

Colorants tissulaires : utilisations chirurgicales et diagnostiques

Editoriaux

- En ophtalmologie : . Sarah Ayello-Sheer, M-Claire Despiou, Amélie Leclère
. Yannick Le Mer
- En urologie : Morgan Rouprêt
- En chirurgie cancérologique : Rémy Salmon
- En gynécologie : Franck Belot

Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris (75012) :

Dr Sarah Ayello-Sheer

PH Chirurgien Ophtalmologiste -Service du Pr Michel Pâques

Dr Marie-Claire Despiou

Pharmacien Chef de service - PUI

Dr Amélie Leclère

Pharmacien PH – PUI

Colorants à usage ophtalmologique : l'évaluation de leur rapport bénéfice/ risque sur le terrain clinique est indispensable

Comme le soulignent très justement les auteurs de cet article de Dossier du CNHIM, les situations médicales dans lesquelles sont utilisés les différents colorants tissulaires sont chacune particulières, ce qui rend difficile les études cliniques d'impact fort, ce d'autant plus que nombre de ces colorants sont des dispositifs médicaux. Ainsi, malgré les évolutions des contrôles en matière de qualité et de sécurité, leur évaluation en termes de tolérance, d'innocuité et d'efficacité reste pauvre.

De nombreux produits utiles mais pour lesquels la qualité des informations fournies reste très variable, ce qui rend le choix difficile sur le terrain chirurgical

Notamment concernant les colorants à usage ophtalmologique, l'offre de produits s'est considérablement étoffée avec les années, en chirurgie vitro-rétinienne par exemple. Lors des choix à faire pour les pharmacies hospitalières, il est absolument capital de procéder à des tests en collaboration avec les opérateurs cliniciens, afin de compléter un examen très minutieux et préalable des dossiers techniques des produits dont la qualité d'information est très variable (excipients, modes de production et purification, etc...). Un produit attractif sur le papier peut s'avérer en réalité peu efficace ou peu pratique (en termes de présentation), voire dangereux sur le terrain

chirurgical. Car s'il ne faut pas oublier le risque potentiel, et de fait redouté par tous, d'une endophtalmie, la mauvaise purification d'un produit peut entraîner elle aussi à terme une perte fonctionnelle de l'œil par d'autres complications.

Enfin, les récentes utilisations des colorants dans le marquage des greffons cornéens et le kératocône ont bien été traitées par les auteurs et correspondent tout à fait aux évolutions vécues sur le terrain. S'il est probable que les progrès en imagerie permettront peut-être de se passer un jour de ces produits - qui, du fait de leur utilisation, ajoutent un risque supplémentaire - ils restent néanmoins à ce jour une aide précieuse pour les chirurgiens ophtalmologistes.

S'attaquer à une revue aussi complète de l'ensemble des colorants tissulaires était un challenge relevé avec beaucoup de précision et de façon très didactique par l'équipe rédactrice.

Nous remercions vivement Elise Wieliczko-Duparc, Amandine Boulnois, Véronique Lecante ainsi que Marie-Caroline Husson pour ce document très détaillé et argumenté, qui va nous permettre d'enrichir les discussions que nous avons, chirurgiens et pharmaciens, lors des référencements de ces médicaments et dispositifs médicaux.

Dr Yannick Le Mer

Chef de service adjoint, Service du Pr R. Tadayoni
Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Paris (75019)

Colorants utilisés en ophtalmologie : une évolution majeure à côté de l'amélioration constante des moyens optiques

Mieux voir pour comprendre et traiter est une constante en ophtalmologie.

En effet si les milieux étudiés sont transparents permettant l'examen direct de structures comme la rétine ou la tête du nerf optique avec des moyens techniques optiques adaptés, cet avantage théorique devient pourtant un handicap quand ce sont ces milieux transparents qui doivent être étudiés. A côté de l'amélioration constante des moyens optiques, l'utilisation des colorants a été l'autre évolution majeure de l'ophtalmologie.

Il y a un siècle exactement, en 1921, Seidel, un ophtalmologiste allemand, pensa à utiliser la **fluorescéine en collyre** pour mettre en évidence une fuite d'humeur aqueuse. Les filtres bleu-cobalt utilisés pour obtenir la fluorescence sont depuis présents sur toutes les lampes à fente du monde, pour mesurer la pression intraoculaire et pour étudier les anomalies de surface de l'épithélium cornéen.

Cette même fluorescéine a été ensuite utilisée en injection intraveineuse pour les angiographies rétinienne dans les années 60, en étudiant la rétine avec un rétinographe équipé des filtres d'excitation et d'arrêt adaptés, créant une sémiologie vasculaire dynamique précise pour certaines pathologies. C'est l'**angiographie à la fluorescéine, complétée ensuite par celle au vert d'indocyanine**, qui a été le vrai départ de l'importante spécialité qu'est devenue la rétine médicale.

La grande qualité des colorants est de rendre l'invisible facilement visible

Puis, la chirurgie ophtalmologique qui connaissait déjà certains marqueurs comme l'acétate de triamcinolone, s'est emparée des vrais colorants que sont le bleu trypan et le brilliant blue, spécifiques chacun de certaines structures.

Leur utilisation a vraiment été une révolution en chirurgie, en facilitant des gestes sur des membranes invisibles au paravant, comme parfois la capsule antérieure du cristallin, l'endothélium cornéen ou la membrane limitante interne de la rétine. Sans colorants, on retirait à la pince cette membrane invisible avec un taux d'ablation réelle de 60% en et en créant parfois des lésions rétinienne iatrogènes. Maintenant, grâce aux colorants, on voit l'invisible et l'ablation de cette membrane est devenue un geste de pratique courante.

Ainsi la **chirurgie rétinovitréenne** a été transformée au point qu'est apparu le mot de chromovitrectomie pour souligner ce progrès essentiel amené par les colorants qui ont rendu la vie plus simple pour les chirurgiens et les résultats probablement meilleurs pour les patients.

Peut être remplacés un jour par les nouvelles imageries à très haute résolution, les colorants restent pour l'instant en ophtalmologie l'outil le plus facile d'accès pour des diagnostics et traitements de qualité.

Pr Morgan Rouprêt

PUPH AP-HP Sorbonne Université, Service d'Urologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Colorants en chirurgie urologique : soignons les maux par la couleur !

Ce Dossier du CNHIM sur les colorants tissulaires est passionnant et très complet.

Les urologues sont des consommateurs et des utilisateurs. L'urologie est une discipline médico-chirurgicale qui assure la prise en charge des différentes pathologies de l'appareil urinaire de l'homme et de la femme (rein, uretère, vessie, urètre), ainsi que les problèmes spécifiques à l'homme (prostate, sexualité, stérilité) et la transplantation rénale.

L'urologue répartit son activité entre la consultation (45%), les explorations endoscopiques (15%) et les interventions (40%). Dans sa pratique quotidienne, il est donc confronté à la prise en charge de tumeur endocavitaire (vessie, uretère, bassin), parenchymateuse (rein, prostate, testicule) et/ou micro-métastatique.

Dans l'univers de la cancérologie, le champ des possibles a été démultiplié avec l'avènement de l'imagerie moderne (IRM), de nouvelles technologies (biopsies en fusion

d'image) et de l'imagerie moléculaire dynamique (PET-scan).

Tumeurs de la vessie

Une autre innovation essentielle est celle de l'utilisation des colorants tissulaires dans la prise en charge des tumeurs de la vessie. Métabolisés par les cellules tumorales aux dépens des cellules physiologiques ils aident à la détection des lésions planes (carcinome *in situ*) à fort potentiel d'agressivité.

En France, on estime que les tumeurs de la vessie qui correspondent à 13 074 nouveaux cas de cancers chaque année, dont 80% chez l'homme, occupent la 4^{ème} place en incidence, et le 7^{ème} rang des décès tous cancers confondus. Leur incidence est en augmentation d'environ 1% par an, avec une croissance plus importante chez la femme que chez l'homme. Les recommandations nationales du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (1) considèrent que l'utilisation de la fluorescence vésicale en lumière bleue par hexaminolévulinate (HEXVIX[®]) lors de la cystoscopie diagnostique améliore significativement la détection de lésions tumorales (Ta, T1) et plus particulièrement du Carcinome *In Situ* (CIS). Le diagnostic de tumeur vésicale dépend principalement de l'examen histologique de la totalité de la lésion réséquée.

Une cartographie des lésions doit préciser le nombre de tumeurs, leur topographie par rapport à l'urètre prostatique et aux orifices urétéraux, leur taille et leur aspect (pédiculé ou sessile). La résection doit être complète et profonde (présence de faisceaux du détrusor). Lorsqu'elle est disponible, la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate est donc recommandée lors de la première résection (outil diagnostique) de tumeur vésicale et pour la recherche de CIS.

Elle a démontré une augmentation significative du taux de détection des tumeurs (au prix d'un certain taux de faux-positifs) et un allongement de l'intervalle libre sans récurrence. Une étude de coût-efficacité appliquée au système français a mis en évidence un gain QALY (indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie) à l'utili-

sation de la luminofluorescence vésicale par hexaminolévulinate dès la première résection de toute tumeur de la vessie n'infiltrant pas le muscle.

En chirurgie robotique, autre pôle d'excellence de la discipline, des équipes étudient la possibilité de l'utilisation du vert d'indocyanine pour explorer la vascularisation urétérale ou de la marge chirurgicale lors de l'exérèse des tumeurs du rein (2).

Plaies urétérales

Enfin, la dernière utilisation majeure des colorants reste la détection des plaies urétérales. Les atteintes iatrogéniques sont aujourd'hui la première cause de ces plaies (98%). Depuis le début des années 2000, leur incidence a considérablement diminué, grâce à la diffusion de techniques chirurgicales moins morbides (robotique et laparoscopique) et à un perfectionnement des instruments disponibles. L'incidence des plaies urétérales au décours d'une chirurgie abdomino-pelvienne, gynécologique, reste toutefois comprise entre 0,5 et 1% (3). Son diagnostic doit être précoce, idéalement en peropératoire. Les colorants contribuent ainsi à décroître massivement la morbidité de ces lésions. Les traitements des traumatismes de l'uretère font essentiellement appel à la voie endoscopique mais la chirurgie ouverte peut s'avérer nécessaire lors des plaies les plus sévères.

Références bibliographiques

- (1) Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, Houédé N, Larré S, Brunelle S, Xylinas E, Neuzillet Y, Méjean A. [French cCAFU guidelines - update 2020-2022: bladder cancer]. *Prog Urol.* 2020 Nov ; 30 (12S) : S78-S135.
- (2) Bjurlin MA, McClintock TR, Stifelman MD. Near-infrared fluorescence imaging with intraoperative administration of indocyanine green for robotic partial nephrectomy. *Curr Urol Rep.* 2015 Apr ; 16 (4) : 20. doi: 10.1007/s11934-015-0495-9.
- (3) Klap J, Phé V, Chartier-Kastler E, Mozer P, Bitker MO, Rouprêt M. [Aetiology and management of iatrogenic injury of the ureter: a review]. *Prog Urol.* 2012 Nov ; 22 (15) : 913-9. doi: 10.1016/j.purol.2012.05.003.

Dr Rémy J. Salmon

Ancien Chef du Département de chirurgie de l'Institut Curie
Membre de l'Académie de Chirurgie
Consultant à la Clinique Saint Jean de Dieu, Paris (75007)

Colorants vitaux en chirurgie cancérologique

L'utilisation de colorants « vitaux » est devenue indispensable en pratique chirurgicale quotidienne.

Leur utilité principale concerne l'identification des ganglions sentinelles en cancérologie. Le ganglion sentinelle est le premier ganglion ou groupe ganglionnaire, qui draine une tumeur maligne.

Identification des ganglions sentinelles

L'identification de ce ganglion sentinelle permet d'éviter un curage ganglionnaire régional et donc de limiter la

morbidité immédiate (séromes post opératoires) et secondaire (lymphœdème) des interventions.

On peut examiner en cours d'intervention ce ganglion par un examen histologique « extemporané » et s'il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire, se limiter à la seule exérèse de ce ganglion. Si par contre il existe un envahissement tumoral, il est alors logique de compléter par, un curage ganglionnaire classique.

Pour identifier ce ganglion, il faut un produit lymphophile,

dont la taille des molécules n'est ni trop grosse, sinon il se bloque dans les lymphatiques, ni trop petite car il transite alors trop vite dans les lymphatiques et il devient difficile de calculer un timing idéal pour le retrouver dans le cadre d'une intervention chirurgicale.

L'identification de ce ganglion sentinelle est confrontée à plusieurs problèmes dont les deux principaux sont le coût et la toxicité.

Le coût

Le coût est le facteur limitant principal à un développement, notamment dans les pays à revenu limité. Le recours à des isotopes, ou à des colorants nécessitant l'emploi d'une sonde dédiée, reste donc limité à des centres possédant les appareils (service de médecine nucléaire) ou les sondes (sentimag, vert d'indocyanine) qui permettent de détecter les ganglions en per opératoire.

L'emploi des isotopes nécessite de plus la présence d'un centre de médecine nucléaire disponible à proximité et un circuit spécial de traitement des déchets radio actifs.

La toxicité

Le colorant le plus ancien utilisé dans le cancer du sein et le mélanome malin cutané est le Bleu Patent. Il n'est pas onéreux, mais il peut laisser des marques bleues, ines-

thétiques, au niveau du site d'injection et qui mettent parfois plusieurs mois à disparaître.

Il a été décrit des chocs allergiques au bleu, ce qui en a limité progressivement l'utilisation.

Les colorants les plus lymphophiles - fluorescéine, vert d'indocyanine - sont des colorants d'utilisation quotidienne en ophtalmologie, mais ils n'ont pas actuellement d'AMM pour l'identification des ganglions sentinelles.

Lors de la mise au point de la technique (courbe d'apprentissage), l'emploi de ces colorants doit être couplé à l'emploi des isotopes pour valider la technique.

Les colorants vitaux peuvent également être utilisés pour **contrôler la vitalité de lambeaux musculocutanés**, notamment dans la chirurgie de reconstruction comportant des anastomoses microchirurgicales.

Dans le cadre des progrès constants de la recherche chirurgicale, l'emploi de colorants vitaux a permis un grand progrès en limitant la morbidité des prélèvements ganglionnaires.

La limitation des séquelles des traitements fait partie des mesures du plan décennal présenté par l'INCa en février 2021 et la réduction de l'étendue des prélèvements ganglionnaires s'intègre bien dans ce cadre.

Dr Franck Belot

Gynécologue Obstétricien, Praticien hospitalier
CH de Montreuil (93100)

La coloration tissulaire en gynécologie : un guide visuel très utile dans trois principales situations

Aux moments diagnostic et thérapeutique de la prise en charge, le clinicien a une problématique à résoudre. Il doit réaliser rapidement et facilement un repérage fiable, reproductible, et dénué de risque vital ou séquellaire de la zone pathologique. Son geste nécessite un guide visuel.

Les colorations ont très naturellement toujours été le choix le plus naturel. Elles le restent très majoritairement et **sont complétées par des méthodes isotopiques**, qui font appel à l'audition de l'opérateur. A la différence de nos collègues anatomopathologistes ou biologistes, nos colorations sont réalisées *in vivo* pour contrôler une physiologie ou appréhender une histologie.

En gynécologie, la coloration tissulaire est réalisée dans trois contextes différents.

La situation la plus courante est l'analyse cervicale.

En consultation et au bloc opératoire, il est nécessaire de repérer les zones à biopsier des patientes adressées pour un examen cytologique anormale. Il s'agit de la colposco-

pie conduisant régulièrement à une biopsie guidée par les colorants et de la conisation qui permet de retirer les zones à risque, dysplasie de haut grade, pouvant être à l'origine d'un futur cancer du col.

La seconde se réalise au bloc opératoire **pour repérer les premiers relais ganglionnaires en chirurgie carcinologique sénologique et gynécologique** (col et endomètre) afin de les analyser et de poursuivre le geste uniquement en cas de besoin. Avec l'expérience, la coloration en sénologie a été remplacée progressivement par le marquage isotopique. Ce repérage dynamique a permis de réaliser des chirurgies moins invasives, plus optimales tout en limitant les complications post-opératoires et les séquelles.

La dernière situation est le contrôle d'une physiologie ou de l'efficacité d'une chirurgie ; c'est **la vérification de la perméabilité tubaire**. La méthode est considérée comme le gold standard pour évaluer la fonction tubaire.