, Wasif N, Stucky CC, *et al.* Contrast-Enhanced Digital Mammography in the Surgical Management of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23(Suppl 5):649-55.

39. Badr S, Laurent N, Régis C, Boulanger I, Lemaille S, Poncelet E. L'angiommographie en pratique clinique en 2013. *J Radiol Diagn Intervent* 2014;95:250-63.

40. Barra FR, Ribeiro AC, Mathieu OD, Rodrigues AC. Angiommographie : protocole d'examen. *J Radiol Diagn Intervent* 2014;95:351-2.

41. Barra FR, Sobrinho AB, Barra RR, Magalhães MT, Aguiar LR, de Albuquerque GFL, *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;2018:8531916.

42. Bhimani C, Matta D, Roth RG, Liao L, Tinney E, Brill K, *et al.* Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol* 2017;24(1):84-8.

43. Bicchierai G, Tonelli P, Piacenti A, De Benedetto D, Boeri C, Vanzi E, *et al.* Evaluation of contrast-enhanced digital mammography (CEDM) in the preoperative staging of breast cancer: Large-scale single-center experience. *Breast J* 2020.

44. Bozzini A, Nicosia L, Pruneri G, Maisonneuve P, Meneghetti L, Renne G, *et al.* Clinical performance of contrast-enhanced spectral mammography in pre-surgical evaluation of breast malignant lesions in dense breasts: a single center study. *Breast Cancer Res Treat* 2020.

45. Chou C-P, Lewin JM, Chiang C-L, Hung B-H, Yang T-L, Huang J-S, *et al.* Clinical evaluation of contrast-enhanced digital mammography and contrast enhanced tomosynthesis--Comparison to contrast-enhanced breast MRI. *Eur J Radiol* 2015;84(12):2501-8.

46. Clément O, Faye N, Fournier L, Siauve N, Frija G. Rein et produits de contraste iodés et gadolinés. *J Radiol* 2011;92(4):291-8.

47. Cour des Comptes. *L'imagerie médicale. Communication à la commission des affaires sociales du Sénat*. Paris: CC; 2016. <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/l'imagerie-medicale>

48. Covington MF, Pizzitola VJ, Lorans R, Pockaj BA, Northfelt DW, Appleton CM, *et al.* The Future of Contrast-Enhanced Mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(2):292-300.

49. Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, Fallenberg EM, Fischer T, Bick U, *et al.* Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2011;78(1):112-21.

50. Dromain C, Balleyguier C, Adler G, Garbay JR, Delaloge S. Angiommographie : principes et applications. *Imagerie de la femme* 2008;18:191-8.

51. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, Fallenberg EM, Jong RA, Koomen M, *et al.* Dual-energy contrast-enhanced

digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. *Breast Cancer Res* 2012;14(3):R94.

52. Fallenberg EM, Schmitzberger FF, Amer H, Ingold-Hepner B, Balleyguier C, Diekmann F, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography vs. mammography and MRI - clinical performance in a multi-reader evaluation. *Eur Radiol* 2017;27(7):2752-64.

53. Fusco R, Raiano N, Raiano C, Maio F, Vallone P, Mattace Raso M, *et al.* Evaluation of average glandular dose and investigation of the relationship with compressed breast thickness in dual energy contrast enhanced digital mammography and digital breast tomosynthesis. *Eur J Radiol* 2020;126:108912.

54. Hobbs MM, Taylor DB, Buzynski S, Peake RE. Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) and contrast enhanced MRI (CEMRI): Patient preferences and tolerance. *J Med Imag Radiat Oncol* 2015;59(3):300-5.

55. Houben IPL, Van de Voorde P, Jeukens C, Wildberger JE, Kooreman LF, Smidt ML, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography as work-up tool in patients recalled from breast cancer screening has low risks and might hold clinical benefits. *Eur J Radiol* 2017;94:31-7.

56. Institut national du Cancer. Plan cancer 2014 - 2019. Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Paris: INCA; 2014. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Strategie-de-lutte-contre-les-cancers-en-France/Les-Plans-cancer/Le-Plan-cancer-2014-2019>

57. Institut national du Cancer. Plan cancer 2014 - 2019. 6me rapport au Président de la République. Mars 2020. Paris: ONCA; 2020. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Sixieme-rapport-au-president-de-la-Republique-Mars-2020>

58. Institut national du cancer. Enquête sur les délais de rendez-vous pour une IRM en 2013 /Dans le cadre d'un bilan d'extension pour cancer du sein, utérus ou prostate /Août 2014. Boulogne Billancourt: INCA; 2015. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Enquete-sur-les-delais-de-rendez-vous-pour-une-IRM-en-2013>

59. Iotti V, Ravaoli S, Vacondio R, Coriani C, Caffarri S, Sghedoni R, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast cancer research : BCR* 2017;19(1):106.

60. James JR, Pavlicek W, Hanson JA, Boltz TF, Patel BK. Breast Radiation Dose With CESM Compared With 2D FFDM and 3D Tomosynthesis Mammography. *AJR. American journal of roentgenology* 2017;208(2):362-72.

61. Jeukens CR, Lalji UC, Meijer E, Bakija B, Theunissen R, Wildberger JE, *et al.* Radiation exposure of contrast-enhanced spectral mammography compared with full-field digital mammography. *Invest Radiol* 2014;49(10):659-65.

62. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerd AS, Thornton C, Moskowitz CS, *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;266(3):743-51.

63. Jochelson MS, Pinker K, Dershaw DD, Hughes M, Gibbons GF, Rahbar K, *et al.* Comparison of screening

CEDM and MRI for women at increased risk for breast cancer: A pilot study. *Eur J Radiol* 2017;97:37-43.

64. Kim EY, Youn I, Lee KH, Yun JS, Park YL, Park CH, *et al.* Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Digital Mammography versus Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Preoperative Evaluation of Breast Cancer. *Journal of breast cancer* 2018;21(4):453-62.

65. Kim G, Patel B, Mehta TS, Du L, Mehta RJ, Phillips J. Contrast-enhanced mammography: a guide to setting up a new clinical program. *J Breast Imaging* 2021;3(3):369-76.

66. Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, Gupta E, Andrews-Tang D, Roth A, *et al.* Newly diagnosed breast cancer: Comparison of contrast-enhanced spectral mammography and breast mr imaging in the evaluation of extent of disease. *Radiology* 2017;285(2):389-400.

67. Lobbes MB, Lalji UC, Nelemans PJ, Houben I, Smidt ML, Heuts E, *et al.* The quality of tumor size assessment by contrast-enhanced spectral mammography and the benefit of additional breast MRI. *Journal of Cancer* 2015;6(2):144-50.

68. Łuczynańska E, Heinze-Paluchowska S, Hendrick E, Dyczek S, Rys J, Herman K, *et al.* Comparison between breast MRI and contrast-enhanced spectral mammography. *Med Science Monitor* 2015;21:1358-67.

69. Patel BK, Hilal T, Covington M, Zhang N, Kosiorek HE, Lobbes M, *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;25(5):1350-6.

70. Patel BK, Gray RJ, Pockaj BA. Potential Cost Savings of Contrast-Enhanced Digital Mammography. *AJR. American journal of roentgenology* 2017;208(6):W231-W7.

71. Phillips J, Mihai G, Hassonjee SE, Raj SD, Palmer MR, Brook A, *et al.* Comparative dose of contrast-enhanced spectral mammography (cesm), digital mammography, and digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(4):839-46.

72. Phillips J, Steinkeler J, Talati K, Brook A, Dialani V, Fishman M, *et al.* Workflow Considerations for Incorporation of Contrast-Enhanced Spectral Mammography Into a Breast Imaging Practice. *J Am Coll Radiol* 2018;15(6):881-5.

73. Phillips J, Miller MM, Mehta TS, Fein-Zachary V, Nathanson A, Hori W, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) versus MRI in the high-risk screening setting: patient preferences and attitudes. *Clin Imaging* 2017;42:193-7.

74. CEMKA, Syndicat nationale des industries de technologies médicales. Les insuffisances en matière d'équipements d'imagerie médicale en France : Etude sur les délais d'attente pour un rendez-vous IRM en 2018. Bourg-La-Reine: SNITEM; 2018. <https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/irm-et-delais-dattente-les-chiffres-2018/>

75. Sorin V, Faermann R, Yagil Y, Shalmon A, Gottlieb M, Halstok-Neiman O, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography (CESM) in women presenting with palpable breast findings. *Clin Imaging* 2020;61:99-105.

76. Sumkin JH, Berg WA, Carter GJ, Bandos AI, Chough DM, Ganott MA, *et al.* Diagnostic Performance of MRI, Molecular Breast Imaging, and Contrast-enhanced

- Mammography in Women with Newly Diagnosed Breast Cancer. *Radiology* 2019;293(3):531-40.
77. Sung JS, Lebron L, Keating D, D'Alessio D, Comstock CE, Lee CH, *et al.* Performance of Dual-Energy Contrast-enhanced Digital Mammography for Screening Women at Increased Risk of Breast Cancer. *Radiology* 2019;293(1):81-8.
78. Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A, Delaloge S, Mazouni C, Mathieu MC, *et al.* Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment. *Breast J* 2016;22(5):520-8.
79. Yasin R, El Ghany EA. BIRADS 4 breast lesion : comparison of contrast-enhanced spectral mammography and contrast-enhanced MRI. *Egyptian J Radiol Nucl Med* 2019;50(1).
80. Youn I, Choi S, Choi YJ, Moon JH, Park HJ, Ham S-Y, *et al.* Contrast enhanced digital mammography versus magnetic resonance imaging for accurate measurement of the size of breast cancer. *Br J Radiol* 2019;92(1098):20180929.
81. Xing D, Lv Y, Sun B, Xie H, Dong J, Hao C, *et al.* Diagnostic value of contrast-enhanced spectral mammography in comparison to magnetic resonance imaging in breast lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2019;43(2):245-51.
82. Slim K, Nini E, Forestier D, Brugère C, Kwiatkowski F, Panis Y, *et al.* Validation d'un index méthodologique (MINORS) pour les études non-randomisées. *Ann Chir* 2003;128(10):688-93.
83. Neeter L, Houben IPL, Nelemans PJ, Van Nijnatten TJA, Pijnappel RM, Frotscher C, *et al.* Rapid Access to Contrast-Enhanced spectral mammography in women recalled from breast cancer screening: the RACER trial study design. *Trials* 2019;20(1):759.
84. Kim G, Phillips J, Cole E, Brook A, Mehta T, Slanetz P, *et al.* Comparison of Contrast-Enhanced Mammography With Conventional Digital Mammography in Breast Cancer Screening: A Pilot Study. *Journal of the American College of Radiology : JACR* 2019;16(10):1456-63.
85. American College of Radiology. Contrast enhanced mammography imaging screening trial (CMIST) [En ligne] 2020. <https://www.acr.org/Research/Clinical-Research/CMIST>.
86. Sorin V, Yagil Y, Yosepovich A, Shalmon A, Gotlieb M, Neiman OH, *et al.* Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Women With Intermediate Breast Cancer Risk and Dense Breasts. *AJR. American journal of roentgenology* 2018;211(5):W267-W74.
87. Colin C, Foray N. DNA damage induced by mammography in high family risk patients: only one single view in screening. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2012;21(3):409-10.
88. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):1124-7.
89. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR. American journal of roentgenology* 2005;184(1):31-4.
90. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2018;286(2):471-82.
91. McDonald JS, Hunt CH, Kolbe AB, Schmitz JJ, Hartman RP, Maddox DE, *et al.* Acute Adverse Events Following Gadolinium-based Contrast Agent Administration: A Single-Center Retrospective Study of 281 945 Injections. *Radiology* 2019;292(3):620-7.
92. Haute Autorité de Santé. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante
93. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/dépistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-dépistage
94. Haute Autorité de Santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 2. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/dépistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-dépistage
95. Thomassin-Naggara I, Tardivon A, Chopier J. Standardized diagnosis and reporting of breast cancer. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(7-8):759-66.
96. Société française de Radiologie. Sénologie [En ligne] 2019. http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/hm/Article/2013/20130222-140219-813/src/html_fullText/fr/705_740_Sein.pdf
97. Berment H, Becette V, Mohallem M, Ferreira F, Chereil P. Masses in mammography: what are the underlying anatomopathological lesions? *Diagn Interv Imaging* 2014;95(2):124-33.
98. Perry H, Phillips J, Dialani V, Slanetz PJ, Fein-Zachary VJ, Karimova EJ, *et al.* Contrast-Enhanced Mammography: A Systematic Guide to Interpretation and Reporting. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212(1):222-31.
99. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women : diagnosis, treatment and follow-up. 2013.
100. Department of Health, National Clinical Effectiveness Committee. Diagnosis, staging and treatment of patients with breast cancer. National Clinical Guideline No. 7. Dublin: DH; 2015. <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/>
101. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer Version 2. 2019. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Washington: NCCN; 2019.
102. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein. Québec: INESSS; 2018. https://www.INESSS.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/IRM_sein/IRM_Cancer-du-sein_FR_VF.pdf
103. Lippa N, Hurtevent-Labrot G. Les écoulements mamellonnaires. *J Radiol Diagn Intervent* 2015;96:434-50.

104. National Institute for health and care Excellence. Early and locally advanced breast cancer : diagnosis and management. 2018.
105. Haute Autorité de Santé. Place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/texte_court_irm_mammaire.pdf
106. Institut Curie, Gustave Roussy, Institut Mutualiste Montsouris, Ramsay Santé, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Clinique de l'Yvette, *et al.* Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques. protocoles de traitement 2016-2017. 2018.
107. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein. Envahissement possible du muscle grand pectoral et de la paroi thoracique. Québec: INESSS; 2018. https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/IRM_sein/INESSS_IRM-Envahissement-possible-muscle-grand_pectoral-paroi-thoracique.pdf
108. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein. Planification d'une réexcise à la suite de l'obtention de marges chirurgicales positives. Québec: INESSS; 2018. https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/IRM_sein/INESSS_IRM-Planification-reexcise-suite-obtention-de-marges-chirurgicales-positives.pdf
109. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Principales indications de l'IRM mammaire dans le contexte de l'investigation et de la planification du traitement du cancer du sein. Bilan précédant une mastectomie prophylactique. Québec: INESSS; 2018. https://www.INESSS.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/IRM_sein/INESSS_IRM-Bilan-precedent-mastectomie-prophylactique.pdf
110. Steinhof-Radwańska K, Grażyńska A, Barczyk-Gutkowska A, Kajor M, Powązka P, Lorek A, *et al.* The new method, the old problem - role of contrast-enhanced spectral mammography in the diagnosis of breast cancer among Polish women. Polish journal of radiology 2020;85:e381-e6.
111. Travieso-Aja MDM, Maldonado-Saluzzi D, Naranjo-Santana P, Fernandez-Ruiz C, Severino-Rondon W, Rodriguez Rodriguez M, *et al.* Diagnostic performance of contrast-enhanced dual-energy spectral mammography (CESM): a retrospective study involving 644 breast lesions. La Radiologia medica 2019;124(10):1006-17.
112. Lalji UC, Houben IP, Prevos R, Gommers S, van Goethem M, Vanwetswinkel S, *et al.* Contrast-enhanced spectral mammography in recalls from the Dutch breast cancer screening program: validation of results in a large multireader, multicase study. Eur Radiol 2016;26(12):4371-9.
113. Taşkın F, Polat Y, Erdoğan H, Türkdoğan FT, Öztürk VS, Özbaş S. Problem-solving breast MRI: useful or a source of new problems? Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey) 2018;24(5):255-61.
114. Giess CS, Chikarmane SA, Sippo DA, Birdwell RL. Clinical Utility of Breast MRI in the Diagnosis of Malignancy After Inconclusive or Equivocal Mammographic Diagnostic Evaluation. AJR. American journal of roentgenology 2017;208(6):1378-85.
115. Spick C, Szolar DHM, Preidler KW, Tillich M, Reittner P, Baltzer PA. Breast MRI used as a problem-solving tool reliably excludes malignancy. Eur J Radiol 2015;84(1):61-4.
116. Olsen ML, Morton MJ, Stan DL, Pruthi S. Is there a role for magnetic resonance imaging in diagnosing palpable breast masses when mammogram and ultrasound are negative? Journal of women's health (2002) 2012;21(11):1149-54.
117. Moy L, Elias K, Patel V, Lee J, Babb JS, Toth HK, *et al.* Is breast MRI helpful in the evaluation of inconclusive mammographic findings? AJR. American journal of roentgenology 2009;193(4):986-93.
118. Clauser P, Baltzer PAT, Kapetas P, Hoernig M, Weber M, Leone F, *et al.* Low-Dose, Contrast-Enhanced Mammography Compared to Contrast-Enhanced Breast MRI: A Feasibility Study. Journal of magnetic resonance imaging: JMIR 2020;52(2):589-95.
119. Lalji UC, Jeukens CR, Houben I, Nelemans PJ, van Engen RE, van Wylick E, *et al.* Evaluation of low-energy contrast-enhanced spectral mammography images by comparing them to full-field digital mammography using EUREF image quality criteria. Eur Radiol 2015;25(10):2813-20.
120. National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington: The National Academies Press; 2006. <https://www.nap.edu/catalog/11340/health-risks-from-exposure-to-low-levels-of-ionizing-radiation>
121. International Agency for Research on Cancer. Breast cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention volume 7. Lyon: IARC; 2002. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Breast-Cancer-Screening-2002>
122. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. Eur Radiol 2010;20(11):2547-56.

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Conseil national professionnel des pathologistes
Conseil national professionnel de gynécologie obstétrique et gynécologie médicale
Collège de la médecine générale
Société française de physique médicale

Conseil national professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale
Société française de sénologie et de pathologie mammaire
Société d'imagerie de la femme

Groupe de travail

M. le Dr Laurent ARNOULD, anatomo-pathologiste (CLCC C.F. Leclerc, 21000 Dijon)

Mme Laurie BAYART, manipulatrice en radiologie (CHU d'Arras, 62000 Arras)

M. le Dr Foucauld CHAMMING'S, radiologue (CLCC Bergonié, 33000 Bordeaux)

Mme le Dr Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologue (IC de l'Ouest René Gauducheau, 44805 Saint Herblain)

M. le Dr Jean-Pierre JACQUET, médecin généraliste (73230 Saint Jean d'Arvey)

M. le Dr Nicolas LAURENT, radiologue (CH de Valenciennes, 59300 Valenciennes)

Mme Aurélie LHERM-MOUSSIER, physicienne médicale (Institut Gustave Roussy, 94800 Villejuif)

Mme le Dr Elisabeth LUPORSI, oncologue médicale (CHR Metz-Thionville, 57000 METZ)

Mme le Pr Carole MATHELIN, chirurgienne (ICANS, 67000 Strasbourg)

Mme le Dr Michelle MONROC, radiologue (Clinique Saint-Antoine, 76230 Bois-Guillaume)

Mme le Dr Fabienne THIBAULT, radiologue (Institut Curie, 75006 Paris)

Parties prenantes

Association « Vivre comme avant »

Conseil national professionnel de radiologie française et d'imagerie médicale

Conseil national professionnel des manipulateurs d'électroradiologie médicale

Conseil national professionnel des pathologistes

Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

Société française de physique médicale

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Fréquence des différents types histologiques de cancer du sein	12
Tableau 2 : Composition du tissu mammaire	15
Tableau 3 : Classification ACR BIRADS des images, risque de malignité et conduite à tenir	15
Tableau 4 : Volumétrie des actes d'IRM mammaire	19
Tableau 5 : Classification des effets secondaires des produits de contraste en injection (iode, gadolinium) de l'ACR (2020)	24
Tableau 6 : Critères d'acceptabilité (décision ANSM du 15/01/2020)	25
Tableau 7 : Liste des études sélectionnées	34
Tableau 8 : Liste des études cliniques en cours	37
Tableau 9. Spécialités et organismes professionnels sollicités	37
Tableau 10 : Caractéristiques des études sélectionnées (bilan d'extension)	43
Tableau 11 : Résultats de performance diagnostique - bilan d'extension/lésions additionnelles (AM vs IRM mammaire).....	47
Tableau 12 : Caractéristiques des études incluses (bilan d'extension – taille de la tumeur).....	50
Tableau 13 : Principaux résultats des études bilan d'extension-taille de la tumeur.....	53
Tableau 14 : Caractéristiques des études sélectionnées (réponse à la CTNA).....	56
Tableau 15 : Résultats des études - Réponse à la CTNA (AM vs IRM mammaire)	59
Tableau 16: Résultats de performance diagnostique (AM vs IRM mammaire) et taux des différents sous types histologiques et moléculaires	60
Tableau 17 : Caractéristiques synthétiques des études sélectionnées.....	64
Tableau 18 : présentation synthétique des résultats des études (AM vs IRM mammaire).....	65
Tableau 19 : Caractéristiques et résultats des études (exposition aux rayonnements ionisants)	71
Tableau 20 : Impact de l'angiomammographie dans les trois études comparatives avec l'IRM mammaire (AM vs IRM mammaire)	79
Tableau 21 : Impact de l'adjonction de l'AM selon les cinq études analysées.....	80
Tableau 22 : Résultats de l'étude de Phillips <i>et al.</i> (2018).....	88
Tableau 23 : Résultats concernant la durée d'acquisition des images (avec ou sans l'injection de PC) des examens IRM et AM	89
Tableau 24 : Synthèse globale sur l'AM et l'IRM mammaire	103

Abréviations et acronymes

AM	angiomammographie
BE	bilan d'extension
CC	(vue) cranio-caudale
CCAM	classification commune des actes médicaux
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	carcinome canalaire <i>in situ</i>
CLI	carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	carcinome lobulaire <i>in situ</i>
CTNA	chimiothérapie néoadjuvante
DGM	dose glandulaire moyenne
GEH	<i>General Electric Healthcare</i>
GT	groupe de travail
HCA	hyperplasie canalaire atypique
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
IRM	imagerie par résonance magnétique
MLO	(vue) médio-latérale-oblique
MN	mammographie numérique
NRD	niveau de référence diagnostic
PCI	produit de contraste iodé

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

