

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 décembre 2013

LIPIODOL ULTRA-FLUIDE 480 mg/ml, solution injectable

1 ampoule en verre de 10 ml (CIP : 34009 306 216 0 8)

Laboratoire GUERBET

DCI	Esthers éthyliques d'acide gras
Code ATC (2013)	V08AD01 (produit de contraste iodé)
Motifs de l'examen	- Réévaluation du service médical rendu à la demande de la Commission (conformément à l'article R 163-21 du CSS) - Inscription dans les extensions d'indication : « - Diagnostic des lésions hépatiques : diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non - Embolisation avec colles chirurgicales : en association à des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires »
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« • <u>En radiologie diagnostique</u> : - o Lymphographie - o Diagnostic des lésions hépatiques : Diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non. • <u>En radiologie interventionnelle</u>: - o Embolisation avec colles chirurgicales : En association à des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale d'AMM (procédure nationale) : 28 mars 1978 Extensions d'indication : 13 avril 2001
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	2013 V V08 V08A V08AA V08AD01	Divers Produit de contraste Produit de contraste iodé Produit de contraste non hydrosoluble Esthers éthyliques d'acide gras
----------------	--	---

02 CONTEXTE

LIPIODOL, esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette, est un produit de contraste iodé non hydrosoluble. Il diffère des autres produits de contrastes iodés par son caractère non hydrosoluble et sa voie d'administration, lymphatique ou intra-artérielle uniquement.

Le présent examen concerne la réévaluation du service médical rendu dans ses seules indications diagnostiques, suite à celle du rapport bénéfice/risque par l'ANSM des produits de contraste iodés démarrée fin 2011.

Par ailleurs, le laboratoire demande l'inscription de LIPIODOL dans le diagnostic des lésions hépatiques et dans l'embolisation, en association aux colles biologiques (AMM obtenue en 2001).

Il est à noter que toutes les indications de LIPIODOL ULTRA-FLUIDE correspondent à des actes inscrits à la CCAM.

03 INDICATIONS

« En radiologie diagnostique :

- **Lymphographie**
- **Diagnostic des lésions hépatiques : diagnostic par voie artérielle hépatique sélective de l'extension hépatique des lésions malignes hépatiques ou non.**

En radiologie interventionnelle :

- **Embolisation avec colles chirurgicales**
En association à des colles chirurgicales lors d'embolisations vasculaires.

En endocrinologie :

- Prévention des troubles liés aux carences en iode.
- Ce traitement doit être réservé aux cas d'impossibilité de mise en place des autres méthodes de supplémentation, en particulier iodation du sel et/ou de l'eau de boisson.»

04 POSOLOGIE

« Lipiodol Ultra-Fluide doit être administré par injection lente ou cathétérisme, au moyen d'une seringue en verre adaptée et d'un cathéter.

En radiologie diagnostique :

Lymphographie

L'administration s'effectue par cathétérisme lymphatique. Elle peut être précédée de l'injection d'un colorant pour localiser les vaisseaux lymphatiques.

La dose usuelle est de 5 à 7 mL par voie intralymphatique stricte pour l'opacification d'un membre (modulée en fonction de la taille du sujet), soit 10 à 14 mL pour une lymphographie pédieuse bilatérale. La dose doit être diminuée proportionnellement chez l'enfant. Chez le nourrisson âgé de 1 à 2 ans, une dose de 1 mL par extrémité est suffisante.

Diagnostic des lésions hépatiques

Voie intra-artérielle stricte.

La dose usuelle varie en fonction de la dimension des lésions et peut aller de 2 à 10 mL par patient. Le Lipiodol Ultra-Fluide est parfois mélangé avec des petites quantités de produits de contraste iodés hydrosolubles. Le scanner doit être réalisé 7 à 15 jours après l'injection sélective pour permettre l'élimination du Lipiodol Ultra-Fluide du foie non tumoral.

Population pédiatrique

La dose doit être diminuée proportionnellement chez l'enfant.

Patients présentant une insuffisance pondérale

La dose doit être diminuée proportionnellement dans cette population.

Sujets âgés

Le produit doit être administré avec prudence chez les patients de plus de 65 ans présentant des pathologies sous-jacentes du système cardiovasculaire, de l'appareil respiratoire ou du système neurologique. Sachant qu'une partie du produit embolise temporairement les capillaires pulmonaires, la présence d'une insuffisance cardio-respiratoire chez le patient âgé impose une adaptation de la dose, voire l'annulation de l'examen.

En radiologie interventionnelle :

Embolisation avec colles chirurgicales

Cathétérisme artériel sélectif exclusif.

La dose de Lipiodol Ultra-Fluide par séance d'embolisation dépend de la taille des lésions. Le mélange de Lipiodol et d'agent embolisant liquide peut varier de 20 à 80 % mais consiste le plus souvent en un mélange 50/50.

Le volume injecté ne doit pas dépasser 15 mL. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Lymphographie

La lymphographie consiste en l'opacification des canaux et ganglions lymphatiques par injection de produit de contraste iodé tel LIPIODOL dans un vaisseau lymphatique. Les indications de la lymphographie sont devenues exceptionnelles, en particulier, cet examen et donc LIPIODOL n'est plus utilisé pour préciser le stade évolutif des lymphomes.

La Société Française de Radiologie (SFR), dans son guide¹, ne recommande la lymphographie dans aucune indication.

Le bilan des lymphomes est aujourd'hui réalisé par l'échographie et, avec plus de précision que la lymphographie, par le scanner thoracoabdominopelvien, la TEP/TDM (tomographie par émission de positons) au FDG, le scanner cervical, lequel est indiqué dans les formes localisées (stade I-II) et en prévision d'une radiothérapie dans le lymphome de Hodgkin. Il est à noter que l'échographie est indiquée en cas de localisation testiculaire et en cas de doute sur une localisation hépatique ou splénique. L'IRM est indiquée en cas de localisations cérébro-méningées, cardiaques et en cas de doute sur une atteinte ostéomédullaire.

Une acquisition corps-entier avec pondération en diffusion peut compléter les séquences classiques.

Selon l'avis d'experts, la lymphographie resterait utile dans de rares indications : lésions traumatiques du canal thoracique, occlusion des canaux lymphatiques.

05.2 Lésions hépatiques

La caractérisation (nombre, taille, extension vasculaire) des lésions hépatiques est indispensable à la prise en charge thérapeutique et en particulier chirurgicale des tumeurs du foie. Selon les caractéristiques identifiées, la prise en charge du malade sera différente : chirurgie, chimiothérapie première ou adjuvante. L'examen de première intention est l'IRM. L'échographie hépatique est utilisée dans certains cas seulement. Le scanner est un examen de deuxième intention, dans la majorité des cas, si l'IRM n'est pas réalisable. Le scanner, associé au LIPIODOL peut être utilisé, de manière exceptionnelle, dans le diagnostic, en bilan préchirurgical, des carcinomes hépatocellulaires, en particulier les lésions de petite taille.

05.3 Radiologie interventionnelle

L'embolisation artérielle, l'embolisation des fistules artério-veineuses, se réalise avec des implants solides, des implants constitués de particules synthétiques ou une l'association colle biologique + LIPIODOL.

Les implants d'embolisation peuvent être :

- Des implants d'embolisation solide
 - Implant d'embolisation non résorbables :
 - Les microspires (coils), sont des implants métalliques le plus souvent en acier inoxydable ou en platine associés ou non à des fibres. Ils existent en différentes tailles, diamètres, formes et matières afin de s'adapter aux différentes configurations morphologiques des vaisseaux à occlure.
 - Les mécanismes de détachement des microspires peuvent être mécanique, électrique ou thermoélectrique, hydraulique. Elles peuvent être de forme simple ou complexe (la microspire forme alors une cage en 3D après son déploiement).

¹ Guide de bon usage des examens d'imagerie. SFR 2013 <http://gbu.radiologie.fr/>

- Des particules synthétiques(en polyvinyle acétate (PVA)), des particules contenant des dérivés d'origine animale. Ces particules sont soit sphériques ou non sphériques.
- Des stents intracrâniens.
- Implants d'embolisation résorbables (gélatine).

- Des implants d'embolisation liquide

Ces implants agissent selon deux mécanisme d'action différents : par polymérisation (colles à base de cyanoacrylate) ou par précipitation.

Les implants d'embolisation sont utilisés dans de nombreuses indications, quel que soit le nom de marque.

- ENCEPHALE
 - Anévrismes intracrâniens
 - Malformations artério-veineuses cérébrales (MAVcs)
 - Fistules artérioveineuses dures
 - Fistules artérioveineuses carotidocaverneuses post-traumatiques et spontanées
 - Tumeurs hypervasculaires
- MOELLE– EPINIERE (dure-mère)
 - Malformations artérioveineuses médullaires
 - Fistules artério-veineuses dures
- RACHIS
 - Tumeurs hypervasculaires du rachis (angiomes vertébraux symptomatiques, kystes anévrismaux, métastases, ostéoblastomes....)
- ORL et appareil digestif
 - Indications hémostatiques
 - Tumeurs
 - Malformations
 - Lésions traumatiques vasculaires

L'embolisation peut aussi être utilisée dans le traitement de malformations artério-veineuses pulmonaires graves, de varicocèles. Le choix du dispositif d'embolisation dépend de la taille de la lésion et de sa localisation (cérébrale ou périphérique)².

LIPIODOL peut être utilisé en association avec des colles biologiques pour l'embolisation artérielle en cas de saignement digestif, saignement d'origine traumatique, d'origine ulcéreuse ou tumorale.

² HAS. CNEDIMTS. Avis général Implants d'embolisation artérielle - 28 juin 2011

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

LIPIODOL est le seul produit de contraste iodé non hydrosoluble.

06.2 Autres technologies de santé

6.2.1 Lymphographie

Dans l'exploration des ganglions dans le cas de tumeurs du petit bassin, l'échographie, la scanographie et l'IRM sont des examens de première intention.

6.2.2 Lésions hépatiques

Dans l'exploration des lésions hépatiques, l'examen de première intention est l'IRM. L'échographie et le scanner sont des examens de deuxième intention.

6.2.3 Radiologie interventionnelle

L'embolisation artérielle avec des implants solides ou avec des implants constitués de particules synthétiques sont des alternatives à l'association colle biologique + LIPIODOL. Ces produits (colles, coils, particules non résorbables) sont des dispositifs médicaux. La radiothérapie stéréotaxique est également utilisée dans le traitement des fistules artérioveineuses durales intracrâniennes.

Les implants d'embolisation utilisés pour le traitement des fistules artérioveineuses sont les emboles liquides ou colles, les particules non résorbables soit à base de PVA ou les particules composées d'un polymère acrylique et de gélatine d'origine porcine et les coils (cités plus haut).

► Conclusion

Les alternatives citées sont toutes cliniquement pertinentes.

A titre de diagnostic, les comparateurs pertinents sont les techniques d'imagerie telles que l'IRM, l'échographie et la tomodensitométrie.

Pour l'embolisation, les comparateurs pertinents sont les particules synthétiques, les implants solides, la radiothérapie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Angleterre	Oui (03/06/1996)	Hystérosalpingographie/lymphographie/sialographie
Autriche	Oui (18/02/1966)	Pas d'information
Rép Tchèque	Oui (10/01/2001)	Lymphoangioadenographie/fistulographie
Allemagne	Oui (18/10/1963)	lymphographie
Luxembourg	Oui (21/03/1996)	Lymphographie/radiologie interventionnelle
Hongrie	Oui (17/12/2003)	Pas d'information
Portugal	Oui (14/03/2001)	Lymphographie/prévention des carences iodées
Irlande	Oui (07/05/1996)	Pas d'information
Danemark	Oui (08/09/1967)	Lymphographie/hysterosalpingographie
Belgique	Oui (01/06/1962)	Lymphographie/radiologie interventionnelle
Pays-Bas	Oui (14/08/1964)	Lymphographie/hysterosalpingographie
Italie	Oui (13/12/1980)	Hystérosalpingographie/uréthrographie/lymphographie/sialographie/exploration des sinus frontaux/cholangiographie pré et post opératoire/chimioembolisation de l'hépatocarcinôme/embolisation sélective combinée avec colles
USA	Oui (31/03/1954)	Lymphographie/hysterosalpingographie

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Pour l'indication lymphographie

Date de l'avis (motif de la demande)	22 avril 2000
Indication	Lymphographie
SMR (libellé)	Modéré
ASMR (libellé)	Sans objet
Etudes demandées	sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

En appui de sa demande, le laboratoire a transmis plusieurs études issues d'une recherche bibliographique dans les différentes indications du produit, mentionnées ci-après.

9.1.1 Lymphographie

Depuis le dernier avis de la Commission, 4 études ont été identifiées dans la lymphographie^{3,4,5,6}. Ces études n'ont pas été décrites du fait de leurs limites méthodologiques (études de cas).

9.1.2 Lésions hépatiques

Depuis 2000, date du dernier avis de la Commission, deux études évaluant la place du scanner lipiodolé^{7,8} ont été identifiées dans la littérature. Pour la première étude, incluant 24 patients atteints de cirrhose hépatique, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 méthodes (scanner hélicoïdal et scanner lipiodolé) pour la détection des nodules de plus de 10 mm, en termes de sensibilité. Le diagnostic de référence a été la biopsie hépatique.

Le scanner hélicoïdal a été plus sensible que le scanner lipiodolé pour les nodules de moins de 10 mm (47 vs 27; $p < 0,001$).

L'objectif de la seconde étude était de comparer les performances diagnostiques de la tomodensitométrie hélicoïdale, l'angiographie par soustraction numérique et le scanner avec injection de lipiodol dans la détection du carcinome hépatocellulaire hypervasculaire ; 28 patients ont été inclus. Les trois techniques d'imagerie ont eu la même sensibilité pour la détection des nodules > 20 mm de diamètre. Il n'y a eu aucune différence significative de sensibilité entre les 3 techniques pour des nodules de 10-20 mm de diamètre. Pour les nodules < 10 mm de diamètre, le scanner hélicoïdal a identifié 58 nodules, le scanner au lipiodol a identifié 27 nodules dont 6 non détectés par le scanner hélicoïdal et l'angiographie en a montré 16.

Pour mémoire, antérieurement à 2000, 11 études publiées ($n = 524$ patients) avaient évalué l'apport du LIPIODOL dans le diagnostic des lésions hépatiques en référence à d'autres techniques d'imagerie (IRM, angiographie, tomodensitométrie numérisée, échographie) ou à l'histopathologie, conduisant à l'obtention de l'AMM dans cette indication.

9.1.3 Radiologie interventionnelle

Un total de 31 études incluant 6 739 patients a été identifié dans la littérature, dans l'indication embolisation vasculaire. Parmi elles, seules 2 études comparatives ont été réalisées.

³ Deso S, Ludwig B, Kabutay NK et al. Lymphangiography in the diagnosis and localization of various chyle leaks. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 ; 35 : 117-26

⁴ Safar K, Aouaifia A, Oudjit, et al. Apport du lymphoscanner pour le diagnostic de fuites lymphatiques: à propos de neuf cas. *Journal de radiologie* 2011 ; 92 : 25-31.

⁵ Alexandre-Lafont E, Krompiec C, Rau WS et al. Effectiveness of therapeutic lymphography on lymphatic leakage. *Acta Radiol* 2011; 52 : 305-11.

⁶ Matsumoto T, Yamagami T, Kato et al. The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. *Br J Radiol* 2009 ; 82 : 286-90

⁷ Colagrande S, Fagnoli R, Dal Pozzo F et al. Value of hepatic arterial phase CT versus lipiodol ultrafluid CT in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 2000 ; 24 : 878-83

⁸ Zheng XH, Guan YS, Zhou XP et al. Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of multi-detector CT with digital subtraction angiography and Lipiodol CT. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 : 200-3

La première étude⁹ a comparé le traitement des malformations artérioveineuses cérébrales par chirurgie seule (n = 41) par rapport à la combinaison de la chirurgie et de l'embolisation par N-Butyl cyanoacrylate, LIPIODOL et poudre de tantale (n=30). Cette étude a montré que l'embolisation ajoutée à la chirurgie donne de meilleurs résultats une semaine après la chirurgie (p<0,05) mais également à plus long terme (p = 0,057) sur la base de l'échelle de Glasgow¹⁰. Aucune différence significative en postopératoire (moins de 24 heures) sur le score de Glasgow a été mise en évidence entre les deux groupes.

La seconde étude¹¹ a comparé l'embolisation artérielle en cas d'hémorragie digestive supérieure potentiellement mortelle, par deux techniques d'embolisation différentes : une (n=23) utilisant les ressorts métalliques et la poudre de gelfoam, la seconde (n=7) consistant en l'injection de N-Butyl cyanoacrylate et LIPIODOL. Cette étude a montré que le mélange LIPIODOL-N-Butyl-cyanoacrylate était plus efficace que l'autre méthode d'embolisation; 18 des 23 patients n'ayant pas reçu le mélange cyanoacrylate-LIPIODOL et 6 des 7 patients ayant reçu le mélange ont été complètement guéris sans nouveau saignement. Le temps pour obtenir l'arrêt de l'hémorragie a été significativement plus court pour les patients ayant reçu le mélange cyanoacrylate-LIPIODOL (p = 0,0095) que pour les autres.

Pour ce qui concerne les études récentes publiées dans la littérature, depuis le dernier avis de la Commission, ont été présentées par le laboratoire :

- Une étude dans l'embolisation cérébrale¹². Cette étude a étudié l'embolisation avec une colle biologique utilisant LIPIODOL comme « diluant », mais a évalué uniquement les complications liées à cet acte.

- Une étude prospective randomisée en double aveugle comparant l'efficacité de deux colles biologiques, LIPIODOL étant utilisé comme « diluant » de ces colles biologiques¹³. Les deux colles ont montré une efficacité comparable en termes d'occlusion de la veine spermatique et de blocage du reflux (94,7 % et 100 %). Cette étude n'a pas évalué l'efficacité de LIPIODOL, mais de la colle associée au LIPIODOL.

- Dans l'embolisation des hémorragies digestives : 2 études portant sur l'embolisation associant une colle biologique au LIPIODOL^{14,15}. Le taux d'hémostase à 1 semaine a été de 94,4 %. Le taux de récurrence hémorragique a été de 23,3 %. Dans la seconde étude, la réapparition d'hémorragie de varices gastriques a été observée chez 5 % des patients de 0 à 72h, chez 6,5% des patients après 72h à 3 mois et chez 17% des patients après 3 mois à 1 an.

- Dans l'embolisation des veines ovariennes dans le syndrome congestif pelvien¹⁶. L'embolisation par transcatheter des veines ovariennes a permis la disparition des symptômes dans 58% des cas, dans cette étude prospective non comparative.

- Une étude dans la population pédiatrique dans le traitement des varices œsophagiennes de l'enfant¹⁷. Cette étude n'a inclus que 8 patients et n'était pas comparative.

Le descriptif de l'ensemble de ces études publiées depuis 2000 figure dans le tableau 1.

⁹ DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Mast H, Moohan N, Lu DC, Young WL, Hacin-Bey L, Mohr JP, Stein BM. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 1995 ;16 :1801-7.

¹⁰ Echelle évaluant l'état de conscience, allant de 3 (coma profond) à 15 (personne parfaitement consciente)

¹¹ Toyoda H, Nakano S, Kumada T, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S. Estimation of usefulness of N-butyl-2-cyanoacrylate-lipiodol mixture in transcatheter arterial embolization for urgent control of life-threatening massive bleeding from gastric or duodenal ulcer. J Gastroenterol Hepatol 1996 ;11 :252-8.

¹² Liu HM, Huang YC, Wang YH J. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with n-butyl-2-cyanoacrylate. Formos Med Assoc 2000; 99: 906-13

¹³ Vanlangenhove P, De Keuleleire K, Everaert K et al. Efficacy and safety of two different n-butyl-2-cyanoacrylates for the embolization of varicoceles: a prospective, randomized, blinded study..Cardiovasc Intervent. Radiol 2012; 35: 598-606

¹⁴ Huang YH, Yen HZ, Chen GH. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) injection: long-term efficacy and safety; Gastrointest Endosc 2000; 52: 160-7

¹⁵ Caldwell SH; Hespender EE; Greenwald BD et al. Enbucrilate for gastric varices: extended experience in 92 patients. Aliment Pharm Ther 2007; 26 : 49-59

¹⁶ Maleux G, Stockx L, Wilms G, Marchal G. Ovarian vein embolization for the treatment of pelvic congestion syndrome: long-term technical and clinical results. J Vasc Interv Radiol 2000; 11: 859-64

¹⁷ Rivet C, Robles-Medrand C, Dumortier J et al. Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study. Gastrointest Endosc 2009; 69 : 1034-8

Tableau 1 : Synthèse des études

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Carcinome hépatocellulaire							
Value of hepatic arterial phase CT** versus lipiodol ultrafluid CT in the detection of hepatocellular carcinoma ¹ .	Etude comparative	Evaluer le rôle de la phase artérielle du scanner hépatique en comparaison au scanner lipiodolé dans le diagnostic des carcinomes hépatocellulaires nodulaires.	N=24	Patients cirrhotiques	Phase artérielle du scanner hépatique 25 secondes après l'injection du produit iodé et phase portale 70 secondes après. Tous les patients ont subi une angiographie hépatique et l'injection de 10 à 15 ml de Lipiodol par l'artère hépatique. Les clichés du scanner lipiodolé ont été réalisés 3 à 4 semaines après l'injection.	Pourcentage de détection des nodules hépatiques.	Il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 méthodes pour la détection des nodules de plus de 10 mm. Le scanner hélicoïdal est plus sensible que le scanner lipiodolé pour les nodules de moins de 10 mm (47 vs 27; p<0,001).
Detection of hypervascular hepatocellular carcinoma: comparison of multi-detector CT with digital subtraction angiography and Lipiodol CT ² .	Etude comparative	Comparaison de la précision diagnostique du scanner multidétecteur, de l'angiographie digitalisée par soustraction et du scanner lipiodolé dans la détection des carcinomes hépatocellulaires (CHC) hypervasculaires.	N=28	Patients atteints d'un CHC nodulaire. Age moyen : 49 ans ; 24 hommes ; 4 femmes.	Le scanner lipiodolé est réalisé avec 8 à 15 ml de Lipiodol injectés par voie cœliaque dans la branche focale vascularisant la tumeur ; le scanner est réalisé 3 à 4 semaines après l'injection.	Détection des nodules hépatiques	Le scanner Lipiodolé a permis de détecter au moins 1 nodule hépatique chez 26 patients sur 28 pour un total de 66 nodules. Les 2 patients restants ont montré 2 nodules au scanner multidétecteur (phase artérielle). Le scanner multidétecteur a permis d'identifier 92 nodules. 60 nodules ont été détectés par ces 2 techniques, 6 ont été seulement détectés par scanner lipiodolé et 32 uniquement par scanner multidétecteur (phase artérielle). Les 53 nodules détectés par angiographie digitalisée par soustraction ont été détectés par scanner lipiodolé et scanner multidétecteur. Les 3 techniques ont la même sensibilité pour la détection

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
							des nodules de plus de 20 mm de diamètre ; le scanner multidétecteur et le scanner lipiodolé ont des sensibilités comparables pour la détection des nodules dont le diamètre est compris entre 10 et 20 mm. Pour les nodules de moins de 10 mm, certains sont détectés au scanner et d'autres seulement au scanner lipiodolé.

**CT : computed tomography

9.1.4 Les pathologies justifiant d'une embolisation vasculaire

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Malformation artérioveineuse cérébrale							
Embolization of cerebral arteriovenous malformations with n-butyl-2-cyanoacrylate ³ .	Etude non comparative	Déterminer l'efficacité et la sécurité de l'embolisation de MAVc* par n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA).	N=103	103 patients devant subir une embolisation artérioveineuse cérébrale âgés de 12 à 56 ans.	Mélange de 25% à 50% de n-butyl-2-cyanoacrylate et de Lipiodol. Selon les cas : ajout de poudre de tantale (0,5 g/ml) et injection du mélange en association avec des microcoils. Dans cette étude le Lipiodol est utilisé en tant que vecteur de colle biologique.	Evaluation de l'efficacité de l'embolisation selon le pourcentage d'arrêt de l'AVC préopératoire.	Le traitement endovasculaire des MAVc avec un mélange NBCA et Lipiodol a permis : 75 à 99% d'oblitération chez 39 patients. 74 à 50% chez 33 patients Et moins d'oblitération à moins de 50% chez 13 patients. 2 patients sont morts pendant l'opération et 7 autres ont eu de graves complications.
Varicocèle							
Efficacy and safety of two different n-butyl-2-cyanoacrylates for the embolization of varicoceles: a prospective, randomized, blinded study ⁴ .	Etude prospective, randomisée, en aveugle	Comparer l'efficacité et la tolérance de 2 colles chirurgicales (n-butyl-2-cyanoacrylate) pour l'embolisation de varicocèles.	N=83	83 hommes atteints d'insuffisance des veines spermatiques.	Embolisation par le mélange: - soit 1 ml de n-butyl-2-cyanoacrylate + 1,2 ml de Lipiodol - soit 1 ml de n-butyl-2-cyanoacrylate/ méthacryloxysulfolane + 1 ml de Lipiodol, la concentration plus élevée étant justifiée par la vitesse de polymérisation plus grande de cette colle acrylique. L'opérateur recevait une seringue avec 1,8 ml du mélange.	Efficacité jugée par contrôle veinographique de la veine spermatique interne et de la veine rénale 30 mn après embolisation.	Les populations de chaque groupe de traitement étaient comparables en termes d'âge et de caractéristiques cliniques. Les deux colles ont eu une efficacité comparable en termes d'occlusion de la veine spermatique et de blocage du reflux (94,7% et 100%), en termes d'embolisation d'un nombre égal de veines (70,7% et 83,3%).
Hémorragies digestives							

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) injection: long-term efficacy and safety ⁵	Etude ouverte non contrôlée	Evaluer de l'efficacité à long terme et de la tolérance du traitement par embolisation de varices gastriques hémorragiques	N=90	Patients présentant une hémorragie de varices gastriques	Embolisation par 1 à 2 ml, en fonction de l'aspect de la varice, du mélange n-butyl-2-cyanoacrylate + Lipiodol (dilution 1 : 1).	Taux d'hémostase sur une semaine au niveau des varices gastriques	L'injection endoscopique de n-butyl-2-cyanoacrylate est très efficace dans le traitement de l'hémorragie des varices gastriques avec de rares complications. Selon les auteurs ce traitement est à considérer comme un traitement de première intention dans l'hémorragie des varices gastriques.
Enbucrilate for gastric varices: extended experience in 92 patients ⁶	Etude ouverte, non contrôlée	Evaluer l'efficacité et la sécurité du mélange Lipiodol et cyanoacrylate dans l'hémorragie des varices gastriques.	N=92	92 patients porteurs soit d'une hypertension portale, principalement d'origine cirrhotique, soit d'une thrombose de la veine splénique, s'accompagnant de varices gastriques souvent hémorragiques.	Embolisation par 1 ml du mélange n-butyl-2-cyanoacrylate + Lipiodol. Dilution 1 : 1	Réapparition d'hémorragie des varices gastriques définie comme l'apparition de méléna ou d'hématémèse ou la nécessité d'une transfusion sanguine par la confirmation du site hémorragique par endoscopie répétée.	Dans le groupe en ITT, la réapparition d'hémorragie des varices gastriques a été observée chez 5 % des patients de 0 à 72h, chez 6,5% des patients après 72h à 3 mois et chez 17% des patients après 3 mois à 1 an. Les auteurs concluent à l'efficacité du mélange cyanoacrylate + LIPIODOL dans le traitement des varices gastriques.
Autres pathologies							

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
Ovarian vein embolization for the treatment of pelvic congestion syndrome: long-term technical and clinical results ⁷ .	Etude prospective	Evaluer l'efficacité, la tolérance et les résultats cliniques à long terme de l'embolisation de la ou des veine(s) ovarienne(s) pour syndrome congestif pelvien.	N=41 F	41 femmes âgées de 30 à 58 ans présentant un syndrome congestif pelvien.	Embolisation par 2 ml du mélange de 0,5 ml de n-butyl-2-cyanoacrylate et de 0,4 ml de Lipiodol.	Taux de succès de l'embolisation	Post intervention, l'embolisation a fonctionné chez 98% des patientes. A 20 mois en moyenne (de 1 à 61) l'embolisation par transcatheter des veines ovariennes a permis la disparition des symptômes dans 58% des cas.
Etudes spécifiques à la population pédiatrique							
Endoscopic treatment of gastroesophageal varices in young infants with cyanoacrylate glue: a pilot study ⁸	Etude pilote prospective, pour Procédure réalisée sous contrôle endoscopique.	Evaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de l'embolisation avec colle dans le traitement des varices gastro-oesophagiennes hémorragiques.	N=8	8 enfants de moins de 2 ans et moins de 10 kg atteints d'hypertension portale et de varices gastroesophagiennes.	Embolisation par le mélange cyanoacrylate de butyle/méthacryloxysulfolane + Lipiodol sans dépasser 1 ml par injection. Dilution = 1 : 1.	Evaluation de l'apparition des saignements suite aux traitements	La moyenne d'âge et le poids des patients ont été de 1,3 ± 0,42 ans (intervalle de 0,8 à 1,9 ans) et 8,5 ± 1,6 kg (intervalle de 5,5 à 10 kg). L'injection de colle a été réalisée avec succès chez tous les nourrissons. Le volume moyen injecté était de 1,15 ± 0,62 ml (intervalle de 0,5 à 2 ml). Un saignement ulcéreux a été observé dans 1 cas. Une rechute avec saignement des varices a été observée chez 3 des 8 patients après une moyenne de 12,5 ± 10,6 semaines (intervalle de 5 à 20 semaines). Les patients atteints de récurrence hémorragique variqueuse ont été retraités. L'éradication

Etude	Type d'étude	Objectif	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas diagnostiques	Critère principal d'évaluation	Résultats
							des varices a été obtenue dans tous les cas, après une moyenne de $1,4 \pm 0,52$ séances

*MAVc : Malformation Artéro-Veineuse Cérébrale

Ces études de méthodologie de faible qualité ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de LIPIODOL dans ses nouvelles indications.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) relatif à LIPIODOL ULTRA-FLUIDE 480 mg/ml a couvert la période 1/02/2010 au 31/07/2012. Sur cette période, 1 920 456 doses de Lipiodol UF ont été utilisées, correspondant à autant de patients exposés au produit. Au total :

- 94 cas (y compris de littérature) ont été rapportés, correspondant à 206 effets indésirables ;
- Le taux de notification sur la période a été de 4,9 pour 100 000 patients.

Sur les 206 effets indésirables, 7 ont été considérés comme graves (3,41%) et probablement liés à Lipiodol UF. Neuf décès ont été rapportés, dont 7 lors d'une utilisation hors AMM de Lipiodol UF (chimio-embolisation d'une tumeur hépatique par voie artérielle).

En France, dans le cadre de l'embolisation, les cas graves ont été :

- un ulcère gastrique chez un patient âgé de 62 ans, suite à une embolisation pour le traitement d'un anévrisme sur l'artère gastrique gauche avec LIPIODOL UF et du N-butyl 2-cyanoacrylate.
- une hémorragie d'un ulcère duodénal
- un accident vasculaire cérébral
- une insuffisance rénale aigue, insuffisance respiratoire, d'une effusion pleurale, d'un bilome et d'une fièvre
- une effusion pleurale
- un collapsus cardio-vasculaire, d'une hypoxémie et d'une coagulation intravasculaire
- un embolisme, d'une hypotension et d'une hypoxie.

Concernant l'utilisation dans le diagnostic des lésions hépatiques un cas grave a été collecté. Il s'agit une patiente âgée de 62 ans ayant eu un choc anaphylactique, une urticaire, une hypotension et une augmentation de la pression artérielle pulmonaire après une portographie utilisant LIPIODOL et HEXABRIX. Il s'agit d'un cas grave pour lequel l'évolution a été favorable et où l'imputabilité est peu probable pour LIPIODOL. Des médicaments anesthésiants co-administrés ont été également considérés comme médicaments suspects.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Pendant la période couverte par le PSUR, 31 944 unités ont été vendues, toutes utilisations confondues (autant de patients exposés au produit).

Le produit n'étant pas prescrit en ville, il ne figure pas dans les panels EPPM.

09.4 Résumé & discussion

LIPIODOL est utilisé depuis de nombreuses années comme produit de contraste de la lymphographie, du scanner dans la caractérisation de lésions hépatiques et, en association aux colles biologiques, dans l'embolisation artérielle ou des fistules artério-veineuses.

Dans l'indication diagnostique par lymphographie, il n'y a pas eu de nouvelle étude clinique pertinente.

Dans le diagnostic des lésions hépatiques, les études présentées par le laboratoire sont issues d'une recherche bibliographique. Ces études ont concerné de petits effectifs. Parmi elles, seules 2 études comparatives ont été réalisées. Une étude incluant 24 patients atteints de cirrhose hépatique et utilisant la biopsie hépatique comme méthode diagnostique de référence a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre le scanner hélicoïdal et le scanner lipiodolé pour la détection des nodules de plus de 10 mm, en termes de sensibilité. Par contre, le scanner hélicoïdal a été plus sensible que le scanner lipiodolé pour les nodules de moins de 10 mm (58 vs 27; $p < 0,001$).

L'objectif de la seconde étude a été de comparer les performances diagnostiques de la tomodensitométrie hélicoïdale, l'angiographie par soustraction numérique et le scanner avec

injection de lipiodol dans la détection du carcinome hépatocellulaire hypervasculaire ; 28 patients ont été inclus. Les trois techniques d'imagerie ont eu la même sensibilité dans la détection des nodules > 20 mm de diamètre. Il n'y a eu aucune différence significative en termes de sensibilité entre les 3 techniques pour des nodules de 10-20 mm de diamètre. Pour les nodules <10 mm de diamètre, six nodules <10 mm de diamètre ont été détectés uniquement par le scanner avec lipiodol.

Dans l'embolisation, 31 études incluant 6 739 patients ont été identifiées dans la littérature. Parmi elles, seules 2 études comparatives ont été réalisées. La première a comparé le traitement des malformations artérioveineuses par chirurgie seule (n = 41) à la combinaison chirurgie et embolisation par N-Butyl cyanoacrylate, LIPIODOL et poudre de tantale (n=30). Cette étude a montré que l'embolisation adjointe à la chirurgie donne de meilleurs résultats une semaine après la chirurgie (p <0,05) sur la base de l'échelle de Glasgow. La seconde étude a comparé l'embolisation artérielle en cas d'hémorragie digestive supérieure potentiellement mortelle, par deux techniques d'embolisation différentes : une (n=23) utilisant les ressorts métalliques et la poudre de gelfoam, la seconde (n=7) consistant en l'injection de N-Butyl cyanoacrylate et LIPIODOL. Cette étude a montré que le mélange LIPIODOL-N-Butyl-cyanoacrylate était plus efficace que l'autre méthode d'embolisation sur la survenue d'un nouveau saignement.

Ces études de faible niveau de preuve apportent des informations sur l'efficacité de LIPIODOL dans ses nouvelles indications. L'utilisation de LIPIODOL dans l'embolisation repose sur un usage établi.

Les données de tolérance issues des PSUR ne mettent pas en évidence pas de nouvel effet indésirable et confirme le profil de tolérance favorable déjà connu pour cette spécialité.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE

Les situations dans lesquelles un produit de contraste est recommandé figurent dans le « Guide de bon usage des examens d'imagerie médicale » (ANAES, 2005), réactualisé en 2013¹.

010.1 Lymphographie

LIPIODOL est le seul produit de contraste permettant de réaliser une lymphographie. La lymphographie n'est plus utilisée dans le bilan d'extension des lymphomes car dorénavant, l'échographie (dans certains cas seulement), le scanner, la tomographie par émission de positon et l'IRM sont utilisés en première intention avant la lymphographie. Selon certains experts, la lymphographie resterait utile dans de rares indications : lésions traumatiques du canal thoracique, occlusion des canaux lymphatiques.

010.2 Diagnostic des lésions hépatiques

Le plus souvent, le diagnostic de tumeur hépatique est évoqué lors d'une échographie réalisée dans le cadre de la surveillance d'une hépatopathie chronique. En dehors de cette situation, l'échographie est demandée devant une suspicion clinique de carcinome hépatocellulaire (CHC). En cas de suspicion forte de CHC associée à une échographie normale ou devant une image douteuse, le diagnostic de tumeur ne doit pas être éliminé. Une IRM doit alors être réalisée. En cas de contre-indication à l'IRM, le scanner avec ou sans injection de produit de contraste iodé (LIPIODOL) peut être réalisé.

010.3 Radiologie interventionnelle

La principale application de l'embolisation avec les colles biologiques concerne l'occlusion vasculaire des shunts artério-veineux des angiomes cérébraux et médullaires.

Sur la base du Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale¹, les situations cliniques pouvant nécessiter une embolisation vasculaire sont les suivantes :

- **La varicocèle**

La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines (varices) du cordon spermatique (situées dans les bourses, au-dessus et autour de chaque testicule).

Elle peut entraîner des douleurs, une atrophie testiculaire ou des problèmes de stérilité. L'embolisation est un traitement de 1^{ère} intention (avis d'expert).

- **Les malformations artério-veineuse cérébrales (MAV)¹⁸**

Les malformations artério-veineuses cérébrales (MAV) sont relativement rares et généralement congénitales. Le risque majeur d'une malformation artério-veineuse est la survenue d'une rupture avec hémorragie cérébrale, dont les conséquences neurologiques sont plus ou moins importantes en fonction de l'importance de l'hémorragie initiale. Elles peuvent dans certains cas conduire au décès du patient. Le traitement d'une MAV a pour objectif d'oblitérer la malformation, afin de prévenir ou d'éviter le risque hémorragique. Il peut faire appel à plusieurs modalités thérapeutiques : la microchirurgie, l'embolisation endovasculaire, la radiochirurgie mais, le plus souvent, il s'agit d'un traitement combiné associant ces différentes modalités. Selon la littérature scientifique, l'embolisation au lipiodol n'est pas le traitement de première intention^{19,20}. Pour les experts, le lipiodol est très utilisé en neurologie interventionnelle, du fait de sa facilité d'emploi et de son faible coût.

- **Les malformations artério-veineuses pulmonaires**

Ces rares malformations se définissent comme des communications artério-veineuses congénitales. Ces MAV peuvent néanmoins être multiples en particulier dans le cadre de la télangiectasie héréditaire de Rendu-Osler.

Le traitement chirurgical, pour la localisation pulmonaire, consiste souvent en une lobectomie ou une segmentectomie. Il reste un geste lourd dont la mortalité opératoire est élevée (6% des cas). Il se limite actuellement aux formes localisées à haut débit et de gros calibre.

Depuis plusieurs années, et grâce aux progrès du cathétérisme supra-sélectif, ces malades peuvent bénéficier d'une embolisation percutanée par voie endo-vasculaire. C'est un examen de première intention (Grade C)¹³. Les ballonnets largables et les spirales métalliques sont les matériaux le plus souvent utilisés. Les colles biologiques + LIPIODOL sont des techniques d'embolisation de seconde intention.

- **Les hémorragies digestives**

L'utilisation de l'embolisation par colle biologique associée au LIPIODOL dépend de la localisation¹⁵. Pour les experts, LIPIODOL est très utilisé en gastro-entérologie interventionnelle, dans le cadre des hémorragies digestives, du fait de sa facilité d'emploi et de son faible coût.

¹⁸ HAS, Révision de catégories de dispositifs médicaux : Implants d'embolisation artérielle (indications craniocéphaliques et vertébro-médullaires), Rapport d'évaluation technologique 2011

¹⁹ HAS, 2011 Rapport d'évaluation technologique. Révision de catégories de dispositifs médicaux : Implants d'embolisation artérielle (pour fistule artérioveineuse, tumeur, anévrisme) : Indications en dehors de la topographie craniocéphalique

²⁰ HAS, 2011 Irradiation intracrânienne en conditions stéréotaxiques : les malformations artério-veineuses – Texte court du Tome IV

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Lymphographie

- ▮ La lymphographie est un examen qui permet de faire le diagnostic de pathologies graves.
- ▮ LIPIODOL est un produit de contraste iodé utilisé à visée diagnostique.
- ▮ Cette spécialité utilisée dans la lymphographie a des indications exceptionnelles, notamment les lésions traumatiques du canal thoracique, occlusion des canaux lymphatiques.
- ▮ Les alternatives dans l'exploration du système lymphatique sont l'IRM, le scanner, la TEP et l'échographie.
- ▮ Le rapport efficacité diagnostique / effets indésirables de ce produit de contraste dans cette indication est faible.

En conséquence, compte tenu de la place limitée de la lymphographie dans le diagnostic de pathologies qui cependant peuvent être graves, la Commission considère que le service médical rendu par LIPIODOL est faible.

11.1.2 Diagnostic de lésion hépatique

- ▮ Les tumeurs du foie peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients qui en sont atteints.
- ▮ LIPIODOL est utilisé dans le cadre d'un examen tomодensitométrique à visée diagnostique.
- ▮ Le rapport efficacité diagnostique / effets indésirables de ce produit dans cette indication est faible.
- ▮ Cette spécialité est un produit de dernière intention.
- ▮ Il existe des alternatives : l'examen de première intention est l'IRM. L'échographie hépatique est utilisée dans certains cas.

En conséquence, compte tenu de sa place limitée dans le diagnostic des lésions hépatiques, la Commission considère que le service médical rendu par LIPIODOL est faible.

11.1.3 Radiologie interventionnelle

- ▮ Les hémorragies liées à des malformations artério-veineuses nécessitant une embolisation mettent en jeu le pronostic vital des malades. Les hémorragies digestives engagent le pronostic vital. La varicocèle est une dilatation variqueuse des veines du cordon spermatique (situées dans les bourses, au-dessus et autour de chaque testicule), qui peut entraîner des douleurs, une atrophie testiculaire ou des problèmes de stérilité.
- ▮ L'embolisation est un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▮ La place de ce produit dans la stratégie thérapeutique est soit en première intention, soit en seconde intention, suivant la localisation des malformations artério-veineuses.
- ▮ Il existe, des alternatives que sont les colles seules, les implants solides ou la radiothérapie stéréotaxique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LIPIODOL est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de radiologie interventionnelle, et dans le diagnostic des lésions hépatiques ; l'avis est favorable au maintien de l'inscription dans la lymphographie sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LIPIODOL ULTRA-FLUIDE 480 mg/ml, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives existantes dans le diagnostic des lésions hépatiques et dans l'embolisation vasculaire.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon les indications de l'AMM.