



HAL
open science

L'utilisation des colorants en chirurgie vétérinaire

Sarah Silvère

► **To cite this version:**

Sarah Silvère. L'utilisation des colorants en chirurgie vétérinaire. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04782370

HAL Id: dumas-04782370

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04782370v1>

Submitted on 14 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Année 2020

L'UTILISATION DES COLORANTS EN CHIRURGIE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 24 septembre 2020

par

Sarah Alexandra Madeleine SILVÈRE

sous la direction de

Mathieu MANASSERO

Président du jury :	M. Giuseppe PANTALEO	Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL
1^{er} Assesseur :	M. Mathieu MANASSERO	Maître de Conférences à l'EnvA
2^{ème} Assesseur	M. Sébastien PERROT	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des membres du corps enseignant



Directeur : Pr Christophe Degueurce
 Directeur des formations : Pr Henry Chateau
 Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin
 Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Verwaerde Patrick* <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespouilhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel <p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bencheikroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Cartier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mûmet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
---	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée 	<p>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Turet Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier <p>Discipline : éducation physique et sportive</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Professeur à la Faculté de Médecine de Créteil,
Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse,
Mes hommages respectueux.

À M Mathieu Manassero, Maître de conférences à l'EnvA,
Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Pour sa patience et sa gentillesse,
Mes plus sincères remerciements.

A M Sébastien Perrot, Maître de conférences à l'EnvA,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter l'assessorat de cette thèse, Pour son soutien,
Mes très sincères remerciements.

À ma famille et mes amis, que je remercie sincèrement pour m'avoir soutenue durant mes années d'études à l'EnvA et avec une pensée toute particulière pour mon grand-père qui nous a quittés.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	13
Introduction	15
Première partie : Généralités, contexte et enjeux des colorants en chirurgie	17
1 Introduction.....	17
2 Généralités sur les colorants	17
2.1 <i>Histoire des colorants</i>	17
2.2 <i>Définitions</i>	19
2.3 <i>Caractéristiques des matières colorantes et origine de la couleur</i>	20
2.4 <i>Classification des colorants</i>	22
2.4.1 Chromophores endogènes.....	22
2.4.2 Chromophores exogènes.....	23
2.4.2.1 Famille des dérivés de la phénothiazine.....	23
2.4.2.2 Famille des triarylméthanés.....	24
2.4.2.2.1 Sous-famille des triphénylméthanés.....	25
2.4.2.2.2 Sous-famille des xanthènes.....	26
2.4.2.3 Dérivés de la cyanine	27
2.4.2.4 Famille des indigoïdes.....	28
2.4.2.5 Famille des azoïques.....	29
3 Colorants en chirurgie et imagerie interventionnelle	30
4 Statut réglementaire des colorants et fluorochromes chirurgicaux.....	32
5 Conclusion.....	35
Deuxième partie : Colorants en chirurgie vétérinaire : pratique actuelle et perspectives	37
1 Introduction.....	37
2 Méthodologie de recherche de la littérature scientifique	37
3 Colorants et fluorochromes utilisés	37
3.1 <i>Molécules endogènes versus molécules exogènes</i>	37
3.2 <i>Colorants</i>	39
3.2.1 Colorants bleus	39
3.2.1.1 Bleu de méthylène	39
3.2.1.1.1 Généralités du bleu de méthylène	39
3.2.1.1.2 Pharmacocinétique du bleu de méthylène.....	40
3.2.1.1.3 Indications du bleu de méthylène.....	42
3.2.1.1.4 Toxicité du bleu de méthylène	43
3.2.1.2 Bleu patenté violet	44
3.2.1.2.1 Généralités du bleu patenté violet.....	44
3.2.1.2.2 Pharmacocinétique du bleu patenté violet.....	44
3.2.1.2.3 Indications du bleu patenté violet.....	45
3.2.1.2.4 Toxicité du bleu patenté violet.....	46
3.2.1.3 Bleu isosulfan	46
3.2.1.3.1 Généralités du bleu isosulfan.....	46
3.2.1.3.2 Pharmacocinétique du bleu isosulfan	46
3.2.1.3.3 Indications du bleu isosulfan	47
3.2.1.3.4 Toxicité du bleu isosulfan.....	47
3.2.2 Fluorescéine.....	48
3.2.2.1 Généralités de la fluorescéine.....	48
3.2.2.2 Pharmacocinétique de la fluorescéine	49
3.2.2.3 Indications de la fluorescéine.....	50

3.2.2.1.4	Toxicité de la fluorescéine.....	51
3.2.2.2	Carmin d'indigo.....	52
3.2.2.2.1	Généralités du carmin d'indigo.....	52
3.2.2.2.2	Pharmacocinétique du carmin d'indigo.....	52
3.2.2.2.3	Indications du carmin d'indigo.....	52
3.2.2.2.4	Toxicité du carmin d'indigo.....	53
3.2.2.3	Bleu de trypan.....	53
3.2.2.3.1	Généralités du bleu de trypan.....	53
3.2.2.3.2	Pharmacocinétique du bleu de trypan.....	54
3.2.2.3.3	Indications du bleu de trypan.....	54
3.2.2.3.4	Toxicité du bleu de trypan.....	55
3.2.2.4	Bleu d'Evans.....	55
3.2.2.4.1	Généralités du bleu d'Evans.....	55
3.2.2.4.2	Pharmacocinétique du bleu d'Evans.....	56
3.2.2.4.3	Indications du bleu d'Evans.....	57
3.2.2.4.4	Toxicité du bleu d'Evans.....	57
3.2.2.5	Bleu de Bonney.....	58
3.2.2.5.1	Généralités du bleu de Bonney.....	58
3.2.2.5.2	Pharmacocinétique du bleu de Bonney.....	58
3.2.2.5.3	Indications du bleu de Bonney.....	58
3.2.2.5.4	Toxicité du bleu de Bonney.....	58
3.3	<i>Colorants de type agents de contraste radio-opaque</i>	59
3.3.1.1.1	Généralités du Lipiodol.....	59
3.3.1.1.2	Pharmacocinétique du Lipiodol.....	60
3.3.1.1.3	Indications du Lipiodol.....	61
3.3.1.1.4	Toxicité du Lipiodol.....	61
3.4	<i>Fluorochromes</i>	62
3.4.1	Fluorochromes ultraviolets.....	62
3.4.1.1	Acide 5-aminolévulinique.....	62
3.4.1.1.1	Généralités de l'acide 5-aminolévulinique.....	62
3.4.1.1.2	Pharmacocinétique de l'acide 5-aminolévulinique.....	62
3.4.1.1.3	Indications de l'acide 5-aminolévulinique.....	63
3.4.1.1.4	Toxicité de l'acide 5-aminolévulinique.....	64
3.4.2	Fluorochromes de l'infrarouge proche.....	64
3.4.2.1	Vert d'indocyanine.....	65
3.4.2.1.1	Généralités du vert d'indocyanine.....	65
3.4.2.1.2	Pharmacocinétique du vert d'indocyanine.....	66
3.4.2.1.3	Indications du vert d'indocyanine.....	66
3.4.2.1.4	Toxicité du vert d'indocyanine.....	67
3.4.2.2	Acridine orange.....	68
3.4.2.2.1	Généralités de l'acridine orange.....	68
3.4.2.2.2	Pharmacocinétique de l'acridine orange.....	68
3.4.2.2.3	Indications de l'acridine orange.....	69
3.4.2.2.4	Toxicité de l'acridine orange.....	69
3.4.3	Obstacles à l'utilisation de fluorochromes en chirurgie.....	70
4	Indications de l'utilisation des colorants.....	72
4.1	<i>Lymphangiographie</i>	72
4.1.1	Lymphangiographie en oncologie.....	74
4.1.1.1	Généralités sur l'oncologie et le système lymphatique.....	74
4.1.1.2	Histoire de la cartographie lymphatique.....	77
4.1.1.3	Lymphangiographie par technique colorimétrique.....	79
4.1.1.3.1	Utilisation du bleu de méthylène en lymphangiographie.....	82
4.1.1.3.2	Utilisation du bleu d'Evans en lymphangiographie.....	83
4.1.1.3.3	Utilisation bleu patenté violet en lymphangiographie.....	83
4.1.1.4	Lymphangiographie au Lipiodol.....	85
4.1.1.5	Lymphangiographie par spectroscopie dans l'infrarouge proche.....	86
4.1.1.5.1	Utilisation du vert d'indocyanine en lymphangiographie.....	89
4.1.2	Lymphangiographie lors de chylothorax.....	91

4.1.2.1	Lymphangiographie lors de chylothorax au bleu de méthylène	93
4.1.2.2	Lymphangiographie lors de chylothorax au bleu patenté violet.....	96
4.1.2.3	Lymphangiographie lors de chylothorax au vert d'indocyanine	97
4.2	Délimitation de tissus d'intérêt.....	99
4.2.1	Délimitation des tissus d'intérêt en oncologie	99
4.2.1.1	Neurochirurgie	100
4.2.1.1.1	Encéphale	100
4.2.1.1.2	Moelle épinière.....	103
4.2.1.2	Parathyroïdes	105
4.2.1.3	Insulinome	111
4.2.1.4	Sarcome	113
4.2.1.5	Tumeurs hépatiques.....	115
4.2.1.6	Tumeurs mammaires.....	116
4.2.1.7	Autres indications	117
4.2.1.7.1	Tumeurs vésicales	117
4.2.1.7.2	Mélanome	118
4.2.1.7.3	Mastocytome.....	118
4.2.2	Délimitation des tissus d'intérêt en ophtalmologie	119
4.2.2.1	Délimitation des voies lacrymales.....	119
4.2.2.2	Angiographies rétinienne par administration de fluorescéine	121
4.2.2.3	Vitrectomie et exérèse de membrane épirétinienne : utilisation du bleu de trypan	121
4.2.3	Délimitation des glandes salivaires	125
4.2.4	Délimitation des lambeaux cutanés.....	127
4.2.5	Délimitation des voies biliaires	129
4.2.6	Délimitation de voies naturelles et de fistules	132
4.3	Évaluation de la viabilité tissulaire intestinale.....	134
4.4	Recherche de fuite lors de suture digestive	136
4.5	Colorants et agents « théranostiques ».....	138
5	Développement futur	140
5.1	Colorants et fluorochromes ciblés	140
5.2	Fluorochromes activables in situ	142
	Conclusion	145
	Liste des références bibliographiques	147
	Annexe 1 : Technologie de l'infrarouge proche.....	199
	Annexe 2 : Allergies aux colorants bleus - physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prévention.....	205
	Annexe 3 : Fiche colorant – Bleu de méthylène	211
	Annexe 4 : Fiche colorant – Bleu Patenté Violet.....	215
	Annexe 5 : Fiche colorant – Fluorescéine	217
	Annexe 6 : Fiche colorant – Carmin d'indigo.....	221
	Annexe 7 : Fiche colorant – Bleu de trypan	225
	Annexe 8 : Fiche colorant – Lipiodol	229
	Annexe 9 : Fiche colorant – Acide 5-aminolévulinique.....	233
	Annexe 10 : Fiche colorant – Vert d'indocyanine	237
	Annexe 11 : Tableau de synthèse des indications des colorants en chirurgie vétérinaire ..	241
	Annexe 12 : Tableau détaillé des indications des colorants en chirurgie vétérinaire	245

Liste des figures

Figure 1 : Classification des chromophores utilisés en chirurgie selon leur structure chimique (d'après Azzopardi <i>et al.</i> , 2017).....	22
Figure 2 : Structures chimiques du cycle de porphyrine (a) et de mélanine (b) (d'après Azzopardi <i>et al.</i> , 2017).....	23
Figure 3 : Structure chimique de la phénothiazine (a) et du bleu de méthylène (b). (c) Cytologie : cellules de joue humaine colorées au bleu de méthylène (d'après (Wikipedia, 2019a ; Wikipedia, 2020a ; Wikipedia, 2020b)).....	24
Figure 4 : Structures chimiques du triarylméthane (a), du violet de gentiane (b) et du vert brillant (c) (d'après (Wikipedia, 2018 ; Wikipedia, 2019b ; Wikipedia, 2019c)).....	25
Figure 5 : Structures chimiques du bleu patenté violet (a) et de son isomère, le bleu isosulfan (c). Couleur des cristaux de bleu patenté violet (b) (d'après (Wikipedia, 2019d ; National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2019a)).....	26
Figure 6 : Structures chimiques du xanthène (a) et de la fluorescéine (b) (d'après (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020a ; National Center for Biotechnology Information. PubChem Database., 2020)).....	26
Figure 7 : Structures chimiques des cyanines (d'après (Wikipedia, 2019f)).....	27
Figure 8 : Utilisation du vert d'indocyanine pour la distinction des nœuds lymphatiques pelviens dans le cadre de métastases de cancers colorectaux chez l'homme et structure moléculaire du vert d'indocyanine (d'après (Zhou <i>et al.</i> , 2019 ; Wikipedia, 2020c)).....	28
Figure 9 : Structure chimique de l'indigotine (a), du thioindigo (b), du carmin d'indigo (c). Photographie de néoplasies intestinales marquées au carmin d'indigo lors d'endoscopie (d) (d'après (Di Martino, 2012 ; Wikipedia, 2019g ; Wikipedia, 2020d)).....	29
Figure 10 : Structures chimiques de l'azobenzène (a) et du bleu de trypan (b). Utilisation du bleu de trypan pour évaluer la perte de viabilité cellulaire dans le mésencéphale (c) (d'après (Michel, 1993 ; Wikipedia, 2019h ; Wikipedia, 2019i)).....	30
Figure 11 : Frise chronologique du développement de l'imagerie optique clinique (d'après de Boer <i>et al.</i> , 2015 selon (Jolesz, 2014)).....	31
Figure 12 : Spectre électromagnétique et les relations entre longueur d'onde, fréquence et pénétration de la lumière (d'après Azzopardi <i>et al.</i> , 2017).....	39
Figure 13 : Schéma du métabolisme de la fluorescéine (d'après Grotte <i>et al.</i> , 1985).....	50
Figure 14 : Lymphographie par tomодensitométrie chez un chien (d'après Beer <i>et al.</i> , 2018).....	73
Figure 15 : Schéma illustrant la technique de cartographie du nœud lymphatique sentinelle par colorimétrie (d'après Berr <i>et al.</i> , 2018).....	79

Figure 16 : Photographie des nœuds et vaisseaux lymphatiques visibles après injection de bleu patenté violet ou de fluorescéine chez un chien (d'après Wells <i>et al.</i> , 2006).	80
Figure 17 : (a) Cartographie des ganglions lymphatiques transcutanés par imagerie de fluorescence proche infrarouge chez un chien en bonne santé. (b) Schéma de la voie lymphatique sur la peau du chien basé sur les images NIR en temps réel (d'après Favril <i>et al.</i> , 2018).	81
Figure 18 : Marquage peropératoire au bleu de méthylène d'un carcinome mammaire effectuée chez une chienne atteinte d'un carcinome mammaire (d'après Withrow <i>et al.</i> , 2019).	82
Figure 19 : Drainage du bleu de méthylène dans le cadre dans un mélanome malin de la bouche et des lèvres chez un chien (d'après Tuohy <i>et al.</i> , 2009).	83
Figure 20 : Site d'injection sous-cutanée préopératoire du bleu patenté violet chez une chienne présentant une tumeur mammaire 2,5 % (Guerbert®) (flèche) (d'après Beserra <i>et al.</i> , 2016).....	84
Figure 21 : Lymphangiographie expérimentale au bleu patenté violet pour la localisation du nœud lymphatique iliaque médial chez une chienne (d'après Justino <i>et al.</i> , 2014).	84
Figure 22 : Visualisation des nœuds lymphatiques iliaques médiaux par lymphangiographie expérimentale au bleu patenté violet du péritoine chez deux chiennes différentes (d'après Justino <i>et al.</i> , 2014).	85
Figure 23 : Photographie de du dispositif de spectroscopie proche infrarouge (IC-Flow Imaging System, vert d'indocyanine) (d'après Beer <i>et al.</i> , 2018).	86
Figure 24 : Imagerie transcutanée en temps réel dans le proche infrarouge du flux lymphatique après injection péri tumorale de vert d'indocyanine autour d'une tumeur des mastocytes au coude droit chez un chien (d'après Beer <i>et al.</i> , 2018).	88
Figure 25 : Exemple de cartographie au vert d'indocyanine des nœuds lymphatiques dans le cadre d'une chirurgie de cancer de la vessie chez l'homme et <i>ex vivo</i> (d'après van Manen <i>et al.</i> , 2018).	89
Figure 26 : Schéma de la cavité thoracique après retrait du poumon chez le chien (d'après Evans et Lahunta, 2009).	92
Figure 27 : Schéma des variations anatomiques du conduit thoracique et de son entrée dans la veine cave crâniale (d'après Evans et Lahunta, 2016).	92
Figure 28 : Injection d'une petite quantité de bleu de méthylène stérile au niveau d'un nœud lymphatique mésentérique lors de chirurgie de chylothorax chez un chien (d'après Radlinksy, 2012).	93
Figure 29 : Coloration progressive du canal thoracique au bleu de méthylène (a) et dissection du canal thoracique (b) (d'après Radlinksy, 2012).	94
Figure 30 : Coloration du canal thoracique au bleu de méthylène approche sous cœlioscopie (d'après Manassero, 2020).	94
Figure 31 : Comparaison de techniques d'injection de bleu de méthylène dans la coloration du canal thoracique chez le chien (d'après Bayer <i>et al.</i> , 2014).	95

Figure 32 : Suture sous coelioscopie du canal thoracique marqué au bleu de méthylène (d'après Manassero, 2020).....	96
Figure 33 : Injection de bleu patenté violet dans les nœuds lymphatiques mésentériques lors de chirurgie de chylothorax chez un chat (d'après Manassero, 2020).	96
Figure 34 :Coloration du canal thoracique (a, b) au bleu patenté violet et visualisation de la citerne du chyle (c) chez un chat atteint de chylothorax (d'après Manassero, 2020).....	97
Figure 35 : Image opératoire montrant la vue thoracoscopique du côté droit du thorax en lumière blanche (A) et en fluorescence proche infrarouge (B) chez le chien (d'après Steffey et Mayhew, 2018).....	98
Figure 36 : Photographies du cortex cérébral d'un chien lors de la résection d'un oligodendrogliome malin guidée par fluorescence (d'après Nakano <i>et al.</i> , 2018).	101
Figure 37 : Images IRM et aspect général peropératoire d'une tumeur cérébrale d'origine métastatique (carcinome pulmonaire chez un chien) (d'après Nakano <i>et al.</i> , 2018).....	102
Figure 38 : Photographies du tissu tumoral en lumière blanche conventionnelle et images de fluorescence du 5-ALA lors chirurgie de méningiome félin (d'après Osaki <i>et al.</i> , 2020).	104
Figure 39 : Images peropératoires de fluorescence NIR au de bleu de méthylène et imagerie <i>ex vivo</i> de paragangliomes primaires et métastatiques réalisées chez une femme (d'après Tummers <i>et al.</i> , 2014 a).....	106
Figure 40 : Images peropératoires d'hémithyroïdectomie droite en lumière blanche et NIR au bleu de méthylène de nodule thyroïdien chez l'homme (d'après Hillary <i>et al.</i> , 2018).	107
Figure 41 : Images en lumière blanche et NIR au vert d'indocyanine de parathyroïde hyperplasique (d'après Cui <i>et al.</i> , 2017).....	108
Figure 42 : Images d'angiographie peropératoire au vert d'indocyanine de parathyroïde chez l'homme (d'après Vidal Fortuny <i>et al.</i> , 2016).	109
Figure 43 : Images peropératoires en lumière blanche et de fluorescence au vert d'indocyanine de la glande parathyroïde sous une lumière NIR (785 nm) chez le chien (d'après Suh <i>et al.</i> , 2015).	110
Figure 44 : Images peropératoires de fluorescence au bleu de méthylène de pancréas normal chez le porc (d'après Winer <i>et al.</i> , 2010).....	112
Figure 45 : Images peropératoire d'insulinomes par fluorescence au bleu de méthylène chez la souris (d'après Winer <i>et al.</i> , 2010).	112
Figure 46 : Représentation graphique de l'utilisation d'acridine orange dans l'exérèse de sarcome félin (d'après Martano <i>et al.</i> , 2019).	114
Figure 47 : Images pré et per-opératoire (Liplmage™815) de sarcomes chez des chiens (d'après Cabon <i>et al.</i> , 2016).	115
Figure 48 : Exemple de deux métastases hépatiques colorectales détectées par fluorescence du proche infrarouge chez l'homme (d'après van Manen <i>et al.</i> , 2018).....	116

Figure 49 : (a) Photographie illustrant l'utilisation peropératoire d'un appareil spectroscopie NIR portable (Fluobeam, Fluoptics®) chez une chienne présentant une tumeur maligne des glandes mammaires. (b) Image de la fluorescence du vert d'indocyanine délimitant la tumeur de la glande mammaire (d'après Favril <i>et al.</i> , 2018).	117
Figure 50 : (a) Image du lit de la plaie chirurgicale de mastectomie complète d'une chienne atteinte de tumeurs mammaires. (b) Image en proche infrarouge du lit de la plaie chirurgicale du même animal, révélant trois taches fluorescentes (d'après Favril <i>et al.</i> , 2018).	117
Figure 51 : Images pré et per-opératoire (LiplImage™815) de mélanome chez des chiens (d'après Cabon <i>et al.</i> , 2016).	118
Figure 52 : Utilisation peropératoire d'un fluorochrome NIR (LUM015) dans le cadre de mastocytome chez le chien (d'après Bartholf DeWitt <i>et al.</i> , 2016).	119
Figure 53 : Test de Jones positif sur un chien (d'après Tomkowicz <i>et al.</i> 2015).	120
Figure 54 : Photographie de l'œil droit d'un chien dolichocéphale sur lequel un test de Jones est réalisé (d'après Ali <i>et al.</i> , 2019).	120
Figure 55 : Schéma de membrane épi-maculaire ou épirétinienne (d'après Cornut, 2019).	122
Figure 56 : Rétinographie de l'œil droit d'un homme présentant une membrane épirétinienne (d'après (Cabinet d'ophtalmologie des Flandres, 2013)).	122
Figure 57 : Schémas de globe oculaire lors de vitrectomie (d'après (Boyd, 2019 ; American Academy of Ophthalmology, 2019)).	123
Figure 58 : Images peropératoires de pelage de membrane épirétinienne (ERM) lors de chromovitrectomie chez un homme (d'après Caiado <i>et al.</i> , 2014).	124
Figure 59 : Schéma des glandes salivaires du chien (d'après Barone et Simoens, 2010).	125
Figure 60 : Photographie peropératoire de la glande parotidienne et des structures environnantes dont les artères maxillaires et temporales (d'après Proot <i>et al.</i> , 2016).	126
Figure 61 : Isolement du conduit de Sténon, canulation et injection de bleu de méthylène dilué chez un Springer Anglais de 16 mois (d'après Gordo <i>et al.</i> , 2019).	126
Figure 62 : Glande parotide colorée en bleu foncé en quelques secondes et échantillon <i>ex vivo</i> chez un Springer Anglais de 16 mois (d'après Gordo <i>et al.</i> , 2019).	127
Figure 63 : Glande parotide colorée au bleu de méthylène et détail de l'identification nerveuse indirecte ; spécimen <i>ex vivo</i> (d'après Gordo <i>et al.</i> , 2019).	127
Figure 64 : Photographie de la distribution des vaisseaux sanguins dans le lambeau après injection de bleu de méthylène dans l'artère faciale sur un modèle félin expérimental (d'après Milgram <i>et al.</i> , 2011).	128
Figure 65 : Aspect de l'anatomie biliaire en région hilaire après injection de bleu de méthylène dans le canal biliaire principal chez l'homme (d'après Balzan <i>et al.</i> , 2004).	130

Figure 66 : Exemple d'imagerie des voies biliaires au vert d'indocyanine 24h post-injection chez l'homme (d'après van Manen <i>et al.</i> , 2018).....	130
Figure 67 : Utilisation de la fluorescéine chez l'homme lors de cholécystectomie par laparotomie (d'après Mohsen <i>et al.</i> , 2016).	131
Figure 68 : Fistule oro-nasale chez un chat confirmée à l'aide de la fluorescéine (d'après Lewis, 2011).....	133
Figure 69 : Fuite de colorant, diagnostic de fistule oro-cutanée et pharyngo-cutanée chez un patient après laryngectomie au septième jour post-opératoire (d'après Kiong <i>et al.</i> , 2017).	133
Figure 70 : Photographies d'une zone ischémique de l'intestin grêle vue sous coelioscopie avec lumière blanche (a) et vue par fluorescence de la fluorescéine (lumière UV) (b) (d'après McGinty <i>et al.</i> , 2003).	135
Figure 71 : Test d'étanchéité de suture intestinale chez un chat à l'aide d'une solution saline (a) et chez le porc à l'aide d'une solution de bleu de méthylène (b) (d'après Manassero, 2020).	137
Figure 72 : Schéma explicatif d'un agent théranostique (d'après Kelkar et Reineke, 2011).	138
Figure 73 : Représentation schématique de la disposition du dispositif et des chemins lumineux de la technologie d'imagerie et de la réaction physique pendant le processus de fluorescence (d'après Favril <i>et al.</i> , 2018).	199
Figure 74 : Photographies des principaux systèmes de guidage de la fluorescence présents à ce jour sur le marché, ciblés pour une utilisation en chirurgie ouverte (d'après DSouza <i>et al.</i> , 2016).	201
Figure 75 : Schéma de vue d'ensemble du système d'imagerie fluorescente peropératoire utilisant des lunettes (d'après Mondal <i>et al.</i> , 2014).....	202
Figure 76 : Schéma de la prise en charge des cas suspects d'allergie aux bleus : algorithme diagnostique. IDR : intradermoréaction (d'après (Haque <i>et al.</i> , 2010 ; Langner-Viviani <i>et al.</i> , 2014)).	208

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux groupes chromophores et auxochromes classés par intensité croissante (d'après Mansour <i>et al.</i> , 2011).....	21
Tableau 2 : Statut réglementaire des colorants et fluorochromes chirurgicaux commercialisés en France.....	33
Tableau 3 : Colorants et fluorochromes disponibles aux vétérinaires en France.	34
Tableau 4 : Cancers les plus fréquemment retrouvés chez le chien (d'après Merlo <i>et al.</i> , 2008). ..	75
Tableau 5 : Sensibilité et spécificité de l'examen physique (palpation), de l'aspiration à l'aiguille fine ou de la biopsie à l'aiguille pour détecter les métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux chez les chiens et les chats atteints de tumeurs solides (d'après Lagenbach <i>et al.</i> , 2001).	76
Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la technique NIR (d'après Beer <i>et al.</i> , 2018).....	87
Tableau 7 : Lymphangiographie par spectroscopie infrarouge proche au vert d'indocyanine - Résumé des applications et des recommandations (d'après van Manen <i>et al.</i> , 2018).	90
Tableau 8 : Interprétation du schéma de fluorescence de la fluorescéine dans l'évaluation de la viabilité intestinale (d'après Bulkley <i>et al.</i> , 1981).	135
Tableau 9 : Principaux systèmes d'acquisition de fluorescence peropératoire (d'après Mondal <i>et al.</i> , 2014).....	203
Tableau 10 : Caractéristiques recherchées pour l'imagerie peropératoire (d'après Mondal <i>et al.</i> , 2014).....	204
Tableau 11 : Différents tests disponibles et leur sensibilité respective (chez l'homme) à réaliser en préopératoire (d'après Barthelemes <i>et al.</i> , 2010b).	209

Liste des abréviations

5-ALA : Acide 5-aminolévulinique

^{99m}Tc : Technétium 99m

AEM : Agence Européenne des Médicaments

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

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

CHC : Carcinome hépatocellulaire

Da : Dalton

DL50 : Dose létale 50

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

FDA : Food and Drugs Administration

FISS : Sarcome félin post-injection

G : Gauge

ICG : Indocyanine Green (Vert d'indocyanine)

IR : Infrarouge

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : Intraveineux

NIR : Near Infra Red (proche infrarouge)

PDS : Photodynamic Surgery (chirurgie photodynamique)

PDT : Photodynamic Therapy (thérapie photodynamique)

PpIX : Protoporphyrine IX

SPECT : Tomographie par émission monophotonique

TEP : Tomographie par Émission de Positron

UV : Ultraviolet

VEGF : Facteur de croissance endothélial vasculaire

Introduction

La chirurgie du XXI^e siècle développe de nouvelles techniques afin d'être la moins invasive et traumatisante possible pour l'organisme, avec de nombreuses recherches menées ces dernières années qui révolutionnent la manière de visualiser le champ opératoire. Les procédures vidéo-assistées (cœlioscopie, thoracoscopie, endoscopie...) en sont des exemples évidents, déjà bien implantés en médecine vétérinaire. Cependant, que cela soit en chirurgie ouverte ou en chirurgie vidéo-assistée, le défaut de visibilité des tissus lésés ou d'intérêt est parfois une limite majeure à l'exécution rapide et précise de la procédure chirurgicale, tandis que la mauvaise délimitation lors d'exérèse chirurgicale de tissus cancéreux peut avoir de lourdes répercussions. Dans ce contexte, le développement de techniques améliorant la vision du chirurgien devient primordial.

Bien que de nombreux auteurs étudient l'utilisation de colorants dans un contexte de chirurgie humaine ou de chirurgie expérimentale, peu s'intéressent à leur applicabilité dans le monde vétérinaire. Pourtant, ces méthodes ne se limitent pas, seulement, à une utilisation en chirurgie humaine. En effet, la demande et le nombre d'actes chirurgicaux réalisés sur les animaux de compagnie dans la pratique vétérinaire sont croissants.

Ainsi, ces éléments nous invitent à nous interroger sur l'utilisation de ces colorants en chirurgie vétérinaire. L'objectif de ce manuscrit est de présenter une synthèse de la littérature sur les colorants utilisés en chirurgies humaine et vétérinaire et ainsi d'identifier la place de ces techniques peropératoires dans la pratique vétérinaire.

Après avoir présenté l'histoire de la synthèse des colorants, leurs caractéristiques et classification chimique, nous ferons ensuite le bilan des connaissances actuelles de leur utilisation en chirurgie, des protocoles appliqués ainsi que de leurs effets secondaires en chirurgie vétérinaire ou, à défaut, en chirurgie humaine. Enfin, nous nous intéresserons au développement futur de ces techniques au sein de la pratique de la chirurgie humaine et vétérinaire.

Première partie : Généralités, contexte et enjeux des colorants en chirurgie

1 Introduction

Depuis des millénaires, la couleur fascine l'homme et est un moyen d'expression privilégié tant dans l'art, l'artisanat que dans la vie quotidienne (Fues, 2019).

Bien que les colorants naturels, notamment d'origine minérale, aient été les premiers colorants utilisés, les colorants synthétiques connaissent un essor sans précédent depuis le XIX^e siècle. Ils sont rencontrés dans de nombreux secteurs tels que le monde du textile, l'industrie agro-alimentaire ou encore le monde médical, la production mondiale de près de 10 000 colorants synthétiques est devenue essentielle et est, à ce jour, estimée à 700 000 tonnes de colorants/an (Langhals, 2004).

Au fil des siècles, l'utilisation des colorants s'est développée dans différents domaines scientifiques tels que la physique et la chimie mais également dans la recherche médicale et s'est intensifiée lorsque l'usage des colorants a été associé à l'imagerie médicale (Bonnemain et Guerbet, 1995 ; Bonnemain, 2000a ; Bonnemain, 2000b ; Bonnemain, 2005 ; Fues, 2019).

Ainsi, dans cette partie nous étudierons les généralités sur les colorants avec en première partie, l'histoire de la synthèse des colorants, leurs définitions et caractéristiques puis en seconde partie, leur utilisation diagnostique à l'aide de techniques d'imagerie interventionnelle.

2 Généralités sur les colorants

2.1 Histoire des colorants

Les colorants d'origine minérale semblent être les premiers à avoir été utilisés par l'homme. En effet, leur facilité de préparation consistant à broyer la matière première (terres colorées, plantes) a permis une utilisation précoce dans la parure du corps, les peintures telles que celles réalisées dans les grottes de Lascaux ainsi que les objets du quotidien (céramiques, textiles) (Fues, 2019). Le premier écrit rapportant l'utilisation de colorants date de 2 600 ans avant J.-C. en Chine et décrit la préparation du rouge vermillon à partir de cinabre, espèce minérale composée de sulfate de mercure (Fues, 2019). Les couleurs ne pouvaient être extraites qu'à partir d'éléments naturels (extraits de plantes, de lichen ou d'origine animale) jusque vers la fin du XIX^e siècle (Fues, 2019).

L'histoire de la couleur de synthèse remonte au XVII^e siècle. Dans les années 1630, l'épouse du vice-roi du Pérou, doña Eleonor, est miraculeusement guérie d'une fièvre intermittente connue sous le nom de malaria (ou paludisme) grâce à une poudre, de couleur variable entre le jaune et le rouge, à base d'écorce de quinquina (de La Souchère, 2019). Cette poudre rapidement importée en Europe fut le traitement de choix pour les fièvres décimant les habitants dans les grandes villes de

l'époque (de La Souchère, 2019). La réputation de ce traitement gagna le reste de l'Europe où le paludisme était encore particulièrement répandu (de La Souchère, 2019).

Le 26 juin 1820, deux pharmaciens parisiens, Joseph Bienaimé Caventou et Pierre Joseph Pelletier, isolent le principe actif de l'écorce de quinquina jaune qu'ils baptisent alors quinine (de La Souchère, 2019). Cette synthèse est une révolution dans le traitement du paludisme : en effet, l'activité et les effets thérapeutiques du quinquina dépendent de la qualité des récoltes, ainsi que de la nature et la qualité des écorces (de La Souchère, 2019). Toutefois, la synthèse de quinine est encore réalisée à partir d'écorce de quinquina, matière première dont la demande accrue ne permet plus de subvenir aux besoins de la population (de La Souchère, 2019). Dès lors, de nombreux essais de synthèse en laboratoire ont eu lieu (de La Souchère, 2019).

En 1854, seule la formule brute de la quinine ($C_{20}H_{24}N_2O_2$) est connue (de La Souchère, 2019). Ainsi, en 1856, un jeune chimiste dénommé William Henry Perkin, assistant du célèbre professeur August Wilhelm Von Hofmann du Collège Royal de Chimie de Londres, est déterminé à combattre le paludisme (de La Souchère, 2019). Il utilise les travaux sur les sous-produits du goudron de houille de son professeur et tente de synthétiser la précieuse quinine (de La Souchère, 2019). Toutefois, c'est après plusieurs essais et mélanges infructueux, qu'il obtient une solution de couleur violette sans rapport avec le produit recherché (de La Souchère, 2019).

W. Perkin, peintre et photographe à ses heures perdues, effectue alors plusieurs essais sur des bandes de soie afin de voir le rendu de ce colorant sur différents supports (de La Souchère, 2019). La couleur violette obtenue par le colorant concurrençait sans difficulté l'éclat du pourpre de Tyr, dont un gramme et demi de pigment était élaboré à partir de 12 000 coquillages murex, et était également résistante à la lumière, à l'eau et aux lavages (de La Souchère, 2019). W. Perkin dépose alors son brevet le 26 août 1856 et développe avec son frère, la petite usine Perkin & Sons à Greenford Green, près de Londres (de La Souchère, 2019). La couleur fut d'abord nommée violet d'allyltotuidine puis pourpre d'aniline avant de devenir « mauvéine », terme aux consonances plus françaises (de La Souchère, 2019). La mauvéine devint rapidement la couleur préférée de l'impératrice Eugénie, épouse de Napoléon III ainsi que de la reine Victoria (de La Souchère, 2019).

Conscient de la concurrence, W. Perkin vend son usine en 1873 pour se consacrer à des recherches personnelles et publiant près de 180 articles, s'imposant alors comme l'un des plus grands chimistes du XIX^e siècle (de La Souchère, 2019). La structure de la molécule de mauvéine ne sera établie qu'en 1994 par Otto Meth-Cohn et son assistant Mandy Smith (de La Souchère, 2019). L'incroyable destinée de W. Perkin a inspiré et fait naître une industrie basée sur le traitement de résidus de goudron et de houille. François Emmanuel Verguin, chimiste de Lyon, obtient en 1858 un composé rouge fuchsia, commercialisé par la suite sous le nom de fuchsine (de La Souchère, 2019). S'en suit le noir d'aniline, le violet Hofmann, le violet de Paris...

La fin du XIX^e siècle compte plusieurs milliers de colorants artificiels dont le faible coût de production détrôna complètement les colorations naturelles (végétales ou animales).

C'est au cours de la deuxième moitié du XIX^e siècle que des géants de l'industrie chimique, principalement situé en Allemagne, profitent du succès de la fuchsine et voient le jour dans les années 1860 : Bayer, Hoechst et BASF. Cette dernière est la première entreprise à avoir synthétisé le bleu indigo ; teinte qui assura par la suite le succès des pantalons en toile de « jean » créé par Löb Levi Strauss (de La Souchère, 2019). Le monde des colorants s'étend également au domaine pharmaceutique : certains colorants tels que le violet de gentiane ont des propriétés bactéricides et

antifongiques, d'autres comme le bleu de méthylène sont bactériostatiques, tandis que des colorants comme le violet de méthyle sont des antiparasitaires (Bonnemain, 2005).

Depuis la découverte majeure de W. Perkin, l'industrie des colorants synthétiques s'est considérablement développée. Nous dénombrons à ce jour une production industrielle de près de 10 000 colorants de synthèse classés selon l'index de couleur (ou Color Index, C.I.), base de données créée en 1925 et actuellement détenue par la Society of Dyers and Colourists et l'American Association of Textile Chemists and Colorists. Cet index précise les caractéristiques structurales, physicochimiques des colorants ainsi que les principaux domaines dans lesquels ils sont utilisés (Society of dyers and colourists & AATCC, 2018).

Ainsi, la fin du XVIII^e siècle et le XIX^e siècle marquent la naissance et l'essor des colorants de synthèse. Les secteurs de la chimie, de la pharmaceutique ainsi que du textile s'entrecroisent alors.

Toutefois, l'usage médical, qu'il soit thérapeutique ou diagnostique de ces composés n'a réellement existé qu'au début du XX^e siècle (Bonnemain, 2005). Ce n'est qu'en 1930 que l'usage parentéral des colorants de synthèse se développe : la lèpre est alors soignée par le bleu de méthylène tandis que la filariose est traitée par le violet de méthyle (Bonnemain, 2005). Néanmoins, après que le XX^e siècle ait vu la réalisation de la synthèse d'antibiotiques et d'anthelminthiques, l'utilisation des colorants en tant que traitement s'est effacée progressivement (Bonnemain, 2005).

Aujourd'hui, le rôle des colorants est tout autre. Ils sont largement utilisés dans les industries du textile, de l'imprimerie, de la cosmétologie pour leur simplicité de synthèse, l'infinité de couleurs à disposition mais également leur stabilité chimique. Face à la multitude de couleurs utilisée à l'heure actuelle, seule une minorité de colorants, que nous allons étudier dans la suite de ce manuscrit, est utilisée dans le monde médical vétérinaire comme médicament à usage diagnostic voire thérapeutique.

2.2 Définitions

Il est important de différencier les types de matières colorantes. Une matière colorante se caractérise par sa capacité à absorber les rayons lumineux du spectre visible compris entre 400 et 700 nm (Fues, 2019). Ainsi, les composés colorés se différencient par leur structure chimique, qu'elle soit organique ou non, et par leur origine, naturelle ou synthétique (Fues, 2019). Au sein des matières colorantes, nous distinguons deux catégories dont la définition respective est importante pour la suite de cette synthèse bibliographique : les pigments d'une part, et les colorants d'autre part.

Les premiers sont insolubles et nécessitent l'utilisation de produits auxiliaires, comme certains liants communément présents en peinture, afin d'assurer leur cohésion avec le support (Fues, 2019). Nous ne détaillerons pas cette catégorie tant elle est peu utilisée en chirurgie. Nous nous intéresserons aux colorants qui, quant à eux, présentent une affinité intrinsèque vis-à-vis du support sur lequel ils sont appliqués (Fues, 2019). La coloration est alors progressive jusqu'à fixation de la molécule (Fues, 2019).

Enfin, la définition d'un fluorochrome est importante puisqu'il s'agit d'une molécule colorante, visible à l'œil nu ou non, permettant de marquer des éléments cellulaires et de les rendre fluorescents et identifiables en utilisant un rayonnement d'excitation spécifique (Académie Nationale

De Médecine, 2020a). Le bleu de méthylène ou la fluorescéine sont des exemples de molécules répondant à la fois à la définition de colorant et de fluorochrome puisqu'elles présentent une coloration visible à l'œil nu et une fluorescence lorsqu'elles sont éclairées par un rayonnement spécifique (Duvall et Kershner, 2006 ; Tummers *et al.*, 2014a). Le vert d'indocyanine, quant à lui, est un fluorochrome strict, visible uniquement sous rayonnement d'excitation (Schaafsma *et al.*, 2011 ; Kraft et Ho, 2014 ; Lee *et al.*, 2015).

2.3 Caractéristiques des matières colorantes et origine de la couleur

La vision de la couleur repose sur des phénomènes physiques, chimiques et physiologiques (Fues, 2019). L'homme n'est capable de voir la couleur à l'œil nu uniquement pour des ondes électromagnétiques situées entre 400 et 700 nm. Une fois cette lumière absorbée par la rétine, une série de réactions photochimiques modifie la structure des protéines du système visuel. Ces informations sont ensuite transmises par le nerf optique jusqu'au cerveau où la perception visuelle a lieu (Fues, 2019). Afin de voir les couleurs n'appartenant pas à des longueurs d'ondes visibles à l'œil nu pour l'homme, des technologies d'imagerie permettant d'augmenter le spectre du visible des couleurs, que nous détaillerons dans la suite de ce manuscrit, peuvent être utilisées.

La variété de couleurs visibles à l'œil nu repose sur la diffusion ou l'absorption partielle ou totale des radiations incidentes du rayonnement du spectre de la lumière blanche. Si toutes les radiations incidentes sont réfléchies, le corps apparaît blanc ou transparent tandis que lors d'absorption des radiations, ce corps est noir. Lorsqu'une image est éclairée par des rayonnements infrarouges (IR) ou ultraviolets (UV), le dispositif d'imagerie requis interprète les variations mineures de gris et ainsi construire une nouvelle image ayant des couleurs visibles à l'œil nu, créant ainsi une « fausse couleur ».

Dans le cas où l'absorption concerne une fraction constante des radiations lumineuses entre 400 et 700 nm, le corps est gris neutre (Fues, 2019). Blanc, gris et noir sont des couleurs achromatiques (Fues, 2019). Les couleurs achromatiques se caractérisent par leur absorption constante dans la bande visible tandis que les couleurs chromatiques absorbent une ou plusieurs bandes de lumière (Fues, 2019).

Des bandes d'absorption de courtes longueurs d'onde comme 400-430, 430-480, 480-550, 550-600 et 600-700 nm, ont comme couleur respective le jaune, l'orange, le rouge, le violet et le bleu. La couleur verte se caractérise quant à elle par deux bandes d'absorption situées à 400-450 et à 580-700 nm (Fues, 2019). De plus, l'allure de la bande est un facteur important : plus elle est étroite et son maximum élevé, plus la couleur sera pure et intense (Fues, 2019). Toutefois, ces propriétés physiques n'expliquent pas le fait que certaines molécules soient colorées tandis que d'autres ne le soient pas. La structure moléculaire des colorants est le point central de la vision de la couleur.

Cette notion n'est pas nouvelle, en effet, en 1868, Graebe et Liebermann, connus pour leurs travaux sur la synthèse de l'alizarine, avaient déjà remarqué que les colorants étaient des composés chimiques insaturés (Fues, 2019). La théorie la plus célèbre expliquant l'aspect coloré de certaines molécules est celle établie par le chimiste allemand Otto Nicklaus Witt en 1876, d'après laquelle la coloration est due à la présence de groupements insaturés, comportant plusieurs doubles liaisons, les *chromophores*, de groupements ionisables, les *auxochromes*, et d'adjuvants favorisant la

teinture en augmentant la solubilité du colorant ou sa liaison avec un support (Christie, 2001). L'association de chromophores, d'auxochromes et d'adjuvants forme un *chromogène* (Christie, 2001).

Les auxochromes sont définis comme des groupements ionisables de types NH_2 , OH , COOH , SO_3H , permettant l'accroissement de l'intensité de la couleur (effet hyperchrome) ou le déplacement de l'absorption vers les grandes longueurs d'onde (Christie, 2001). Les auxochromes définissent la classe tinctoriale dont l'application principale a lieu dans le monde de l'industrie. Les chromophores sont quant à eux, à la base de la classification chimique des colorants (Christie, 2001).

La théorie de Witt a cependant évolué depuis grâce aux connaissances en mécanique quantique : la lumière est corpusculaire et ondulatoire. L'absorption d'énergie lumineuse par un atome ou une molécule se fait par l'absorption de photons et se traduit par des transitions électroniques (Christie, 2001). Le passage d'un électron excité d'un niveau d'énergie supérieur à son état fondamental émet une lumière dont la coloration dépend de la longueur d'onde associée à l'énergie libérée (Christie, 2001).

Dès lors, les chromophores sont des systèmes comportant un nombre suffisant de doubles liaisons conjuguées où les électrons sont délocalisés, associés à des donneurs et à des accepteurs d'électrons : les auxochromes (Fues, 2019). En modifiant la nature des groupements auxochromes sur un même chromophore, il est possible de déplacer l'absorption vers les grandes longueurs d'onde, soit vers le rouge, et ainsi de provoquer un *effet bathochrome*. Le phénomène inverse est l'*effet hypsochrome*, soit vers le bleu (Fues, 2019).

Le colorant est donc une molécule constituée d'un groupe chromophore, d'un ou plusieurs groupes auxochromes et d'un adjuvant. Quand le nombre de noyaux aromatiques augmente, le système conjugué s'élargit. Ainsi il y a un déplacement vers de plus grandes longueurs d'onde, la couleur devient alors plus foncée (Zhenwang *et al.*, 2000).

Exemples des principaux groupes chromophores et auxochromes (Tableau 1) :

Tableau 1 : Principaux groupes chromophores et auxochromes classés par intensité croissante (d'après Mansour *et al.*, 2011).

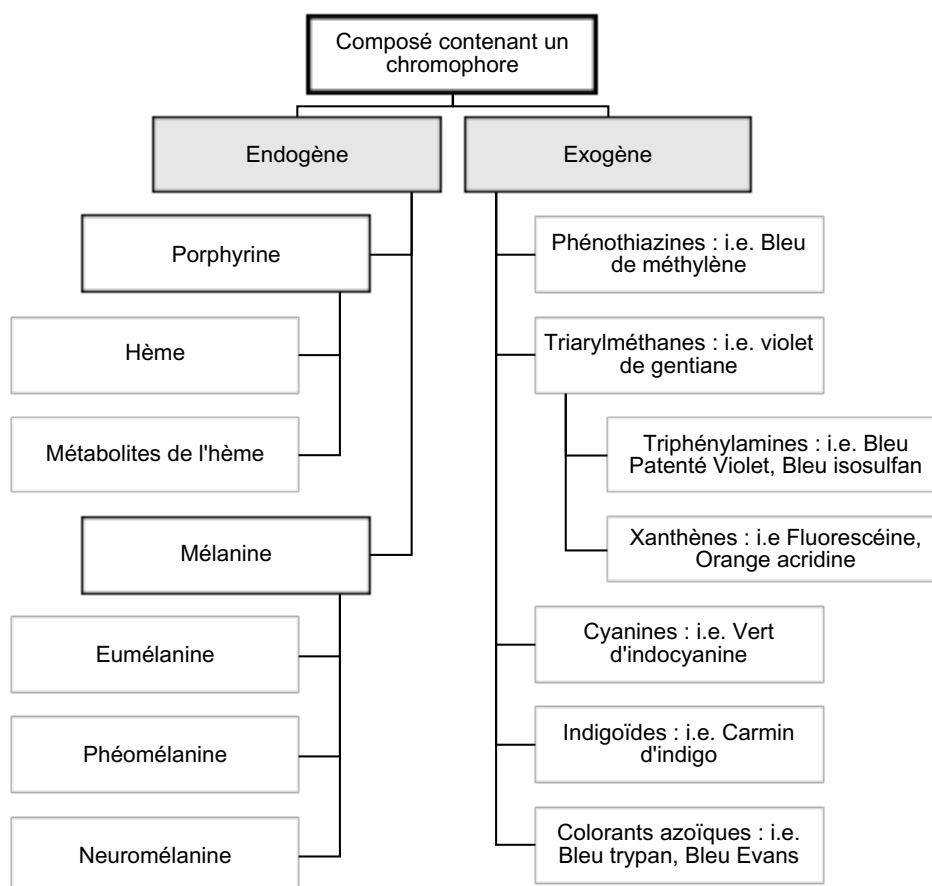
Groupes chromophores	Groupes auxochromes
Azoïque : (-N=N-)	Amino : (-NH ₂)
Nitroso : (-N=O)	Méthylamino : (-NHCH ₃)
Carbonyle : (-C=O)	Diméthylamino : (-N(CH ₃) ₂)
Vinyl : (-C=C) ou Méthine : (>C=)	Hydroxyle : (-OH)
Nitro : (-NO ₂)	Alkoxy : (-OR)
Thiocarbonyle : (-C=S)	Groupes donneurs d'électrons

2.4 Classification des colorants

Comme expliqué précédemment, chaque chromophore, substance élaborée par l'organisme (endogène) ou apportée extérieurement (exogène), est constitué d'un système électronique de délocalisation (doubles liaisons conjuguées) et d'une chaîne de groupes méthine (L.-C. Liu *et al.*, 2011). À ce squelette s'ajoute des atomes accepteurs ou donateurs d'électrons tels que l'oxygène et l'azote aux extrémités de la molécule (Sondak *et al.*, 2013).

Les systèmes de classification des colorants sont relativement complexes et ont bien souvent une valeur limitée pour le chirurgien car ils sont basés sur une utilisation industrielle. La Figure 1 résume la classification des chromophores classiquement utilisés en chirurgie selon leur structure chimique.

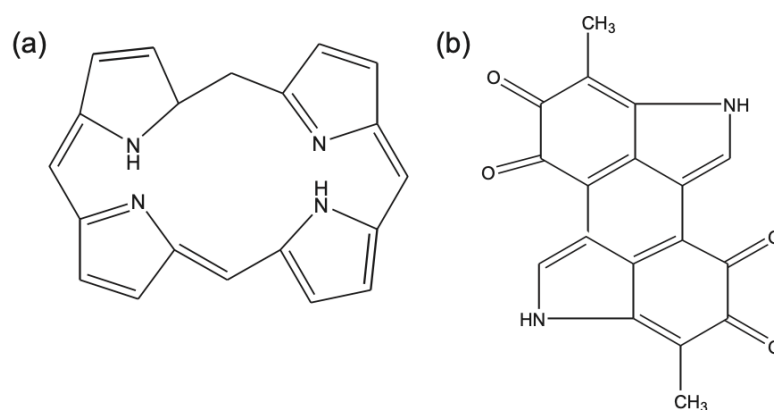
Figure 1 : Classification des chromophores utilisés en chirurgie selon leur structure chimique (d'après Azzopardi *et al.*, 2017).



2.4.1 Chromophores endogènes

Les chromophores endogènes se divisent en deux catégories : les structures de type porphyrine et les structures de type mélanine (Figure 2) (Azzopardi *et al.*, 2017).

Figure 2 : Structures chimiques du cycle de porphyrine (a) et de mélanine (b) (d'après Azzopardi *et al.*, 2017).



Cette figure illustre le système de délocalisation électronique de ces molécules liée à la présence de systèmes conjugués.

Les structures de type porphyrine présentent un cycle de porphyrine. Ce cycle est un élément constitutifs de nombreux chromophores endogènes de l'organisme : citons l'hémoglobine, la bilirubine, la biliverdine et les cytochromes (Fabian *et al.*, 1984). À noter qu'il est également présent dans les chromophores exogènes naturels tels que les chlorophylles (Chen *et al.*, 1933).

La mélanine, quant à elle, est formée de manière plus complexe par l'oxydation de l'acide aminé tyrosine, suivie d'une polymérisation (Fabian *et al.*, 1984). Elle existe sous trois formes : l'eumélanine (noir ou brune), la phéomélanine (pigment clair, fauve, rouge ou jaune) et la neuromélanine (noire, bleue, présente dans le système nerveux central, le *locus coeruleus* et la *substantia nigra* et la zone réticulaire des glandes surrénales) (Bleidablik *et al.*, 2012).

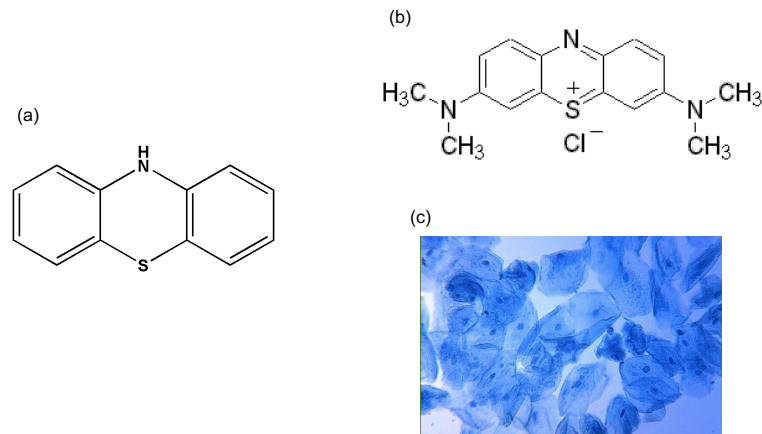
2.4.2 Chromophores exogènes

2.4.2.1 Famille des dérivés de la phénothiazine

Les dérivés de la phénothiazine sont des chromophores visibles à l'œil nu, à charge positive et contenant des entités généralement composées de soufre de phénol et de nitrogène (Figure 3) (Azzopardi *et al.*, 2017).

Le bleu de méthylène est un exemple de ce type de composés et est classiquement utilisé dans le marquage des vaisseaux lymphatique et la délimitation de tissus, notamment de tissu tumoral (Winer *et al.*, 2010 ; Radlinsky, 2012).

Figure 3 : Structure chimique de la phénothiazine (a) et du bleu de méthylène (b). (c) Cytologie : cellules de joue humaine colorées au bleu de méthylène (d'après (Wikipedia, 2019a ; Wikipedia, 2020a ; Wikipedia, 2020b)).



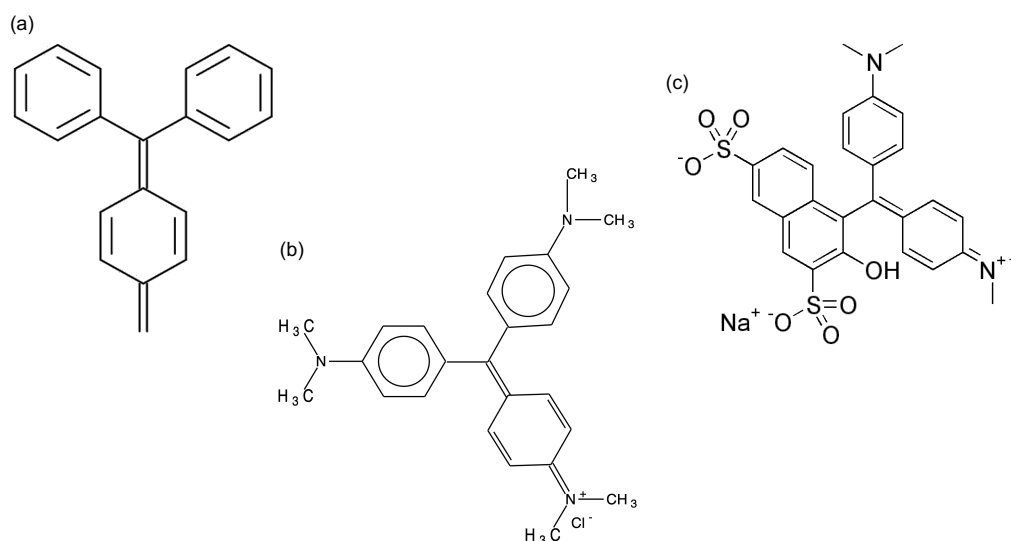
2.4.2.2 Famille des triarylméthanés

Les colorants triarylméthanés sont des composés organiques synthétiques contenant des squelettes de triphénylméthane. Les composés de cette famille sont intensément colorés.

Cette famille de colorants est subdivisée à son tour en six sous-familles :

- Les triphénylméthanés,
- Les dérivés du violet de méthyle (ou violet de gentiane),
- Les dérivés de la fuchsine,
- Les dérivés du vert de malachite,
- Les dérivés du bleu victoria,
- Les dérivés du xanthène.

Figure 4 : Structures chimiques du triarylméthane (a), du violet de gentiane (b) et du vert brillant (c) (d'après (Wikipedia, 2018 ; Wikipedia, 2019b ; Wikipedia, 2019c)).



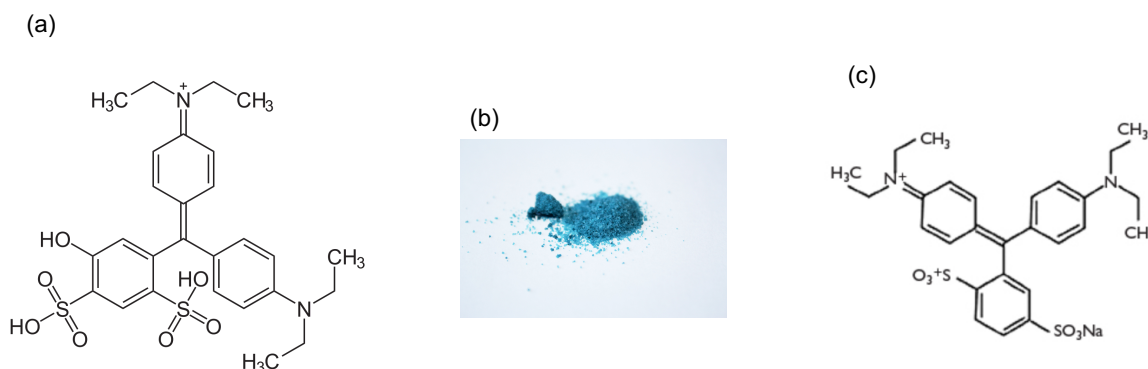
La Figure 4 montre les structures chimiques de la famille des triarylméthane, du violet de gentiane et du vert brillant. Comme nous le verrons par la suite, le bleu de Bonney est un mélange 1 :1 de vert brillant et de violet de gentiane dissous dans de l'éthanol (90 %) ou de l'alcool méthylique industriel (Christmas *et al.*, 1989) et est utilisé comme colorant lors de chirurgie urogénitale (Cardillo *et al.*, 2008).

2.4.2.2.1 Sous-famille des triphénylméthane

Le triphénylméthane est un triarylméthane dans lequel les trois groupes aryles sont des phényles. Il forme le squelette de base de plusieurs colorants synthétiques. Les composés de cette classe sont à la fois des xénobiotiques et des contaminants environnementaux. De nombreux membres de cette classe changent de couleur dans le spectre visible en fonction du pH environnemental, et certains affichent même une fluorescence dans l'infrarouge proche (NIR), nécessitant une technologie d'imagerie spécifique pour être observés.

Le bleu patenté violet et son isomère le bleu d'isosulfan, sont des dérivés du triphénylméthane et sont utilisés chez l'animal en lymphangiographie majoritairement (Beserra *et al.*, 2016 ; Beer *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2018 ; Drugs.com, 2019a) (Figure 5).

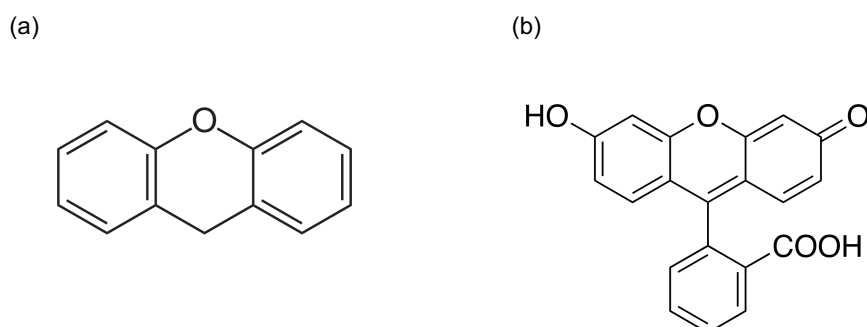
Figure 5 : Structures chimiques du bleu patenté violet (a) et de son isomère, le bleu isosulfan (c). Couleur des cristaux de bleu patenté violet (b) (d'après (Wikipedia, 2019d ; National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2019a)).



2.4.2.2.2 Sous-famille des xanthènes

Le xanthène est un composé organique tricyclique constitué d'un cycle de pyrane entouré de deux cycles benzéniques (Figure 6) (Wikipedia, 2019e). Par extension, les colorants de la famille des xanthènes sont des dérivés de la structure initiale. Ces composés sont la base d'une famille de colorants tels que la fluorescéine (Figure 6 (b)), l'acridine orange ou les éosines. Ces colorants sont visibles à l'œil nu mais émettent une fluorescence de l'infrarouge proche lorsqu'ils sont utilisés avec une lumière bleue ou une technologie de spectroscopie proche de l'infrarouge (NIR). La fluorescéine est classiquement utilisée chez l'animal en ophtalmologie et en neurochirurgie dans la délimitation des berges de tissu tumoral (Haute Autorité de Santé, 2003 ; Nakano *et al.*, 2018). L'acridine orange est, quant à elle, un colorant dont l'indication chirurgicale est relativement récente et est utilisée dans la délimitation des sarcomes post-injection félines (Martano *et al.*, 2019).

Figure 6 : Structures chimiques du xanthène (a) et de la fluorescéine (b) (d'après (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020a ; National Center for Biotechnology Information. PubChem Database., 2020)).



2.4.2.3 Dérivés de la cyanine

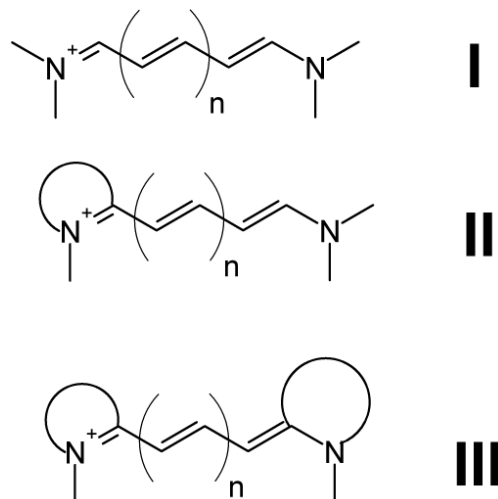
Les cyanines sont des colorants polyméthiques, qui peuvent couvrir le spectre de l'IR à l'UV (Azzopardi *et al.*, 2017). La visualisation de ces colorants ne peut pas se faire à l'œil nu et nécessite donc l'aide de dispositif d'imagerie spécifique.

Leur structure chimique est constituée de deux cycles aromatiques séparés par une chaîne polyméthine (Azzopardi *et al.*, 2017).

Il existe trois types de cyanines (Figure 7) :

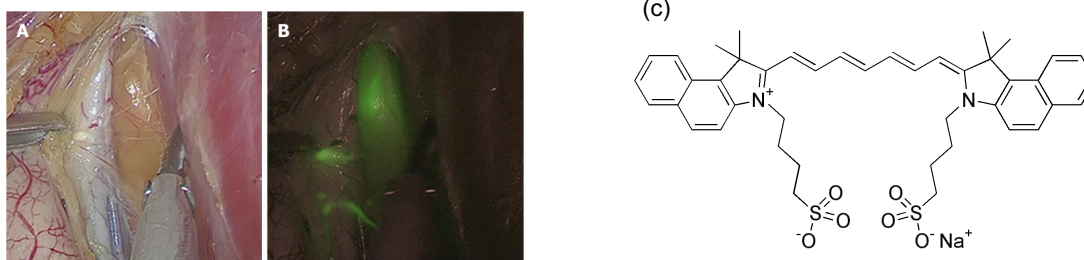
- Les streptocyanines ou cyanines à chaîne ouverte (I)
- Les hémicyanines (II)
- Les cyanines à chaîne fermée (III)

Figure 7 : Structures chimiques des cyanines (d'après (Wikipedia, 2019f)).



Le vert d'indocyanine (ICG) est le seul dérivé de cyanine autorisé par les agences de médicaments nationales de France et des États-Unis (Azzopardi *et al.*, 2017). Il s'agit du seul colorant de cette famille utilisé. Comme nous le détaillerons par la suite, les utilisations de ce colorant sont multiples : angiographie, lymphographie, délimitation de berges tissulaires (tissu tumoral glandes parathyroïdiennes par exemple chez l'animal) (Wakaiki *et al.*, 2007 ; Iida *et al.*, 2013 ; Suh *et al.*, 2015 ; Favril *et al.*, 2019) . L'Annexe 1 : Technologie de l'infrarouge proche - détaille les différents systèmes d'imagerie utilisés pour visualiser ce colorant lors de chirurgie.

Figure 8 : Utilisation du vert d'indocyanine pour la distinction des nœuds lymphatiques pelviens dans le cadre de métastases de cancers colorectaux chez l'homme et structure moléculaire du vert d'indocyanine (d'après (Zhou *et al.*, 2019 ; Wikipedia, 2020c)).



A : imagerie normale ; B : Imagerie guidée par fluorescence dans l'infrarouge proche, rehaussée de vert d'indocyanine permettant une bonne délimitation du nœud lymphatique. (c) Structure chimique du vert d'indocyanine.

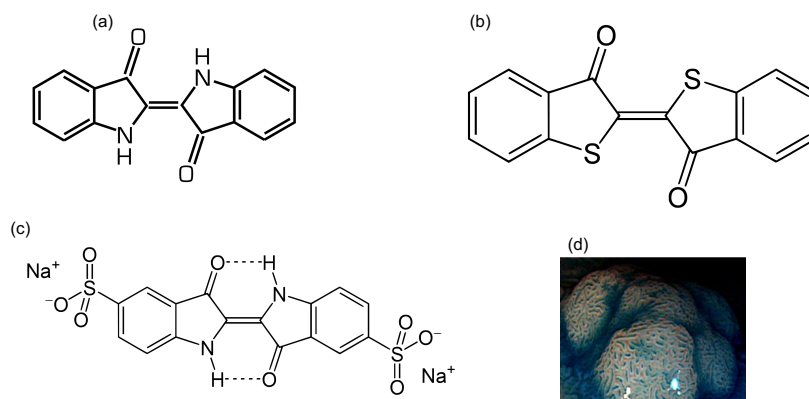
2.4.2.4 Famille des indigoïdes

Les colorants indigo (Figure 9 (a)) et son analogue, le thioindigo (Figure 9 (b)) couvrent le spectre du proche infrarouge (NIR) à l'ultraviolet (UV), en fonction de leur composition chimique et de leur structure (Azzopardi *et al.*, 2017). Ce sont des composés colorés, généralement insolubles, qui sont solubilisés par l'ajout de groupes sulfonates (Azzopardi *et al.*, 2017). Leur couleur varie selon le pH de la solution. Par exemple, la couleur du carmin d'indigo (Figure 9 (c)) est la fois sensible au pH et aux réactions d'oxydo-réduction (Azzopardi *et al.*, 2017). La visualisation de ces colorants est majoritairement réalisée à l'œil nu mais peut également être effectuée sous spectroscopie NIR afin d'améliorer la délimitation des tissus.

Comme nous le verrons par la suite, les dérivés d'indigoïdes présentent une toxicité pour les voies respiratoires et peuvent occasionner une hypotension lors de leur injection (Kiernan, 2001).

Le carmin d'indigo est utilisé chez l'homme dans l'aide à la détection des néoplasies planes du tube digestif : polypes et cancers du côlon héréditaires non polyposiques (HNPCC) (Barbier, 2000 ; Saurin, 2009 ; Di Martino, 2012).

Figure 9 : Structure chimique de l'indigotine (a), du thioindigo (b), du carmin d'indigo (c). Photographie de néoplasies intestinales marquées au carmin d'indigo lors d'endoscopie (d) (d'après (Di Martino, 2012 ; Wikipedia, 2019g ; Wikipedia, 2020d)).

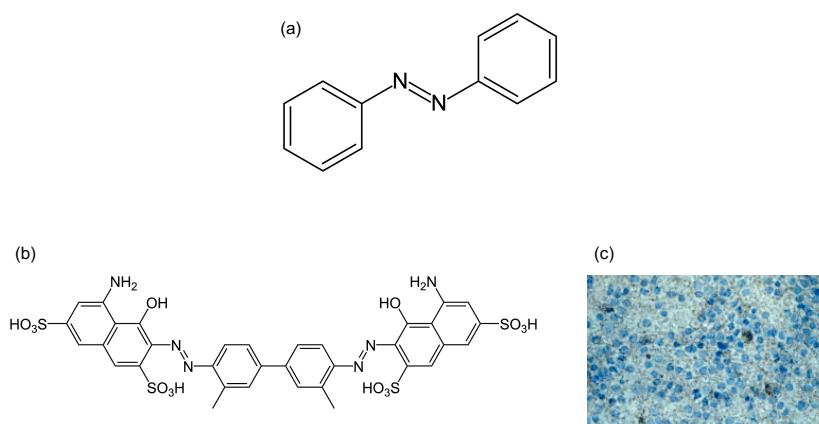


2.4.2.5 Famille des azoïques

La famille des colorants azoïques est constituée d'un groupe « azo » et d'un système de délocalisation défini par un cycle aromatique benzène ou naphthalène (Zhou *et al.*, 1994). La couleur des membres de cette classe est déterminée par les groupes latéraux et est visible à l'œil nu ou en utilisant une technologie NIR. L'azobenzène (Figure 10 (a)) est la structure de base de cette famille et est de couleur jaune (Wikipedia, 2019h ; Wahl, 2020). Les colorants azoïques, selon leur complexité moléculaire, offrent toutes les nuances de couleur du spectre visible (Wahl, 2020). Néanmoins, la complexité de la molécule altère l'intensité de la couleur, ce qui par exemple, rend difficile l'obtention de colorations vertes.

Le bleu de trypan (Figure 10 (b)) est un exemple de colorant azoïque ; il est utilisé comme aide chirurgicale en chirurgies ophtalmique et neurologique et est ainsi nommé pour son action antiparasitaire contre les trypanosomes (Wikipedia, 2019i). En neurochirurgie, le bleu de trypan marque les cellules non viables et augmente la perméabilité de la barrière hémato-méningée (Goldberg *et al.*, 1991 ; Nodarian *et al.*, 2008).

Figure 10 : Structures chimiques de l'azobenzène (a) et du bleu de trypan (b). Utilisation du bleu de trypan pour évaluer la perte de viabilité cellulaire dans le mésencéphale (c) (d'après (Michel, 1993 ; Wikipedia, 2019h ; Wikipedia, 2019i)).



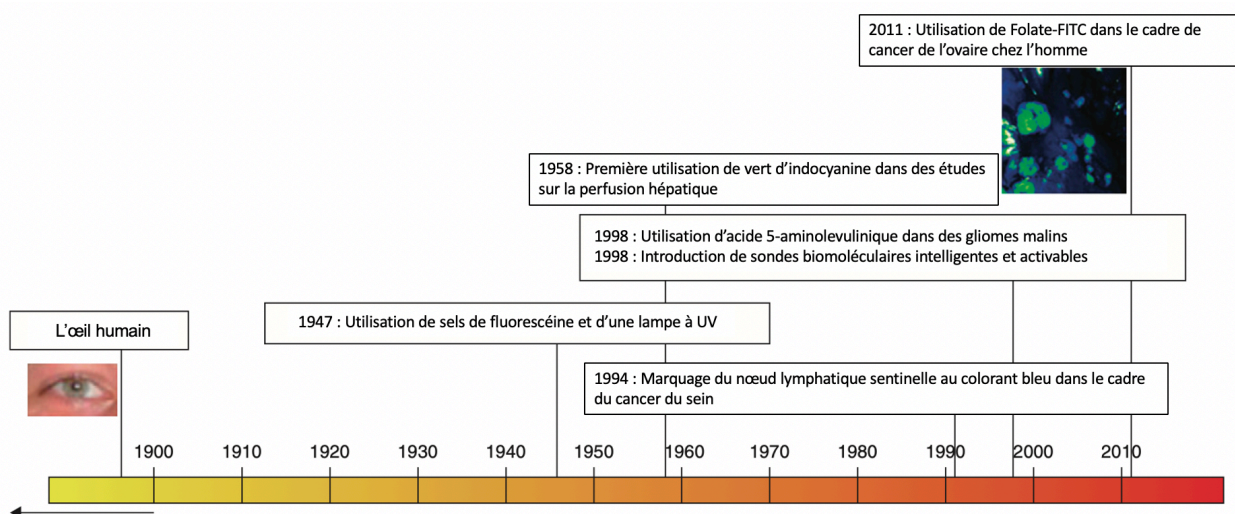
3 Colorants en chirurgie et imagerie interventionnelle

La recherche de techniques de visualisation *in situ* et en temps réel lors de chirurgies, remonte à la Seconde Guerre Mondiale où l'utilisation de lentilles et microscopes en peropératoire y est pour la première fois décrite (Kriss et Kriss, 1998). La Figure 11 illustre les avancées dans la recherche concernant l'imagerie optique clinique.

Depuis soixante-dix ans, le marquage du champ opératoire s'impose de plus en plus dans la pratique chirurgicale. Les premiers fluorochromes furent créés par le chirurgien et cancérologue George Eugene Moore entre 1940 et 1950 : il utilise la fluorescéine avec une lampe à UV en oncochirurgie (Moore, 1947).

À partir de ce moment décisif, d'autres colorants furent introduits en chirurgie tels que les colorants bleus pour la localisation du nœud lymphatique sentinelle dans le traitement du cancer du sein, l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) en neurochirurgie (de Boer *et al.*, 2015).

Figure 11 : Frise chronologique du développement de l'imagerie optique clinique (d'après de Boer *et al.*, 2015 selon (Jolesz, 2014)).



Ces colorants et fluorochromes sont un nouvel outil pour le chirurgien puisqu'ils lui permettent de visualiser des structures tissulaires autrement invisibles à l'œil nu ainsi que de processus cellulaires et moléculaires (de Boer *et al.*, 2015). Par exemple, il est impossible de différencier du tissu sain des lésions cancéreuses malignes chez des patients présentant des métastases péritonéales (de Boer *et al.*, 2015). Soulignons qu'aucune étude n'a évalué à ce jour la sensibilité et la spécificité ainsi que la précision diagnostique d'un médecin exerçant uniquement par inspection et palpation de lésions tumorales (de Boer *et al.*, 2015).

Il est possible de se rendre compte rétrospectivement de l'intérêt potentiel d'une aide peropératoire à la visualisation puisque le nombre d'études réalisées sur l'imagerie optique en chirurgie humaine entre 1990 et 2010 a doublé et atteint près de 200 publications en 2012 (de Boer *et al.*, 2015). Cet intérêt pour les agents diagnostics utilisables en peropératoire est d'autant plus accru en chirurgie oncologique et s'explique par la « lenteur » de la gestion actuelle de cancers résecables. En effet, le résultat histologique met entre quatre et sept jours en moyenne pour parvenir au chirurgien qui sera contraint de réitérer l'acte chirurgical (souvent plus traumatisant car la résection doit être plus large), dans le cas où les marges de résection chirurgicales ne sont pas saines (de Boer *et al.*, 2015).

De plus, l'imagerie classiquement utilisée lors de bilan pré-opératoire (examen échographique, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) n'a pas toujours sa place au niveau du champ opératoire, tant pour des questions d'ordre pratique que pour la faible résolution optique sur un champ aussi restreint. Pour la détection de lésions de faible taille, l'examen tomodensitométrie est de faible la résolution (quelques millimètres) par rapport à la vision directe à l'œil nu (50 μm) (de Boer *et al.*, 2015). Les techniques d'imagerie peropératoires sont adaptées à ce type d'environnement : elles sont capables de détecter des lésions de taille pouvant aller jusqu'à 10 μm (Frangioni, 2008) et apportent informations en temps réel (de Boer *et al.*, 2015).

4 Statut réglementaire des colorants et fluorochromes chirurgicaux

Les colorants et fluorochromes utilisés en chirurgie que nous allons étudier, ci-après, sont des médicaments ou des dispositifs médicaux. Cette classification impacte leurs approvisionnements et utilisations en médecines humaine et vétérinaire.

Un médicament est défini, par le Code de la Santé Publique (Article L.5111-1), comme une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (« Code de la santé publique - Article L5111-1 », 2007).

Les demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments sont examinées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui « évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité : le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. » (ANSM, 2017a).

Un dispositif médical est défini par le Code de la Santé Publique (Article L.5111-1), comme « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. » (« Code de la santé publique - Article L5111-1 », 2007).

La mise sur le marché des dispositifs médicaux s'effectue dans un cadre réglementaire européen (ANSM, 2017b). Les fabricants doivent ainsi démontrer la conformité aux exigences essentielles de performance et de sécurité du produit énoncées dans les directives de leur dispositif médical (ANSM, 2017b). La conformité européenne du produit est indiquée par marquage CE (par le GMED, organisme français de certification pour les dispositifs médicaux, notifié au titre du Règlement (UE) 2017/745 par l'ANSM), préalablement à sa commercialisation (ANSM, 2017b).

L'évaluation de la conformité du dispositif médical aux exigences essentielles par le GMED repose sur le respect des normes techniques (sécurité électrique, stérilité, compatibilité biologique) et intègre également l'évaluation de données cliniques (ANSM, 2017b).

Une fois l'AMM délivrée pour une validité de trois ans, le fabricant en assure la surveillance (ANSM, 2017b). Des audits sont conduits annuellement chez le fabricant par le GMED et le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement tous les trois ans (ANSM, 2017b). L'ANSM (autorité compétente) assure la surveillance et le contrôle du marché et « peut être amenée à prendre des mesures sur les dispositifs médicaux pouvant aller jusqu'à leur retrait du marché » (ANSM, 2017b).

À partir de ces définitions et des différences d'obtention d'AMM, notons que les médicaments sont des produits dont la qualité bénéficie de contrôles plus élevés que ceux appliqués aux dispositifs médicaux.

Tableau 2 : Statut réglementaire des colorants et fluorochromes chirurgicaux commercialisés en France.

Colorant / Fluorochrome chirurgical commercialisé en France		Source
Médicament		
Bleu Patenté Violet	Liste I	(Base de données publique des médicaments, 2020a)
Fluorescéine (solution injectable)	Liste I	(Base de données publique des médicaments, 2020b)
Carmin d'indigo	Liste I, médicament réservé à l'usage hospitalier	(Base de données publique des médicaments, 2018)
Lipiodol	Liste I ; médicament non soumis à prescription médicale.	(Base de données publique des médicaments, 2020c)
Acide 5-aminolévulinique	Liste I ; médicament réservé à l'usage hospitalier ; prescription réservée aux médecins spécialistes en neurochirurgie.	(Base de données publique des médicaments, 2007 ; Medac, 2020a ; VIDAL, 2020)
Vert d'indocyanine	Liste I	(Base de données publique des médicaments, 2013)
Dispositif Médical		
Bleu de méthylène	Classe IIa	(Medac, 2020b)
Bleu de trypan	Classe IIa	(Arcadophta, 2016)
<i>Lipiodol lors de chimioembolisation (utilisation d'un dispositif médical – Vectorio®)</i>	<i>Classe I</i>	(Guerbet, 2020a)
<i>Dispositifs d'imagerie pour la visualisation du vert d'indocyanine</i>	<i>Classe IIa</i>	(Fluoptics, 2018)

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction du niveau de risque de leur utilisation. La classe I est la classe de plus faible risque tandis que la classe IIa correspond à un risque « potentiel modéré/mesuré » (ANSM, 2017c).

Les colorants et fluorochromes chirurgicaux utilisés en chirurgie humaine n'existent pas sous la forme de spécialités vétérinaires équivalentes. Ainsi, le vétérinaire peut avoir accès aux colorants et fluorochromes dont le statut est celui de « médicament » en appliquant le principe de la « cascade ». En effet, ce principe s'applique « dans le cas où aucun médicament vétérinaire approprié bénéficiant d'une AMM (Autorisation de mise sur le marché), d'une ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) ou d'un enregistrement n'est disponible, le vétérinaire peut prescrire un médicament (vétérinaire ou humain) pour un usage hors AMM et, en dernier recours, une préparation magistrale vétérinaire » d'après l'Article L5143-4 du Code de la Santé Publique (« Code de la santé publique - Article L5143-4 », 2011 ; Delgutte, 2017). Dans ce cas, le vétérinaire peut se procurer du bleu patenté violet, de la fluorescéine et du vert d'indocyanine sur prescription auprès d'une pharmacie.

Tableau 3 : Colorants et fluorochromes disponibles aux vétérinaires en France.

Colorant/ fluorochrome		Médicament humain/vétérinaire	Dénomination du médicament	Source
Bleu patenté violet		Humain	BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT, solution injectable	(Base de données publique des médicaments, 2020a)
Fluorescéine	Fluorescéine collyre	Vétérinaire	FLUORESCEINE 0,5 % COLLYRE UNIDOSE TVM	(ANMV, 2013)
	Fluorescéine injectable	Humain	FLUORESCEINE SODIQUE FAURE 10 POUR CENT, solution injectable	(Base de données publique des médicaments, 2020b)
Vert d'indocyanine		Humain	INFRACYANINE 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable	(Base de données publique des médicaments, 2013)
Bleu d'Evans		Humain	Non commercialisé en France	
Bleu isosulfan		Humain	Non commercialisé en France	

Concernant les médicaments humains de prescription restreinte (prescription hospitalière (PH), prescription initiale hospitalière (PIH), réservés à des spécialistes ou nécessitant une surveillance pendant le traitement), il faut que ces derniers soient inscrits sur la liste de l'arrêté du 29 octobre 2009 (« Arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé », 2012). Le carmin d'indigo, le bleu de trypan, le Lipiodol et l'acide 5-aminolévulinique ne sont pas encore inscrits sur cette liste et ne peuvent donc être délivrés aux vétérinaires à l'heure actuelle. De manière générale, l'approvisionnement des vétérinaires en médicaments humains de prescription restreinte se fait « auprès des laboratoires pharmaceutiques humains les commercialisant en France et des distributeurs en gros de médicaments humains » (Delgutte, 2017).

Les dispositifs médicaux, tels que le bleu de méthylène et le bleu de trypan, sont disponibles auprès de prestataires spécialisés, distributeurs ou fabricants (Ministère de l'Économie et des Finances de la République française, 2017). La législation des dispositifs médicaux vétérinaires en France n'existe pas encore à ce jour (Dejean-Tchapo, 2016). L'utilisation vétérinaire de dispositifs médicaux humains offre des performances similaires mais une équivalence de résultats ne peut être garantie (Center for Devices and Radiological Health, 2019).

5 Conclusion

Ainsi dans cette partie, nous avons pu étudier la diversité des matières colorantes, leurs caractéristiques mais également leur histoire, nous permettant de comprendre l'essor de ces techniques en chirurgie humaine, mais aussi, à plus petite échelle en chirurgie vétérinaire.

D'autre part, le développement de fluorochromes et techniques d'imagerie interventionnelle est intrinsèquement lié aux besoins d'une meilleure visibilité des tissus et aux progrès technologiques répondant à ces demandes.

Nous allons dès à présent nous intéresser aux colorants et fluorochromes classiquement utilisés en chirurgies humaine et vétérinaire. En effet, les avancées scientifiques dans ces mondes médicaux se complètent. Ainsi, toutes les techniques de coloration réalisées chez l'homme que nous évoquerons par la suite peuvent être appliquées sur un autre organisme vivant, même si certaines limites existent quant au coût de leur mise en œuvre dans le domaine vétérinaire.

Deuxième partie : Colorants en chirurgie vétérinaire : pratique actuelle et perspectives

1 Introduction

Dans cette partie, nous nous intéresserons à étudier l'application chirurgicale des colorants, les avantages, les inconvénients et les risques d'utilisation de chaque classe de ces composés.

En outre, nous évaluerons l'application de ces techniques à la chirurgie vétérinaire et les perspectives d'avenir associées.

2 Méthodologie de recherche de la littérature scientifique

La littérature scientifique a été récupérée en utilisant la chaîne de recherche booléenne suivante :

[Dye OR chromophore OR contrast agent] AND [vet OR veterinary OR veterinarian OR cat OR feline OR dog OR canine] AND surgery.

Les bases de données PUBMED et SCIENCE DIRECT ont été consultées jusqu'au 20/07/2020. La littérature a été référencée à l'aide du logiciel Zotero.

3 Colorants et fluorochromes utilisés

Dans cette partie, nous étudierons les colorants et fluorochromes actuellement utilisés, en présentant les différentes molécules, endogènes et exogènes, ainsi que leurs indications et les techniques d'utilisation applicables selon le contexte chirurgical.

3.1 Molécules endogènes versus molécules exogènes

Les tissus et cellules contiennent certaines biomolécules qui peuvent être visualisées par autofluorescence à l'aide de dispositifs de spectroscopie (Andersson *et al.*, 1998). Ces biomolécules sont généralement régulées à la hausse ou à la baisse dans les tissus malades par rapport aux tissus sains (Azzopardi *et al.*, 2017). Ainsi, de ces molécules sont capables d'absorber ou de réfléchir la lumière et sont qualifiées « d'adjuvants optiques endogènes » (Azzopardi *et al.*, 2017). L'accumulation de ces molécules endogènes est liée à la pathogénicité de certains tissus et confère à ces derniers des caractéristiques optiques spécifiques à la base de la différenciation visuelle en chirurgie conventionnelle (Azzopardi *et al.*, 2017).

La plupart des molécules endogènes des mammifères contenant des chromophores sont situées dans la partie visible du spectre (Azzopardi *et al.*, 2017). La fluorescence naturelle des tissus se fait par éclaircissement à la lumière UV, visible ou NIR avec une irradiance (ou éclaircissement énergétique) suffisante pour induire une autofluorescence spécifique à des fins de diagnostic (Andersson *et al.*, 1998).

L'utilisation clinique de molécules contenant naturellement des chromophores, dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique, constitue toujours le cœur de la pratique médicale et chirurgicale actuelle. Cependant, elle est limitée par une sensibilité et une spécificité dépendantes de l'opérateur.

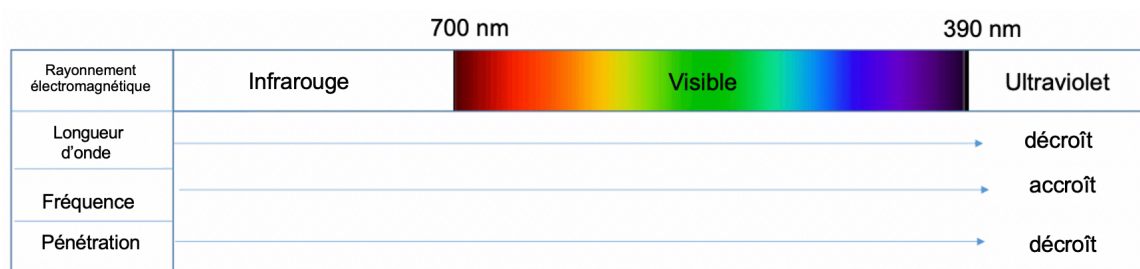
Prenons l'exemple du mélanome malin primaire cutané chez l'homme : le rapport du nombre de lésions pigmentées bénignes excisées pour chaque mélanome malin cutané diagnostiqué est supérieur à 15,6:1 (Nelson *et al.*, 2019). Bien que ce ratio varie selon les études, il met en évidence le lien entre la rapidité du diagnostic, l'expérience de l'opérateur et le manque de standardisation de la prise en charge diagnostique (Nelson *et al.*, 2019). De même, les lignes directrices définissant les marges d'excision chirurgicale conventionnelle du mélanome primaire sont loin d'être satisfaisantes : elles réduisent les taux de récurrence locale (au prix d'une morbidité importante) sans affecter les taux de survie (Azzopardi *et al.*, 2017). L'avènement de dispositifs photoniques tels que le laser a permis de réduire les dommages collatéraux par rapport à la chirurgie conventionnelle (Jacobs *et al.*, 2006). Cependant, ces techniques reposent sur la détection visuelle de la lésion (et de la mélanine) et dépendent également de l'expérience du chirurgien.

Un autre exemple d'utilisation de la coloration ou de l'autofluorescence naturelle des tissus lésés est décrit dans la différenciation clinique des tissus cancéreux, inflammés et normaux dans le cadre de cancers du col de l'utérus (Ramanujam, 2000), de cancers de la vessie (Koenig *et al.*, 1996) et de la bouche (Poh *et al.*, 2006) chez l'homme. Par exemple, l'utilisation d'appareil portatif simple de luminescence permet d'identifier les cancers de la bouche à partir de l'autofluorescence propre des tissus cancéreux (Poh *et al.*, 2006). La délimitation des marges tumorales est alors de meilleure qualité, améliorant ainsi la précision de l'exérèse chirurgicale et réduisant le taux de récurrence de ces cancers (Poh *et al.*, 2009 ; Jayaprakash *et al.*, 2009).

L'utilisation de l'autofluorescence de molécules endogènes en chirurgie présente un avantage majeur puisqu'aucune administration de colorant ou de fluorochrome exogène n'est requise, minimisant ainsi les risques et survenue d'éventuels effets secondaires liés à l'utilisation de molécules exogènes. Néanmoins, le signal d'autofluorescence de la tumeur peut être insuffisant pour en définir clairement ses limites.

De plus, comme le montre la Figure 12, la lumière dans le spectre UV et du visible (400-600 nm) n'atteint que les tissus superficiels. Ainsi, il est pratiquement impossible de différencier précisément les tissus lésionnels des tissus sains lorsqu'ils sont localisés en profondeur sans aide opératoire.

Figure 12 : Spectre électromagnétique et les relations entre longueur d'onde, fréquence et pénétration de la lumière (d'après Azzopardi *et al.*, 2017).



Dès lors, malgré les avantages des molécules endogènes dans la différenciation des tissus, leur utilisation demeure limitée par les faibles contraste et profondeur de champ qu'elles offrent. Ainsi, la suite de cette étude concernera les différents colorants et fluorochromes exogènes actuellement utilisés.

3.2 Colorants

Les colorants optiques exogènes se définissent comme des chromophores n'appartenant pas à l'organisme. Les colorants ne souffrent pas de limitation de longueur d'onde : ils s'étendent de l'ultraviolet au spectre infrarouge en passant par le visible.

Nous étudierons ainsi dans cette partie les différents colorants actuellement utilisés, leurs pharmacocinétique, indications d'utilisation et toxicité. De plus, nous verrons également comment les colorants peuvent appartenir aux différentes catégories énoncées ci-dessus et ainsi faire état de la versatilité de leur utilisation.

3.2.1 Colorants bleus

Cette catégorie de colorant est une « famille » importante, tant par leur nombre important que par leur fréquence d'utilisation dans le milieu médical.

3.2.1.1 Bleu de méthylène

3.2.1.1.1 Généralités du bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est le premier colorant entièrement synthétique introduit chez l'homme. Son absorbance est de 670 nm (Tummers *et al.*, 2014b). Il s'agit d'un colorant couramment utilisé dans le monde médical. Ce colorant de faible poids moléculaire est utilisé dans de nombreuses procédures peropératoires : utilisé à concentration normale, il colore directement les régions présentant les tissus d'intérêt tels que les vaisseaux, le réseau lymphatique, délimite les voies chirurgicales telles que les fissures, les fistules, les sinus et les abcès (Khan *et al.*, 2007), tandis qu'à faible concentration, ce marqueur devient un fluorochrome NIR, permettant son utilisation avec un dispositif de spectroscopie adapté.

Contrairement à la majorité des colorants bleus, ce colorant n'appartient pas à la famille des triarylméthanés, il s'agit d'une phénothiazine. Le bleu de méthylène présente une affinité intrinsèque pour les cellules cancéreuses riches en mélanine mais également pour les cellules ayant une activité mitochondriale élevée (Link *et al.*, 1989 ; Link *et al.*, 1994 ; Mondal *et al.*, 2014 ; Jiang *et al.*, 2019). Cette caractéristique importante est connue depuis plusieurs décennies et est notamment utilisée dans la coloration sélective des mélanomes, des glandes parathyroïdes ou encore dans la détection d'insulinomes (Keaveny *et al.*, 1969 ; Winer *et al.*, 2010).

Notons également que le bleu de méthylène a une action thérapeutique : Depuis près de 100 ans, l'application de bleu de méthylène combiné à la lumière blanche est connue pour ses propriétés virucides et bactéricides (Churchman, 1913 ; Wagner, 2002 ; Huang *et al.*, 2019). Il est encore utilisé de nos jours dans le traitement de l'hépatite C et lors d'infections à *Staphylococcus aureus*. De manière anecdotique, une forte dose de bleu de méthylène (10 mg/kg) a été décrite comme étant un antidote à l'empoisonnement au cyanure (Hanzlik, 1933 ; Fabian *et al.*, 1984).

En médecine vétérinaire, le bleu de méthylène est utilisé d'un point de vue thérapeutique principalement pour traiter la méthémoglobinémie secondaire aux agents oxydants (nitrates, chlorates) chez les ruminants et chez le chien. Toutefois, son utilisation en chirurgie des animaux de compagnie connaît un essor important pour ses propriétés d'aide au diagnostic en peropératoire, tant il offre de nombreuses applications.

3.2.1.1.2 Pharmacocinétique du bleu de méthylène

3.2.1.1.2.1 Absorption du bleu de méthylène

Après administration, par voie parentérale, le bleu de méthylène est rapidement absorbé dans le plasma (Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) = 23 minutes) (Pruthi *et al.*, 2011). Il est ensuite converti en bleu de leucométhylène dans les tissus, quelle que soit sa voie d'administration (Disanto et Wagner, 1972 ; Pruthi *et al.*, 2011 ; Plumb, 2018). Sa pharmacocinétique est complexe et dépend principalement de sa concentration (Plumb, 2018) ainsi que de sa voie d'administration (Peter *et al.*, 2000).

À faible concentration, la molécule de bleu de méthylène accepte les électrons de la NADPH méthémoglobine réductase, enzyme qui réduit la méthémoglobine en hémoglobine (Plumb, 2018). Toutefois, à fortes concentrations, bleu de méthylène peut provoquer une méthémoglobinémie (Maimo et Redick, 2004 ; Bayard *et al.*, 2004 ; McRobb et Holt, 2008).

Après administration intradermique ou sous-cutanée, le bleu de méthylène se lie aux protéines libres locales, en particulier à l'albumine qui est réabsorbée et transportée par la lymphe. Ainsi, les vaisseaux lymphatiques sont rapidement colorés en bleu (Tsopelas et Sutton, 2002 ; Masannat *et al.*, 2006 ; Tomson *et al.*, 2015). Néanmoins, la littérature demeure imprécise quant à la rétention du colorant au niveau des vaisseaux lymphatiques et des tissus puisque le bleu de méthylène colore suffisamment longtemps les structures d'intérêt pour la réalisation de l'acte chirurgical (Tsopelas, 2008). Le bleu de méthylène peut être à l'origine d'une coloration durable (et non désiré car inesthétique) pouvant subsister pendant plus de 36 mois post-injection intradermique dans le cadre du cancer du sein chez la femme (Gumus *et al.*, 2013).

Après administration orale, les concentrations de bleu de méthylène dans le sang sont inférieures à celles obtenues après une administration par voie intraveineuse (Peter *et al.*, 2000). Cela pourrait être en partie expliquée par une absorption gastro-intestinale incomplète du colorant. Les données actuelles indiquent que le bleu de méthylène oral est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal, mais qu'il est nettement moins bien réparti dans les organes avec cette voie d'administration (Peter *et al.*, 2000). En effet, le colorant est principalement concentré dans la paroi intestinale et le foie, avant d'atteindre le flux sanguin, expliquant ainsi les faibles concentrations circulantes dans le sang total (Peter *et al.*, 2000). Cette hypothèse est corroborée par les expériences sur les animaux où aucun bleu de méthylène n'était détectable dans le sang après administration intraduodénale, mais où des concentrations significativement plus élevées sont détectées au niveau de l'intestin et du foie (Peter *et al.*, 2000).

Enfin, l'absorption du bleu de méthylène varie selon les espèces (Disanto et Wagner, 1972 ; Watanabe et Fujita, 1977 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2016). Le bleu de méthylène est bien absorbé chez l'homme tandis qu'il est moins bien absorbé chez le chien (Disanto et Wagner, 1972 ; Watanabe et Fujita, 1977 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2016). Les raisons des variabilités de la pharmacocinétique du bleu de méthylène entre les espèces n'ont pas fait l'objet d'études publiées à ce jour.

3.2.1.1.2.2 Distribution du bleu de méthylène

Une fois présent dans le plasma, la molécule du bleu de méthylène est distribuée lentement dans les différents compartiments (Disanto et Wagner, 1972). La demi-vie plasmatique du bleu de méthylène est estimée entre deux et 11,1 heures (Pruthi *et al.*, 2011 ; Constable *et al.*, 2017).

Quatre organes concentrent principalement de la dose de colorant administrée (entre 25 et 36 %) (ordre décroissant d'absorption) : rein, cœur, foie, poumons et ce, dans les deux minutes suivant son administration intraveineuse (Disanto et Wagner, 1972). Le bleu de méthylène se fixe aux tissus fortement vascularisés et dont les jonctions serrées sont plus perméables (Tummers *et al.*, 2014a). C'est pourquoi ce bleu colore préférentiellement les tissus cancéreux. Toutefois, le bleu de méthylène ne marque pas de manière définitive le tissu. En effet, le ratio « tumeur / arrière-plan » augmente fortement deux minutes après l'administration (voie intraveineuse) et diminue, colorant les tissus pendant une quarantaine de minutes (Tummers *et al.*, 2014a). Le mécanisme à l'origine de l'accumulation intratissulaire n'est pas encore connu à ce jour (Tummers *et al.*, 2014a). Son administration pouvant être répétée sur différents sites, est particulièrement utile pour l'identification directe de lésions cancéreuses locales, primitives ou secondaires (Tummers *et al.*, 2014a).

D'autre part, depuis une dizaine d'années, des études font état de l'importance de la fluorescence du bleu de méthylène. En effet, la fluorescence du bleu de méthylène est une propriété intéressante puisqu'elle permet de visualiser instantanément les tissus atteints sur plusieurs millimètres de profondeur à l'aide de capteurs photographiques, et ce, avec une sensibilité et une résolution élevées et supérieures par rapport au colorant seul (Gioux *et al.*, 2010 ; Vahrmeijer *et al.*, 2013). De plus, l'avantage d'une détection rapide et précise du colorant permet de réduire la quantité de la molécule utilisée et, en conséquence, ses éventuels effets secondaires.

3.2.1.1.2.3 Métabolisme du bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est rapidement biotransformé en leucométhylthioninium ainsi qu'en d'autres composés mineurs tels que les azures A, B et C (Yang *et al.*, 2011 ; Petzer *et al.*, 2012 ; VIN, 2015).

3.2.1.1.2.4 Excrétion du bleu de méthylène

Chez l'homme, l'élimination du colorant se fait principalement par voie rénale et dure entre quatre et vingt-quatre heures post-injection, et ce pour toutes les voies d'administration du colorant (Pruthi *et al.*, 2011). Environ un tiers du bleu de méthylène excrété dans l'urine est présent sous forme non colorée, également dénommée chlorure de leucométhylthioninium (Peter *et al.*, 2000).

Chez le chien, l'excrétion varie selon la voie d'administration et est différente de celle de l'homme. Lors d'une administration entérale, 3,9 % du colorant sont retrouvés dans l'urine et 44,3 % dans les fèces (Disanto et Wagner, 1972 ; Watanabe et Fujita, 1977 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2016). Selon plusieurs études, les 51,8 % restant de la dose initiale de bleu de méthylène seraient absorbés par le tractus digestif de manière plus importante chez le chien que chez l'homme (Disanto et Wagner, 1972 ; Watanabe et Fujita, 1977 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2016). Lors d'une administration par voie intraveineuse, 6,6 % du colorant sont excrétés par voie urinaire et 19,9 % de bleu de méthylène sont retrouvés dans les fèces (72 heures après l'injection) (Watanabe et Fujita, 1977). Les études pharmacologiques chez le chien supposent que les 70 % environ de colorant restant sont excrétés sous la forme de métabolites encore non décrits ou sont conservés dans les tissus profonds de l'animal (Disanto et Wagner, 1972 ; Watanabe et Fujita, 1977 ; IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 2016)

3.2.1.1.3 Indications du bleu de méthylène

Indications du bleu de méthylène chez l'homme (1 à 2 mg/kg) (Haute Autorité de Santé, 2011) :

- Lymphangiographie : identification des nœuds lymphatiques sentinelles (Tummers *et al.*, 2014b), identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax (Laurencet *et al.*, 2016),
- Marquage de tissu tumoral (exemple du marquage des glandes parathyroïdes lors de parathyroïdectomie) (Khan *et al.*, 2007 ; van der Vorst *et al.*, 2014),
- Repérage de trajets fistuleux (Medac, 2020b),
- Vérification d'étanchéité des sutures (Medac, 2020b),
- Identification des uretères (Matsui *et al.*, 2010),
- Détection des voies biliaires extra-hépatiques (Matsui *et al.*, 2010),
- Évaluation de la perfusion cardiaque (Tanaka *et al.*, 2009),
- Traitement de la méthémoglobinémie (Masannat *et al.*, 2006).

Indications du bleu de méthylène chez les carnivores domestiques (0,5 à 2 mg/kg chez le chien, 0,5 à 1,5 mg/kg chez le chat) (Rumbeiha et Oehme, 1992 ; Enwiller *et al.*, 2003 ; Wray, 2008 ; Love et Singer, 2013 ; Jaffey *et al.*, 2017) :

- Traitement de la méthémoglobinémie chez le chien, contre-indiqué chez le chat (Plumb, 2018),
- Lymphangiographie : identification des nœuds lymphatiques sentinelles (Beer *et al.*, 2018), identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax idiopathique (Enwiller *et al.*, 2003 ; Radlinsky, 2012),
- Marquage de tissu tumoral (exemple du marquage des glandes parathyroïdes lors de parathyroïdectomie) (Suh *et al.*, 2015), d'insulinomes (Winer *et al.*, 2010),
- Repérage de trajets fistuleux (Cruse *et al.*, 2009),
- Antiseptique urinaire (VIN, 2015).

Ainsi, le bleu de méthylène est un colorant présentant une grande variété d'utilisations, permettant de délimiter les marges anatomiques de nombreuses structures, de définir le contour des tissus tumoraux et pouvant être utilisé en tant que colorant ou fluorochrome NIR.

3.2.1.1.4 Toxicité du bleu de méthylène

Le bleu de méthylène est un agent oxydant, c'est pourquoi l'administration de fortes doses (dépendantes de l'espèce) peut paradoxalement provoquer une méthémoglobinémie (Plumb, 2018). La dose létale 50 (DL50) du bleu de méthylène 3 % (par voie intraveineuse) est de 43 mg/kg chez le mouton (Plumb, 2018). Toutefois, certaines études chez le mouton préconisent une dose ne dépassant pas 15 mg/kg dans le traitement des méthémoglobinémies sévères (Burrows, 1984).

Le surdosage chez le chien est décrit à partir de 5 mg/kg de bleu de méthylène et a pour conséquence la survenue d'une anémie hémolytique nécessitant une transfusion sanguine (United States Pharmacopeial Convention (USP)., 2008). Les signes cliniques généralement observés lors de surdosage sont les suivants : hypotension, respiration sifflante, diminution de l'oxygénation, nausées, vomissements, dyspnée, tachypnée, tachycardie, appréhension, tremblements, mydriase, douleurs abdominales, paresthésie, désorientation, méthémoglobinémie et coloration bleue des urines, de la peau et des muqueuses (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020b). Enfin, un surdosage grave peut entraîner une hémolyse intravasculaire, une hyperbilirubinémie et la mort de l'animal (Haute Autorité de Santé, 2011).

L'un des effets secondaires majeurs du bleu de méthylène étant le développement d'une méthémoglobinémie secondaire, d'une anémie à corps de Heinz (ou autres changements morphologiques des globules rouges), ainsi que la diminution de la durée de vie des globules rouges, ce colorant est contre-indiqué dans l'espèce féline qui est très sensible à ces effets (Plumb, 2018). Toutefois, un suivi des paramètres hématologiques chez les chiens est vivement recommandé, ces derniers pouvant également développer ces effets à des doses relativement faibles (Plumb, 2018). Chez l'homme, le bleu de méthylène peut également induire une anémie hémolytique chez les porteurs de la déficience enzymatique de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) causant le favisme (Drinkwater, 1990).

D'autre part, le bleu de méthylène est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une hypersensibilité au bleu de méthylène (Plumb, 2018). En effet, le bleu de méthylène fait partie des colorants bleus pouvant être à l'origine de réactions allergiques et anaphylactiques importantes (cf. Annexe 2 : Allergies aux colorants bleus).

En cas d'injection par voie sous-cutanée ou lors d'extravasation au cours de l'administration par voie intraveineuse, le bleu de méthylène peut induire la survenue de panniculites pouvant même évoluer en abcès (Plumb, 2018). De plus, ce colorant ne peut pas être administré par voie intraspinal (Plumb, 2018).

Il a également été démontré que les colorants bleus de la famille des phénothiazines (bleu de méthylène principalement) sont à l'origine d'altération de l'ADN des cellules épithéliales (Alves de Lima *et al.*, 2007). Le potentiel carcinogène du bleu de méthylène est plus important encore lors d'exposition du colorant à la lumière ambiante (Barrows *et al.*, 2003).

Enfin, le bleu de méthylène peut provoquer un syndrome sérotoninergique grave ou mortel lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des médicaments sérotoninergiques (VIN, 2015). Ainsi il est recommandé d'éviter une utilisation concomitante du bleu de méthylène avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine (IRSN) et des inhibiteurs de la monoamine oxydase (Pollack *et al.*, 2009 ; VIN, 2015).

L'Annexe 3 : Fiche colorant – Bleu de méthylène, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.2.1.2 *Bleu patenté violet*

3.2.1.2.1 Généralités du bleu patenté violet

Le bleu patenté violet est un dérivé du triphénylméthane qui est très visible à de faibles concentrations (Fabian *et al.*, 1984). Son absorbance est de 640 nm en solution et de 660 nm une fois présent dans le sang (Hueter *et al.*, 2005). Il est largement utilisé dans la cartographie lymphatique et l'identification du ou des nœuds lymphatiques sentinelles par injection au niveau d'un site tumoral primaire (Fabian *et al.*, 1984). Le bleu patenté existe sous deux formes : sous la forme de sel de sodium (bleu patenté VF, *acide blue 1*) et sous la forme de sel de calcium (bleu patenté V, *Blue violet, food blue 5, acide blue 2, disulfine blue*, E131) (Langner-Viviani *et al.*, 2014).

3.2.1.2.2 Pharmacocinétique du bleu patenté violet

3.2.1.2.2.1 Absorption du bleu patenté violet

Le bleu patenté violet se lie faiblement à l'albumine, probablement par ses deux groupes d'acide sulfonique (Newton *et al.*, 1981 ; Tsopeles et Sutton, 2002). La pharmacocinétique du bleu patenté violet dépend de son mode d'administration. En effet, lorsque ce colorant est administré par voie orale, l'absorption intestinale est faible, conditionnant une biodisponibilité systémique limitée (Newton *et al.*, 1981 ; Tsopeles et Sutton, 2002). Lors d'administration par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est maximale (Newton *et al.*, 1981 ; Tsopeles et Sutton, 2002). Lorsque le bleu patenté violet est administré par voie transdermique, son absorption est significative, contrairement

à une application cutanée (sur une peau saine) (Newton *et al.*, 1981 ; Tsopelas et Sutton, 2002). De plus, ce colorant diffuse dans la circulation sanguine lors d'une absorption sublinguale (Lucova *et al.*, 2013).

La demi-vie plasmatique est de 0,3 heure lors d'administration par voie intraveineuse et est comprise entre 2,7 et 33,3 heures lors d'administration entérale (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013a).

3.2.1.2.2 Distribution du bleu patenté violet

Le bleu patenté violet diffuse rapidement dans la circulation sanguine (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013a).

3.2.1.2.3 Métabolisme du bleu patenté violet

D'après une étude menée par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), ce colorant ne semble pas être métabolisé par les enzymes hépatiques (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013a).

3.2.1.2.4 Excrétion du bleu patenté violet

L'élimination du bleu patenté violet se fait par voie urinaire majoritairement mais aussi par voie biliaire entre 24 et 48 heures après son administration (Guerbet, 2017a).

3.2.1.2.3 Indications du bleu patenté violet

Indications du bleu patenté violet chez l'homme (Les doses de bleu patenté violet ne dépendent pas du poids du patient. En utilisant une solution de bleu patenté violet à 2,5 %, la posologie est : un à deux millilitres par voie sous-cutanée, périumorale ou périaréolaire ; 10 ml par voie intra artérielle. La dose journalière admissible est de 5 mg/kg/j) (Braat *et al.*, 2004 ; Langner-Viviani *et al.*, 2014 ; Guerbet, 2020b ; Base de données publique des médicaments, 2020a ; Base de données publique des médicaments, 2020a) :

- Repérage des territoires artériels,
- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles.

Indications du bleu patenté violet chez les carnivores domestiques (2 mg/kg dilué de bleu patenté violet 2,5%) (Aquino *et al.*, 2012 ; Beserra *et al.*, 2016 ; Beer *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2018) :

- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles, identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax.

3.2.1.2.4 Toxicité du bleu patenté violet

La concentration maximale sûre de bleu patenté violet dans les aliments pour animaux est de 250 mg/kg (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013b). À ce jour, la dose toxique pour une administration parentérale n'est pas connue. Le bleu patenté violet, comme les autres colorants de la famille des azoïques, présente un risque important d'hypersensibilité et de survenue de choc anaphylactique ou anaphylactoïde reconnu chez l'Homme (Langner-Viviani *et al.*, 2014). Bien que la survenue de ces réactions allergiques soit rare (cf. Annexe 2 : Allergies aux colorants bleus ; pour plus de détails), il est recommandé de ne pas utiliser des colorants de cette famille chez un patient connu pour avoir des antécédents d'allergie à ces molécules et être vigilant lors d'utilisation chez un patient avec d'autres allergies connues et/ou des affections respiratoires.

De plus, de nombreuses études mettent en évidence que le bleu patenté violet présente un risque non négligeable de coloration de la peau lors de son utilisation dans le cadre du cancer du sein chez la femme (Barthelmes *et al.*, 2010a ; Johnson *et al.*, 2012 ; Gumus *et al.*, 2013).

Enfin, le bleu patenté violet possède un potentiel de cancérogénicité, mutagénicité et de tératogénicité non négligeable, ce qui nécessite une utilisation raisonnée et ponctuelle (Azzopardi *et al.*, 2017). Notons que les bénéfices de l'utilisation de ce colorant en tant qu'aide diagnostic peropératoire sont nettement supérieurs aux facteurs cancérigènes risquant de se développer ultérieurement (Azzopardi *et al.*, 2017).

L'Annexe 4 : Fiche colorant – Bleu Patenté Violet, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.2.1.3 Bleu isosulfan

3.2.1.3.1 Généralités du bleu isosulfan

Le bleu d'isosulfan est un composé organique coloré dont la structure de base est un triphénylméthane. Ce colorant physiologiquement inerte est un isomère 2,5-disulfone du bleu patenté violet (Bézu *et al.*, 2011). Il s'agit d'un des colorants les plus utilisés lors de biopsies de nœuds lymphatiques dans le cadre de cancers du sein ou de mélanomes chez l'homme (Cimmino *et al.*, 2001). Il est facile d'emploi et est disponible aisément dans les établissements médicaux.

Le bleu isosulfan est le seul colorant bleu de cartographie lymphatique approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis d'Amérique (Cinar *et al.*, 2012). Ainsi, le bleu isosulfan est largement utilisé aux États-Unis tandis que l'Europe lui préfère le bleu patenté violet (Vidal-Sicart et Valdés Olmos, 2012).

3.2.1.3.2 Pharmacocinétique du bleu isosulfan

3.2.1.3.2.1 Absorption du bleu isosulfan

Après l'injection sous-cutanée de bleu isosulfan, le colorant se lie aux protéines locales et rejoint la circulation lymphatique (Medscape, 2020). L'absorption du colorant est de 34 % en 30 minutes, 69 % en une heure; 100 % après une journée (Medscape, 2020).

3.2.1.3.2.1 Distribution et métabolisme du bleu isosulfan

La distribution et le métabolisme du bleu isosulfan n'ont pas fait l'objet d'études à l'heure actuelle.

3.2.1.3.2.2 Excrétion du bleu isosulfan

L'excrétion de ce colorant a lieu à 90 % dans les fèces et à 10 % dans les urines (Medscape, 2020).

3.2.1.3.3 Indications du bleu isosulfan

Ce colorant est utilisé chez l'homme dans le cadre de la lymphangiographie peropératoire. Il délimite les vaisseaux lymphatiques qui drainent la région d'injection. La dose de bleu isosulfan est de un demi-millilitre (cinq milligrammes d'une solution de 10 mg/ml de bleu isosulfan) avec une dose maximale de trois millilitres par jour (Medscape, 2020). Les cas nécessitant une lymphangiographie sont les suivants (Drugs.com, 2019a) :

- Lymphœdème primaire et secondaire des extrémités,
- Chylurie, ascite chyleuse ou chylothorax,
- Marquage des nœuds lymphatiques sentinelles lors de processus tumoraux.

En chirurgie des animaux de compagnie, le bleu isosulfan est peu utilisé par rapport aux autres colorants bleus tels que le bleu de méthylène ou le bleu patenté violet. Toutefois, son utilisation classique en chirurgie vétérinaire concerne le marquage des nœuds lymphatiques sentinelles lors de processus tumoraux (Nwogu *et al.*, 2002 ; Beer *et al.*, 2018).

L'utilisation de ce colorant n'étant décrite qu'aux États-Unis, nous mentionnons ici son protocole d'utilisation pour information. L'administration de bleu isosulfan est sous-cutanée (Lymphazurin™ 1 %) à raison d'un demi-millilitre (0,5 ml) dans trois espaces interdigités de chaque extrémité proche de la zone d'intérêt. La dose maximale de colorant est de trois millilitres (30 mg) (RxList, 2016a).

3.2.1.3.4 Toxicité du bleu isosulfan

Chez le rat, la DL50 est supérieure à 150 mg/kg (Drugbank, 2020). D'autre part, le pourcentage de complications est compris entre un et trois pourcent (Thevarajah *et al.*, 2005). C'est pourquoi, ce colorant, similaire au bleu patenté violet, n'est pas encore approuvé pour une utilisation en France.

Accidents et complications liées à l'administration de bleu isosulfan (Drugs.com, 2019a) :

- Réactions d'hypersensibilité : Des réactions anaphylactiques (détresse respiratoire, choc, œdème de Quincke) sont décrites après l'administration de bleu d'isosulfan 1 % injectable. L'incidence globale de ces réactions d'hypersensibilité est rare (environ 2 %) et concerne préférentiellement les individus ayant des antécédents d'asthme bronchique, d'allergies, de réactions aux médicaments ou de réactions antérieures aux triphénylméthanés. Toutefois, des réactions d'hypersensibilité plus graves, telles que les chocs anaphylactiques ou anaphylactoïdes sont décrits dans 1,1 % des cas (Albo *et al.*, 2001). Ainsi, Le bleu isosulfan

est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux triphénylméthanes ou à des composés apparentés.

- Une coloration bleue de la peau, transitoire ou à long terme est rapportée lors de l'utilisation de bleu isosulfan dans le cadre de marquage des nœuds lymphatiques sentinelles lors de cancer du sein chez la femme.

Aucune interaction médicamenteuse n'est décrite, toutefois il n'est pas recommandé d'utiliser de la lidocaïne simultanément à l'injection locale de bleu isosulfan 1 % car une précipitation immédiate de 4 à 9 % de complexe médicamenteux est décrite lors du mélange de ces deux molécules (Drugs.com, 2019a).

Enfin, le bleu isosulfan interfère avec la mesure de la saturation en oxygène du sang par oxymétrie pulsée et indique une lecture faussement diminuée de la saturation (Drugs.com, 2019a). Cette interférence est maximale au bout de 30 minutes après l'administration du colorant et est minimale quatre heures après (Drugs.com, 2019a). Il est donc recommandé d'effectuer une analyse des gaz du sang artériel afin de confirmer ou d'infirmer la diminution de la pression partielle artérielle en oxygène (Drugs.com, 2019a).

3.2.2 Fluorescéine

3.2.2.1.1 Généralités de la fluorescéine

La fluorescéine est un colorant jaune du groupe des xanthènes, synthétisée pour la première fois par Baeyer (Bartlett et Jaanus, 1985). En 1871, Baeyer synthétisa des colorants à partir d'anhydride phtalique et de dérivés phénoliques. Il créa alors la famille des phtaléines. La fluorescéine est une phtaléine du résorcinol. Notons de manière anecdotique que le rose bengale et l'éosine sont deux colorants dérivés de la fluorescéine et appartiennent également à la famille des xanthènes (Desmettre *et al.*, 2000).

La fluorescéine est dénommée ainsi d'après la fluorescence qu'elle produit en contact de l'eau. La fluorescence de la fluorescéine est liée à sa structure moléculaire : il s'agit d'une molécule polycyclique où les électrons se délocalisent facilement (Desmettre *et al.*, 2000). La fluorescéine n'est fluorescente que lorsqu'elle est présente dans un milieu alcalin (ce qui est le cas du pH sanguin) (Romanchuk, 1982). De plus, les spectres d'absorption (= excitation) et d'émission sont différents selon le milieu de dilution du colorant (aqueux, plasma, sang total) (Desmettre *et al.*, 2000). Le pic d'émission de la fluorescéine dans le plasma se situe aux alentours de 518-530 nm (Desmettre *et al.*, 2000 ; Base de données publique des médicaments, 2020b). Son pouvoir colorant est important puisqu'un gramme de fluorescéine peut teinter jusqu'à vingt mètres cubes d'eau. La fluorescence verte apparaît lorsque le colorant est éclairé par une lumière bleu de cobalt, il s'agit d'une molécule à la fois colorante et fluorochrome (UV) (Duvall et Kershner, 2006).

La fluorescéine se lie aux protéines plasmatiques dès son passage dans la circulation sanguine provoquant ainsi un déplacement du spectre d'absorption de 13 nm vers les grandes longueurs d'ondes (Delori *et al.*, 1978 ; Ianacone *et al.*, 1980 ; Grotte *et al.*, 1985). Toutefois, cette liaison est faible et dépend de la concentration du colorant injectée : une dose de 12,5 mg/kg fournit 0,04 mg/ml de fraction plasmatique libre de fluorescéine tandis qu'une dose initiale de 125 mg/kg fournit 0,29 mg/ml de fraction plasmatique libre (Li et Rockey, 1982 ; Rockey et Li, 1982).

La fluorescéine appartient au spectre du visible et interagit avec la mélanine de l'épithélium pigmentaire, caractéristique du colorant particulièrement avantageuse en ophtalmologie (Bischoff et Flower, 1985 ; Bischoff *et al.*, 1995). Elle est utilisée dans le diagnostic de parties endommagées de la cornée et fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de par ses multiples indications d'utilisation et son faible coût (WHO, 2019). En ophtalmologie, elle est également utilisée pour les examens angiographiques depuis les années 1960 (Desmettre *et al.*, 2000). Ce colorant est tout particulièrement apprécié dans le monde médical puisqu'il présente une grande solubilité en solution aqueuse et sa faible toxicité lui permet d'être administré à des concentrations élevées, par voie intraveineuse (Desmettre *et al.*, 2000).

La fluorescéine a été l'un des premiers colorants utilisés pour mettre en évidence les tumeurs cérébrale (Moore, 1947).

3.2.2.1.2 Pharmacocinétique de la fluorescéine

3.2.2.1.2.1 Absorption de la fluorescéine

La fluorescéine est liée aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) à taux compris entre 50 et 84% et est liée aux érythrocyte à un taux compris entre 15 à 17% (Base de données publique des médicaments, 2020b).

3.2.2.1.2.2 Distribution de la fluorescéine

Dans les sept à quatorze secondes qui suivent dans la veine céphalique, la fluorescéine apparaît généralement dans l'artère centrale de l'œil. Quelques minutes après son administration, une décoloration jaunâtre de la peau apparaît et s'estompe dans les six à douze heures post-injection. Diverses estimations du volume de distribution indiquent que la fluorescéine se distribue majoritairement dans l'espace interstitiel (0,5 L/kg) (Drugs.com, 2019b).

3.2.2.1.2.3 Métabolisme de la fluorescéine

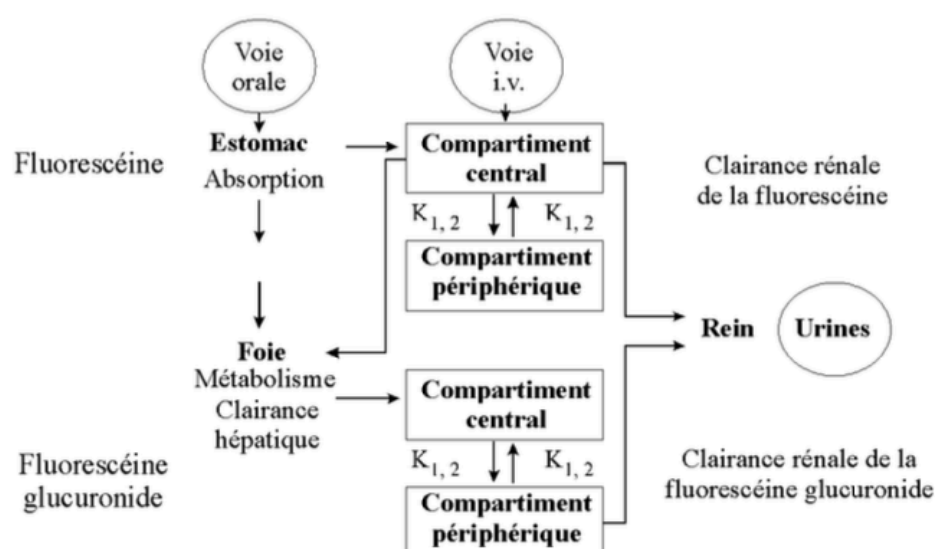
Rapidement après l'injection par voie intraveineuse, la fluorescéine est retrouvée au niveau du foie sous une forme conjuguée (Figure 13) (Desmettre *et al.*, 2000). Environ 80 % de la fluorescéine injectée subit un métabolisme rapide pour devenir du monoglucuronide de fluorescéine, une heure post-injection (Drugs.com, 2019b).

La forme non métabolisée de la fluorescéine est encore majoritaire jusqu'à une heure post-injection. Toutefois, dès 30 minutes, la concentration en métabolite « glucuronide de la fluorescéine » augmente (Desmettre *et al.*, 2000). Ce métabolite possède également des propriétés fluorescentes (Base de données publique des médicaments, 2020b). Dès lors, ce n'est qu'en utilisant un rayon lumineux dont l'excitation est de 494 nm et l'émission de 516 nm que le rendement de fluorescence de la fluorescéine est 34 fois supérieur à celui de son métabolite et qu'il est alors possible de les différencier (Chen *et al.*, 1980).

3.2.2.1.2.4 Excrétion de la fluorescéine

La fluorescéine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale et biliaire (Figure 13) (Base de données publique des médicaments, 2020b). Les demi-vies d'élimination plasmatiques de la fluorescéine et de son métabolite (glucuronide de la fluorescéine) sont respectivement d'environ 23,5 et 264 minutes (Base de données publique des médicaments, 2020b). Après administration par voie intraveineuse, l'urine reste légèrement fluorescente pendant 24 à 36 heures (Base de données publique des médicaments, 2020b). Chez l'homme, la clairance rénale est estimée à 1,75 ml/min/kg et la clairance hépatique est estimée à 1,50 ml/min/kg. La clairance systémique de la fluorescéine est comprise entre 48 et 72 heures après son administration (Drugs.com, 2019b).

Figure 13 : Schéma du métabolisme de la fluorescéine (d'après Grotte *et al.*, 1985).



Une dose minimale de fluorescéine est requise pour avoir assez de molécules colorantes libres et donc de fluorescence. Cependant, le rendement de fluorescence maximal est obtenu lors de concentrations égales à 20 $\mu\text{g/ml}$. Au-delà de cette valeur, la fluorescence du colorant diminue (Pitet et Hygounenc, 1971). Ce phénomène, également appelé « quenching », correspond à des auto-associations de molécules de fluorescéine (Desmettre *et al.*, 2000), qui n'émettent plus de fluorescence et absorbent la lumière.

3.2.2.1.3 Indications de la fluorescéine

Indications de la fluorescéine chez l'homme (une ampoule de cinq millilitres (10 %) en injection intraveineuse ou 14 mg/kg) (Haute Autorité de Santé, 2003 ; Base de données publique des médicaments, 2020b) :

- Mise en évidence et surveillance des ulcérations cornéennes et conjonctivales,
- Prise de la tension oculaire au tonomètre à aplanation,

- Recherche de signe de Seidel après intervention portant sur le segment antérieur du globe oculaire,
- Étude du sac et du film lacrymal,
- Adaptation et surveillance des lentilles pré-cornéennes,
- Utilisation en neurochirurgie dans la délimitation des berges de tissu tumoral cérébral (Acerbi *et al.*, 2014 ; Cavallo *et al.*, 2018),
- Évaluation de la viabilité intestinale et gastrique (Urbanavičius *et al.*, 2011),
- Marquage ciblé des carcinomes colorectaux *in vivo* par association à l'anticorps ciblant l'antigène carcino-embryonnaire (Folli *et al.*, 1992).

Indications de la fluorescéine chez les carnivores domestiques (entre 10 et 20 mg/kg) (Pirie *et al.*, 2012 ; Hayashi *et al.*, 2017) :

- Détection de lésions et d'ulcères cornéens et conjonctivaux (Plumb, 2018),
- Évaluation de la perméabilité du canal lacrymo-nasal et angiographie du fond d'œil (Barnette, 2018 ; Ali *et al.*, 2019),
- Utilisation en neurochirurgie dans la délimitation des berges de tissu tumoral cérébral (Nakano *et al.*, 2018),
- Évaluation de la viabilité intestinale et gastrique (Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Brown, 2012 ; Adamantos, 2015).

3.2.2.1.4 Toxicité de la fluorescéine

Des doses élevées de fluorescéine peuvent être toxiques, en particulier lorsqu'elle n'est pas injectée par voie intraveineuse stricte (voie locale cornéenne par exemple) et peuvent ainsi entraîner de graves lésions tissulaires en raison de son pH élevé (Food And Drug Administration, 2016). Chez le chien, la fluorescéine semble non toxique pour une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg ; la toxicité aiguë n'est décrite uniquement lors de l'administration de 400 mg/kg répétée toutes les 48 heures pendant 28 jours (Marfuggi et Greenspan, 1981).

Bien que des cas d'allergie et de réactions anaphylactiques soient décrits (VIN, 2015), la fluorescéine est classée en tant que molécule de faible toxicité et est sûre d'emploi (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database., 2020).

Néanmoins, tout comme le bleu patenté violet, colorant de la famille du triarylméthane, la fluorescéine présente un caractère mutagène pouvant se déclarer à long terme (Azzopardi *et al.*, 2017). Ainsi, son utilisation doit s'inscrire dans une analyse globale des bénéfices et des risques de l'utilisation de ce colorant pour le patient.

L'Annexe 5 : Fiche colorant – Fluorescéine, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.2.2.2 Carmin d'indigo

3.2.2.2.1 Généralités du carmin d'indigo

Le carmin d'indigo est un composé organique naturellement soluble dans l'eau, photosensible et est extrait de l'indigotier (Saurin, 2009). Son spectre d'absorption est maximal entre 610 et 614 nm (Base de données publique des médicaments, 2018).

Originellement, le carmin d'indigo a été utilisé pour détecter les fuites de liquide amniotique ou d'urine. En effet, ce colorant est rapidement filtré dans l'urine qu'il colore en bleu, permettant ainsi la détection des fuites urinaires (Eren *et al.*, 1995).

Il est important de noter que ce type de colorant a été utilisé en clinique bien avant les exigences actuelles de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) ou de la FDA. Toutefois, ce colorant est moins couramment utilisé de nos jours et est remplacé par les colorants bleus mentionnés précédemment.

3.2.2.2.2 Pharmacocinétique du carmin d'indigo

3.2.2.2.2.1 Absorption du carmin d'indigo

Les données pharmacocinétiques du carmin d'indigo sont rares. Ce colorant a une demi-vie plasmatique de 4,5 minutes (Haute Autorité de Santé, 2014 ; RxList, 2016b ; Base de données publique des médicaments, 2018).

Le carmin d'indigo n'est pas absorbé par les cellules épithéliales, il s'agit d'un colorant de relief strict qui est principalement utilisé en endoscopie digestive par voie locale ou urologique par voie systémique (Saurin, 2009).

3.2.2.2.2.1 Distribution et métabolisme du carmin d'indigo

Aucune donnée concernant la distribution et le métabolisme du carmin d'indigo ne sont pas disponibles dans la littérature à ce jour.

3.2.2.2.2.2 Excrétion du bleu du carmin d'indigo

L'élimination du carmin d'indigo est majoritairement rénale et biliaire (Haute Autorité de Santé, 2014 ; RxList, 2016b). L'élimination du colorant urinaire commence peu après l'injection (10 minutes) (RxList, 2016b). Une altération de la fonction rénale peut allonger le délai moyen d'excrétion de plusieurs minutes (Haute Autorité de Santé, 2014).

3.2.2.2.3 Indications du carmin d'indigo

Indications du carmin d'indigo chez l'homme (une ampoule de cinq millilitres de 40 mg de carmin d'indigo) (Haute Autorité de Santé, 2014) :

- Détection peropératoire de lésions urétérales lors de chirurgies abdomino-pelviennes,
- Délimitation peropératoire des marges tumorales en neurochirurgie après injection stéréotaxique,

- Délimitation de tissu tumoral en endoscopie digestive (Barbier, 2000 ; Saurin, 2009 ; Di Martino, 2012).

Chez l'animal de compagnie, l'utilisation de carmin d'indigo n'est pas encore décrite. Toutefois, une étude de l'utilisation du carmin d'indigo pour colorer les voies urinaires hautes est réalisée sur le modèle porcin *in vivo* (Liu *et al.*, 2017). L'utilisation de carmin d'indigo est également décrite lors d'obstruction d'oviducte chez la jument (Inoue, 2013) et en dans la localisation des carotides internes à l'aide d'un test rétinien chez les lapins blancs néo-zélandais (Joshi *et al.*, 2016).

3.2.2.2.4 Toxicité du carmin d'indigo

Les effets indésirables graves du carmin d'indigo sont très rares (Haute Autorité de Santé, 2014). Tout surdosage (dose supérieure à 80 mg de colorant) peut provoquer une crise d'hypertension et une bradycardie sévère pouvant aboutir au décès du patient (Lee et Jang, 2012 ; Haute Autorité de Santé, 2014). La DL50 chez le rat est de 93 mg/kg par voie intraveineuse et est de 405 mg/kg par voie sous-cutanée chez la souris (Base de données publique des médicaments, 2018).

L'administration de carmin d'indigo entraîne fréquemment une élévation transitoire de la pression artérielle et une bradycardie réactionnelle (Base de données publique des médicaments, 2018). Les urines sont souvent colorées après l'administration du colorant (Base de données publique des médicaments, 2018). Par ailleurs, les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes à ce colorant sont rarement rapportées (Haute Autorité de Santé, 2014).

Enfin, les colorants de la famille des indigoïdes dont fait partie le carmin d'indigo possèdent des caractéristiques cancérigènes et sont à l'origine d'altération de l'ADN des cellules épithéliales (Alves de Lima *et al.*, 2007).

L'Annexe 6 : Fiche colorant – Carmin d'indigo, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.2.2.3 *Bleu de trypan*

3.2.2.3.1 Généralités du bleu de trypan

Le bleu de trypan est un colorant azoïque couramment utilisé comme colorant pour distinguer les cellules viables des cellules non viables (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020c). Il colore ainsi les cellules mortes en bleu. Son spectre d'absorption maximal est compris entre 590-600 nm (Merck, 2020).

Comme nous le verrons par la suite dans les indications de ce colorant, le bleu de trypan est principalement utilisé en chirurgie ophtalmique chez l'homme et plus récemment, chez le chien. L'utilisation du bleu de trypan en ophtalmologie remonte aux années 1970, lorsqu'il était utilisé pour colorer l'endothélium cornéen préalablement à la chirurgie (Norn, 1980). Son utilisation par la suite s'est développée. Il devient ainsi, à la fin des années 1990, l'un des colorants les plus utilisés en chirurgie de la capsule antérieure du cristallin (Melles *et al.*, 1999).

3.2.2.3.2 Pharmacocinétique du bleu de trypan

3.2.2.3.2.1 Absorption du bleu de trypan

Après injection de bleu de trypan par voie sous-cutané ou intra-péritonéale chez la souris, le colorant est rapidement absorbé et largement distribué dans l'organisme (Bowman *et al.*, 1983). Les concentrations sériques maximales sont atteintes environ deux heures post-injection (Bowman *et al.*, 1983).

3.2.2.3.2.2 Distribution du bleu de trypan

Des études menées sur des animaux de laboratoires mettent en évidence le passage du bleu de trypan du flux sanguin à travers les parois des vaisseaux de l'iris et de la choroïde. Toutefois, le colorant ne traverse pas les parois des vaisseaux de la rétine (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2020c).

3.2.2.3.2.3 Métabolisme du bleu de trypan

Le métabolisme du bleu de trypan n'est pas détaillé dans la littérature à ce jour.

3.2.2.3.2.4 Excrétion du bleu de trypan

Le bleu de trypan est rapidement excrété dans les urines (Bowman *et al.*, 1983). Les pics d'excrétion de métabolites sont compris entre les 12 et 24 premières heures après son administration (Bowman *et al.*, 1983). Aucun métabolite n'est retrouvé dans l'urine après 48 heures (Bowman *et al.*, 1983).

3.2.2.3.3 Indications du bleu de trypan

Indications du bleu de trypan chez l'homme (0,5 ml de bleu de trypan à 0,06 %) (Jhanji *et al.*, 2011 ; Dutch Ophthalmic Research Center, 2012 ; Srinivasan, 2019) :

- Coloration temporaire intrastromale,
- Coloration temporaire de membranes épithéliennes,
- Coloration temporaire de la membrane de Descemet,
- Coloration temporaire de l'humeur aqueuse,
- Coloration temporaire des masses cristalliniennes.

Indications du bleu de trypan chez le chien (10 mg/kg par voie intraveineuse (IV) de solution de bleu de trypan à 1 % ou 0,5 ml de bleu de trypan à 0,06 % localement) (Dutch Ophtalmic Research Center, 2012 ; Plumb, 2018) :

- Traitement alternatif de la babésiose (*Babesia canis*), il s'agit du premier agent thérapeutique de la babésiose décrit chez le chien,
- Coloration temporaire de la chambre antérieure de l'œil,
- Coloration temporaire de membrane épitréniennes.

3.2.2.3.4 Toxicité du bleu de trypan

La tératogénicité du bleu de trypan est bien documentée. En effet, les métabolites des dérivés des azoïques sont cancérigènes (Azzopardi *et al.*, 2017). La phénylènediamine et la benzidine sont les principales entités incriminées (Azzopardi *et al.*, 2017). L'utilisation de ce colorant n'est pas recommandée lors de gestation et de la lactation si celle-ci peut être évitée (Plumb, 2018). La dose tératogène est de 50 mg/kg en dose unique ou de 25 mg/kg/jour pendant l'embryogenèse chez le rat (Dutch Ophtalmic Research Center, 2012). Le bleu de trypan présente une toxicité cellulaire et tissulaire chronique pour tous les tissus organiques à toutes les concentrations testées (Azzopardi *et al.*, 2017).

Le bleu de trypan est bien toléré chez le chien. Les urines, sécrétions lacrymales et les muqueuses deviennent légèrement colorées en bleu. Lorsque le bleu de trypan est utilisé comme traitement de la babésiose, cet effet peut perdurer pendant plusieurs semaines (Plumb, 2018). Le bleu de trypan peut également colorer le plasma, ce qui impacte le suivi de la saturation artérielle en oxygène (Plumb, 2018).

Enfin, bien que des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes soient peu fréquemment recensées lors d'utilisation de bleu de trypan, il est recommandé de limiter son usage aux individus n'ayant pas d'hypersensibilité connue aux colorants azoïques (Jhanji *et al.*, 2011 ; Dutch Ophtalmic Research Center, 2012 ; Srinivasan, 2019).

L'Annexe 7 : Fiche colorant — Bleu de trypan, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.2.2.4 *Bleu d'Evans*

3.2.2.4.1 Généralités du bleu d'Evans

Le colorant bleu d'Evans a été utilisé pour la première fois par l'anatomiste et embryologiste américain Herbert McLean Evans en 1914 (Evans et Schulemann, 1914). Son spectre d'absorption est compris entre 620 et 680 nm (Wang et Lai, 2014).

Le bleu d'Evans est un colorant bis-azoïque synthétique, également appelé T-1824 et Direct Blue 53 (Yao *et al.*, 2018). L'utilisation de ce colorant s'est alors développée lorsqu'il a été vendu par la Eastman Kodak Company sous le nom de « Evans blue » en reconnaissance des

contributions de M. Evans au développement et à l'utilisation des colorants depuis 1936 (Cooksey, 2014).

Ce colorant a un poids moléculaire de 961 Dalton (Da) et est particulièrement soluble dans l'eau (280 g/l) (Wolman *et al.*, 1981 ; Yen *et al.*, 2013). Il se lie fortement à l'albumine sérique et est ainsi un traceur protéique de poids moléculaire élevé (69 kDa) (Wolman *et al.*, 1981 ; Yen *et al.*, 2013). Injecté par voie intraveineuse, le colorant lié à l'albumine se répartit dans toute la circulation sanguine. Un excès de colorant colore intensément les yeux, les oreilles, le nez et les membres de du patient (Manaenko *et al.*, 2011 ; Roller *et al.*, 2015).

Le bleu d'Evans est à la fois un colorant mais également un fluorochrome NIR. En effet, il émet une fluorescence rouge lorsqu'il est éclairé par une lumière verte (Yao *et al.*, 2018). Cette caractéristique est utilisée dans divers procédures : lors de marquage des nœuds lymphatiques drainant le foie (Zheng *et al.*, 2013), lors de recherche d'extravasation du colorant en dehors des vaisseaux sanguins de tissus d'intérêt (Maeda, 2012).

De par ses propriétés colorantes, sa grande solubilité dans l'eau, sa lente excrétion ainsi que de sa forte liaison à l'albumine sérique, le bleu d'Evans est largement utilisé dans le monde médical, notamment dans l'estimation du volume sanguin, l'évaluation de la perméabilité vasculaire aux macromolécules, la détection des nœuds lymphatiques et la localisation des lésions tumorales (Caster *et al.*, 1954 ; Tsopeles *et al.*, 2006 ; Harrell *et al.*, 2008 ; Roller *et al.*, 2015). Le bleu d'Evans peut également être utilisé comme colorant dans l'évaluation de la viabilité des tissus. En effet, l'albumine liée au colorant pénètre préférentiellement dans les cellules endommagées et les colore ainsi en bleu (Smith *et al.*, 2015).

Plus récemment, le bleu d'Evans, associé à un traceur isotopique (Tomographie par Émission de Positron (TEP)), est utilisé comme agent théranostique (Liu *et al.*, 2016 ; Chen *et al.*, 2016).

3.2.2.4.2 Pharmacocinétique du bleu d'Evans

3.2.2.4.2.1 Absorption du bleu d'Evans

Lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse, le bleu d'Evans se lie entièrement à l'albumine et seule une proportion infime de colorant demeure libre dans la circulation sanguine (0,11 %-0,31 %) (Shen *et al.*, 2014 ; Do *et al.*, 2014 ; Muldoon *et al.*, 2016). Le complexe Bleu d'Evans-protéine à haut poids moléculaire empêche son passage dans les cellules vivantes mais également à travers la barrière hémato-encéphalique (Shen *et al.*, 2014 ; Do *et al.*, 2014 ; Muldoon *et al.*, 2016). La capacité de liaison de l'albumine semble être la plus forte chez l'homme et le chien que chez les autres espèces, avec huit à quatorze moles de bleu d'Evans pour une mole d'albumine (Saunders *et al.*, 2015).

3.2.2.4.2.2 Distribution du bleu d'Evans

Ce colorant ne se distribue qu'au sein du compartiment sanguin, caractéristique qui le rend unique par rapport aux autres colorants utilisés en médecine (Yen *et al.*, 2013).

3.2.2.4.2.3 Métabolisme du bleu d'Evans

Le métabolisme du bleu d'Evans n'est pas encore décrit dans la littérature à ce jour.

3.2.2.4.2.4 Excrétion du bleu d'Evans

L'élimination du Bleu d'Evans a lieu principalement par voie hépatique (Tsopelas et Sutton, 2002). La quantité de colorant dans le plasma chute rapidement en 24 heures post-injection intraveineuse et reste en très faible quantité dans le sang jusqu'à trois jours post-injection (Wolman *et al.*, 1981).

3.2.2.4.3 Indications du bleu d'Evans

Indications du bleu d'Evans chez l'homme (5,19 µg/kg à 51,9 mg/kg) (Ryu *et al.*, 2018) :

- Estimation du volume sanguin (Gibson et Evans, 1937 ; Saunders *et al.*, 2015),
- Évaluation de la taille de l'infarctus du myocarde, en association avec le chlorure de triphényltétrazolium (Romson *et al.*, 1983 ; Yet *et al.*, 2001 ; Stanton *et al.*, 2005), ou seul (Kurrelmeyer *et al.*, 2000),
- Évaluation de la perméabilité vasculaire et de la barrière hémato-encéphalée (Roberts et Palade, 1995 ; Radu et Chernoff, 2013 ; Huang *et al.*, 2016),
- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles (Harrell *et al.*, 2008 ; Zheng *et al.*, 2013 ; Tervala *et al.*, 2015).

Indications du bleu d'Evans chez les carnivores domestiques (10 mg/kg) (Yao *et al.*, 2018) :

- Évaluation de la taille de l'infarctus du myocarde (Romson *et al.*, 1983 ; Yet *et al.*, 2001 ; Stanton *et al.*, 2005),
- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles (modèle murin) (Harrell *et al.*, 2008 ; Zheng *et al.*, 2013), identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax idiopathique (Martin, 2014),
- Délimitation de tumeurs : intracrânienne chez le rat (Prabhu *et al.*, 2000 ; Roller *et al.*, 2015), vésicale chez le rat (Elsen *et al.*, 2015),
- Marqueur de nécrose tissulaire (modèle expérimental chez le poisson-zèbre, le rat et le lapin) (Hamer *et al.*, 2002 ; Miller *et al.*, 2005 ; Wooddell *et al.*, 2010 ; Feng *et al.*, 2013 ; Smith *et al.*, 2015).

3.2.2.4.4 Toxicité du bleu d'Evans

Le bleu d'Evans peut provoquer une mort retardée lorsqu'il est utilisé à des doses supérieures à 200 mg/kg de poids corporel (modèle murin) (Taylor et Thorp, 1959), mais le dosage habituel de 2 % de bleu de trypan à 0,5 ml/kg (10 mg/kg), entraîne une toxicité bien moindre par rapport à des doses plus élevées (Yao *et al.*, 2018).

Peu d'effets indésirables sont rapportés. Une embolie pulmonaire après injection par voie intraveineuse chez un rat a été rapportée (Gibson et Evans, 1937). D'autre part, le bleu d'Evans peut provoquer une agrégation plaquettaire lorsque le rapport molaire de colorant/albumine est supérieur à 1 :1 (Giger *et al.*, 1974). Enfin, comme pour les autres colorants azoïques, le bleu d'Evans est considéré comme un agent mutagène, cancérigène et tératogène (Yao *et al.*, 2018). Toutefois, ces toxicités sont peu détaillées dans la littérature.

3.2.2.5 *Bleu de Bonney*

3.2.2.5.1 Généralités du bleu de Bonney

Le bleu de Bonney a été développé par un gynécologue britannique, William Francis Victor Bonney (1872-1953) (Johnson, 1975). Il publia, le 15 mai 1915 dans le *British Medical Journal*, sa découverte qu'il dénomme « antiseptique vert violet » (Johnson, 1975). La composition du bleu de Bonney y est ainsi décrite : cinq milligrammes de vert malachite (ou vert brillant), cinq milligrammes de violet de gentiane (ou cristal violet), 500 mg d'alcool méthylique industriel à 95 % ou d'éthanol à 90 %, 1 000 mg d'eau distillée (Johnson, 1975 ; Christmas *et al.*, 1989 ; Raabe *et al.*, 2003).

Le colorant est utilisé dans les années 1930 en tant qu'antiseptique pour la préparation du vagin ou de la peau lors d'interventions chirurgicales mais également en tant qu'encre de marquage dans diverses procédures : détermination de la perméabilité des trompes de Fallope, mise en évidence des fistules vésicovaginales, chirurgie des sinus pour en faciliter la dissection (Christmas *et al.*, 1989).

3.2.2.5.2 Pharmacocinétique du bleu de Bonney

Aucune donnée pharmacocinétique du bleu de Bonney n'a été établie à ce jour.

3.2.2.5.3 Indications du bleu de Bonney

Bien que peu utilisé de nos jours, les indications du bleu de Bonney chez l'homme sont les suivantes (la solution de bleu de Bonney doit être diluée avec du soluté physiologique jusqu'à l'obtention d'une concentration de 0,5% de colorant) (Johnson, 1975 ; Christmas *et al.*, 1988 ; Christmas *et al.*, 1989) :

- Antiseptique dans la préparation de la muqueuse vaginale ou de la peau,
- Délimitation de la perméabilité des trompes de Fallope lors de fistules vésicovaginales.

L'utilisation du bleu de Bonney n'est pas décrite chez l'animal à ce jour.

3.2.2.5.4 Toxicité du bleu de Bonney

Les constituants du bleu de Bonney sont potentiellement toxiques pour les muqueuses, c'est pourquoi la solution doit être diluée avec de l'eau déminéralisée à une concentration de 0,5 % avant d'être instillée dans la vessie ou d'entrer en contact avec toute autre muqueuse (Christmas *et al.*, 1989). Le non-respect de cette consigne entraîne une réaction inflammatoire grave dans la vessie.

Cette toxicité s'explique par le potentiel mutagène du cristal violet, sous sa forme pure et non dissoute, qui interagit avec l'ADN cellulaire (Rosenkranz et Carr, 1971) et qui peut également induire de graves réactions nécrotiques au niveau de la peau et des muqueuses (John, 1968). Le degré des dommages qui en résultent dépend de la durée d'exposition. La littérature recense de nombreux cas de cystites chimiques résultant de l'utilisation de bleu de Bonney non dilué (Christmas *et al.*, 1989). Les lésions toxiques de la paroi vésicale entraînent une fibrose intra-murale et une réduction de la compliance vésicale, se traduisant par une réduction de la capacité fonctionnelle de la vessie (Christmas *et al.*, 1989).

La toxicité importante de ce colorant a freiné son utilisation chirurgicale. Toutefois, le bleu de Bonney est encore utilisé comme colorant pour planifier une incision ou une résection chirurgicale (Azzopardi *et al.*, 2017).

3.3 Colorants de type agents de contraste radio-opaque

L'exercice de la médecine et de la chirurgie a connu un tournant majeur avec l'apparition de l'imagerie. De plus, l'imagerie moderne n'aurait pu naître sans les progrès de l'informatique. En effet, la formation d'une image passe par l'analyse, la reconstruction et l'élimination des éléments inutiles ainsi que de l'interprétation de l'ensemble des points acquis afin de former une image cohérente.

L'imagerie est une révolution dans le monde médical : la machine est devenue un acteur dans la démarche diagnostique. La technologie révèle l'anatomie, autrefois uniquement visible sous la lame de bistouri. L'image précède l'acte chirurgical et offre aux médecins et chirurgiens pléthore d'informations leur permettant de définir l'intervention la plus adaptée pour le patient.

Ainsi, les produits de contraste radio-opaques et médicaments radiopharmaceutiques sont utilisés dans près de la moitié des examens réalisés sous scanner et un tiers sous IRM (Pharmacomedicale.org, 2018). Ces agents de contraste sont classifiés selon différentes catégories : les produits de contraste iodés majoritairement utilisés lors d'examen tomodynamométrique, les agents gadolinés principalement utilisés lors d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en scintigraphie conventionnelle tels que le Technétium 99m (^{99m}Tc) (Pharmacomedicale.org, 2018). Nous avons choisi de centrer notre étude sur le Lipiodol, agent de contraste radio-opaque ayant différentes indications d'utilisation, tant comme colorant radio-opaque que comme vecteur d'agent de chimiothérapie (cf. partie 4.5) et ce, également en chirurgie vétérinaire (Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana *et al.*, 1982 ; Choo *et al.*, 1991 ; Cave *et al.*, 2003 ; Bergman et Clifford, 2019). Ce colorant présente l'avantage majeur, bien que nécessitant la réalisation de clichés radiographiques 24h après son administration, d'être moins onéreux que d'autres techniques faisant appel à l'utilisation d'agents de contraste radio-opaques (Bergman et Clifford, 2019).

3.3.1.1.1 Généralités du Lipiodol

Le Lipiodol est une molécule radio-opaque, huileuse, constituée de longues chaînes carbonées d'éthyle ester di-iodées d'acide gras (C_{16} et C_{18}), synthétisées à partir d'huile de graine de pavot (Wolff, 2001). Cette molécule est composée à 98 % d'acides gras insaturés, dont l'acide gras linoléique à hauteur de 70 % (Wolff, 2001). Le colorant translucide varie du jaune à l'ambre et

contient 37 % d'iode. Sa viscosité à 37°C est de 25 mPa.s et sa densité de 1,28 (Nakamura *et al.*, 1989 ; Ho *et al.*, 2000).

Synthétisé pour la première fois en 1901 par le pharmacien français Marcel Guerbet, le Lipiodol est ensuite présenté par Laurent Lafay à la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie en tant que traitement de la syphilis pulmonaire (asthme) et cardiovasculaire (angine, péricardite), l'impétigo et les rhumatismes divers (Bonnemain, 2000b). Ses propriétés radio-opaques n'ont été décrites que plus tardivement, en 1921, par Jean Athanase et Jacques Forestier. La première myélographie a été réalisée le 13 octobre 1921 sur un patient présentant un myélome (Idée et Guiu, 2013).

Les applications radiographiques du Lipiodol se sont par la suite multipliées au fil des années : bronchographie en 1922, dacryographie en 1923, hystérosalpingographie en 1924, sialographie et fistulographie en 1928 et lymphographie en 1960 (Bonnemain, 2000a). Le Lipiodol est donc, actuellement, classiquement utilisé comme marqueur radiographique (lymphangiographie), excepté dans le cadre du goitre endémique où il demeure le traitement de choix (Wolff, 2001 ; Idée et Guiu, 2013).

D'autre part, le Lipiodol est également utilisé dans le cadre de carcinomes hépatocellulaires. Nous étudierons par la suite plus en détail l'utilisation du Lipiodol pour cette indication particulière (Deuxième partie, 4.5).

3.3.1.1.2 Pharmacocinétique du Lipiodol

La pharmacocinétique du Lipiodol dépend de sa voie d'administration (Base de données publique des médicaments, 2020c) :

Après injection intra-lymphatique stricte par cathétérisme (l'injection peut être précédée d'un colorant pour visualiser les vaisseaux lymphatiques ou être réalisée sous échographie (Pieper *et al.*, 2019)), le Lipiodol est libéré dans le sang, capté par le foie, les poumons, la rate et le tissu adipeux. La résorption après captation varie de quelques jours à plusieurs mois ou années.

Après injection sous-cutanée, le Lipiodol rejoint lentement la circulation lymphatique et suit la même pharmacocinétique que lors d'injection intra-lymphatique stricte. Seul le temps d'absorption est allongé (Liptak et Boston, 2019).

Après injection intramusculaire, une partie du contenu huileux s'accumule dans le muscle et les tissus voisins. L'iode quitte le restant de la molécule de Lipiodol par voie métabolique car cet oligo-élément est utilisé pour compenser les pertes d'iode de la glande thyroïde. L'élimination urinaire des iodures est massive et précoce (dans les premières heures qui suivent l'injection) mais se poursuit les mois suivants. L'excrétion urinaire d'iode est 50 µg/jour chez l'homme dure pendant trois et cinq ans post-injection intramusculaire.

Après injection intra-artérielle sélective, l'iode est principalement éliminé par voie urinaire. Après injection sélective dans l'artère hépatique pour le diagnostic des lésions hépatiques ou en chimioembolisation transartérielle des carcinomes hépatocellulaires, le Lipiodol est significativement plus concentré dans la tumeur que dans le tissu hépatique sain environnant.

Le Lipiodol est une molécule « plastique » puisqu'elle s'ajuste aux parois des vaisseaux et provoque ainsi le phénomène d'embolie transitoire recherché dans certains protocoles tels que la

chimioembolisation (de Baere *et al.*, 1995 ; Idée et Guiu, 2013). La molécule met entre deux et trois jours pour disparaître intégralement de la veine porte et jusqu'à sept jours au niveau des capillaires sinusoides (Idée et Guiu, 2013).

La clairance du Lipiodol est probablement liée à une phagocytose de la molécule par les cellules de Kuppfer (Idée et Guiu, 2013). Toutefois, aucune étude n'étaye parfaitement cette hypothèse à ce jour (Idée et Guiu, 2013). Les molécules de Lipiodol sont également retrouvées au sein du tissu tumoral. L'hypothèse principale expliquant ce phénomène est la présence de pompes membranaires (Liapi et Geschwind, 2011). L'émulsion de Lipiodol/composé anti-cancéreux reste détectable au sein de la tumeur jusqu'à trois mois post-infusion (Idée et Guiu, 2013). Cela montre l'efficacité de ce traitement en terme de durée d'action *in situ* (Idée et Guiu, 2013).

3.3.1.1.3 Indications du Lipiodol

Indications du Lipiodol chez l'homme (cinq à sept millilitres de Lipiodol (480 mg/ml) pour les lymphangiographies et 15 ml de Lipiodol (480 mg/ml) pour les embolisations) (Guerbet, 2018 ; Pieper *et al.*, 2019 ; Base de données publique des médicaments, 2020c) :

- Lymphangiographie, marquage des nœuds lymphatiques sentinelles,
- Embolisation de chylothorax avec colles chirurgicales (par exemple, NBCA histo-acryl),
- Visualisation, localisation et vectorisation au cours de la chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire (CHC) au stade intermédiaire de l'adulte.

Indications du Lipiodol chez les carnivores domestiques (injection entre 2,5 ml et 10 ml de Lipiodol (480 mg/ml)) (Mayer *et al.*, 2013 ; Liptak et Boston, 2019) :

- Lymphangiographie, marquage des nœuds lymphatiques sentinelles, lymphangiographie indirecte de la thyroïde (chez le chien) (Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana *et al.*, 1982 ; Liptak et Boston, 2019),
- Chimioembolisation transartérielle hépatique (modèle expérimental canin) (Choo *et al.*, 1991 ; Cave *et al.*, 2003).

3.3.1.1.4 Toxicité du Lipiodol

Le Lipiodol n'est ni génotoxique, ni embryo-fœtotoxique ou tératogène chez le rat et le lapin après administration orale (Guerbet, 2017b ; Drugs.com, 2020a).

L'utilisation de Lipiodol conjointe à un agent cytotoxique peut être à l'origine de perturbation de la fonction hépatique et de toxicité hématologique (anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie) (Haute Autorité de Santé, 2017).

D'autre part, des réactions d'hypersensibilité ou de choc anaphylactique, de micro-embolies graisseuses, d'hyperthyroïdie, d'insuffisance rénale, de surinfection de la zone traitée sont décrits chez l'homme (Guerbet, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2020c ; Drugs.com, 2020a). Enfin, tant chez l'homme que chez le chien, le Lipiodol peut causer l'oblitération totale de l'artère hépatique (Kishi *et al.*, 1994 ; Base de données publique des médicaments, 2020c).

L'Annexe 8 : Fiche colorant – Lipiodol, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.4 Fluorochromes

Comme évoqué précédemment, la pénétration du rayonnement dans le tissu est liée à l'énergie électromagnétique appliquée (Figure 12). Les colorants appartenant au spectre électromagnétique visible présentent de nombreux avantages : une utilisation relativement facile et une détection quasi-instantanée de la couleur, ne nécessitant pas d'appareillage spécifique. Toutefois, ces chromophores sont limités par leurs effets secondaires et contre-indications mais également par leur faible pénétration dans le tissu ou leur sensibilité de détection limitée. Pour pallier ces inconvénients, de nombreux fluorochromes ont fait leur apparition dans le monde médical et utilisent des rayons UV ou NIR.

3.4.1 Fluorochromes ultraviolets

La lumière UV a une longueur d'onde comprise entre 10 et 400 nm. L'utilisation de fluorochromes UV est actuellement limitée et ce, dû en grande partie à la faible pénétration des rayons UV dans les tissus par rapport aux rayons NIR (Azzopardi *et al.*, 2017).

3.4.1.1 Acide 5-aminolévulinique

3.4.1.1.1 Généralités de l'acide 5-aminolévulinique

L'acide 5-aminolévulinique est une petite molécule impliquée dans la phase précoce de la biosynthèse de la porphyrine, responsable de la production d'hème chez les mammifères (Rick *et al.*, 1997). Il s'agit d'un fluorochrome UV endogène et exogène. Par cette voie, le 5-ALA sert de substrat principal pour la synthèse de la protoporphyrine IX (PpIX), une molécule naturellement fluorescente et surexprimée dans les tissus cancéreux, en particulier dans les gliomes malins (Stummer *et al.*, 2006).

3.4.1.1.2 Pharmacocinétique de l'acide 5-aminolévulinique

3.4.1.1.2.1 Absorption de l'acide 5-aminolévulinique

L'administration systémique de 5-ALA surcharge le métabolisme de la porphyrine cellulaire, et induit ainsi l'accumulation de PpIX dans divers tissus épithéliaux et cancéreux (Rick *et al.*, 1997 ; VIDAL, 2014). La demi-vie plasmatique du 5-ALA est comprise entre deux et quatre heures (Popken *et al.*, 2000). Le fluorochrome est visible jusqu'à cinq à neuf heures post-administration (intravésicale ou entérale respectivement) (Popken *et al.*, 2000 ; European Commission, 2019).

Lors d'administration par voie entérale, le 5-ALA est absorbé de façon rapide et totale. Les pics plasmatiques du 5-ALA sont atteints entre une demi-heure et deux heures après administration (dose de 20 mg/kg) (European Commission, 2019).

3.4.1.1.2.2 Distribution de l'acide 5-aminolévulinique

Le 5-ALA est un précurseur biochimique naturel de l'hème qui est métabolisé en porphyrines fluorescentes, en particulier en PpIX, par une série de réactions enzymatiques. Il est capté préférentiellement par le foie, les reins, les tissus endothéliaux et la peau, ainsi que par les cellules de gliomes malins de grades III et IV où il est métabolisé en PpIX fluorescente (European Commission, 2019).

L'utilisation d'une lumière bleue de longueur d'onde comprise entre 400 et 410 nm est requise afin de visualiser les PpIX marquées au 5-ALA, dès lors fluorescentes et photosensibles. La fluorescence rouge sur fond bleu (635 nm) est visualisée, tant sur les tumeurs cancéreuses que les tumeurs précancéreuses, à l'aide d'un microscope chirurgical (VIDAL, 2014).

3.4.1.1.2.3 Métabolisme de l'acide 5-aminolévulinique

Le 5-ALA est métabolisé par voie intracellulaire en porphyrines fluorescentes, principalement la PpIX (European Commission, 2019).

3.4.1.1.2.4 Excrétion de l'acide 5-aminolévulinique

L'excrétion du 5-ALA est similaire à celle de la PpIX à savoir, par voie urinaire (Popken *et al.*, 2000). Environ 30 % de la dose de 20 mg/kg administrée par voie orale sont excrétés sous forme inchangée de 5-ALA dans les urines sur une période de 12 heures (European Commission, 2019).

3.4.1.1.3 Indications de l'acide 5-aminolévulinique

À ce jour, le précurseur PpIX a été utilisé pour l'imagerie quantitative par fluorescence et l'exérèse des gliomes et des glioblastomes, où il a été démontré qu'il améliorerait la survie post-chirurgicale chez les patients (Stummer *et al.*, 2006). Le 5-ALA est également utilisé dans l'identification de carcinome urothélial de la vessie par cystoscopie guidée par fluorescence (Jocham *et al.*, 2008).

Le 5-ALA est généralement administré sous forme topique ou orale et induit la biosynthèse et l'accumulation de PpIX dans les tissus épithéliaux et néoplasiques (Colditz *et al.*, 2012). La fluorescence de ce fluorochrome est définie par le deuxième pic d'émission du PpIX, centré à 700 nm (frontière de la fluorescence NIR).

Toutefois, les faibles sensibilité et valeur prédictive négative de la fluorescence du 5-ALA, en particulier pour l'orientation chirurgicale de la résection de gliomes (Moiyadi *et al.*, 2014), constituent la principale limite de cette technique.

Indications du 5-ALA chez l'homme (20 mg/kg) (VIDAL, 2014 ; European Commission, 2019) :

- Carcinomes basocellulaires superficiels,
- Détections de tissu vésical malin par cystoscopie de fluorescence (Hexvix[®]),
- Kératoses actiniques,
- Maladies de Bowen,
- Visualisations peropératoires du gliome malin de grade III et IV (Gliolan[®]).

Indications du 5-ALA chez les carnivores domestiques (4 à 40 mg/kg) (Osaki *et al.*, 2019 ; Osaki *et al.*, 2020) :

- Métastases péritonéales dans le cancer du tractus biliaire (modèle murin) (Kushibiki *et al.*, 2017),
- Mastocytome buccal (modèle chez le rat) (Rosin *et al.*, 2015),
- Gliome malin (modèle murin) (Suehiro *et al.*, 2018),
- Méningiome félin (Osaki *et al.*, 2020),
- Tumeur mammaire chez le chien (Osaki *et al.*, 2017).

3.4.1.1.4 Toxicité de l'acide 5-aminolévulinique

À l'instar des autres colorants précédemment étudiés, le 5-ALA peut induire des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères (Base de données publique des médicaments, 2019). D'autre part, lorsque ce colorant est utilisé dans le cadre de cancer vésical, sa toxicité locale tissulaire après illumination est accrue lorsque la vessie présente une inflammation diffuse préalable à l'illumination à la lumière bleue (Base de données publique des médicaments, 2019). La toxicité du 5-ALA est décrite chez le chien à partir de doses supérieures à 45 mg/kg (European Commission, 2019).

Bien que le 5-ALA ne semble pas être hépatotoxique et/ou néphrotoxique, son utilisation chez des patients présentant une insuffisance de ces fonctions doit être pratiquée à faible dose, voire même évitée par principe de précaution (Base de données publique des médicaments, 2007).

L'acide 5-aminolévulinique peut être à l'origine de divers effets secondaires. Nous indiquons ici uniquement les plus fréquemment retrouvés (Base de données publique des médicaments, 2007 ; Base de données publique des médicaments, 2019), une liste plus exhaustive de ces effets secondaire et présente en Annexe 9 : Fiche colorant – Acide 5-aminolévulinique :

- Nausées, vomissements, constipation, diarrhée,
- Spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie,
- Thromboembolie,
- Céphalées, hémiparésies, troubles, neurologiques, convulsions, hémianopsie,
- Fièvre,
- Douleur locale.

3.4.2 Fluorochromes de l'infrarouge proche

Les fluorochromes NIR, dont la visualisation dans les tissus profonds est meilleure que pour les fluorochromes UV, sont ainsi plus intéressants dans le cadre de délimitations tissulaires. Ils sont divisés en deux catégories : les fluorochromes inorganiques et les fluorochromes organiques.

Les fluorochromes NIR inorganiques sont des cristaux nanométriques photostables qui offrent un rapport signal/fond élevé. Toutefois, les agents inorganiques contiennent souvent des

métaux lourds ce qui impacte négativement la fréquence de leur utilisation (Resch-Genger *et al.*, 2008). Nous n'étudierons pas plus en détail ces agents peu utilisés actuellement dans le monde médical.

3.4.2.1 Vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine (ICG) est le fluorochrome NIR exogène non ciblé le plus utilisé et actuellement approuvé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et la FDA (Favril *et al.*, 2018). Le vert d'indocyanine possède un large éventail d'applications médicales et chirurgicales : mesure du débit cardiaque, de la fonction hépatique et du flux sanguin, angiographie ophtalmique (Azzopardi *et al.*, 2017), la cartographie lymphatique (Favril *et al.*, 2018).

3.4.2.1.1 Généralités du vert d'indocyanine

Il s'agit d'une polyméthine cyanée colorée, excitable à 780 nm et dont la fluorescence a lieu entre 810 et 830 nm (Schaafsma *et al.*, 2011 ; Kraft et Ho, 2014 ; Lee *et al.*, 2015). Ce fluorochrome présente un avantage majeur de par son utilisation avec les rayons NIR, capables de pénétrer plus profondément les tissus que les UV (Azzopardi *et al.*, 2017) : il offre une visibilité à une profondeur d'environ 12 mm sous la surface de la peau chez l'homme (Giacalone *et al.*, 2011).

Le vert d'indocyanine est capable de différencier les tissus néoplasiques des tissus sains chez des patients atteints d'un CHC ou de métastases intrahépatiques provenant de carcinomes colorectaux (Gotoh *et al.*, 2009 ; Ishizawa *et al.*, 2009 ; Liberale *et al.*, 2017). Il est également utilisé pour la cartographie lymphatique en étant injecté dans les quatre cadrans de la tumeur primaire (Vorst *et al.*, 2013). L'ICG est absorbé dans les capillaires lymphatiques et drainé par le ou les nœuds lymphatiques sentinelles.

Ce fluorochrome offre au chirurgien des informations en temps réel dans les minutes suivant son injection (Kitai *et al.*, 2005) et laisse la peau intacte (Schaafsma *et al.*, 2011). Cette technique a été utilisée chez des patients humains atteints du cancer du sein (Kitai *et al.*, 2005 ; Tagaya *et al.*, 2008 ; Hutteman *et al.*, 2011 ; Chi *et al.*, 2013 ; Verbeek *et al.*, 2014), de la peau (Fujiwara *et al.*, 2009), de l'estomac (Miyashiro *et al.*, 2011 ; Yoshida *et al.*, 2012 ; Kinami *et al.*, 2016), de l'œsophage (Parungo *et al.*, 2005), anal (C. Hirche *et al.*, 2010), buccal (van den Berg *et al.*, 2012) et utérin (Eriksson *et al.*, 2017 ; H. Lin *et al.*, 2017).

Cependant, l'ICG présente certaines limites. Premièrement, lorsque sa concentration avoisine les 3,9 mg/L en solution aqueuse, le colorant s'oligomérisse. Ce phénomène conduit à la réfutation de la loi de Beer qui indique qu'il existe une relation linéaire entre l'absorbance et la concentration d'une espèce absorbante. L'interprétation de la fluorescence est alors difficile (Morton *et al.*, 1992). Lorsque la concentration en ICG dépasse les 103 mg/L, le colorant forme des agrégats qui atténuent sa fluorescence et qui représentent un risque de thrombogénèse (Sondak *et al.*, 2013). Ces inconvénients sont toutefois évitables en portant une attention particulière à la préparation du colorant avant son injection. Deuxièmement, malgré la bonne pénétration dans le tissu, l'ICG ne permet pas, lorsque l'inflammation péri-tumorale est importante, une bonne délimitation du tissu tumoral et ce, à cause de la perméabilité vasculaire consécutive de la zone (Holt *et al.*, 2014). À l'inverse, les tumeurs mal vascularisées n'entraîneront pas un signal élevé du colorant (Favril *et al.*, 2018).

3.4.2.1.2 Pharmacocinétique du vert d'indocyanine

3.4.2.1.2.1 Absorption du vert d'indocyanine

Après injection intraveineuse, l'ICG se fixe totalement aux protéines plasmatiques et interagit avec les lipides qui améliorent sa fluorescence dans le NIR et augmentent son diamètre hydrodynamique (Base de données publique des médicaments, 2013 ; Kraft et Ho, 2014). Le vert d'indocyanine a une demi-vie chez le sujet sain de 3,4 minutes (Base de données publique des médicaments, 2013 ; Kraft et Ho, 2014).

3.4.2.1.2.2 Distribution du vert d'indocyanine

Ce fluorochrome NIR reste plus longtemps dans la circulation, ce qui permet de déterminer le débit sanguin ou hépatique (Base de données publique des médicaments, 2013 ; Kraft et Ho, 2014). En cas de tumeur, l'ICG s'accumule tardivement dans le tissu cancéreux grâce à l'effet de perméabilité et de rétention accru (Vahrmeijer *et al.*, 2013). Par ailleurs, l'absence de fuite du colorant à partir des vaisseaux choroïdiens permet leur visualisation par angiographie oculaire (Vahrmeijer *et al.*, 2013).

3.4.2.1.2.3 Métabolisme du vert d'indocyanine

Le métabolisme du vert d'indocyanine, encore peu décrit dans la littérature, est hépatique (Chen *et al.*, 2009).

3.4.2.1.2.4 Excrétion du vert d'indocyanine

Enfin, le vert d'indocyanine est capté par les hépatocytes et son élimination se fait intégralement par voie biliaire sous forme inchangée, sans cycle entéro-hépatique. Naturellement, l'élimination du colorant est ralentie lors de masses hépatocytaires (Base de données publique des médicaments, 2013).

3.4.2.1.3 Indications du vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est utilisé dans de nombreuses procédures chirurgicales à l'heure actuelle : il remplace la fluorescéine dans la chirurgie microvasculaire grâce à sa demi-vie courte permettant de multiples réévaluations de la microcirculation (Lucova *et al.*, 2013). Ce fluorochrome est également utilisé dans le marquage du nœud lymphatique sentinelle (Azzopardi *et al.*, 2017) et dans la délimitation des contours de masses tumorales.

Indications du vert d'indocyanine chez l'homme (0,5 à 2 mg/kg) (Gotoh *et al.*, 2009 ; Ishizawa *et al.*, 2009 ; Base de données publique des médicaments, 2013 ; van Manen *et al.*, 2018 ; Drugs.com, 2020b) :

- Étude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infra-rouge : myopie dégénérative et autres causes de néovascularisation choroïdiennes (choriorétinopathie idiopathique centrale, œdème maculaire, maladies inflammatoires de la choroïde, dégénération familiale et héréditaire et tumeurs choroïdiennes) (Owens, 1996 ; Desmettre *et al.*, 2000 ; Fleckenstein *et al.*, 2013 ; Day et Mruthyunjaya, 2013),
- Délimitation des berges de tissu tumoral,

- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles,
- Angiographie des glandes parathyroïdiennes lors de thyroïdectomie (Spartalis *et al.*, 2020),
- Évaluation de la perfusion de segments anastomotiques de l'intestin,
- Détermination du débit sanguin hépatique et de la réserve fonctionnelle hépatique par des tests de clairance,
- Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque ; la détermination non invasive est particulièrement recommandée chez l'homme (nouveau-né, nourrisson et patient en unité de soin intensif),
- Évaluation des changements de la microcirculation pré et postopératoire du lambeau cutané (Holm *et al.*, 2002).

Indications du vert d'indocyanine chez les carnivores domestiques (0,5 mg/kg (chez le chien) à 7,5 mg/kg (chez la souris)) (Iida *et al.*, 2013 ; Onda *et al.*, 2016) :

- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles (Knapp *et al.*, 2007 ; Favril *et al.*, 2019),
- Délimitation des glandes parathyroïdiennes lors de thyroïdectomie (Suh *et al.*, 2015),
- Délimitation des berges de tissu tumoral (Iida *et al.*, 2013 ; Eward *et al.*, 2013 ; Suh *et al.*, 2015 ; Cabon *et al.*, 2016),
- Angiographie rétinienne (Wakaiki *et al.*, 2007).

3.4.2.1.4 Toxicité du vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine a une toxicité relativement faible. En effet, chez l'Homme, sur un échantillon de 1 226 patients et 1 923 angiographies réalisées à l'ICG, seuls 0,15 % des patients ont présenté des effets secondaires légers, 0,2 % ont présenté des effets secondaires modérés et 0,05 % un effet indésirable majeur (Hope-Ross *et al.*, 1994). La DL50 après administration intraveineuse varie entre 60 et 80 mg/kg chez la souris, 50 et 70 mg/kg chez le rat et 50 et 80 mg/kg chez le lapin (Drugs.com, 2020b).

Une toxicité myocardique est décrite lorsque d'importantes doses sont administrées (41,96 mg/ml contre 0,3 mg/ml habituellement administré lors de visualisation coronarienne) (Taichman *et al.*, 1987). La toxicité de l'ICG est toutefois plus importante lors de son utilisation en ophtalmologie : une toxicité au niveau des cellules gliales de la rétine et du nerf optique est rapportée (Gandorfer *et al.*, 2008).

De plus, le vert d'indocyanine est toxique de manière aiguë et chronique vis-à-vis de l'épithélium pigmentaire rétinien même lors d'utilisation à des concentrations et des durées d'exposition pertinentes sur le plan chirurgical (Azzopardi *et al.*, 2017). Les mécanismes expliquant la toxicité de l'ICG – fluorochrome lui-même ou certaines préparations à partir d'ICG - ne sont pas encore élucidés (Gandorfer *et al.*, 2008).

La plupart des effets indésirables signalés sont transitoires et sont classiquement (Base de données publique des médicaments, 2013) : nausées, vomissements, hyperthermie, hypersudation, malaise, réactions cutanées, réaction anaphylactique (rare). Notons qu'une coloration passagère des téguments est observée lors d'injection para-veineuse accidentelle (Base de données publique des médicaments, 2013).

L'Annexe 10 : Fiche colorant – Vert d'indocyanine, résume les indications et protocoles d'utilisation, effets secondaires et précautions d'utilisation pour son utilisation en chirurgie vétérinaire.

3.4.2.2 *Acridine orange*

3.4.2.2.1 Généralités de l'acridine orange

L'acridine orange est un fluorochrome UV exogène non ciblé connu depuis la fin du XIX^e siècle. Il a récemment suscité un regain d'intérêt en tant que médicament innovant possible pour des applications cliniques dans le domaine de l'oncologie, en particulier en imagerie, chirurgie et thérapie photodynamique. Son spectre d'absorption est de 430 nm et sa fluorescence est visible sous lumière bleue (Tkachenko, 2006 ; Y.-C. Lin *et al.*, 2017).

L'acridine orange est un membre de la classe des molécules de xanthène et présente un cycle d'acridine (Sharma *et al.*, 2003 ; Kusuzaki *et al.*, 2007a). Les colorants d'acridine ont été extraits pour la première fois du goudron de houille en 1870 par Carl Graebe et Heinrich Caro (Melville et Alden, 1850). Ils ont ensuite été utilisés pendant un certain temps comme colorants dans l'industrie textile ainsi que pour des applications biologiques (Byvaltsev *et al.*, 2019).

En 1912, les scientifiques Paul Erlich et Carl Benda proposèrent d'utiliser les composés acridines contre le paludisme et le bactériologiste Carl Hamilton Browning suggéra de les utiliser comme agent antimicrobien environ une décennie plus tard, en 1922 (Browning *et al.*, 1922 ; Kasten, 1999 ; Wainwright, 2001). Pendant la Première et la Deuxième Guerre mondiale, les colorants acridiniques ont été largement utilisés comme antimicrobiens avant l'utilisation généralisée de la pénicilline (Wainwright, 2001).

Le nouveau domaine de recherche des acridines est axé sur leur application en oncologie en tant qu'agents théranostiques en raison de leurs caractéristiques uniques d'accumulation préférentielle dans l'environnement acide des tissus tumoraux et de leurs fortes propriétés fluorescentes (Kusuzaki *et al.*, 2007b ; Kusuzaki *et al.*, 2014).

3.4.2.2.2 Pharmacocinétique de l'acridine orange

De par son faible poids moléculaire, ce fluorochrome diffuse dans les tissus et entre dans le cytoplasme des cellules. Ceci entraîne la formation de vésicules d'acide monomères, dimères ou oligomères (Cools et Janssen, 1986 ; Brunk *et al.*, 1997 ; Kusuzaki *et al.*, 2000a).

La pharmacocinétique de l'acridine orange est encore peu décrite dans la littérature, néanmoins, ce fluorochrome est particulièrement intéressant puisqu'il a un tropisme élevé et sélectif de certaines caractéristiques physico-chimiques des tumeurs (Warburg, 1956 ; Vander Heiden *et al.*, 2009). En effet, les tumeurs malignes dont font partie les sarcomes musculo-squelettiques ont

un métabolisme hautement glycolytique (Warburg, 1956 ; Vander Heiden *et al.*, 2009). Les cellules tumorales ont un pH plus acide que les cellules saines (Corbet et Feron, 2017). Cette acidification provient de ce métabolisme particulier mais également de l'oxydation des cellules cancéreuses : la production de CO₂ est transformée par les anhydrases carboniques en HCO⁻ et ions H⁺. La perfusion sanguine est altérée et complique l'élimination intracellulaire du H⁺ (Corbet et Feron, 2017). Certaines publications établissent que les cellules tumorales de sarcomes ont des lysosomes particulièrement acides qui transfèrent leur acidité à l'environnement extracellulaire (Kusuzaki *et al.*, 2007a).

L'éclairement par une lumière bleue (466,5 nm) (Zdolsek, 1993) et l'exposition à de faibles doses (entre un et cinq Gray) de rayons X (Hashiguchi *et al.*, 2002) induit une haute cytotoxicité de l'acridine orange par la production d'oxygène singulet. Les espèces réactives formées oxydent les acides gras de la membrane lysosomale, provoquant la fuite des enzymes et des protons, suivie de la mort cellulaire (Brunk *et al.*, 1997).

3.4.2.2.3 Indications de l'acridine orange

Indications de l'acridine orange chez l'homme (0,5 à 1 mg/kg) (Byvaltsev *et al.*, 2019) :

- Radiothérapie photodynamique de cancer (sarcomes, carcinomes) (Matsubara *et al.*, 2009),
- Thérapie photodynamique (PDT) (Matsubara *et al.*, 2009 ; Kusuzaki *et al.*, 2018).

Indications de l'acridine orange chez les carnivores domestiques (0,1 mg/kg à 1 mg/kg chez le chien, 1 µg/ml localement chez le chat) (Hori *et al.*, 2014 ; Kusuzaki *et al.*, 2014) :

- Thérapie photodynamique (mélanome cutané chez le chat, carcinome intranasaux chez le chien) (Hori *et al.*, 2014 ; Maruo *et al.*, 2019),
- Chirurgie photodynamique du sarcome félin post-injection (Martano *et al.*, 2019).

3.4.2.2.4 Toxicité de l'acridine orange

Les colorants à base d'acridine ont un effet mutagène sur certains types de bactéries (Kusuzaki *et al.*, 2018). En 1969, une étude a montré que l'acridine orange n'est ni un irritant ni un cancérigène pour la peau des souris après une application répétée (Van Duuren *et al.*, 1969). Cependant, trois des vingt souris de l'expérimentation ayant reçu une application cutanée d'acridine orange ont développé des tumeurs du foie, ce qui suggère une absorption systémique du colorant (Van Duuren *et al.*, 1969). Dans la même étude, l'administration sous-cutanée de ce colorant a conduit à la formation de tumeurs au site d'injection (Van Duuren *et al.*, 1969).

En 1973, le Centre international de recherche sur le cancer a publié un avis selon lequel il n'y avait pas suffisamment de données ou d'évaluations concernant la cancérogénicité de l'acridine orange (Craig, 1973).

La DL50 d'acridine orange chez la souris est comprise entre 32 et 36 mg/kg par voie intraveineuse (Nakamura *et al.*, 2014). Une application intrapéritonéale du colorant à une dose de 40 mg/kg ne présente pas d'effets toxiques significatifs chez la souris (Tomsom, 1976 ; Tatsuta *et*

al., 1988 ; Udovich *et al.*, 2009). Chez le chien, l'administration par voie intraveineuse d'acridine orange à 0,1 mg/kg n'a montré aucun signe clinique de toxicité et aucune anomalie n'a été observée dans le sang dans les 30 jours suivants l'administration (Maruo *et al.*, 2012). Les taux sériques d'acridine orange ont diminué rapidement en 30 minutes et étaient inférieurs au seuil de détection (5 ng/ml) deux heures après l'administration intraveineuse (Maruo *et al.*, 2012). Chez le chat, l'utilisation d'acridine orange (localement à une dose de 1 µg/ml) dans le traitement d'un mélanome malin cutané n'a engendré aucun effet secondaire (Hori *et al.*, 2014).

Chez l'homme, plusieurs études ont démontré la sécurité d'utilisation de ce colorant : dans le cadre d'une étude pilote portant sur huit patients atteints de divers néoplasmes malins en phase terminale (deux sarcomes, deux carcinomes du pancréas, un cholangiocarcinome intrahépatique, des carcinomes pulmonaires, rénaux et parotidiens) traités par administration intraveineuse d'acridine orange à 0,5 ou 1 mg/kg et par radiothérapie à faible dose (trois ou cinq Gray), aucun effet indésirable n'a été rapporté (Kusuzaki *et al.*, 2018).

Ainsi, les données concernant la sécurité à long terme et le potentiel cancérigène de l'acridine orange sont encore insuffisantes et de futures études sont nécessaires afin d'approfondir l'utilisation de ce colorant théranostique. Toutefois, à ce jour, l'acridine orange semble sûre d'utilisation.

3.4.3 Obstacles à l'utilisation de fluorochromes en chirurgie

Les colorants tels que le bleu patenté violet ou la fluorescéine, couramment utilisés en chirurgie, ne représentent qu'une infime partie de l'arsenal diagnostique à disposition en peropératoire. En effet, en chirurgie humaine, la cartographie lymphatique est souvent réalisée en conjuguant un colorant et fluorochrome (NIR le plus souvent). Bien que l'utilisation de techniques colorimétriques soit encore peu exploitée en chirurgie vétérinaire, il est plausible d'envisager l'implémentation de ces techniques dans le futur proche.

De toute évidence, les animaux atteints de néoplasies bénéficieraient également de l'utilisation de fluorochromes dans l'évaluation des marges tumorales, dans la cartographie des nœuds lymphatiques sentinelles ou encore dans la mise en évidence d'éventuelles métastases. Néanmoins, ces molécules ne sont pas encore très étudiées chez les animaux de compagnie et nécessite des dispositifs spectroscopiques onéreux. La première étude de la fluorescence NIR chez les animaux de compagnie date de la fin des années 1990 et a été réalisée sur deux chiennes atteintes de tumeurs mammaires (Reynolds *et al.*, 1999).

La littérature vétérinaire actuelle se limite à des expériences sur des modèles de néoplasies spontanées chez le chien et le chat mais n'envisage que peu d'application en pratique vétérinaire. Jusqu'à présent, seules quatre études cliniques sur des patients canins présentant des tumeurs solides décrivent l'utilisation de l'ICG en chirurgie vétérinaire (Knapp *et al.*, 2007 ; Eward *et al.*, 2013 ; Wenk *et al.*, 2013 ; Holt *et al.*, 2014 ; Holt *et al.*, 2015 ; Fidel *et al.*, 2015 ; Bartholf DeWitt *et al.*, 2016). Le vert d'indocyanine est administré par voie intraveineuse 12 à 18 heures avant l'opération (Iida *et al.*, 2013). La technique permet une identification précise des tissus tumoraux. Cependant, le fluorochrome peut s'accumuler autour de la tumeur en raison de la congestion veineuse et de l'inflammation importantes, rendant ainsi impossible l'identification des marges tumorales (Holt *et al.*, 2014).

Ces échecs dans l'utilisation de fluorochromes sont anecdotiques face aux facteurs limitants majeurs qui empêchent actuellement l'utilisation à plus grande échelle de ce type de technologie :

Tout d'abord, la profondeur de pénétration du rayonnement NIR ou UV demeurent faibles. À cause de ce facteur limitant, les fluorochromes ne sont actuellement utilisés que pour la visualisation de tissus pouvant être en contact direct avec le rayonnement NIR ou UV (tissus anatomiquement superficiels ou dispositif d'émission de rayonnement-capture d'image adapté à la chirurgie) (Kosaka *et al.*, 2009 ; Wilke *et al.*, 2009).

Par ailleurs, la fluorescence NIR, permettant une visualisation plus en profondeur des tissus par rapport à la fluorescence UV, utilisée pour la cartographie lymphatique et la recherche des nœuds lymphatiques sentinelles par voie transcutanée, n'est possible que chez les patients ne présentant pas de surpoids (Tagaya *et al.*, 2008). De plus, certaines caractéristiques des techniques ne sont toujours pas connues. En effet, l'intervalle de temps entre l'injection et la chirurgie qui permet d'obtenir un rapport tumeur/fond optimal est dépendant du fluorochrome et de la dose utilisés et n'a pas encore été étudié (Ishizawa *et al.*, 2009 ; Kosaka *et al.*, 2009 ; Vorst *et al.*, 2013 ; Lamberts *et al.*, 2017). À cela s'ajoute le manque de normalisation des différents systèmes d'imagerie peropératoire, tant dans les études menées chez l'homme que chez l'animal (Favril *et al.*, 2018).

Enfin, le dernier obstacle majeur limitant l'utilisation de fluorochromes comme technique d'imagerie peropératoire conventionnelle est le fait que des appareils d'imagerie actuellement approuvés par les agences nationales des médicaments et produits de santé n'aient pas la capacité de capturer et d'enregistrer simultanément des images en lumière blanche et en fluorescence (DSouza *et al.*, 2016). Ceci impose l'interruption de l'éclairage de la pièce ou de la zone d'intérêt en endoscopie et ce, à plusieurs reprises pendant l'intervention chirurgicale afin que le chirurgien puisse voir la fluorescence au niveau des tissus concernés (Favril *et al.*, 2018). Seul un système d'imagerie (Quest Spectrum[®]) permettant une lecture et une interprétation simultanées des signaux fluorescents a récemment été approuvé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que la FDA, le tout sans éteindre la lumière ambiante (DSouza *et al.*, 2016).

Notons toutefois que le frein au développement à ces technologies peropératoires est également dû au manque de développement de fluorochromes par les laboratoires, lié à la faible valeur financière que représente les fluorochromes par rapport aux molécules thérapeutiques (Favril *et al.*, 2018). À cela s'ajoute l'éventuelle survenue de problèmes quant à la sécurité d'emploi de ces molécules (Rosenthal *et al.*, 2015a). De plus, plusieurs publications en sciences fondamentales font état de l'utilité limitée de la fluorescence conventionnelle (Azzopardi *et al.*, 2017). Les principales raisons en cause sont la lumière de fond non spécifique et l'absorption de la lumière visible par les colorants biologiques, limitant alors la pénétration en profondeur (Azzopardi *et al.*, 2017).

Les avantages des colorants de longueur d'onde extra-visible par rapport à ceux du spectre du visible sont évidents mais leur adoption dépend également du développement de systèmes d'imagerie peropératoire appropriés.

D'autre part, le coût et la commodité des fluorochromes sont des considérations pratiques et importantes. Par exemple, le marquage des nœuds lymphatiques sentinelle est moins coûteux avec des techniques de coloration conventionnelle qu'en utilisant des fluorochromes à disponibilité réduite associés à un équipement plus onéreux, nécessitant une maintenance importante (Nioka et Chance, 2005 ; Keereweer *et al.*, 2011). Enfin, les systèmes d'imagerie en temps réel sont un frein pour le

confort de l'opérateur, qu'ils soient portés (lunettes connectées) ou autonomes (Azzopardi *et al.*, 2017). L'amélioration de l'ergonomie des machines ainsi que leur miniaturisation sont la clé pour une utilisation à plus grande échelle (Azzopardi *et al.*, 2017).

Ainsi, ces techniques d'imagerie peropératoire et principalement la fluorescence NIR offrent des perspectives importantes dans la détection des tumeurs microscopiques ou des lésions résiduelles qui sont facilement oubliées pendant l'opération. Le manque d'agents d'imagerie moléculaire sélectifs des tumeurs, approuvés par l'ANSM, représente le principal « goulot d'étranglement » actuel empêchant l'essor de cette technique (Mondal *et al.*, 2014). De plus, l'application en chirurgie vétérinaire à plus grande échelle est freinée par le coût des fluorochromes et installations nécessaires dans la salle d'opération ainsi que de la faible fréquence d'utilisation de ces équipements en clientèle des animaux domestiques.

4 Indications de l'utilisation des colorants

Nous avons présenté dans les parties précédentes les différents colorants et fluorochromes utilisés en chirurgie. Détaillons dès à présent quelles sont les indications chirurgicales de ces aides peropératoires.

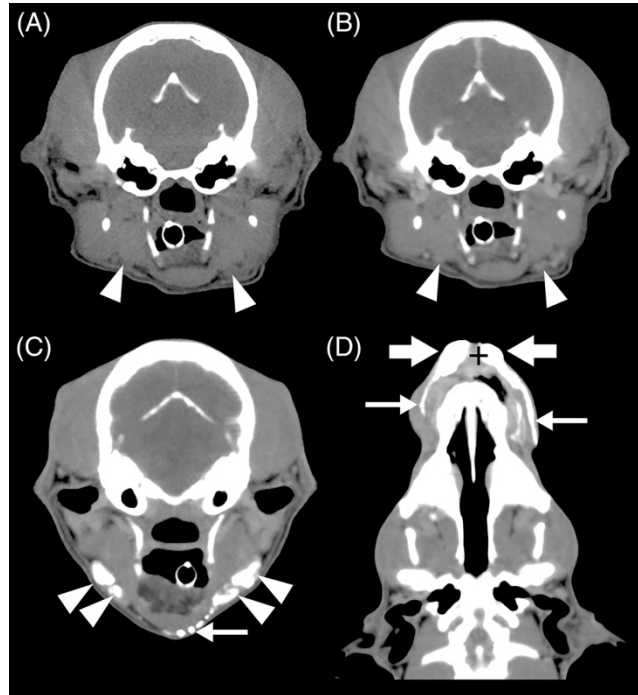
Les tableaux « Annexe 11 : Tableau de synthèse des indications des colorants en chirurgie vétérinaire » et « Annexe 12 : Tableau détaillé des indications des colorants en chirurgie vétérinaire » font la synthèse des différentes indications d'utilisation des colorants en chirurgie vétérinaire que nous allons étudier dans cette partie.

4.1 Lymphangiographie

La lymphangiographie, ou lymphographie, est l'étude des réseaux et nœuds lymphatiques après opacification par un produit de contraste iodé (utilisation de rayons X – radiographie ou examen tomodensitométrique), injection de radio-isotope (lymphoscintigraphie), injection de colorant ou de fluorophore (cartographie lymphatique colorimétrique ou selon une technologie NIR ou UV) (Académie Nationale De Médecine, 2020b).

La lymphangiographie sous rayons X (par radiographie conventionnelle ou par examen tomodensitométrique) est une technique d'imagerie usuellement utilisée en médecines humaine et vétérinaire qui permet de visualiser avec précision l'emplacement des voies et structures lymphatiques en se basant sur les différences de contraste tissulaire (Figure 14) (Suga *et al.*, 2003a ; Suga *et al.*, 2003b ; Papadopoulou *et al.*, 2009 ; Patsikas *et al.*, 2010 ; J.-H. Lee *et al.*, 2013 ; Grimes *et al.*, 2017).

Figure 14 : Lymphographie par tomодensitométrie chez un chien (d'après Beer *et al.*, 2018).



*Image tomодensitométrique dans le plan transversal (A-C) et dorsal (D) d'un chien ayant une tumeur des mastocytes sur le pont nasal ; images transversales au niveau des nœuds lymphatiques mandibulaires (tête de flèche). (A) Image pré-contraste. (B) Phase veineuse (délai de 90 secondes) après injection intraveineuse de produit de contraste. (C) Lymphographie indirecte une minute après l'injection péri-tumorale de produit de contraste, position de la tête légèrement modifiée par l'appareil de radiothérapie dans la bouche ; les vaisseaux lymphatiques afférents (flèche fine) et les nœuds lymphatiques mandibulaires marqués par le contraste sont apparents. (D) La tumeur des mastocytes est marquée par une croix (+), le site d'injection péri-tumorale par des flèches épaisses et les vaisseaux lymphatiques adjacents par une flèche fine. Les vaisseaux lymphatiques présentent une augmentation marquée et homogène du contraste une minute après l'injection péri-tumorale de produit de contraste (Beer *et al.*, 2018).*

Néanmoins, la lymphangiographie par tomодensitométrie n'est pas aussi efficace que les techniques de cartographie colorimétrique ou lymphoscintigraphie peropératoires (Lee *et al.*, 2016). En effet, la technique tomодensitométrique est réalisée en pré-opératoire. Les images obtenues offrent au chirurgien une vue d'ensemble de la localisation des nœuds lymphatiques d'intérêt mais ces images restent difficiles à transposer directement sur le champ opératoire.

Actuellement, l'utilisation pré-opératoire d'un traceur radioactif suivi d'une lymphoscintigraphie, associée ou non à l'utilisation d'un colorant en peropératoire, est la méthode de référence pour l'identification des voies lymphatiques chez l'homme (Morton *et al.*, 1992 ; Giuliano *et al.*, 1994 ; Favril *et al.*, 2018 ; Beer *et al.*, 2018).

Cependant, les procédures actuelles de lymphoscintigraphie ne sont pas idéales. En effet, elles n'offrent qu'une faible résolution spatiale, nécessitent la présence d'un médecin nucléaire, utilisent des rayonnements ionisants et sont réalisées avant l'intervention chirurgicale. C'est pourquoi ces techniques sont peu utilisées en médecine vétérinaire (Schaafsma *et al.*, 2011).

Ainsi, la lymphangiographie peropératoire est une technique chirurgicale en plein essor puisqu'elle permet de connaître la disposition en temps réel du système lymphatique chez des individus sains ou atteints de cancers (Patsikas *et al.*, 2006 ; Brissot et Edery, 2017).

Dans cette partie, nous nous intéresserons en premier lieu à l'oncologie vétérinaire, le système lymphatique et la notion de nœud lymphatique sentinelle, puis nous verrons l'utilisation de colorants et fluorochromes en lymphangiographie peropératoire oncologique chez les carnivores domestiques. Enfin, nous détaillerons les indications et l'utilisation de colorants et de fluorochromes dans la lymphangiographie peropératoire non oncologique en chirurgie vétérinaire.

4.1.1 Lymphangiographie en oncologie

4.1.1.1 Généralités sur l'oncologie et le système lymphatique

La néoplasie est l'une des principales causes de décès tant chez l'homme que chez les chiens (Todorova, 2006 ; Merlo *et al.*, 2008 ; Eurostat, 2019). Cela est principalement dû à la propagation métastatique de la néoplasie à d'autres organes (Ran *et al.*, 2010).

La première étude épidémiologique en cancérologie a été réalisée chez l'homme en 1902 en Allemagne (Merlo *et al.*, 2008). Depuis cette première étude, l'épidémiologie des cancers chez l'homme s'est perfectionnée, permettant son application en sciences vétérinaires. Concernant les animaux domestiques, des centres de recherche épidémiologique ont été créés dans les années 1960. Ils se situent principalement en Amérique du Nord (États-Unis, Canada) et en Europe (Royaume-Uni, Suède, Italie). Néanmoins, la grande difficulté du recensement de cas de cancers chez les animaux domestiques réside dans le caractère incomplet des informations collectées par les différentes cliniques et hôpitaux vétérinaires (Merlo *et al.*, 2008).

En effet, seule une étude, datant de 2008 a été menée à Gênes, en Italie, afin de déterminer le taux d'incidence des tumeurs chez les animaux domestiques et plus particulièrement chez les chiens (Merlo *et al.*, 2008).

Ainsi, 48,9 % des tumeurs analysées sont cancéreuses. Les femelles sont trois fois plus touchées que les mâles et les tumeurs mammaires représentent 70 % des cancers. Les mâles sont quant à eux principalement touchés par des lymphomes non Hodgkiniens et des cancers de la peau (Merlo *et al.*, 2008). Ainsi chez le chien, les tumeurs malignes les plus communes sont les tumeurs cutanées et les tumeurs des glandes mammaires (Tableau 4) (Merlo *et al.*, 2008).

**Tableau 4 : Cancers les plus fréquemment retrouvés chez le chien
(d'après Merlo *et al.*, 2008).**

Mâles	Femelles
Lymphomes non-Hodgkinien (20,1 %)	Tumeurs mammaires malignes (70,5 %)
Cancers de la peau hors mélanome (19,2 %)	Lymphomes non-Hodgkinien (8,4 %)
Cancers des organes génitaux (16,8 %)	Cancers des tissus conjonctifs et des tissus mous (4,6 %)
Cancers des tissus conjonctifs et des tissus mous (13,2 %)	Cancers de la peau (3,8 %)
Nevi et mélanomes (0,7 %)	Cancers de la cavité orale, du pharynx et des organes digestifs (2,6 %)

Les deux voies principales de dissémination des métastases sont la voie sanguine et la voie lymphatique. La grande majorité des sarcomes dissémine par voie vasculaire tandis que les carcinomes et les cancers à petites cellules rondes se propagent par voie lymphatique et métastasent dans les nœuds lymphatiques loco-régionaux (Friedl et Wolf, 2003). La stadification tumorale est donc déterminante puisqu'elle permet de connaître le statut métastatique du cancer et ainsi de formuler un pronostic et une conduite à tenir (Beer *et al.*, 2018).

De manière assez usuelle en médecine vétérinaire, la stadification tumorale et plus précisément la recherche de l'infiltration des nœuds lymphatiques passe par la palpation, la cytologie par aspiration à l'aiguille fine et la biopsie (Blackwood *et al.*, 2012). La palpation seule ne permet pas avec fiabilité de conclure quant au statut métastatique de la tumeur (85 % d'échec (Brissot et Ederly, 2017)).

Les valeurs de sensibilité et spécificité pour affirmer qu'un nœud lymphatique est non-métastatique varient selon différentes méthodes (palpation seule, cytologie et histologie) sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).

Tableau 5 : Sensibilité et spécificité de l'examen physique (palpation), de l'aspiration à l'aiguille fine ou de la biopsie à l'aiguille pour détecter les métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux chez les chiens et les chats atteints de tumeurs solides (d'après Lagenbach *et al.*, 2001).

Technique	Sensibilité	Spécificité
Palpation seule	60 %	72 %
Cytologie	100 %	96 %
Histologie	64 %	94 %

Néanmoins, notons que cette étude de Lagenbach *et al.* date de 2001, soit bien avant la mise en évidence de la variabilité individuelle physiologique et/ou pathologique du drainage lymphatique et donc de la localisation des nœuds lymphatiques drainant la tumeur (Foster, 1996 ; Margaris et Black, 2012).

Ainsi, la définition du nœud lymphatique sentinelle est importante : il s'agit du premier nœud lymphatique drainant la tumeur primaire (Morton *et al.*, 1992). L'examen de ce nœud lymphatique est donc primordial afin de détecter la présence de métastases dans les nœuds lymphatiques régionaux. Il est toutefois important de souligner qu'il est impossible de prédire la localisation précise des premiers nœuds lymphatiques atteints par la dissémination de la tumeur (Worley, 2014).

Dans la littérature médicale humaine, le statut du nœud lymphatique sentinelle est décrit comme prédictif du statut métastatique du cancer dans près de 90 % des cas (Morrow *et al.*, 1999 ; Canavese *et al.*, 2000 ; Canavese *et al.*, 2001). Cet indicateur du statut métastatique est à la fois très sensible et très spécifique (Morton *et al.*, 1992 ; Canavese *et al.*, 2000 ; Canavese *et al.*, 2001 ; Saha *et al.*, 2004 ; Braat *et al.*, 2004). Nous pouvons supposer que le nœud lymphatique sentinelle présente la même importance dans la stadification du cancer chez tous les mammifères.

Près de 30 % des patients humains considérés comme étant à un stade N0 (selon la classification TNM) en utilisant des techniques d'imagerie classiques, ont vu leur stade clinique modifié (augmentation du statut métastatique) après analyse du nœud lymphatique sentinelle (Canavese *et al.*, 2000 ; Saha *et al.*, 2004). En effet, des micrométastases ont pu être détectées. Ainsi, des changements dans la prise en charge thérapeutique du cancer de ces patients ont pu être réalisés et améliorer leur médiane de survie. De plus, l'exérèse du nœud lymphatique sentinelle semble avoir un rôle thérapeutique dans la prévention de la dissémination des métastases (Nathanson *et al.*, 2015).

Ainsi, l'analyse de l'infiltration tumorale potentielle du nœud lymphatique sentinelle est une démarche diagnostique et thérapeutique prometteuse en médecine vétérinaire et se justifie par l'importance des coûts des techniques d'imagerie actuelles mais également par la faible sensibilité de détection des métastases lymphatiques par palpation seule (Langenbach *et al.*, 2001 ; Balogh *et al.*, 2002 ; Williams et Packer, 2003).

La mise en évidence du ou des nœuds lymphatiques sentinelles peut être réalisée selon diverses techniques : lymphangiographie colorimétrique (Cabanas, 1977) , examen tomodensitométrique (Hayashi *et al.*, 2006), imagerie par résonance magnétique (IRM) (Motomura

et al., 2013), échographie de contraste ultrasonore (ECUS) (Sever *et al.*, 2009), Tomographie par émission monophotonique (SPECT) (Naaman *et al.*, 2016), tomographie par émission de positons (TEP) (Heusner *et al.*, 2009 ; Chang *et al.*, 2012), et lymphoscintigraphie pré et peropératoire par injection de chromophore (Niebling *et al.*, 2016), utilisation de fluorochromes NIR (Wishart *et al.*, 2012).

4.1.1.2 Histoire de la cartographie lymphatique

En 1787, Paolo Mascagni publia le premier traité sur l'anatomie des vaisseaux lymphatiques. La technique de mise en évidence des vaisseaux lymphatiques est révolutionnaire : de la gélatine est injectée dans les artères (Mascagni, 1787). Elle pénètre ensuite les tissus environnants puis est drainée par les vaisseaux lymphatiques (Mascagni, 1787). Une fois ces vaisseaux repérés, une coloration au mercure était utilisée pour les mettre en évidence (Mascagni, 1787).

Malgré l'ingéniosité de cette technique, la plus grande difficulté de l'étude réside dans la bonne conservation des sujets (Mascagni, 1787). Durant la même période, d'autres techniques de coloration des vaisseaux lymphatiques sont utilisées : injection de mercure dans la peau et les tissus, les vaisseaux apparaissent alors de couleur argentée (Mascagni, 1787).

La description médicale du sein était peu fréquente au XVIII^e siècle pour diverses raisons (mœurs, religion). Toutefois, le médecin Alfred Velpeau publia en 1858 un ouvrage intitulé « Traité des maladies du sein et de la région mammaire », ouvrage important dans l'étude du cancer du sein (Velpeau, 1858). L'atteinte ganglionnaire ainsi que l'envahissement tumoral décrivant la gravité du cancer sont reconnus (Velpeau, 1858). Néanmoins, le lien avec le drainage lymphatique n'est pas clairement établi (Velpeau, 1858).

La fin du XIX^e siècle marque un tournant majeur dans l'avancée des techniques de coloration des vaisseaux lymphatiques. Marie Philibert Constant Sappey, médecin français principalement connu pour ses travaux sur l'anatomie humaine, colore la lymphe directement avec du carminate d'ammoniaque et décrit le trajet des vaisseaux lymphatiques, s'affranchissant ainsi de procédés de coloration nécessitant une technique élaborée risquant de compromettre la fiabilité de la coloration (Salmon *et al.*, 2007). M. Sappey réalise alors une description précise du réseau lymphatique de la glande mammaire en état de lactation : les vaisseaux lymphatiques se jettent dans un groupe ganglionnaire du bord antérieur de l'aisselle. Toutefois, la description du réseau lymphatique demeure sommaire, limitée à la région mammaire et ne concerne pas les cancers du sein (Salmon *et al.*, 2007). À cette même période, Rudolf L. K. Virchow décrit le rôle des nœuds lymphatiques en termes de filtration et de barrière des territoires drainés (Loukas *et al.*, 2011).

En utilisant ce concept novateur, le chirurgien américain William Halsted décrit en 1894 une technique révolutionnaire permettant de traiter le cancer du sein : l'exérèse totale et large de la tumeur mais également des tissus environnants, dont les nœuds lymphatiques loco-régionaux (Halsted, 1894).

La fin du XIX^e siècle et le début du XX^e siècle sont rythmés par de nombreuses publications dans l'anatomie humaine et sur les vaisseaux lymphatiques. Le médecin français Paul Poirier reprend les travaux de M. Sappey et décrit plus en détail les vaisseaux lymphatiques ainsi que les nœuds lymphatiques drainant la région mammaire (Salmon *et al.*, 2007).

Néanmoins, il faudra attendre le début du XX^e siècle avec l'anatomiste Léo Testut et son disciple André Latarjet pour que les différents groupes lymphatiques de l'aisselle soient décrits avec précision. Ils sont alors séparés arbitrairement en cinq groupes (Testut, 1891).

Jusqu'à la moitié du XX^e siècle, l'exérèse totale reste le traitement de choix des cancers. Toutefois, ces procédures étant particulièrement traumatisantes, diverses études ont été réalisées afin de déterminer le rôle des nœuds lymphatiques drainant la tumeur et la cinétique des métastases.

Deux études marquent un tournant majeur dans la définition du nœud lymphatique sentinelle : la première en 1954, qui met en évidence l'existence d'un nœud lymphatique « initial » dans lequel les premières cellules métastatiques de carcinome de Brown-Pearce sont retrouvées (Zeidman et Buss, 1954), la seconde en 1960, qui introduit le concept de « nœud lymphatique sentinelle », premier nœud lymphatique atteint par les métastases et dont l'étude permet alors de connaître le statut métastatique de la tumeur (Gould *et al.*, 1960).

En 1955, l'anatomiste J. W. Berg étudie la répartition des métastases de carcinomes mammaires. Il décrit alors une répartition progressive des métastases, selon trois niveaux. De plus, il fait part d'un concept novateur dans cette étude : la notion de grade et de sévérité du cancer et de ses métastases (Berg, 1955). En effet, selon lui « Une telle classification et le regroupement servent également à souligner le fait que si, pour un cancer d'une taille donnée, les métastases sont limitées au niveau I, le pronostic pour le patient est essentiellement le même que si n'y avait pas de nœuds axillaires positifs. » (Berg, 1955).

L'importance de l'utilisation de marqueurs réside dans le fait qu'aucune description anatomique, aussi parfaite soit-elle, ne peut prendre en compte toutes les variabilités individuelles. En effet, le drainage lymphatique de chaque organe présente des anastomoses et des variations anatomiques propres à l'organe et à l'individu.

Dès la fin des années 1950, les progrès de la médecine nucléaire permettent d'utiliser des colloïdes et des dispositifs d'imagerie afin de visualiser les voies de drainage des viscères. Cela permet alors de réduire considérablement l'étendue des curages ganglionnaires qui étaient particulièrement traumatiques (Salmon *et al.*, 2007). Toutefois, ces techniques préopératoires n'offrent pas une transposition aisée des images obtenues au niveau du champ opératoire (Suga *et al.*, 2003b).

Le terme de « ganglion sentinelle » n'est apparu qu'en 1977 avec des travaux sur les cancers de la verge (Cabanas, 1977). Il a ensuite été utilisé par Morton dans ses travaux sur le mélanome en 1992 (Morton *et al.*, 1992). Une technique révolutionnaire de cartographie des nœuds lymphatique par injection intradermique de colorant bleu afin de visualiser le nœud lymphatique sentinelle dans des cas de mélanomes cutanés humains a ainsi vu le jour (Morton *et al.*, 1992). L'application de cette technique dans les travaux sur le cancer du sein a amélioré la prise en charge des patients (Krag *et al.*, 1993 ; Giuliano *et al.*, 1994).

Diverses techniques d'imagerie ont également vu le jour dans le début des années 2000 : la lymphoscintigraphie, la tomодensitométrie, l'IRM, la SPECT et TEP.

En 2005, les fluorochromes NIR sont utilisés comme alternative au colorants bleus dans les cas de cancer du sein (Kitai *et al.*, 2005) et de la peau (Fujiwara *et al.*, 2009) en médecine humaine. Cette nouvelle technique de détection de nœuds lymphatiques sentinelles se révèle être plus

sensible et plus simple à mettre en place en médecine humaine que d'autres techniques comme la coloration au colorant bleu associée à la scintigraphie (Jewell *et al.*, 2014).

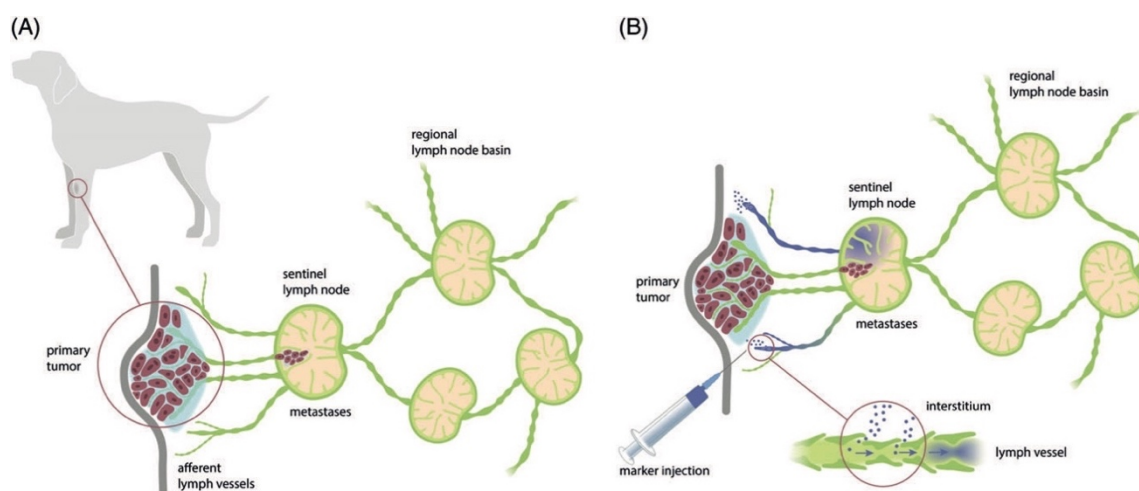
La lymphangiographie peropératoire, dans le cadre d'exérèse de tissu tumoral, est une technique dorénavant, couramment utilisée chez l'homme (Parungo *et al.*, 2005 ; Hojo *et al.*, 2010 ; Keereweer *et al.*, 2011 ; Hutteman *et al.*, 2011 ; van der Vorst *et al.*, 2011 ; van den Berg *et al.*, 2012 ; Chi *et al.*, 2013 ; Verbeek *et al.*, 2014 ; Stoffels *et al.*, 2015 ; Eriksson *et al.*, 2017). Nous allons ainsi développer les principales techniques de lymphangiographie peropératoires utilisant des colorants ou fluorochromes (NIR ou UV).

4.1.1.3 Lymphangiographie par technique colorimétrique

La technique colorimétrique consiste à injecter un colorant visible à l'œil nu et visualiser le trajet de la rétention de ce colorant au sein des vaisseaux lymphatiques. Cela permet une visualisation directe des nœuds lymphatiques sentinelles et permet d'établir une cartographie colorimétrique du système lymphatique (Figure 15).

Cette visualisation des vaisseaux afférents des nœuds lymphatiques sentinelles permet de différencier ces derniers des autres nœuds lymphatiques de la région non concernés au drainage primaire de la tumeur (Hayashi *et al.*, 2006 ; Kim *et al.*, 2015).

Figure 15 : Schéma illustrant la technique de cartographie du nœud lymphatique sentinelle par colorimétrie (d'après Berr *et al.*, 2018).



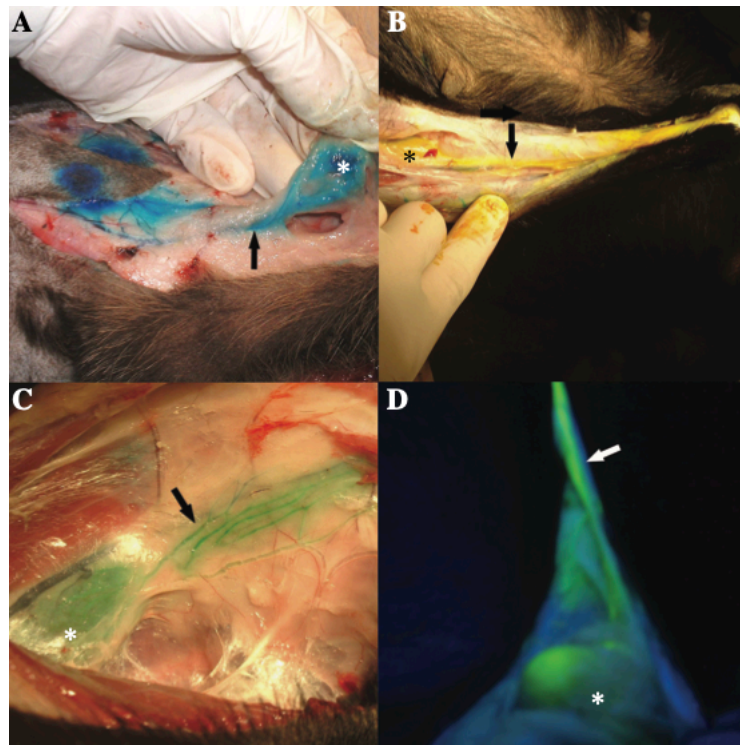
(A) Illustration d'une tumeur cutanée sur la patte avant d'un chien et le réseau lymphatique correspondant. (B) Cartographie du nœud lymphatique sentinelle (SLN) avec un colorant bleu ; le colorant est injecté dans 4 quadrants du tissu péri-tumoral, l'injection intratumorale doit être évitée ; le colorant est absorbé dans les vaisseaux lymphatiques afférents et est drainé dans le nœud lymphatique sentinelle (Beer *et al.*, 2018).

Généralement, le colorant est visualisable au niveau des nœuds lymphatiques sentinelles et dans les vaisseaux lymphatiques ascendants cinq à dix minutes après l'injection en région péri-tumorale (Figure 16). La méthode de cartographie par coloration est facile d'utilisation car elle

demande peu de matériel dédié et sa pratique est relativement aisée pour le chirurgien. La visualisation des modifications de drainage lymphatique (anastomoses, prolifération de vaisseaux) est décrite chez des chiens atteints de tumeurs mammaires a pu être réalisée grâce à la lymphographie par colorimétrie (Patsikas et Dessiris, 1996 ; Pereira *et al.*, 2003).

Les principaux colorants utilisés actuellement sont : le bleu de méthylène, le bleu d'isosulfan, le bleu patenté violet et la fluorescéine.

Figure 16 : Photographie des nœuds et vaisseaux lymphatiques visibles après injection de bleu patenté violet ou de fluorescéine chez un chien (d'après Wells *et al.*, 2006).

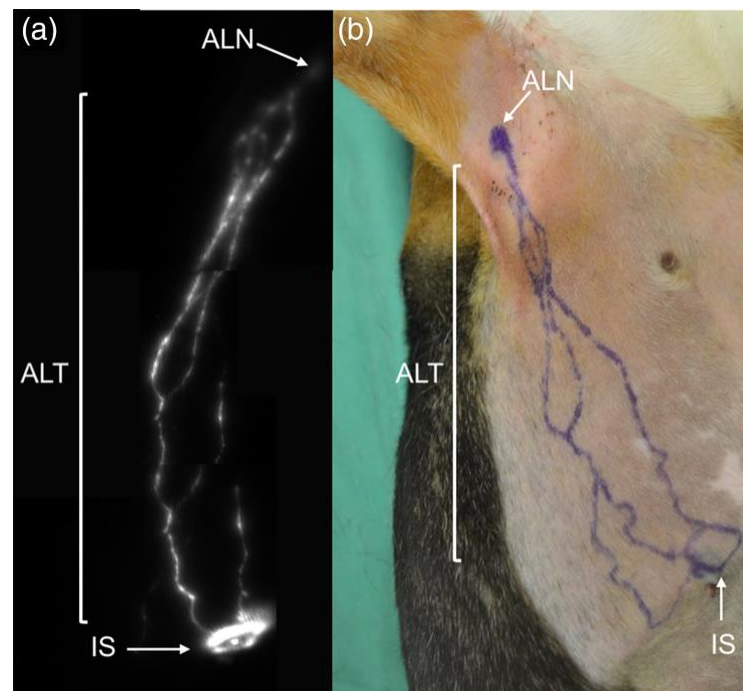


(A) Nœud lymphatique inguinal superficiel et vaisseaux afférents associés après injection intradermique de 0,5 ml de solution bleu patenté violet à 2,5 %. (B) Nœud lymphatique poplité et vaisseaux afférents associés après injection intradermique de 0,5 ml de solution de fluorescéine à 2 %. (C) Nœud lymphatique axillaire et vaisseaux afférents associés après injection intradermique de 0,5 ml de solution de fluorescéine à 2 % et de 0,5 ml de solution de violet bleu patenté à 2,5 %. (D) Nœud lymphatique poplité et vaisseaux afférents associés après injection intradermique de 0,5 ml de solution de fluorescéine à 2 % et illumination avec une source de lumière UV de 365 nm de longueur d'onde. Les astérisques indiquent les ganglions lymphatiques, les flèches indiquent les lymphatiques afférents (Wells *et al.*, 2006).

Des avis différents existent, encore aujourd'hui, concernant le lieu d'injection du colorant. Certains privilégient une injection péri-tumorale alors que d'autres préfèrent l'injection péri-aréolaire (Grant *et al.*, 1953 ; Mignotte *et al.*, 2000). Il est à noter qu'il existe une excellente corrélation entre les deux techniques (Rodier *et al.*, 2007). De plus, toutes les études décrivent des drainages qualifiés d'ectopiques. En effet, de par l'importante variabilité individuelle, le drainage des colorants

peut s'effectuer selon diverses voies lymphatiques. Ainsi chez l'homme lymphangiographie colorimétrique et lymphoscintigraphie sont réalisées conjointement afin de différencier, avec précision, le drainage des nœuds lymphatiques et ainsi réduire le nombre de nœuds lymphatiques « faux négatifs » que sont les nœuds lymphatiques ne drainant pas le tissu tumoral (Figure 17) (Salmon *et al.*, 2007).

Figure 17 : (a) Cartographie des ganglions lymphatiques transcutanés par imagerie de fluorescence proche infrarouge chez un chien en bonne santé. (b) Schéma de la voie lymphatique sur la peau du chien basé sur les images NIR en temps réel (d'après Favril *et al.*, 2018).



(a) Du vert d'indocyanine a été administré par voie sous-cutanée à un centimètre de la mamelle droite numéro deux. L'image a été prise 20 minutes après l'injection. Le nœud lymphatique axillaire est visualisé par voie transcutanée. (b) Le dessin n'est pas exactement identique à l'image NIR car l'ICG s'est déplacé dans les vaisseaux lymphatiques en raison de la pression du stylo marqueur. ALN, nœud lymphatique axillaire ; ALT : trajectoire lymphatique afférente ; IS : site d'injection (Favril *et al.*, 2018).

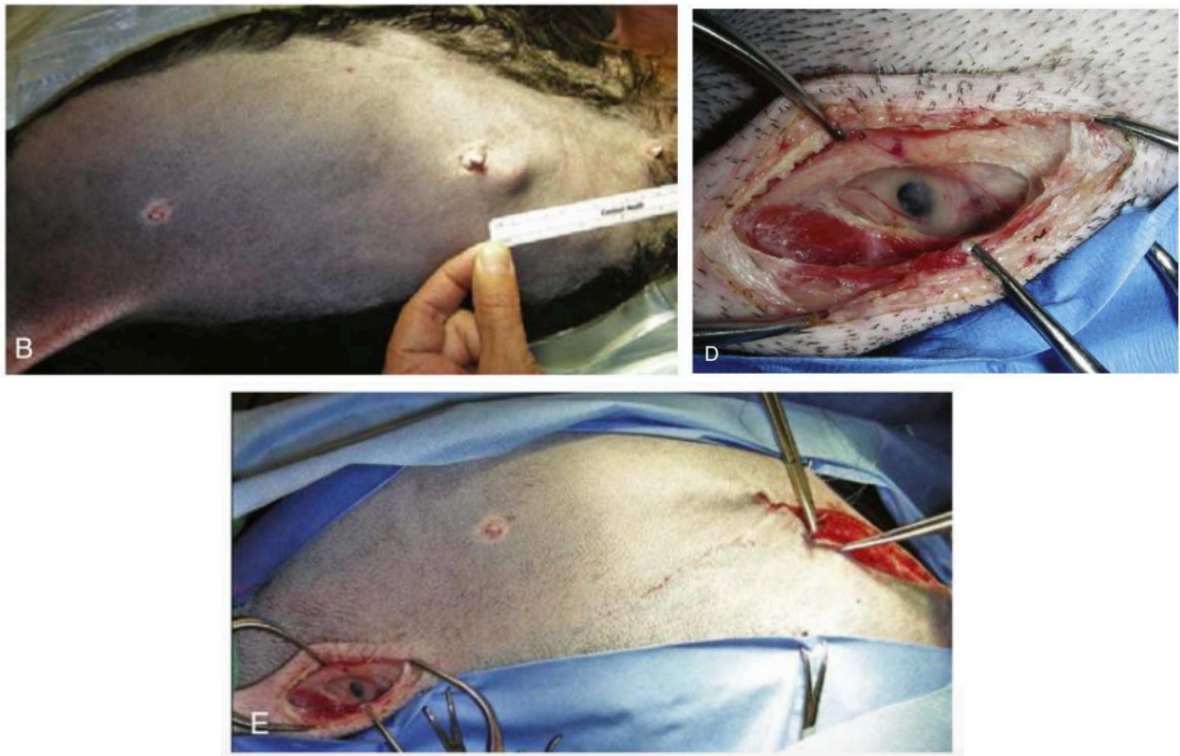
Ainsi, le marquage peropératoire des vaisseaux lymphatiques par colorimétrie est une technique fiable, facile à mettre en œuvre et semble avoir un avenir en chirurgie vétérinaire. Cette technique présente toutefois certaines limites telles que le risque allergique et les drainages ectopiques, qui devront être prises en considération par le chirurgien.

4.1.1.3.1 Utilisation du bleu de méthylène en lymphangiographie

Le bleu de méthylène est l'un des colorants majoritairement utilisé en lymphangiographie colorimétrique et dans le marquage du ou des nœuds lymphatiques sentinelles. Ainsi, il est utilisé dans les exérèses de tumeurs mammaires (Figure 18) mais également dans le cadre d'autres cancers à dissémination lymphatique tels que le mélanome buccal (Figure 19) (Tuohy *et al.*, 2009).

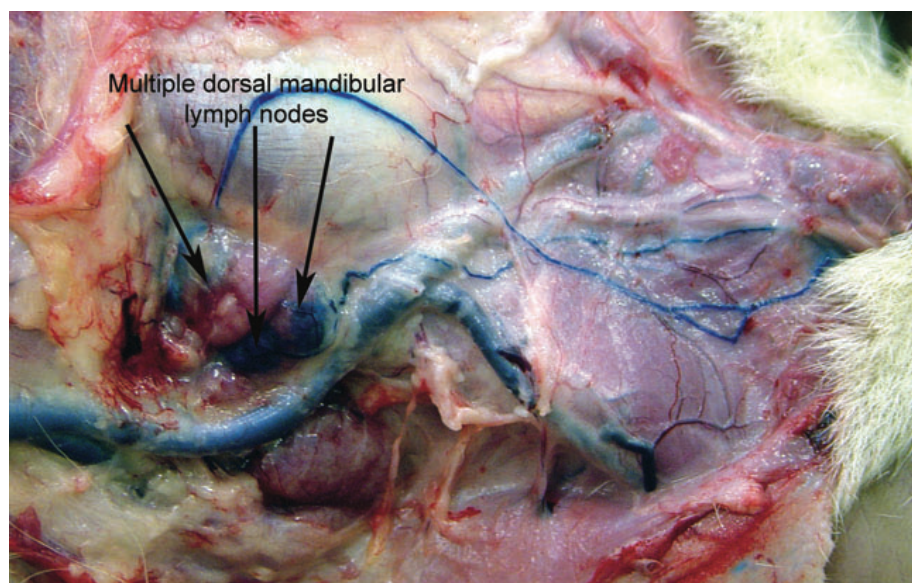
La posologie est variable selon les études. Il est usuellement recommandé d'utiliser entre 1 à 2 mg/kg chez le chien, 1,5 mg/kg chez le chat, en injection locale, à proximité du tissu tumoral (Rumbeiha et Oehme, 1992 ; Wray, 2008 ; Love et Singer, 2013 ; Jaffey *et al.*, 2017 ; Medac, 2020b). Certaines études réalisées chez la femme, atteinte de cancer du sein, indiquent qu'il est préférable d'utiliser quatre millilitres de solution de bleu de méthylène à 1,25 mg/ml pour une meilleure visibilité peropératoire du colorant (Mathelin *et al.*, 2009).

Figure 18 : Marquage peropératoire au bleu de méthylène d'un carcinome mammaire effectuée chez une chienne atteint d'un carcinome mammaire (d'après Withrow *et al.*, 2019).



(B) Image préopératoire d'une tumeur mammaire (carcinome mammaire) chez un chien. (D) Gros plan sur l'aspect chirurgical d'un nœud lymphatique axillaire ipsilatéral sentinelle visualisé par la cartographie peropératoire au bleu de méthylène. (E) Champ chirurgical mettant en évidence la distance entre la tumeur mammaire et le même nœud lymphatique (Withrow *et al.*, 2019).

Figure 19 : Drainage du bleu de méthylène dans le cadre dans un mélanome malin de la bouche et des lèvres chez un chien (d'après Tuohy *et al.*, 2009).



Multiple dorsal mandibular lymph nodes : Multiples nœuds lymphatiques mandibulaires (Tuohy et al., 2009).

La sensibilité de la lymphangiographie au bleu de méthylène chez l'homme est comprise entre 90,48 % et 96,8 %, sa spécificité entre 85,71 % et 86,36 % et sa précision entre 88,57 % et 94,1 % (Bakhtiar *et al.*, 2016 ; Nandu et Chaudhari, 2017).

La littérature rapporte une sensibilité et une spécificité similaires chez les carnivores domestiques mais n'offre pas encore à ce jour de données précises concernant le bleu de méthylène (Steffey, 2015 ; Favril *et al.*, 2019).

4.1.1.3.2 Utilisation du bleu d'Evans en lymphangiographie

Le bleu d'Evans est un autre colorant bleu décrit en lymphangiographie colorimétrique pour cartographier le drainage lymphatique (Yao *et al.*, 2018). Le complexe bleu d'Evans-protéine plasmatique est suffisamment grand pour être piégé dans la lumière lymphatique et transporté avec le flux lymphatique (Tsopelas et Sutton, 2002). Lors de l'administration sous-cutanée, le colorant est rapidement absorbé par les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux nœuds de drainage (Tsopelas et Sutton, 2002).

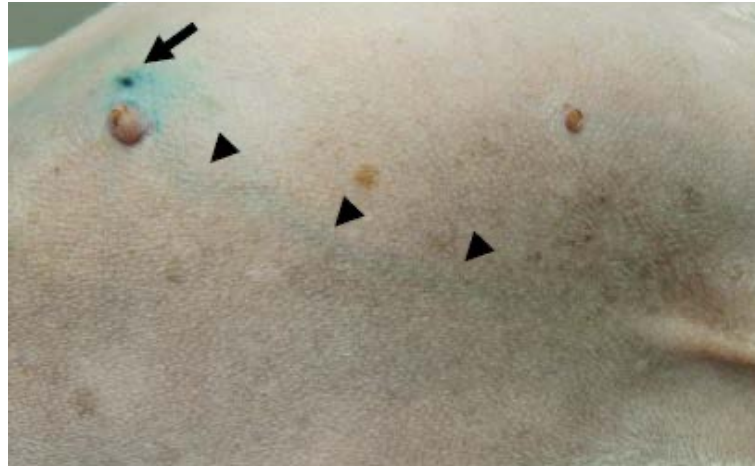
Cette technique est utilisée dans le marquage du réseau lymphatique et des nœuds lymphatiques sentinelles lors de tumeurs mammaires (Bobin *et al.*, 1999 ; Harrell *et al.*, 2008) ainsi que dans le marquage des nœuds lymphatiques drainant le foie par injection intrahépatique (Zheng *et al.*, 2013). La dose usuelle de colorant utilisée est de 0,5 ml/kg de bleu de Evans à 2 % (soit 10 mg/kg) administrée par voie intraveineuse (Yao *et al.*, 2018).

4.1.1.3.3 Utilisation bleu patenté violet en lymphangiographie

Pour le repérage des vaisseaux lymphatiques et des nœuds lymphatiques sentinelles dans le cadre de tumeurs mammaires, la dose usuelle de colorant utilisée est de 2 mg/kg de bleu patenté violet à

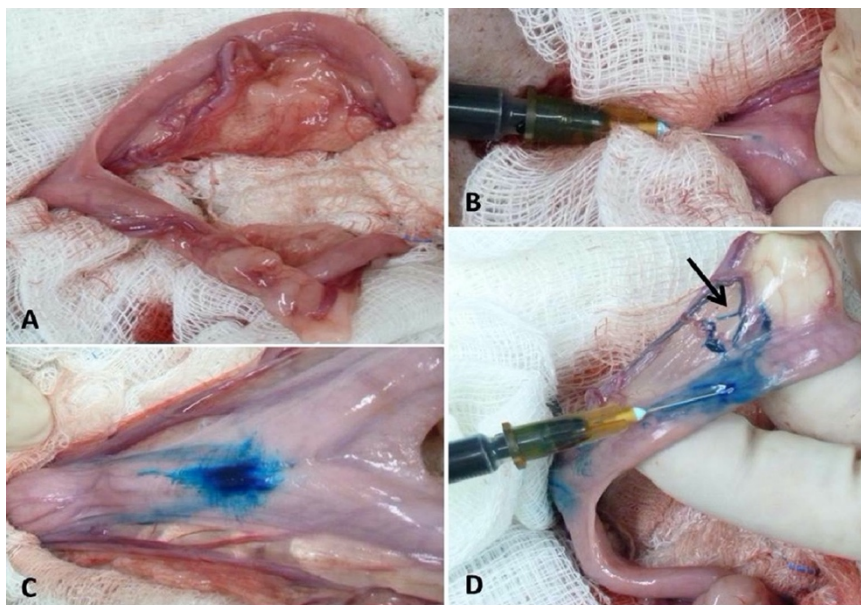
2,5% par voie sous-cutanée (Figure 20) péritumorale ou directement dans le lit de la tumeur ou de l'organe atteint par la tumeur (Figure 21), tout en prenant soin de ne pas injecter le produit dans le derme (Aquino *et al.*, 2012 ; Beserra *et al.*, 2016 ; Beer *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2018).

Figure 20 : Site d'injection sous-cutanée préopératoire du bleu patenté violet chez une chienne présentant une tumeur mammaire 2,5 % (Guerbert®) (flèche) (d'après Beserra *et al.*, 2016).



*Les têtes de flèche suivent le trajet du drainage du colorant, sous le site d'inoculation vers la région sous-axillaire (Beserra *et al.*, 2016).*

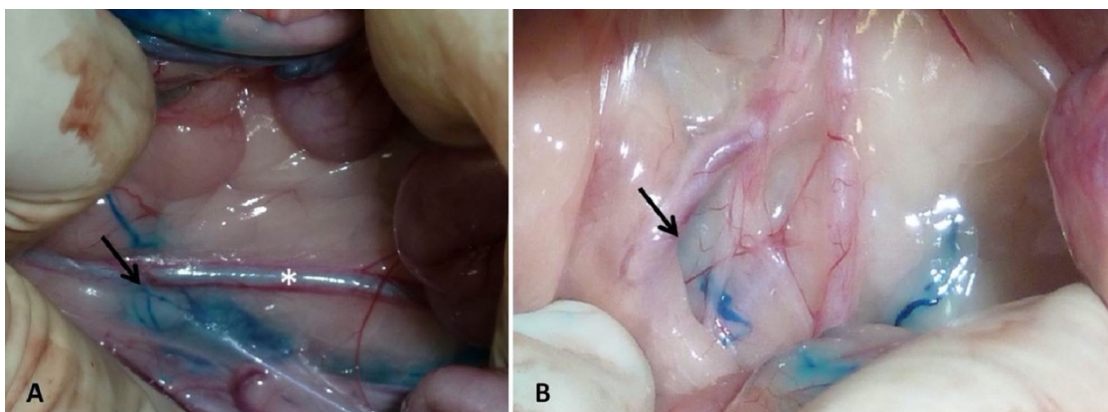
Figure 21 : Lymphangiographie expérimentale au bleu patenté violet pour la localisation du nœud lymphatique iliaque médial chez une chienne (d'après Justino *et al.*, 2014).



*(A) Isolement de l'utérus. (B) Infusion de bleu patenté violet dans la couche sous-séreuse du corps utérin. (C) Diffusion du colorant à travers le tissu après application. (D) Immédiatement après l'application, il est possible d'observer les canaux lymphatiques (Flèche) (Justino *et al.*, 2014).*

Après l'injection, le chirurgien doit masser doucement la zone pendant cinq minutes. Au terme de ce massage, le chirurgien peut poursuivre la procédure chirurgicale par l'exérèse du ou des nœuds lymphatiques sentinelles atteints (Figure 22) (Base de données publique des médicaments, 2020a ; Guerbet, 2020b).

Figure 22 : Visualisation des nœuds lymphatiques iliaques médiaux par lymphangiographie expérimentale au bleu patenté violet du péritoine chez deux chiennes différentes (d'après Justino *et al.*, 2014).



La région sous-péritonéale, le tissu adipeux et les nœuds lymphatiques iliaques médiaux (flèche) sont colorés en bleu. L'uretère visible sur la photo est indiqué par une astérisque (Justino *et al.*, 2014).

L'utilisation de bleu patenté violet rapporte une sensibilité de 89,5 % et une spécificité de 100 % dans le marquage des nœuds lymphatiques sentinelles chez des chiens atteints de tumeurs mammaires (Beserra *et al.*, 2016). Le taux de réussite de visualisation des nœuds lymphatiques sentinelles par lymphangiographie au bleu patenté violet chez le chien atteint de carcinome mammaire est de 95,7 % (Beserra *et al.*, 2016).

4.1.1.4 Lymphangiographie au Lipiodol

Le Lipiodol n'est utilisé en chirurgie qu'à l'aide de techniques de radiologie peropératoire (radiographie ou scanner). La lymphangiographie radiographique peropératoire au Lipiodol est peu décrite chez les carnivores domestiques (Papadopoulou *et al.*, 2009 ; Mayer *et al.*, 2013).

Son utilisation est décrite dans le cadre des tumeurs mammaires chez le chien en administrant le Lipiodol soit par voie intradermique entre la deuxième et quatrième mamelle, soit dans les espaces interdigités des antérieurs et postérieurs (Mayer *et al.*, 2013). La dose de Lipiodol (480 mg/ml) est comprise entre 2,5 et 10 ml selon la procédure (réalisation de la lymphangiographie 24 ou 48 heures suivant l'injection) (Mayer *et al.*, 2013 ; Liptak et Boston, 2019). Les images radiographiques ou tomodensitométriques de lymphangiographie sont généralement réalisées 24 heures après l'administration du colorant (Mayer *et al.*, 2013).

Chez le chat, l'utilisation de cette technique est décrite dans le cadre des tumeurs mammaires et réalisée en administrant 0,5 ml de Lipiodol (480 mg/ml) par injection intramammaire (Papadopoulou *et al.*, 2009).

Le taux de réussite d'identification des nœuds lymphatiques sentinelles est encore peu documenté pour ce colorant. Ce taux est de 96 % dans le cadre de carcinomes de la cuisse chez le lapin (Lee *et al.*, 2014) et de 96,6% chez des chiens atteints de tumeurs solides (Brissot et Edery, 2017).

4.1.1.5 Lymphangiographie par spectroscopie dans l'infrarouge proche

L'utilisation de la spectroscopie dans l'infrarouge proche est récente et se développe considérablement en oncologie humaine. La technique consiste à injecter un fluorochrome NIR et visualiser sa distribution au sein d'un tissu d'intérêt à l'aide d'un dispositif d'imagerie spectroscopique proche infrarouge (Beer *et al.*, 2018).

Dans le cadre de prise en charge chirurgicale de mélanomes et de cancers du sein chez l'homme, la lymphangiographie par spectroscopie NIR montre des résultats comparables à ceux obtenus par lymphoscintigraphie, technique de référence utilisant également un dispositif d'imagerie spécifique associé à un radio-isotope (Fujisawa *et al.*, 2012 ; Wishart *et al.*, 2012).

Cette technique permet de visualiser les vaisseaux lymphatiques ainsi que les nœuds lymphatiques sentinelles (Trojan *et al.*, 2009 ; Wishart *et al.*, 2012). De plus, contrairement à la lumière visible, la lumière NIR est peu absorbée par les tissus, ce qui permet une visualisation du fluorochrome jusqu'à plusieurs centimètres en profondeur (Trojan *et al.*, 2009 ; Christoph Hirche *et al.*, 2010 ; Schaafsma *et al.*, 2011 ; Sevic-Muraca, 2012). Ainsi, la lymphangiographie par spectroscopie NIR peut être réalisée sur des tissus d'épaisseur plus importante mais également par voie transcutanée directe (Figure 23).

Figure 23 : Photographie de du dispositif de spectroscopie proche infrarouge (IC-Flow Imaging System, vert d'indocyanine) (d'après Beer *et al.*, 2018).



La fluorescence NIR présente un autre avantage important : elle peut être utilisée dans le cadre de chirurgies mini-invasives (coelochirurgie, thoracoscopie, endoscopie interventionnelle).

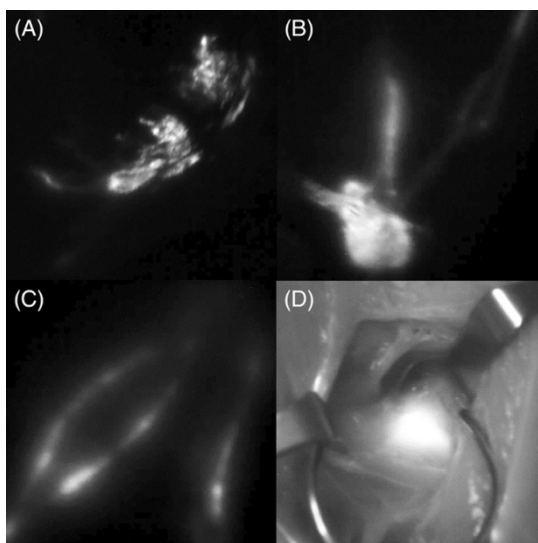
La recherche dans ce domaine est en pleine expansion : de nouveaux colorants spécifiques des marges de la tumeur sont en cours de développement. Le but de ces nouvelles technologies est de procéder à la résection tumorale tout en ayant de manière instantanée les marges tumorales visibles (Eward *et al.*, 2013 ; Cabon *et al.*, 2016). Le Tableau 6 rapporte les avantages et inconvénients de la technique :

Tableau 6 : Avantages et inconvénients de la technique NIR (d'après Beer *et al.*, 2018).

Avantages de la technique NIR	Inconvénients de la technique NIR
<ul style="list-style-type: none"> - La caméra NIR est capable de visualiser les colorants fluorescents sans nécessiter de dissection importante des tissus (Christoph Hirche <i>et al.</i>, 2010). - Le spectre de lumière NIR est invisible pour l'œil humain et n'altère pas la visibilité du champ opératoire. La technique est donc plus aisée à apprendre. - Pas de complication rapportée dans les cas vétérinaires (Cabon <i>et al.</i>, 2016). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pénétration du colorant sur quelques centimètres uniquement. - La rétention du colorant dans le système lymphatique est relativement brève (Kim <i>et al.</i>, 2015). - Risque de fuite du colorant au-delà du nœuds lymphatique sentinelle. - Mauvaise identification du nœud lymphatique sentinelle dû à un éventuel nouveau routage de la circulation lymphatique (obstruction des vaisseaux afférent du nœud lymphatique par des cellules cancéreuses). - Mauvaise visibilité des colorants chez les patients en surpoids.

Le vert d'indocyanine est le fluorochrome NIR le plus fréquemment utilisé. Il s'accumule passivement dans le, ou les, nœuds lymphatiques sentinelles, mais la petite taille de la molécule facilite sa migration ultérieure vers les nœuds adjacents ce qui peut compliquer le diagnostic du nœud lymphatique sentinelle (Figure 24).

Figure 24 : Imagerie transcutanée en temps réel dans le proche infrarouge du flux lymphatique après injection péri-tumorale de vert d'indocyanine autour d'une tumeur des mastocytes au coude droit chez un chien (d'après Beer *et al.*, 2018).



(A) Tumeur primaire immédiatement après l'injection d'ICG. (B) Images deux minutes après l'injection montrant les premiers vaisseaux lymphatiques afférents apparaissant dans la zone du côté de l'injection. (C) Images cinq minutes après l'injection montrant 3 vaisseaux lymphatiques bien délimités se dirigeant vers le nœud lymphatique sentinelle préscapulaire (NLS) (coin supérieur droit). (D) Nœud lymphatique sentinelle préscapulaire fluorescent après l'approche chirurgicale (Beer *et al.*, 2018).

Pour résoudre ce problème, des traceurs sélectifs sont à l'étude. Un traceur spécifique, le fluorodeoxymannose, a été conçu pour lier le récepteur de la protéine de liaison au mannose qui se trouve dans les cellules réticulo-endothéliales des nœuds lymphatiques (Vera *et al.*, 2001). Cet agent a des performances satisfaisantes à la fois comme agent de radiomarquage et comme agent d'imagerie fluorescente pour la détection des nœuds lymphatiques sentinelles (Ting *et al.*, 2010). Il a récemment été approuvé par la FDA pour la cartographie lymphatique sur la base des résultats d'une étude clinique de phase deux chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et d'un mélanome (Leong *et al.*, 2011).

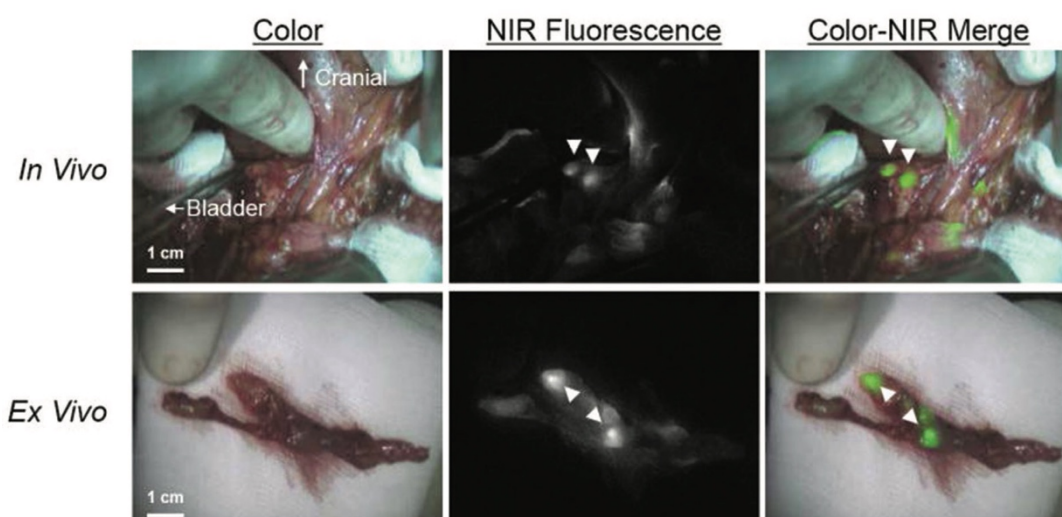
Bien que l'approche d'imagerie par fluorescence NIR améliore la profondeur d'imagerie, ce qui représente un atout majeur dans la recherche de nœuds lymphatiques sentinelles (de Boer *et al.*, 2015 ; Visgauss *et al.*, 2016 ; Valluru et Willmann, 2016), les images de bonne résolution sont encore limitées à 5-15 mm de la surface du tissu.

Pour s'affranchir de cette limite, une combinaison de traceurs fluorescents et radioactifs de l'infrarouge proche est actuellement utilisée chez l'homme dans le mélanome de la tête et du cou (Brouwer *et al.*, 2012a ; Brouwer *et al.*, 2012b), le cancer de la prostate (van der Poel *et al.*, 2011), et le carcinome épidermoïde de la cavité buccale (van den Berg *et al.*, 2012). Des études futures détermineront la possibilité d'utiliser l'imagerie par fluorescence NIR sans avoir à administrer de matières radioactives (van der Vorst *et al.*, 2012).

4.1.1.5.1 Utilisation du vert d'indocyanine en lymphangiographie

La lymphangiographie au vert d'indocyanine est réalisée en injectant une dose de 0,5 mg/kg d'ICG (Figure 25) (van Manen *et al.*, 2018).

Figure 25 : Exemple de cartographie au vert d'indocyanine des nœuds lymphatiques dans le cadre d'une chirurgie de cancer de la vessie chez l'homme et *ex vivo* (d'après van Manen *et al.*, 2018).



*Panneau supérieur : les pointes de flèche indiquent les nœuds lymphatiques fluorescents NIR le long de la veine iliaque externe gauche pendant l'opération. Panneau inférieur : nœuds lymphatiques fluorescents après l'excision (van Manen *et al.*, 2018).*

La localisation, le moment de l'injection ainsi que le délai de visualisation du fluorochrome dépendent de la zone anatomique concernée (Tableau 7).

**Tableau 7 : Lymphangiographie par spectroscopie infrarouge proche au vert d'indocyanine
- Résumé des applications et des recommandations (d'après van Manen *et al.*, 2018).**

<i>Tissu</i>	<i>Système d'imagerie spectroscopique utilisé (humaine)</i>	<i>Site d'injection préférentiel</i>	<i>Temps de l'injection</i>	<i>Délai de visualisation (minutes)</i>
<i>Œsophagien</i>	Laparoscopie	Endoscopie : injection aux 4 quadrants	Quelques minutes avant la chirurgie	15-30 minutes
<i>Gastrique</i>	Laparoscopie, chirurgie ouverte	Endoscopie : injection aux 4 quadrants	Quelques minutes avant la chirurgie	15-30 minutes
<i>Colorectal</i>	Laparoscopie, chirurgie ouverte	Injection aux 4 quadrants, sous la séreuse	Peropératoire	15-30 minutes
<i>Vésical</i>	Chirurgie ouverte, robotique	Cystoscopique : injection dans la muqueuse vésicale	Peropératoire	15-30 minutes
<i>Prostatique</i>	Laparoscopique, robotique	Transrectale : sous échographie, injection intra prostatique	Peropératoire	15-30 minutes
<i>Utérin (col)</i>	Laparoscopique, robotique	Trans vaginale : injection dans la sous muqueuse utérine (4 quadrants)	Peropératoire	15-30 minutes
<i>Endométrial</i>	Laparoscopique, robotique	Trans vaginale : injection dans la sous muqueuse utérine (4 quadrants)	Peropératoire	15-30 minutes
<i>Ovarien</i>	Laparoscopique	Laparoscopique : injection ventrale et dorsale du ligament propre et du ligament suspenseur de l'ovaire	Peropératoire	15-30 minutes

La lymphangiographie NIR utilisant l'ICG permet de marquer les nœuds lymphatiques sentinelles avec une sensibilité de 86 % et un taux de détection de 100 %, en utilisant de faibles doses de fluorochrome (Escayola Vilanova et Querleu, 2018 ; Wu *et al.*, 2019).

La lymphangiographie NIR à l'ICG se réalise de la même manière chez les carnivores domestiques. Cette technique est décrite principalement chez le chien dans l'identification des nœuds lymphatiques sentinelles lors d'exérèse de tumeurs mammaires (Steffey, 2015 ; Beer *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2018), de mélanome oral (Tuohy *et al.*, 2009 ; Townsend *et al.*, 2018) et de carcinome transitionnel de la vessie (Knapp *et al.*, 2007). Les études vétérinaires de la lymphangiographie NIR sont en plein essor mais demeurent toutefois limitées par les coûts des dispositifs de spectroscopie et des fluorochromes nécessaires.

Quelles que soit la technique de lymphangiographie utilisée, la cartographie lymphatique est une technique révolutionnaire permettant la réduction de la taille des curages et ainsi réduire considérablement la survenue de lymphœdèmes, complication quasi-systématique des opérations du cancer du sein chez la femme (Salmon *et al.*, 2007). La lymphangiographie à base de colorant est la plus facile et la moins onéreuse à mettre en place en clientèle vétérinaire. Toutefois, la fluorescence NIR fait ses preuves en chirurgies humaine et vétérinaire et est particulièrement prometteuse puisqu'elle est plus fiable, offre une visualisation en temps réel et moins risquée que la lymphoscintigraphie, technique utilisant des radio-isotopes (Verbeek *et al.*, 2014).

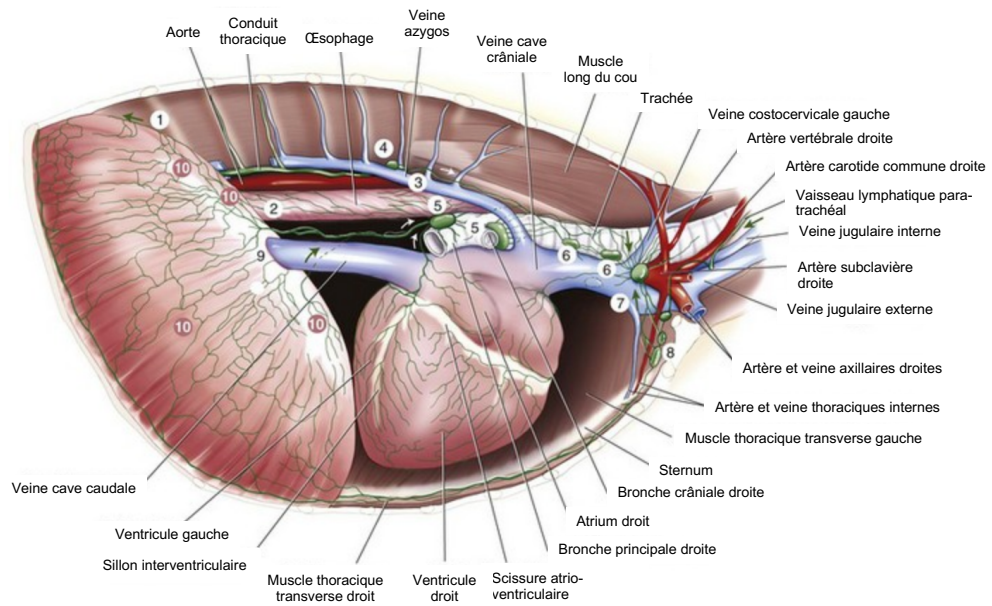
4.1.2 Lymphangiographie lors de chylothorax

La lymphangiographie peropératoire ne se limite pas à une utilisation oncologique. En effet, la cartographie lymphatique est particulièrement intéressante lors de chirurgie de chylothorax.

Le chylothorax est une pathologie se traduisant par l'accumulation d'un épanchement chyleux, résultant d'une rupture du canal thoracique ou d'une altération du drainage lymphatique (Radlinsky, 2012). Les étiologies sont nombreuses : myocardiopathies, masses tumorales médiastinales ou cardiaques, dirofilariose, blastomycose, hernie diaphragmatique, anomalies congénitales mais les origines idiopathiques sont les plus fréquentes (Radlinsky, 2012).

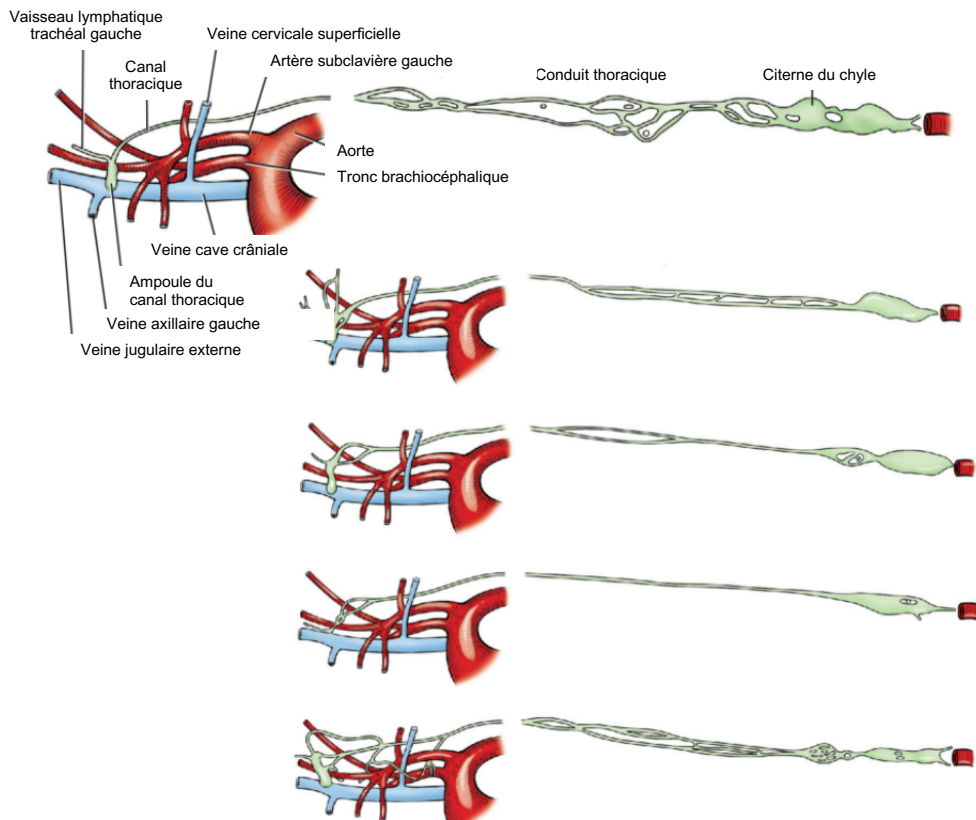
Le traitement du chylothorax idiopathique consiste principalement en la ligature du canal thoracique à son entrée dans le thorax associée ou non à l'ablation de la citerne du chyle en région abdominale (Radlinsky, 2012). Les recommandations actuelles en chirurgie vétérinaire préconisent la réalisation d'une lymphangiographie avant et après la ligature du conduit thoracique afin de s'assurer du bon positionnement de la ligature (Radlinsky *et al.*, 2002 ; Naganobu *et al.*, 2006). De plus, la visualisation à l'œil nu du canal thoracique est souvent compliquée, la lymphe étant peu visible et le canal thoracique étant sujet à d'importantes variations anatomiques très fréquentes (Figure 27) (Birchard et Fossum, 1987 ; Kerpsack *et al.*, 1995 ; Evans et Lahunta, 2016). Enfin, le canal thoracique est situé en position retropleurale, à proximité de structures anatomiques sensibles de la cavité thoracique, telles que l'aorte, la veine hémiazygos... (Figure 26) (Evans et Lahunta, 2009).

Figure 26 : Schéma de la cavité thoracique après retrait du poumon chez le chien (d'après Evans et Lahunta, 2009).



- | | |
|---|---|
| 1. Vaisseaux lymphatiques provenant des nœuds lymphatiques abdominaux | 6. Nœuds lymphatiques médiastinaux crânial |
| 2. Vaisseaux lymphatiques de l'œsophage | 7. Vaisseau efférent d'un nœud lymphatique médiastinal crânial gauche |
| 3. Nœud lymphatique trachéobronchique gauche | 8. Nœud lymphatique sternal crânial |
| 4. Nœud lymphatique intercostal | 9. Vaisseaux lymphatiques en direction de la cavité abdominale |
| 5. Nœuds lymphatiques trachéobronchiques moyen et droit | 10. Pars costalis, pars lumbalis du diaphragme |

Figure 27 : Schéma des variations anatomiques du conduit thoracique et de son entrée dans la veine cave crâniale (d'après Evans et Lahunta, 2016).



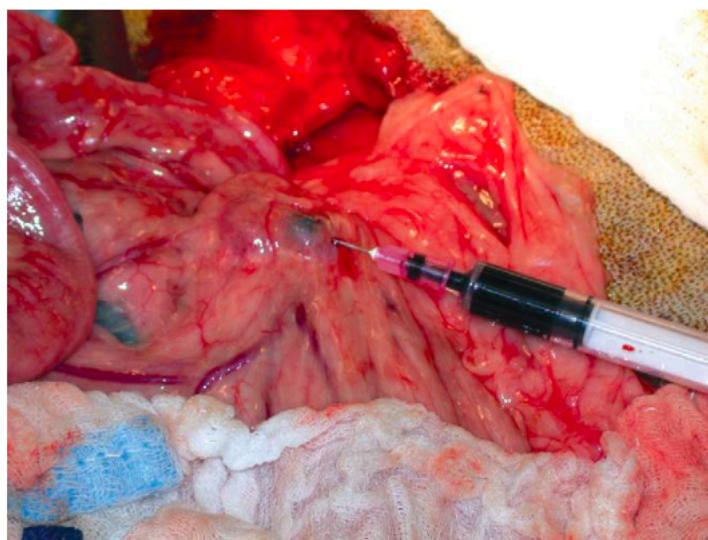
Ainsi, l'utilisation de colorant lors de chirurgie de chylothorax est une technique importante permettant d'améliorer la visualisation du canal thoracique et d'assurer une ligature effective (Radlinsky, 2012). La lymphangiographie de chylothorax utilise du bleu de méthylène principalement mais est également décrite avec du vert d'indocyanine en association avec un dispositif de spectroscopie infrarouge NIR (Radlinsky, 2012).

4.1.2.1 Lymphangiographie lors de chylothorax au bleu de méthylène

Le canal thoracique est généralement abordé par le dixième espace intercostal à droite chez le chien et à gauche chez le chat (Radlinsky, 2012 ; Bayer *et al.*, 2014). Une approche trans-diaphragmatique peut également être utilisée chez les animaux de petit gabarit (Radlinsky, 2012). Les branches du canal thoracique peuvent être plus facilement identifiées en injectant une quantité de bleu de méthylène souvent inférieure à 0,2 ml (Enwiller *et al.*, 2003 ; Radlinsky, 2012) :

- Dans un nœud lymphatique mésentérique ou iléo-caecal (en particulier le nœud lymphatique iléo-cæcal) à la dose de 0,5 mg/kg (bleu de méthylène 1 %) (Figure 28),
- Dans le nœud lymphatique poplité à la dose de 0,5 mg/kg (bleu de méthylène 1 %),
- Dans un vaisseau lymphatique intestinal, après cathétérisation de celui-ci à l'aide d'un cathéter de 22-24 G à la dose de 0,5 mg/kg (bleu de méthylène 1 %),
- Dans un pilier diaphragmatique à la dose de 0,5 mg/kg (bleu de méthylène 1%),
- Par voie intra testiculaire (deux testicules) par injection de bleu de méthylène volume de bleu de méthylène 1 % compris entre 0,15 ml et 2 ml par testicule (modèle expérimental sur lagomorphe) (Tsuruno *et al.*, 2009).

Figure 28 : Injection d'une petite quantité de bleu de méthylène stérile au niveau d'un nœud lymphatique mésentérique lors de chirurgie de chylothorax chez un chien (d'après Radlinsky, 2012).



Lors du retrait de l'aiguille, il est conseillé de maintenir une légère pression sur la perforation du nœud lymphatique pour empêcher la fuite du colorant (Radlinsky, 2012).

L'abord des nœuds lymphatiques mésentériques et vaisseaux lymphatiques intestinaux suit l'approche chirurgicale utilisée pour la ligature du canal thoracique (approche chirurgicale ouverte par laparotomie médiane ventrale ou paracostale, ou bien approche mini-invasive par cœlioscopie) (Figure 29, Figure 30) (Radlinsky, 2012). Notons que le bleu de méthylène peut être dilué afin de diminuer la dose totale administrée et ainsi minimiser la survenue d'éventuels effets indésirables. La coloration des conduits se produit dans les 10 minutes suivant l'injection et persiste pendant environ 60 minutes (Enwiller *et al.*, 2003 ; Radlinsky, 2012).

Figure 29 : Coloration progressive du canal thoracique au bleu de méthylène (a) et dissection du canal thoracique (b) (d'après Radlinsky, 2012).

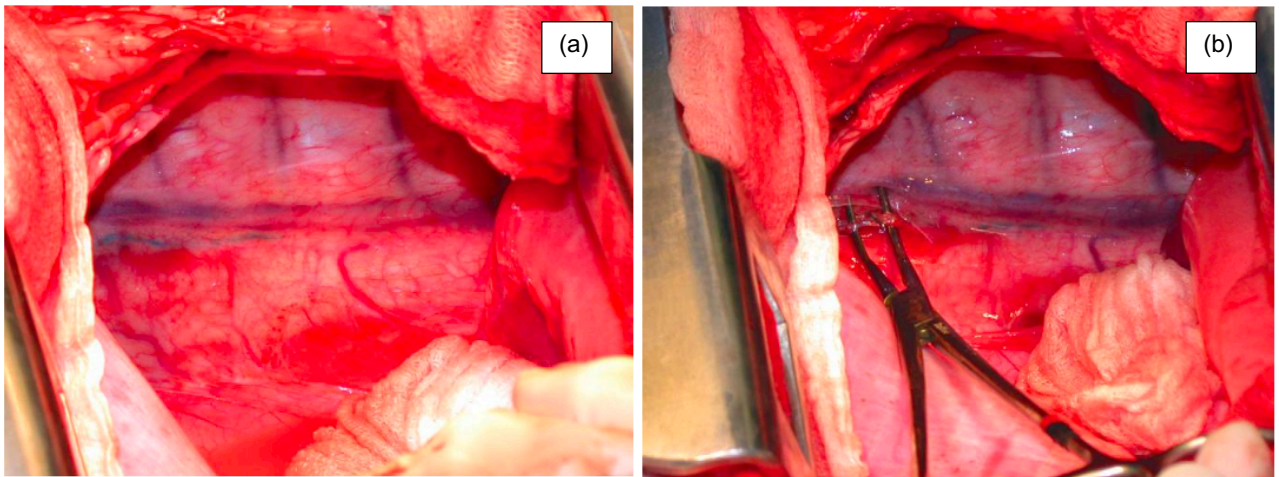
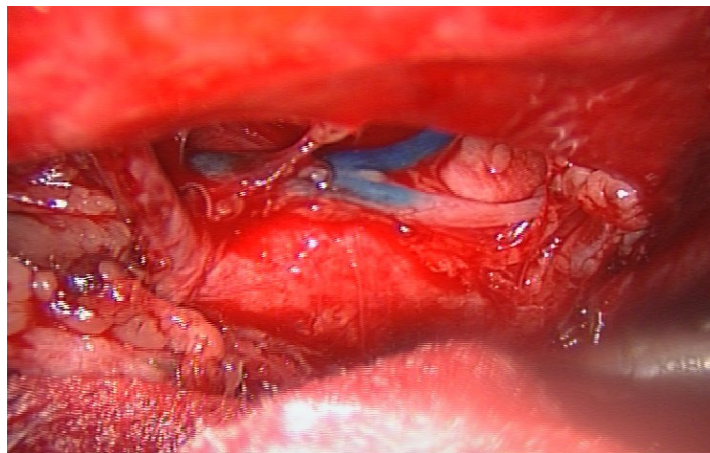


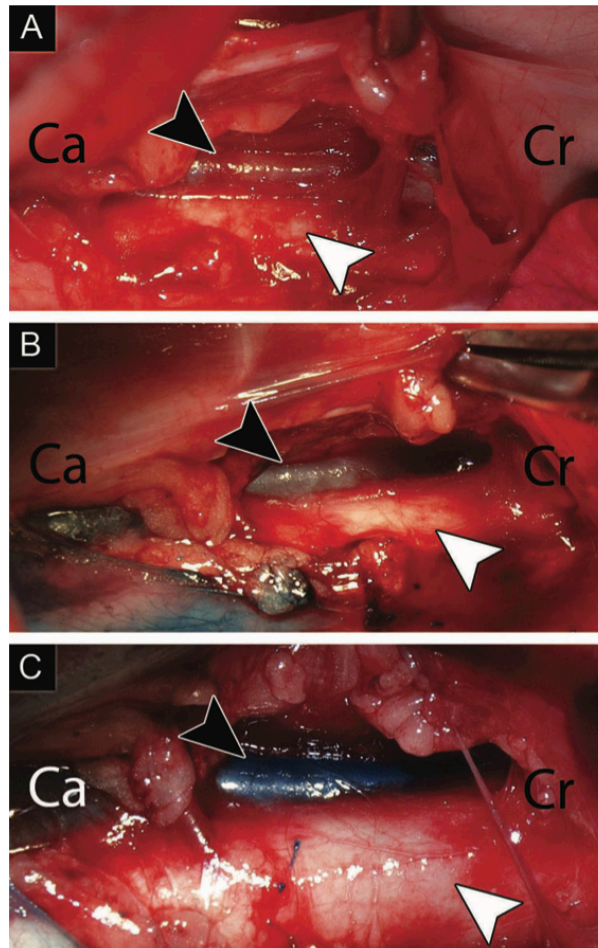
Figure 30 : Coloration du canal thoracique au bleu de méthylène approche sous cœlioscopie (d'après Manassero, 2020).



La localisation de l'injection de bleu de méthylène est réalisée sous abord chirurgical (dissection) et demeure préférentiellement localisée aux nœuds lymphatiques mésentériques ou poplités. En effet, la lymphangiographie par injection de colorant dans les piliers diaphragmatiques, comme alternative aux nœuds lymphatiques, permettant ainsi de réduire le temps d'anesthésie

(coloration plus rapide) et minimiser la survenue de lésions morbides (approche uni-cavitaire) (Figure 31) colore le canal thoracique de manière inconstante et n'est pas recommandée (Bayer et al., 2014).

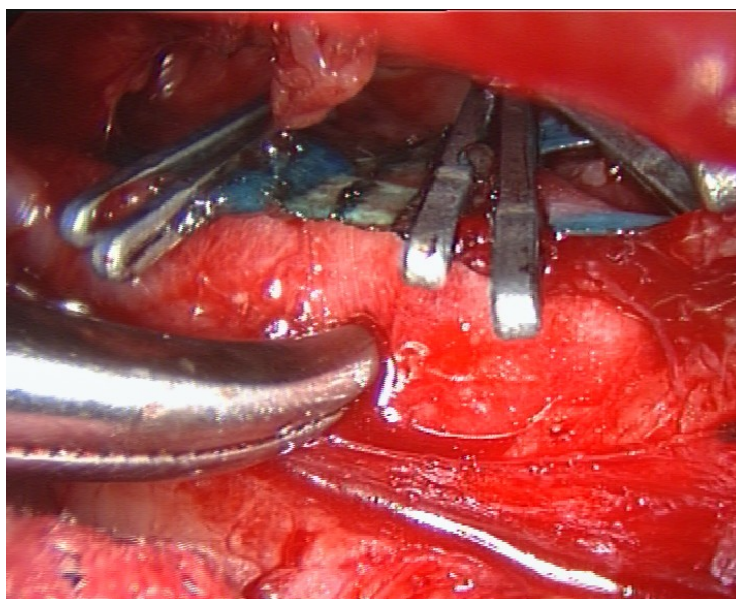
Figure 31 : Comparaison de techniques d'injection de bleu de méthylène dans la coloration du canal thoracique chez le chien (d'après Bayer et al., 2014).



(A) Canal thoracique (Grade 0 de coloration = tissu d'apparence normale) après thoracotomie latérale droite. (B) Coloration du canal thoracique (Grade 1 de coloration = légère coloration bleue ou équivoque) après injection dans les piliers diaphragmatiques. (C) Coloration de Grade 3 (= coloration intense) du canal thoracique après injection de colorant dans un nœud lymphatique mésentérique. Canal thoracique (flèche noire), Aorte (flèche blanche), Cr (crânien), Ca (caudal) (Bayer et al., 2014).

Après coloration des conduits, le chirurgien examine la zone dorsale de l'aorte aussi proche que possible du diaphragme en région thoracique, zone où les ramifications du canal thoracique sont moins nombreuses. Les branches sont ensuite disséquées et ligaturées individuellement ou en bloc avec une suture non résorbable ou des clips vasculaires (Figure 32) (Radlinsky, 2012).

Figure 32 : Suture sous cœlioscopie du canal thoracique marqué au bleu de méthylène (d'après Manassero, 2020).



4.1.2.2 Lymphangiographie lors de chylothorax au bleu patenté violet

À l'instar du bleu de méthylène, le bleu patenté violet peut être utilisé de manière identique afin de marquer le canal thoracique lors de chirurgie de chylothorax (Figure 33, Figure 34). La dose utilisée est de 2 mg/kg chez les carnivores domestiques (Aquino *et al.*, 2012 ; Beserra *et al.*, 2016 ; Beer *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2018).

Figure 33 : Injection de bleu patenté violet dans les nœuds lymphatiques mésentériques lors de chirurgie de chylothorax chez un chat (d'après Manassero, 2020).

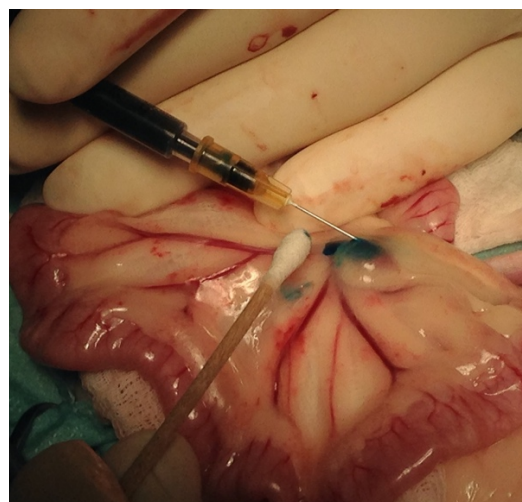
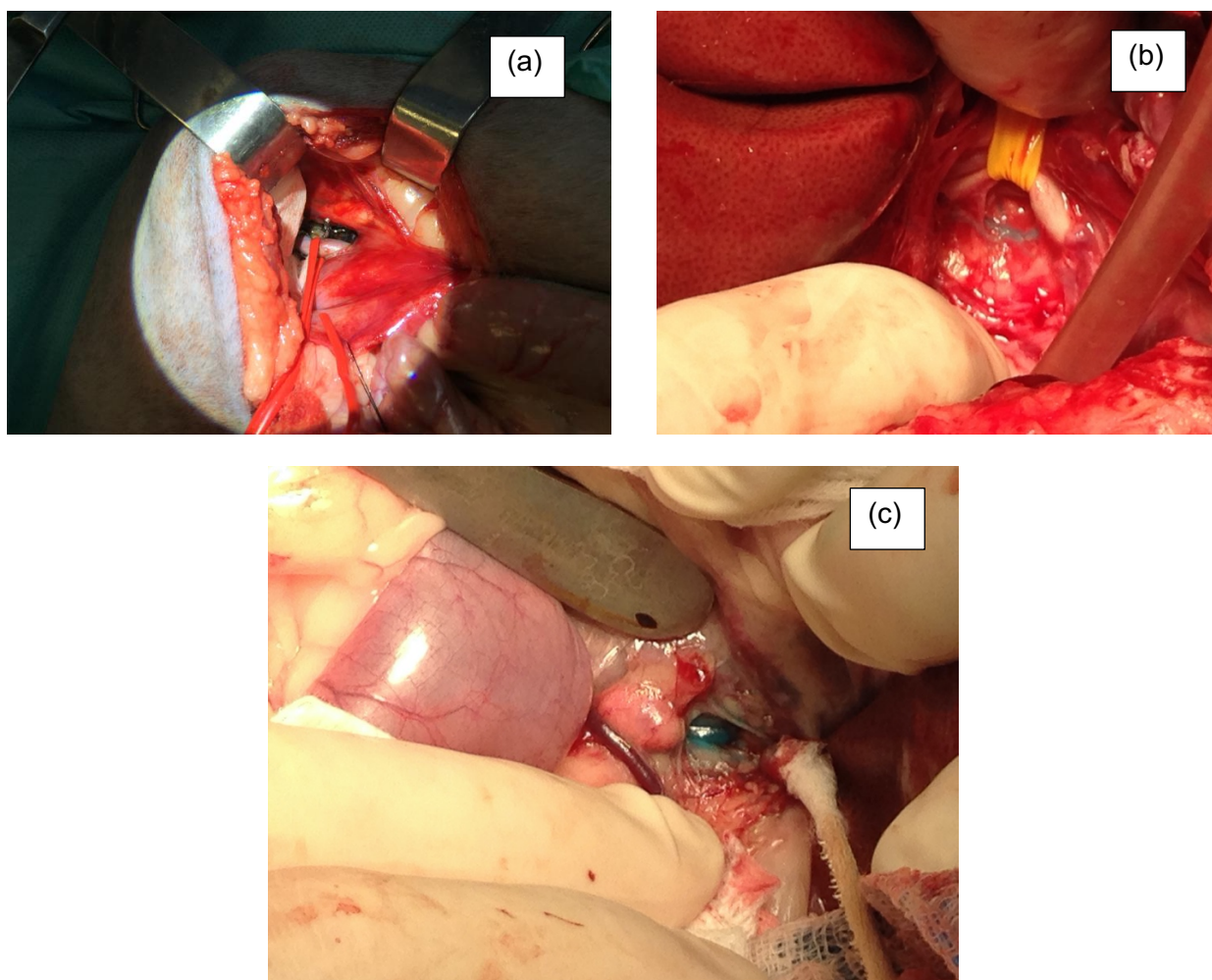


Figure 34 :Coloration du canal thoracique (a, b) au bleu patenté violet et visualisation de la citerne du chyle (c) chez un chat atteint de chylothorax (d'après Manassero, 2020).

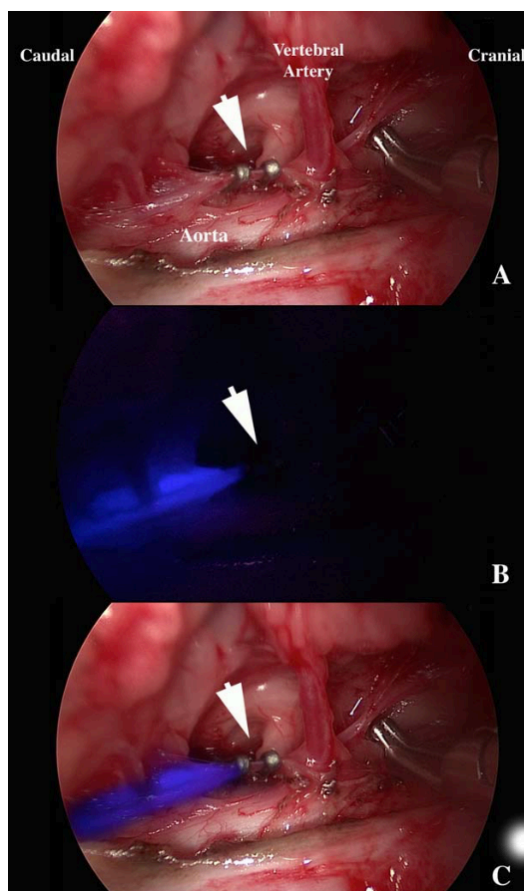


4.1.2.3 Lymphangiographie lors de chylothorax au vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine associé à une technologie de spectroscopie NIR est l'autre colorant (fluorochrome) décrit pour cette technique depuis quelques années en médecine vétérinaire (Steffey et Mayhew, 2018). La dose classique utilisée est de 0,05 mg/kg d'ICG et est injectée soit dans le nœud lymphatique poplitée, soit dans un nœud lymphatique mésentérique, selon la même technique de lymphangiographie au bleu de méthylène précédemment détaillée (partie 4.1.2.1) (Steffey et Mayhew, 2018 ; Kamijo *et al.*, 2019). Le fluorochrome peut également être administré par voie sous-cutanée péri-rectale (Steffey et Mayhew, 2018 ; Kamijo *et al.*, 2019). La coloration du canal thoracique est visualisable 25 minutes après l'injection (Figure 35) (Steffey et Mayhew, 2018).

Lors d'injection d'ICG par voie péri-rectale, la visibilité du canal thoracique lors de thoracoscopie dure 15 minutes, ce qui est suffisant pour la réalisation de l'intervention chirurgicale. En outre, l'injection péri-rectale d'ICG est moins invasive que l'injection directe dans les nœuds lymphatiques mésentériques par laparotomie (Kamijo *et al.*, 2019).

Figure 35 : Image opératoire montrant la vue thoracoscopique du côté droit du thorax en lumière blanche (A) et en fluorescence proche infrarouge (B) chez le chien (d'après Steffey et Mayhew, 2018).



Application de clips (pointes de flèches blanches) et réalisation d'une lymphographie par fluorescence NIR. En (C), l'image B a été superposée à l'image A (en post-traitement, et non à huis clos), la fluorescence imagée se termine au niveau du clip caudal d'occlusion du canal thoracique (Steffey et Mayhew, 2018).

L'utilisation de l'ICG est particulièrement intéressante lors de thoracoscopie chez le chien atteint de chylothorax puisqu'elle permet de visualiser aisément le canal thoracique à l'aide d'une caméra mixte de spectroscopie NIR et ainsi minimiser les abords chirurgicaux délabrant pour l'animal (Steffey et Mayhew, 2018). Chez le chat (étude expérimentale réalisée sur des individus sains), la méthode offrant la meilleure précision implique l'observation préalable du trajet complet des vaisseaux lymphatiques à l'examen tomodensitométrique suivie de l'observation directe par thoracoscopie utilisant le vert d'indocyanine (Kamijo *et al.*, 2019).

Aucune donnée concernant la sensibilité et la spécificité des techniques à base de colorant ou de fluorochrome en lymphangiographie de chylothorax n'ont été établie à ce jour. Toutefois, par analogie avec les résultats disponibles en lymphangiographie des nœuds lymphatiques sentinelles, la technique par spectroscopie NIR offre une meilleure sensibilité, spécificité et profondeur de champ dans les tissus que la technique colorimétrique (He *et al.*, 2016).

4.2 Délimitation de tissus d'intérêt

4.2.1 Délimitation des tissus d'intérêt en oncologie

L'ablation chirurgicale est l'unique option thérapeutique pour la majorité des néoplasies et principalement pour les tumeurs solides (Rosenthal *et al.*, 2015a). L'un des principaux défis de l'oncologie chirurgicale est de définir des méthodologies qui améliorent la délimitation peropératoire des marges tumorales et l'identification des cellules tumorales disséminées (Luo *et al.*, 2011 ; Rosenthal *et al.*, 2015a).

En effet, l'obtention de marges chirurgicales négatives sans recourir à d'autres traitements anticancéreux ou reprise chirurgicale assure la diminution de la morbidité et des temps de survie plus longs (Keereweer *et al.*, 2011 ; Visgauss *et al.*, 2016).

La chirurgie guidée concerne principalement l'oncochirurgie et plus particulièrement :

- Les tumeurs qui présentent un taux élevé de marges positives (sarcome, mastocytomes),
et/ou
- les tumeurs pour lesquelles l'épargne tissulaire est un élément majeur de la qualité de vie du patient,
et/ou
- les tumeurs pour lesquelles la différenciation peropératoire entre tissu normal et le tissu néoplasique est difficile (Tipirneni *et al.*, 2017).

Actuellement, les marges tumorales sont évaluées selon l'inspection visuelle, la palpation, l'échographie (principalement utilisée en chirurgie humaine) et surtout par une analyse histopathologique des marges de la section (Rosenthal *et al.*, 2015a ; de Boer *et al.*, 2015 ; Visgauss *et al.*, 2016). L'histopathologie est une technique très sensible pour la détection de cellules tumorales (Howanitz *et al.*, 1990 ; Ashford *et al.*, 2006). En chirurgie humaine, l'examen histopathologique est réalisé au cours de l'intervention chirurgicale. Toutefois, cette technique peut prendre du temps mais également donner un résultat faussement négatif puisqu'entre cinq et dix pourcent du lit de la plaie est évalué (Rosenthal *et al.*, 2015a).

Aujourd'hui encore, chez l'homme, 15 à 60 % des patients traités chirurgicalement de leur néoplasie présentent des marges positives (Howanitz *et al.*, 1990 ; Ashford *et al.*, 2006 ; Pleijhuis *et al.*, 2009 ; Keereweer *et al.*, 2011 ; de Boer *et al.*, 2015 ; Visgauss *et al.*, 2016). D'autre part, les néoplasies localisées au niveau de structures telles que le cerveau, pourraient grandement bénéficier de l'amélioration de la précision de la délimitation peropératoire des marges tissulaires.

En chirurgie humaine, certaines interventions peuvent être guidées par l'IRM peropératoire. Cette technique présente certains inconvénients tels que les difficultés concernant l'extrapolation de l'IRM au domaine chirurgical, le temps opératoire prolongé et l'investissement financier (Claus *et al.*, 2005 ; Senft *et al.*, 2011 ; Kuhnt *et al.*, 2011 ; Rosenthal *et al.*, 2015a ; Visgauss *et al.*, 2016).

D'autres techniques particulièrement efficaces et adaptées à la détection des marges tumorales sont développées aux États-Unis et sont actuellement en attente d'autorisation par la FDA. Citons, entre autres, les ultrasons à haute fréquence, la spectroscopie à diffusion élastique, la

spectroscopie Raman, la spectroscopie à radiofréquence, la tomographie à cohérence optique et la microscopie confocale (Pitris *et al.*, 1999 ; Kiesslich *et al.*, 2004 ; Kast *et al.*, 2010 ; Doyle *et al.*, 2011). Ces techniques utilisent le décalage de fréquence, le temps de retard et l'intensité de la lumière réfléchiée et diffusée provenant de différents tissus (Visgauss *et al.*, 2016). Certaines de ces technologies, la spectroscopie Raman en est un exemple, sont capables de reconnaître le type de tumeur présent et d'indiquer son degré de malignité (Kast *et al.*, 2010 ; Doyle *et al.*, 2011).

Néanmoins, tout comme pour l'IRM peropératoire, nous ne développerons pas plus en détail les caractéristiques de ces techniques, tant elles sont encore peu applicables dans le monde vétérinaire.

4.2.1.1 Neurochirurgie

4.2.1.1.1 Encéphale

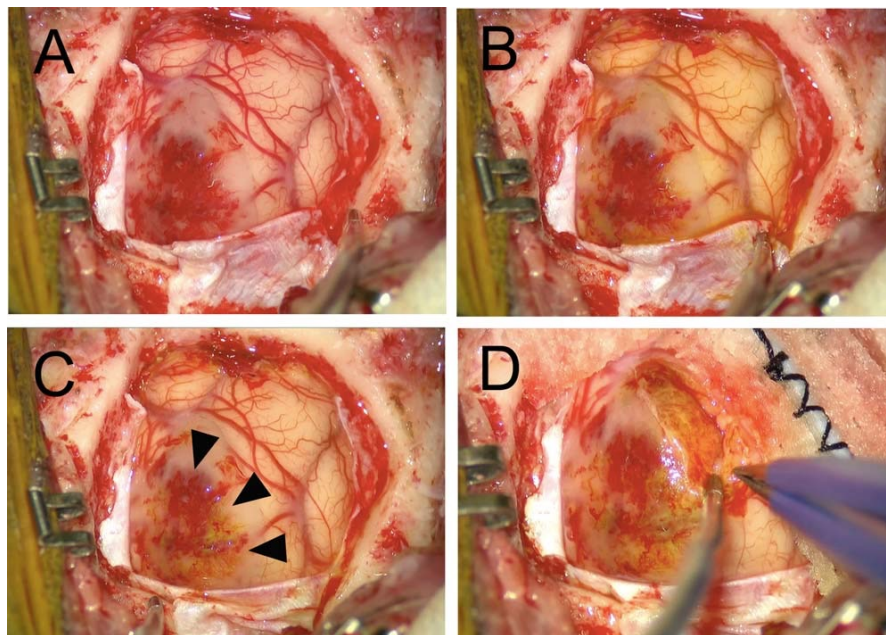
La résection chirurgicale des tumeurs cérébrales est le traitement de choix afin de diminuer la pression intracrânienne et les complications qui en découlent. Une résection totale est corrélée avec de meilleurs temps de survie chez l'homme (Shinoda *et al.*, 2003 ; Chen *et al.*, 2012), tandis que la survie post-exérèse à ras de lésion chez le chien et le chat est de six mois environ (Ijiri *et al.*, 2014 ; Hu *et al.*, 2015). L'imagerie IRM utilisant un marqueur spécifique, le gadolinium (Litofsky *et al.*, 2006), l'échographie (Chacko *et al.*, 2003), ainsi que la neuronavigation (Moiyadi *et al.*, 2013) sont des techniques fréquemment utilisées en médecine humaine et modérément en médecine vétérinaire. Les aspects financiers et techniques de ces procédures limitent leurs applications dans le monde vétérinaire. (Wininger, 2014 ; Ijiri *et al.*, 2014).

La fluorescéine est utilisée chez l'homme en neurochirurgie depuis une dizaine d'années. Elle est soluble dans l'eau et est administrée par voie intraveineuse au cours de la chirurgie (Nakano *et al.*, 2018). Ce colorant est visible à l'œil nu, avec ou non une lumière bleue, et marque les tissus cancéreux pendant plusieurs heures sans nécessiter de nouvelle administration de produit (Shinoda *et al.*, 2003). Le mécanisme selon lequel la fluorescéine sodique colore les lésions intracrâniennes est inconnu mais semble intrinsèquement lié au dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique (Nakano *et al.*, 2018).

Le protocole d'utilisation de la fluorescéine en neurochirurgie chez le chien est le suivant (Shinoda *et al.*, 2003 ; Nakano *et al.*, 2018) :

Tout d'abord, une dose test de fluorescéine (2 mg/kg) est administrée par voie intraveineuse afin de vérifier l'absence de réaction anaphylactique à ce composé. Puis, 20 mg/kg de fluorescéine sodique sont administrés par voie intraveineuse, avant ou après la durotomie selon la localisation des lésions tumorales. Dans le cas de lésions extra-axiales, à savoir des lésions intracrâniennes se formant à partir des méninges ou des nerfs crâniens, l'injection a lieu avant la durotomie tandis qu'elle est réalisée après celle-ci lorsque les lésions sont intra-axiales (= atteinte du parenchyme cérébral). Le tissu tumoral est coloré en jaune (Figure 36). L'évaluation de l'intensité de la coloration a lieu cinq minutes post-injection. La sensibilité de la coloration à la fluorescéine dans le cadre d'exérèse de gliome est comprise entre 85 et 100 % et sa spécificité est comprise entre 95 et 100 % (Murray, 1982 ; Rey-Dios *et al.*, 2014).

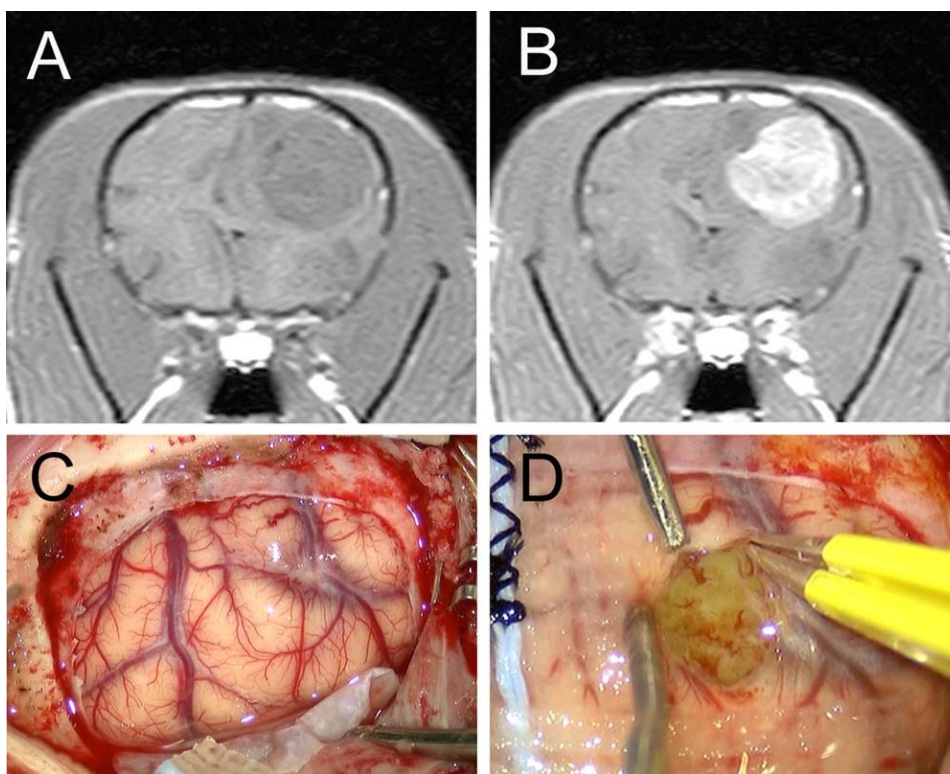
Figure 36 : Photographies du cortex cérébral d'un chien lors de la résection d'un oligodendrogliome malin guidée par fluorescence (d'après Nakano *et al.*, 2018).



A, Après la durotomie, une partie de la surface du cerveau semble fragile et œdémateuse. B, Immédiatement après l'administration intraveineuse de fluorescéine sodique, toutes les régions, y compris le cortex cérébral normal, les vaisseaux sanguins cérébraux, la dure-mère et la région tumorale, ont été uniformément colorées en jaune. C, Environ trois minutes plus tard, les zones colorées du cortex normal et des vaisseaux corticaux sont progressivement revenues à leur couleur d'origine, et seule la région tumorale (pointes de flèches) est restée colorée. D, La tumeur a été facilement distinguée du tissu cérébral normal en raison de sa couleur jaune intense (Nakano *et al.*, 2018).

Une concordance entre les images préopératoires IRM marquées au gadolinium et la coloration à la fluorescéine sodique réalisée en peropératoire est rapportée (Figure 37) (Nakano *et al.*, 2018). Le mécanisme expliquant la coloration des tissus par ces deux marqueurs semble être similaire et à l'origine de la concordance entre les images IRM et la coloration *in situ*. En effet, le gadolinium et la fluorescéine traversent la barrière hémato-encéphalique lors de dysfonctionnements de celle-ci (dysfonctionnements principalement causés par les lésions tumorales et la pression intracrânienne augmentée) (Nakano *et al.*, 2018). La fluorescéine ne colore pas intégralement les lésions tumorales, il est cependant recommandé de ne pas réséquer la lésion tumorale au-delà des limites définies par le colorant, sous peine de provoquer des lésions cérébrales irréversibles (Nakano *et al.*, 2018).

Figure 37 : Images IRM et aspect général peropératoire d'une tumeur cérébrale d'origine métastatique (carcinome pulmonaire chez un chien) (d'après Nakano *et al.*, 2018).



A, La tumeur présente un signal hypointense sur une image pondérée T1 précontrastée. B, Un renforcement marqué du signal de la tumeur a été observé sur une image post-contraste pondérée en T1. C, Champ peropératoire après durotomie. D, Après l'injection intraveineuse de fluorescéine, le tissu tumoral est intensément coloré en jaune et a été facilement localisée sous une fine couche du cortex cérébral normal (Nakano *et al.*, 2018).

La procédure utilisant la fluorescéine est particulièrement intéressante puisqu'elle est plus simple que d'autres utilisant d'autres molécules tels que des fluorochromes UV nécessitant un appareillage spécifique (cf. Annexe 1 : Technologie de l'infrarouge proche). Elle est également moins onéreuse (Gelatt *et al.*, 1976 ; Alario et Pirie, 2015). De plus, la longue durée de coloration des tissus permet de minimiser les réitérations d'injection et donc de minimiser la survenue d'effets secondaires potentiels. Cependant, son utilisation est déconseillée chez des animaux insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (Nakano *et al.*, 2018).

Dans tous les cas d'administration de fluorescéine par voie intraveineuse, la peau, les muqueuses, urines et fèces présentent une coloration jaune fluorescente pouvant perdurer jusqu'à trois jours post-chirurgie (Nakano *et al.*, 2018). La nausée et les vomissements sont les seuls effets secondaires récurrents et constatés lors de l'utilisation de ce colorant. Toutefois, ces effets secondaires peuvent être aisément prévenus par l'administration d'antiémétiques en préopératoire (citrate de maropitant à la dose de 1 mg/kg) (Shinoda *et al.*, 2003 ; Nakano *et al.*, 2018). La survenue de réactions allergiques à la fluorescéine sont rapportées dans la littérature mais le taux d'incidence de réaction anaphylactique à ce colorant chez l'homme est faible (0,16 %) (Kalogeromitros *et al.*, 2011), néanmoins, ces réactions anaphylactiques peuvent être graves et provoquer le décès du patient (Yannuzzi *et al.*, 1986). Il est donc important de tester au préalable la tolérance de l'individu au colorant.

Bien que ces études démontrent avec succès l'utilisation de la fluorescéine pour la chirurgie guidée par fluorescence, la fluorescéine souffre de la limitation de la plupart des colorants visibles. Elle induit notamment une autofluorescence élevée qui interfère avec l'analyse des images et est limitée à une pénétration peu profonde dans le tissu.

Le bleu d'Evans peut également être utilisé comme colorant dans la délimitation de tissus tumoraux. En effet, le bleu d'Evans étant lié fortement à l'albumine, il marque ainsi les tissus où l'extravasation sanguine est importante, caractéristique tumorale majeure (Ozawa *et al.*, 2005 ; Maeda *et al.*, 2013). Il est utilisé dans le cadre de tumeurs intracrâniennes chez le rat, par injection intraveineuse de 0,3 ml de bleu d'Evans 2 % sur une période de cinq minutes (Prabhu *et al.*, 2000). La méthode colorimétrique au bleu d'Evans présente une bonne corrélation avec l'estimation du volume à partir de coupes histologiques et l'IRM renforcée au gadolinium (Prabhu *et al.*, 2000).

4.2.1.1.2 Moelle épinière

Nous avons décrit partie précédente (4.2.1.1.1), l'utilisation de la fluorescéine dans la délimitation des berges tumorales en neurochirurgie chez le chien. Cette technique présentant certaines limites quant à la précision de la visualisation du colorant. D'autres techniques sont décrites en neuro-oncochirurgie et utilisent des fluorochromes UV tels que l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA).

Le 5-ALA est adopté avec succès dans les cas d'astrocytomes de haut grade et de glioblastomes multiformes chez l'homme puisqu'il améliore la visualisation des contours tumoraux et permet une meilleure résection. (Ewelt *et al.*, 2015 ; Leroy *et al.*, 2015). L'utilisation de 5-ALA est décrite chez le chien dans le cadre de tumeurs mammaires et présente les mêmes avantages que ceux décrits en oncochirurgie chez l'homme. (Osaki *et al.*, 2017). Néanmoins, le 5-ALA présente une contrainte à son utilisation lors de tumeurs cérébrales : son mode d'administration se fait exclusivement par voie orale plusieurs heures avant la chirurgie. Le 5-ALA n'est donc pas envisageable lors de neurochirurgie en médecine vétérinaire si les animaux ont des répercussions cliniques de leur hypertension intracrânienne.

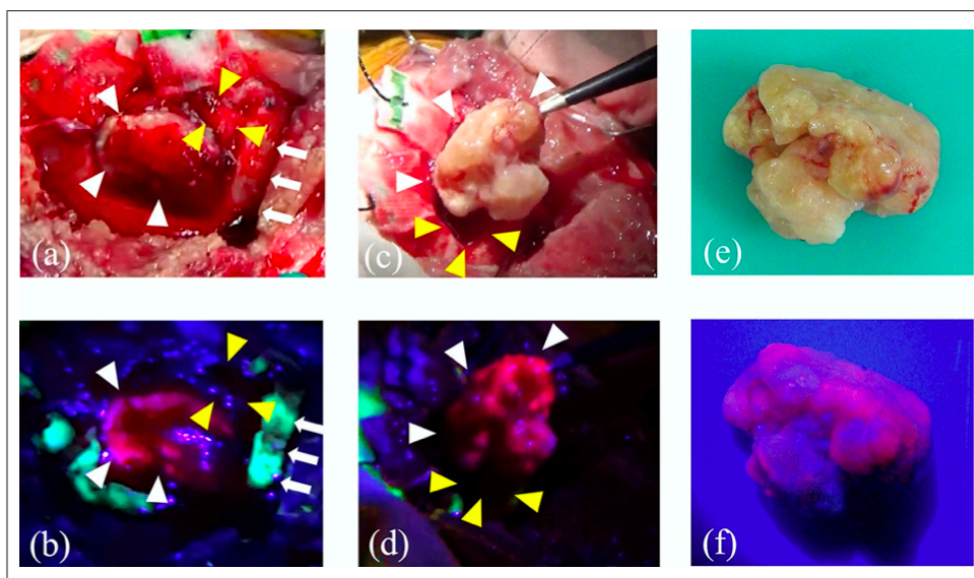
Le 5-ALA a récemment été décrit dans la prise en charge chirurgicale de méningiome félin. En effet, le méningiome est la tumeur cérébrale primaire la plus courante chez le chat (Troxel *et al.*, 2003). Il s'agit de tumeurs fibreuses localisées qui n'envahissent généralement pas les tissus normaux environnants (Adamo *et al.*, 2004 ; Horta *et al.*, 2015). Ainsi, la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs fibreuses solitaires félines repose principalement sur la chirurgie (Horta *et al.*, 2015). Cependant, le taux de récurrence des méningiomes félines après leur excision chirurgicale est d'environ 22 % (Gallagher *et al.*, 1993) et s'explique par la présence de tissu tumoral résiduel après la résection (Millesi *et al.*, 2016).

Le protocole d'utilisation du 5-ALA est décrit chez une chatte domestique de 15 ans stérilisée, pour la prise en charge d'un méningiome temporal gauche et est le suivant (Osaki *et al.*, 2020) :

- L'administration orale de 5-ALA à une dose de 40 mg/kg est effectuée quatre heures avant l'intervention chirurgicale (Osaki *et al.*, 2020).
- Après la craniectomie et la durotomie sous microscope chirurgical, le tissu tumoral est délimité par détection photodynamique (PDD) : la fluorescence est observée à l'aide d'une source de lumière LED à 405 nm (UV) (Osaki *et al.*, 2020). L'analyse visuelle révèle une fluorescence rouge vif de la PpIX induite par le 5-ALA (Figure 38).

- La résection de la tumeur suit les contours délimités par la fluorescence 5-ALA.

Figure 38 : Photographies du tissu tumoral en lumière blanche conventionnelle et images de fluorescence du 5-ALA lors chirurgie de méningiome félin (d'après Osaki *et al.*, 2020).



(a,b) Images peropératoires de la surface du cerveau après craniotomie. (c,d) Photographie peropératoire au moment de l'ablation de la masse. (e,f) Masse réséquée. (a,c,e) Photographies réalisées en lumière blanche. (b,d,f) Images de fluorescence. Les flèches blanches montrent le crâne. Les pointes de flèches blanches montrent le méningiome. Les flèches jaunes indique le tissu cérébral sain (Osaki *et al.*, 2020).

La chirurgie seule permet des taux de survie de six mois dans 71 % des cas, d'un an dans 66 % des cas et de deux ans dans 50 % des cas après l'intervention (Gordon *et al.*, 1994). Cependant, chez le chien, le méningiome a tendance à s'infiltrer dans le parenchyme cérébral et ne peut être démarqué du tissu cérébral normal ; la survie chez les chiens traités par chirurgie conventionnelle seule est de sept mois (Niebauer *et al.*, 1991). Ainsi, la résection tumorale de méningiome à l'aide du 5-ALA permet une résection plus complète des tumeurs cérébrales, ce qui, chez le chien, pourrait améliorer la survie post-chirurgie (Stummer *et al.*, 2006). D'autre part, comme le montre des études réalisées en médecine humaine, la quantité de PpIX (5-ALA) intracellulaire serait en corrélation avec la malignité de la tumeur (Hefti *et al.*, 2010 ; Puppa *et al.*, 2014 ; Kaneko et Kaneko, 2016).

Cependant, lors de présence de tissus ou de sang sur le tissu tumoral ou lors de méningiome profond, la détection photodynamique du 5-ALA peut être altérée et le résultat faussement négatif, induisant ainsi une résection incomplète du tissu (Hefti *et al.*, 2010 ; Osaki *et al.*, 2020).

Enfin, d'autres colorants et fluorochromes peuvent être utilisés en neurochirurgie. En effet, bien qu'uniquement décrite chez l'homme, la fluorescence de l'ICG a été utilisée avec succès pour la résection guidée d'hémangioblastome de la moelle épinière (Hwang *et al.*, 2010 ; Hojo *et al.*,

2010) et de tumeurs du système nerveux central (Ferroli *et al.*, 2011). D'autre part, le bleu d'Evans peut également être utilisé dans le cadre de tumeurs solides et plus particulièrement les gliomes lorsque lorsqu'il est nano-encapsulé en liposome (accumulation sélective dans le site par ciblage des récepteurs tumoraux ou perméabilité vasculaire tumorale seule) (Roller *et al.*, 2015).

4.2.1.2 Parathyroïdes

Les interventions chirurgicales impliquant la glande thyroïde et/ou les glandes parathyroïdes nécessitent l'identification précise de ces dernières (Suh *et al.*, 2015). En effet, la localisation peropératoire et la préservation des glandes parathyroïdes améliorent les résultats post-opératoires après une chirurgie thyroïdienne ou parathyroïdienne (Hillary *et al.*, 2018).

De plus, lors de parathyroïdectomie, le taux de persistance de tissu parathyroïdien et de récurrences des signes cliniques se situe entre 10 % et 30 % en raison d'une résection incomplète (Stracke *et al.*, 2009 ; Conzo *et al.*, 2012 ; Schneider *et al.*, 2012). La visualisation des contours des glandes parathyroïde est donc capitale afin d'obtenir le meilleur résultat post-opératoire. Différents colorants peuvent être utilisés dont majoritairement le bleu de méthylène, associé à une technologie NIR et l'ICG. L'acide 5-aminolévulinique est également décrit dans la littérature (Gahlen *et al.*, 2001 ; Takeuchi *et al.*, 2014), cependant, la toxicité et le manque de données démontrant l'amélioration des résultats ont limité sa popularisation dans la chirurgie de la parathyroïde (Cui *et al.*, 2017).

4.2.1.2.1.1 Utilisation du bleu de méthylène dans la délimitation des parathyroïdes

Le bleu de méthylène, colorant dont nous avons déjà étudié certaines de ces applications, peut être utilisé en tant que fluorochrome NIR. En effet, le bleu de méthylène devient un fluorochrome NIR lorsqu'il est utilisé à des doses inférieures à celles classiquement décrites en lymphangiographie. Sa fluorescence est visualisable à l'aide d'un dispositif de spectroscopie NIR.

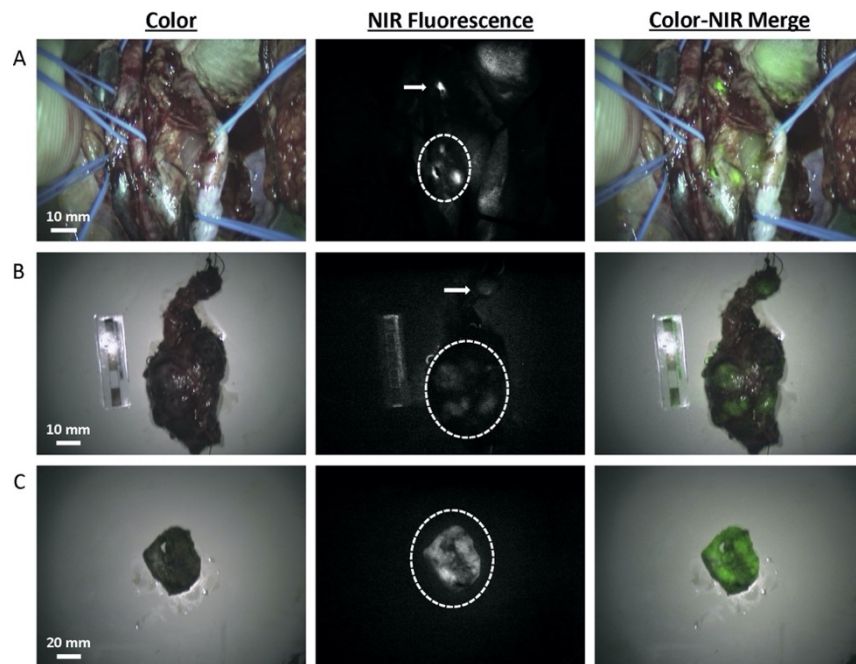
En chirurgie vétérinaire, la coloration des glandes parathyroïdes au bleu de méthylène est décrite (Feldman, 2009). L'animal reçoit une dose de bleu de méthylène de 3 mg/kg par voie intraveineuse (United States Pharmacopeial Convention (USP), 2008 ; Feldman, 2009). Toutefois, de nombreux cas d'anémie à corps de Heinz sont décrits lors de la réalisation de cette technique chez le chien (Feldman, 2009). C'est pourquoi nous allons nous intéresser au protocole réalisé en chirurgie humaine qui présente moins d'effets secondaires.

Chez l'homme, le protocole de délimitation des berges tumorales au bleu de méthylène (fluorochrome NIR) est le suivant (Tummers *et al.*, 2014a) :

- Une fois la lésion mise à nu, une solution de bleu de méthylène à la dose de 0,5 mg/kg (33 mg dans 3,3 ml de sérum physiologique, 10 mg/ml de la solution finale) est injectée pendant cinq minutes par voie intraveineuse.
- Le chirurgien procède ensuite à l'acquisition des images par une sonde de spectroscopie NIR portable telle que le mini FLARE[®], centrée sur la lésion d'intérêt, directement après l'injection du colorant, à intervalles de temps régulier (0, 1, 2, 3, 4, 5, 15, 30 et 45 minutes) (Figure 39).

- La cinétique de distribution du colorant au sein du tissu est alors visible. Il est alors possible de localiser la lésion tumorale principale colorée par une fluorescence brillante bleu-vert et de définir précisément les contours de l'exérèse. Le bleu de méthylène ne colore pas une glande parathyroïde normale de la même intensité qu'une glande parathyroïde en hyperfonctionnement ce qui permet de différencier les tissus tumoraux des tissus sains (Patel *et al.*, 2012)

Figure 39 : Images peropératoires de fluorescence NIR au de bleu de méthylène et imagerie ex vivo de paragangliomes primaires et métastatiques réalisées chez une femme (d'après Tummers *et al.*, 2014 a).

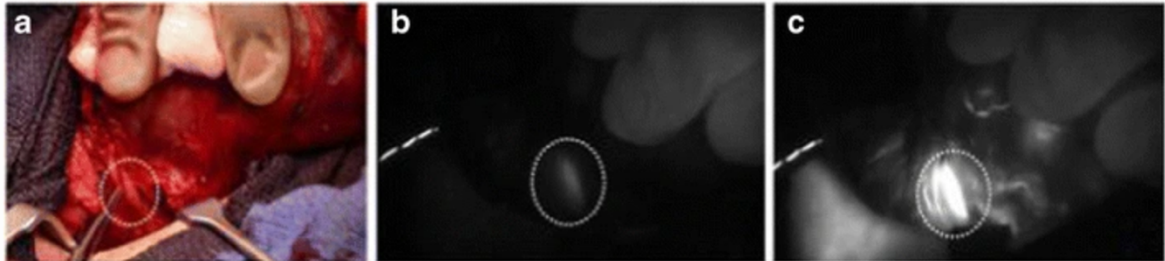


(A) Imagerie de fluorescence NIR peropératoire du champ chirurgical. Un signal fluorescent brillant et irrégulier est identifié à l'emplacement de la tumeur (cercle en pointillés). Une deuxième petite lésion, située à environ cinq centimètres du crâne de la lésion principale, est également (flèche). (B) Imagerie ex vivo ($T = 45$ min) des spécimens de résection. Une fluorescence est observée dans la grande (cercle en pointillés) et la petite lésion (flèche). Une intensité de fluorescence plus faible qu'in vivo est observée, car le signal fluorescent a diminué avec le temps pendant l'opération. (C) Imagerie ex vivo de la lésion principale sectionnée. Un signal fluorescent brillant est observé dans tout le paragangliome (cercle en pointillés) (Tummers *et al.*, 2014a).

Le bleu de méthylène est efficace pour localiser les glandes parathyroïdes pathologiques, avec des taux de sensibilité similaires à ceux de l'échographie préopératoire (79 %) et de la scintigraphie (88 %) (Bewick et Pfeleiderer, 2014). La valeur prédictive positive de la technique au bleu de méthylène (NIR) est de 78,6 % (Bewick et Pfeleiderer, 2014). Les effets indésirables de son utilisation sont faibles, ce qui peut être attribué à la faible dose de colorant utilisée (Bewick et Pfeleiderer, 2014). Le bleu toluidine, appartenant à la même famille que le bleu de méthylène est également décrit dans l'identification peropératoire des parathyroïdes (dose de 7-10 mg/kg) (Kalinin *et al.*, 2012). Toutefois, l'utilisation de ce colorant étant minoritaire par rapport à celle du bleu de méthylène, nous ne le détaillerons pas outre mesure.

Cette technique d'oncochirurgie au bleu de méthylène NIR peut également être utilisée dans le marquage de glandes parathyroïdes saines lors de thyroïdectomie afin d'assurer l'intégrité de ces glandes au cours de l'exérèse chirurgicale (Figure 40) (Hillary *et al.*, 2018).

Figure 40 : Images peropératoires d'hémithyroïdectomie droite en lumière blanche et NIR au bleu de méthylène de nodule thyroïdien chez l'homme (d'après Hillary *et al.*, 2018).



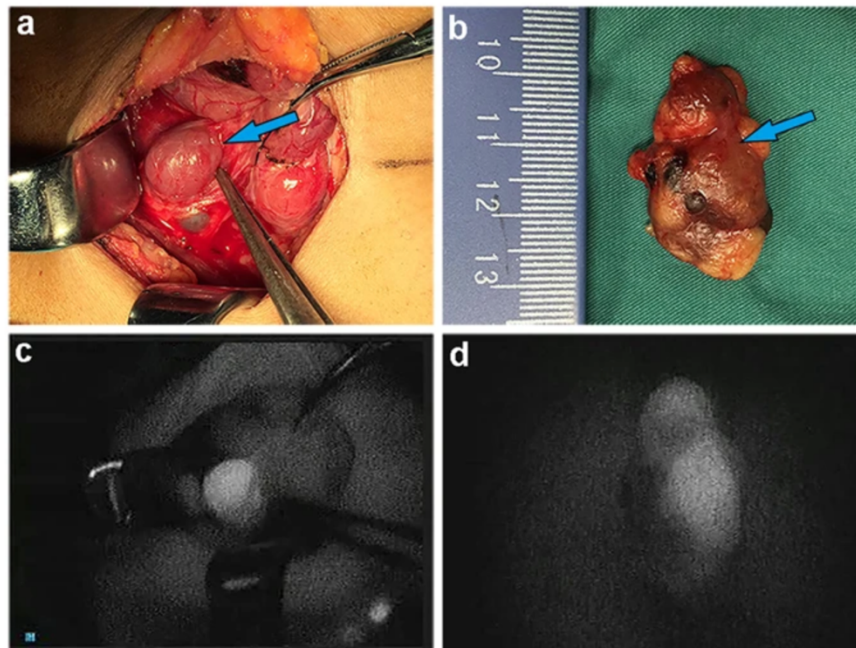
(a) Photographie en couleur du champ opératoire. La thyroïde est réclinée par les doigts du chirurgien. La glande parathyroïde supérieure saine est identifiée par le cercle en pointillés. (b) Image NIR avant l'injection de bleu de méthylène montrant l'autofluorescence de la parathyroïde (cercle en pointillés). (c) Image NIR au pic de fluorescence de la parathyroïde (42 s après injection de 0,4 mg/kg bleu de méthylène) montrant une fluorescence significative de la glande parathyroïde (cercle en pointillés) par rapport à la thyroïde et aux tissus mous environnants (Hillary *et al.*, 2018).

Cependant, la technique de coloration au bleu de méthylène présente certaines limites telles que les réactions allergiques et anaphylactiques (Suh *et al.*, 2015). Pour ces raisons, l'ICG est une technique en plein essor et souvent préférée à la coloration des glandes parathyroïdes au bleu de méthylène.

4.2.1.2.1.2 Utilisation du vert d'indocyanine dans la délimitation des parathyroïdes

La dose de vert d'indocyanine recommandée chez l'homme est de 0,5 mg/kg, administrée par voie intraveineuse (Cui *et al.*, 2017). Le vert d'indocyanine s'accumule dans les glandes parathyroïdes pathologiques, qui s'explique par l'intensité de fluorescence plus élevée que celle des tissus environnants et facilite ainsi la visualisation peropératoire (Figure 41) (Cui *et al.*, 2017). Ce mécanisme est encore inconnu à ce jour (Cui *et al.*, 2017).

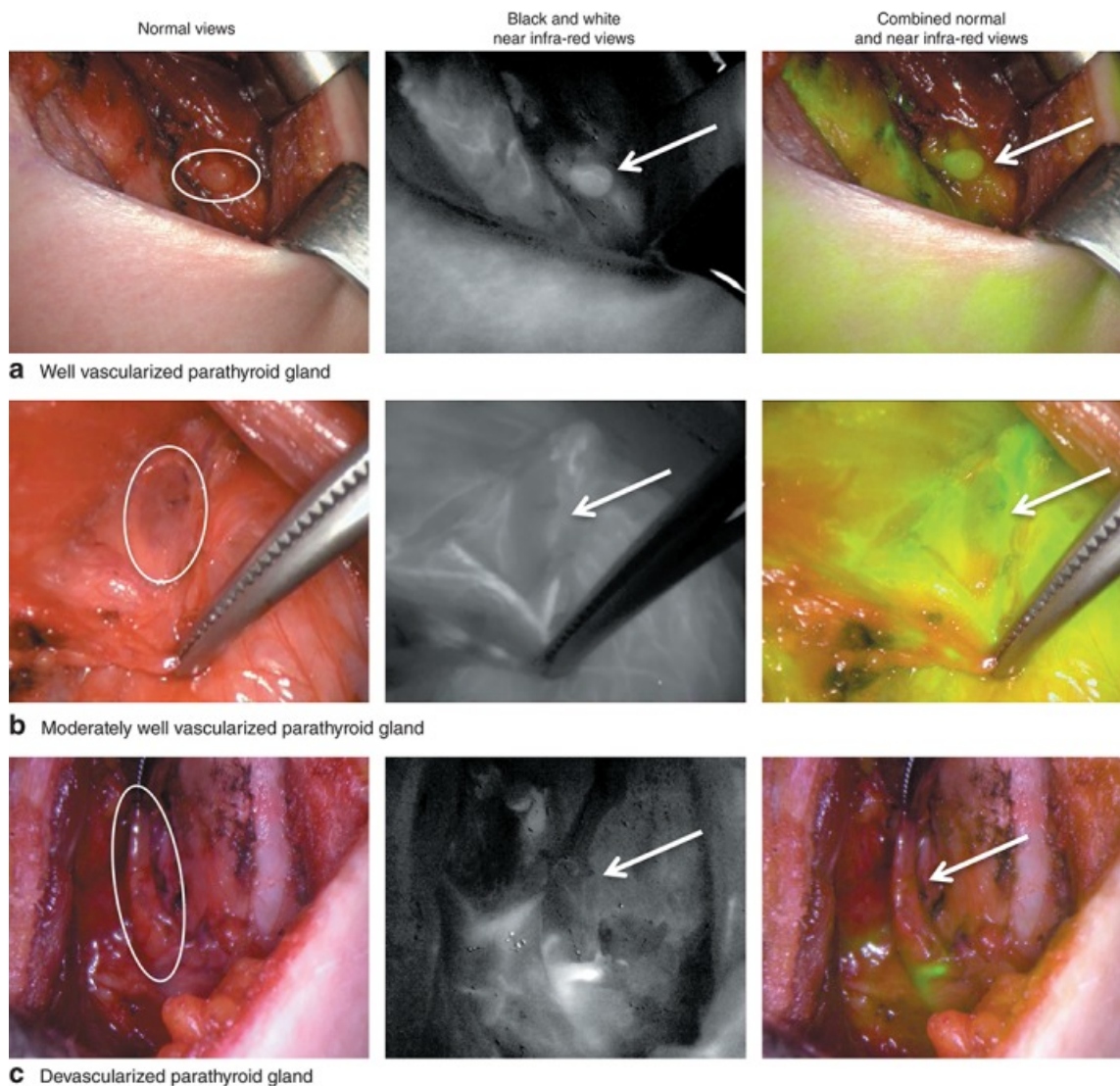
Figure 41 : Images en lumière blanche et NIR au vert d'indocyanine de parathyroïde hyperplasique chez l'homme (d'après Cui *et al.*, 2017).



*(a,b) Images en lumière blanche et (c,d) images fluorescentes de la glande hyperplasique en peropératoire et après résection (Cui *et al.*, 2017).*

De plus, le vert d'indocyanine permet de prévoir la complication la plus fréquente lors de parathyroïdectomie : l'hypoparathyroïdie postopératoire en utilisant l'angiographie peropératoire de la glande parathyroïde pour prédire le fonctionnement normal de celle-ci après une thyroïdectomie (Vidal Fortuny *et al.*, 2016). L'identification peropératoire d'une bonne vascularisation des parathyroïdes (Figure 42) indique leur fonctionnement normal et permet au chirurgien de prévoir l'administration d'un éventuel traitement pour l'hypoparathyroïdie dans le cas contraire (Vidal Fortuny *et al.*, 2016).

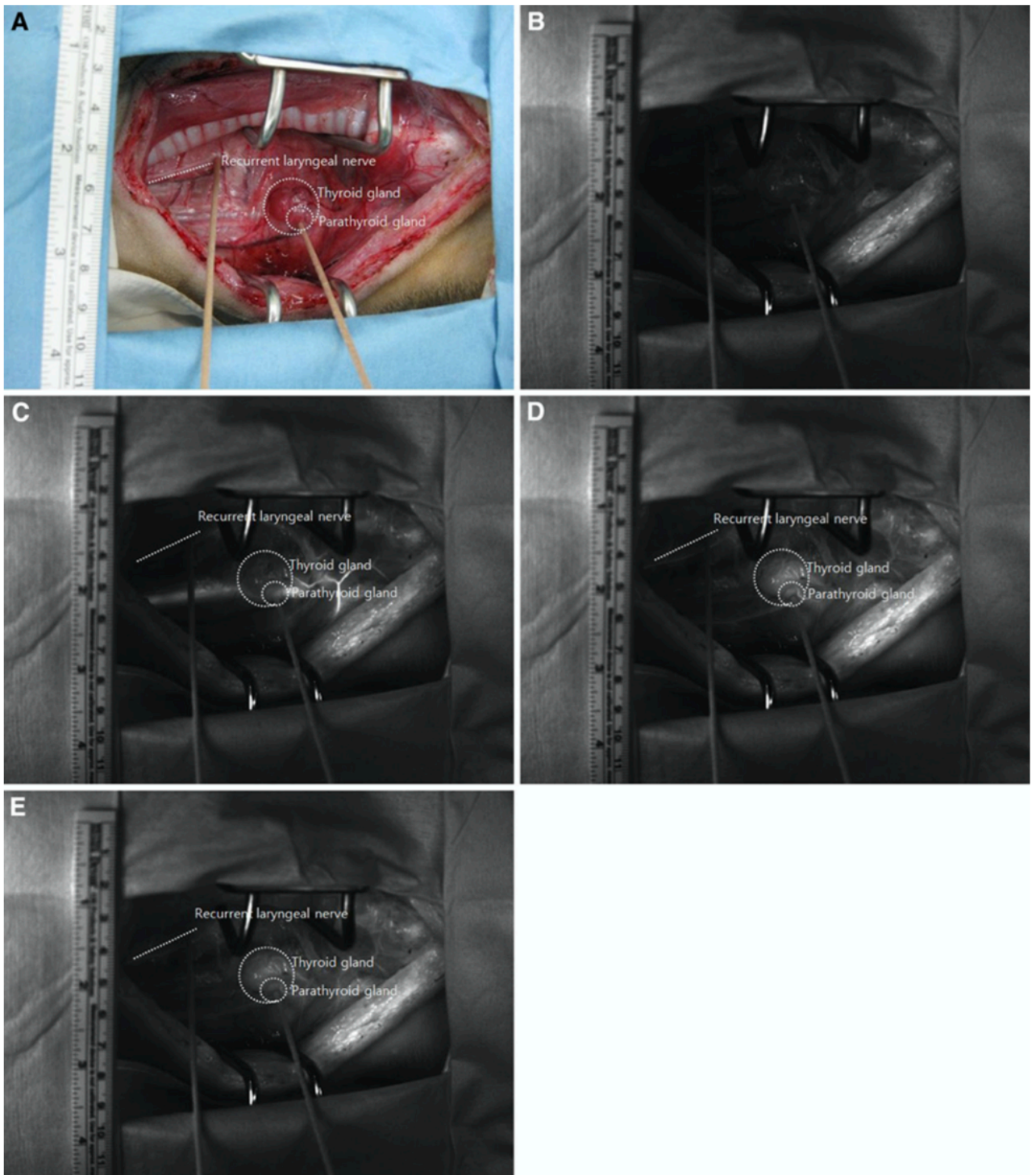
Figure 42 : Images d'angiographie peropératoire au vert d'indocyanine de parathyroïde chez l'homme (d'après Vidal Fortuny *et al.*, 2016).



*(a) Glande parathyroïde bien vascularisée (Score ICG 2). (b) Glande parathyroïde modérément bien vascularisée (Score ICG 1). (c) Glande parathyroïde dévascularisée (Score ICG 0). Les cercles et les flèches indiquent la glande parathyroïde (Vidal Fortuny *et al.*, 2016).*

L'imagerie fluorescente NIR à l'ICG est également performante pour détecter les glandes parathyroïdes chez le chien. La dose classiquement administrée par voie intraveineuse est de 12,5 à 100 µg/kg. En permettant la détection des glandes parathyroïdes (Figure 43), la technique actuelle est prometteuse pour les chirurgiens vétérinaires endocriniens pratiquant des thyroïdectomies. Notons toutefois qu'aucune étude sur la sensibilité et la spécificité de cette technique n'est disponible à ce jour.

Figure 43 : Images peropératoires en lumière blanche et de fluorescence au vert d'indocyanine de la glande parathyroïde sous une lumière NIR (785 nm) chez le chien (d'après Suh *et al.*, 2015).



*(A) Image de champ d'une dissection anatomique, (B) Image NIR avant l'injection d'ICG, (C) image NIR 28 s après l'injection d'ICG, (D) Image NIR 50 s après l'injection de l'ICG, (E) Image NIR 58 s après l'injection d'ICG. La ligne pointillée indique le nerf laryngé récurrent, la glande thyroïde et la glande parathyroïde (Suh *et al.*, 2015).*

4.2.1.3 Insulinome

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas comprennent les gastrinomes, les VIPomes, les somatostatinoles et les insulinomes, ces derniers représentant 17 % de l'ensemble des cas chez l'homme (Warner, 2005 ; Tucker *et al.*, 2006 ; Nikfarjam *et al.*, 2008). Ces tumeurs sont caractérisées par un fort taux de métastases (50 %), principalement hépatiques (Ruszniewski, 2019). Du fait de leur croissance tumorale relativement lente, elles sont néanmoins associées à des taux de survie prolongée (Ruszniewski, 2019).

La majorité des tumeurs neuroendocrines du pancréas sont fonctionnelles, comme c'est le cas pour l'insulinome et nécessitent une résection chirurgicale complète pour obtenir la guérison du patient (Pedrazzoli *et al.*, 1994). Ces tumeurs sont généralement de petite taille et de localisation variable (Prinz, 1994 ; Winer *et al.*, 2010). Le défi chirurgical réside dans leur localisation peropératoire (Winer *et al.*, 2010).

Des études récentes suggèrent des taux de détection préopératoire (CT, échographie, IRM, radioscintigraphie) et peropératoire sont supérieurs ou égaux à 92 % chez l'homme (Günther *et al.*, 1983). Cependant, malgré ces progrès, la localisation peropératoire des tumeurs de moins de deux centimètres reste difficile, et peu de méthodes décrites à ce jour fournissent un contraste spécifique peropératoire.

Des colorants tels que le bleu de méthylène et le bleu de toluidine sont utilisés à la fois expérimentalement et cliniquement pour localiser les tissus et les néoplasmes endocriniens (Hurvitz *et al.*, 1967 ; Keaveny *et al.*, 1971 ; Gordon *et al.*, 1974 ; Wheeler et Wade, 1982 ; Czerniak *et al.*, 1991 ; Derom *et al.*, 1993). Bien que le mécanisme exact par lequel ces colorants sont absorbés et retenus par les tumeurs endocriniennes soit inconnu, il pourrait être lié à leur potentiel redox (Prinz, 1994). D'autre part, ces colorants semblent être sélectivement absorbés par les cellules des îlots pancréatiques plutôt que par les cellules exocrines (Prinz, 1994).

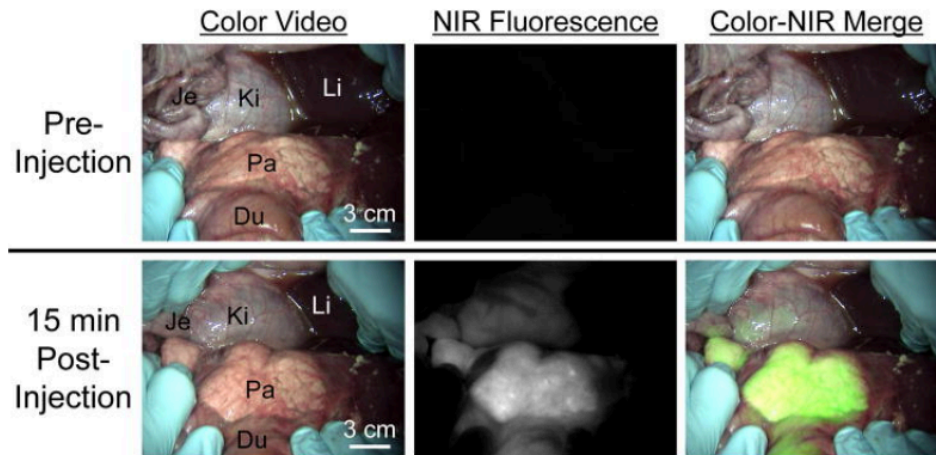
Le colorant principalement utilisé lors de chirurgie d'insulinome est le bleu de méthylène. Il est le plus souvent utilisé avec une technologie NIR, mais peut également être utilisé en tant que tel, par méthode colorimétrique. Le bleu de toluidine est également décrit, chez l'homme mais son utilisation est moins fréquente de nos jours. La littérature recommande une administration d'un millilitre de bleu de toluidine à 1,5 % dans l'artère splénique ou par voie intraveineuse. Le bleu de toluidine colore ainsi l'îlot tumoral et le nœud lymphatique sentinelle (Keaveny *et al.*, 1971 ; Edis *et al.*, 2013).

En médecine vétérinaire, l'utilisation de bleu de méthylène dans le cadre d'insulinome chez le chien est décrite depuis de nombreuses années (McDermott *et al.*, 1999 ; Kyles, 2003 ; Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2014 ; Hardie, 2014 ; MacPhail, 2018). En effet, la perfusion intraveineuse peropératoire de bleu de méthylène chez le chien améliore la localisation et la stadification tumorale au moment de la chirurgie (Goutal *et al.*, 2012). Le bleu de méthylène colore le tissu endocrinien pancréatique normal en bleu sombre, tandis que les tissus hyperfonctionnels, tels que les zones adénomateuses ou carcinomateuses, se colorent plus intensément dans un bleu rougeâtre (Goutal *et al.*, 2012 ; Nelson, 2014).

L'utilisation de bleu de méthylène avec une technologie NIR est également décrite chez l'animal (modèles murin et porcin) (Figure 44) et permet de différencier les types de tumeurs pancréatiques présentes au cours de la chirurgie (Figure 45) (Winer *et al.*, 2010). La dose recommandée de bleu de méthylène est de 1,5 mg/kg par voie intraveineuse (Winer *et al.*, 2010).

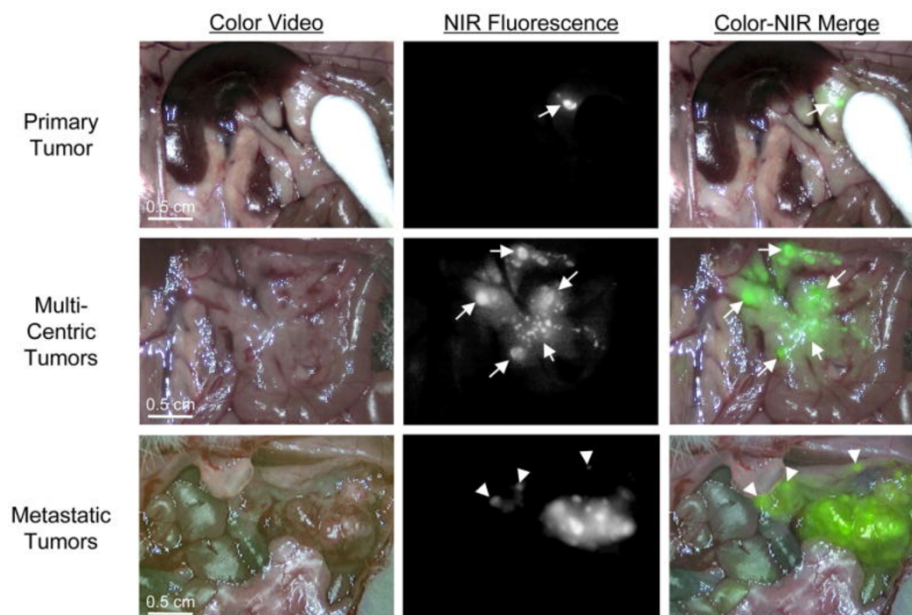
La fluorescence débute 15 minutes post-injection, pour une durée totale d'une heure (Winer *et al.*, 2010).

Figure 44 : Images peropératoires de fluorescence au bleu de méthylène de pancréas normal chez le porc (d'après Winer *et al.*, 2010).



Images de la cavité abdominale de porc avant l'injection (rangée supérieure) et 15 min après l'injection IV (rangée inférieure) de 1,5 mg/kg de bleu de méthylène. Les images de fluorescence NIR ont été acquises avec un temps d'exposition de 250 msec et affichées avec des normalisations identiques. Du = duodénum ; Je = jéjunum ; Ki = rein ; Li = foie ; Pa = pancréas (Winer *et al.*, 2010).

Figure 45 : Images peropératoire d'insulinomes par fluorescence au bleu de méthylène chez la souris (d'après Winer *et al.*, 2010).



Les images sont obtenues 15 minutes après l'injection d'un bolus IV de 1,5 mg/kg de bleu de méthylène. Les images de fluorescence NIR ont été acquises avec un temps d'exposition de 150 ms et affichées avec des normalisations identiques. Animaux ayant une seule tumeur primaire pancréatique (flèche ; rangée du haut), des tumeurs pancréatiques multicentriques (flèches ; rangée du milieu) et des tumeurs métastatiques (pointes de flèche ; rangée du bas) (Winer *et al.*, 2010).

Utilisé en tant que colorant bleu, il est recommandé de diluer 3 mg/kg de bleu de méthylène 1 % dans 250 ml de NaCl 0,9 %. L'administration est réalisée par voie intraveineuse, sous la forme d'une perfusion (30 à 40 minutes) et ce, 30 minutes avant la chirurgie (Kyles, 2003 ; Nelson, 2014 ; MacPhail, 2018).

Toutefois, l'administration de bleu de méthylène dans la prise en charge chirurgicale de l'insulinome demeure une pratique peu courante en raison d'une étude réalisée sur quatre chiens et rapportant la survenue d'une insuffisance rénale suivant l'utilisation de bleu de méthylène (McDermott *et al.*, 1999 ; Goutal *et al.*, 2012 ; Hardie, 2014) et demeure peu étudié chez les animaux de compagnie et plus particulièrement chez le chat et le furet (Meleo et Peterson, 2013).

4.2.1.4 Sarcome

L'acridine orange, fluorochrome UV, est utilisé dans le cadre de l'exérèse de sarcome félin post-injection. Il s'agit d'une technique novatrice utilisant le fluorochrome comme colorant et agent thérapeutique (Martano *et al.*, 2019).

Tout comme le sarcome musculo-squelettique humain, le sarcome félin post-injection (FISS) est d'origine mésoenchymateuse et est un type de tumeur particulièrement agressif avec un taux de rechute élevé (Ladlow, 2013 ; Bray et Polton, 2016 ; Martano *et al.*, 2019). Cette tumeur se développe chez un à dix des 10 000 chats recevant une injection (Martano *et al.*, 2019). Le FISS est une tumeur à croissance rapide avec une forte tendance à s'infiltrer dans les tissus environnants, à tel point qu'une large excision chirurgicale n'est pas toujours possible (Martano *et al.*, 2019).

C'est dans ce contexte que l'utilisation innovante de l'acridine orange permettant de minimiser les lésions résiduelles d'exérèse de sarcome est décrite. Ce fluorochrome est utilisé lors de l'intervention chirurgicale en association avec un dispositif de rayonnements UV (PDS) et couplé à une thérapie photodynamique (PDT) (Kusuzaki *et al.*, 2000b ; Kusuzaki *et al.*, 2005a ; Kusuzaki *et al.*, 2005b ; Yoshida *et al.*, 2005 ; Nakamura *et al.*, 2008).

Le protocole chez le chat est le suivant (Martano *et al.*, 2011 ; Martano *et al.*, 2019) :

- Tout d'abord, les tumeurs sont réséquées en bloc sur la base de mesures réalisées au scanner (Figure 46). Des marges de trois centimètres en retirant la peau, le tissu sous-cutané et le muscle de la couche aponévrotique située sous la tumeur sont choisies.

Puis, deux procédures sont réalisées successivement :

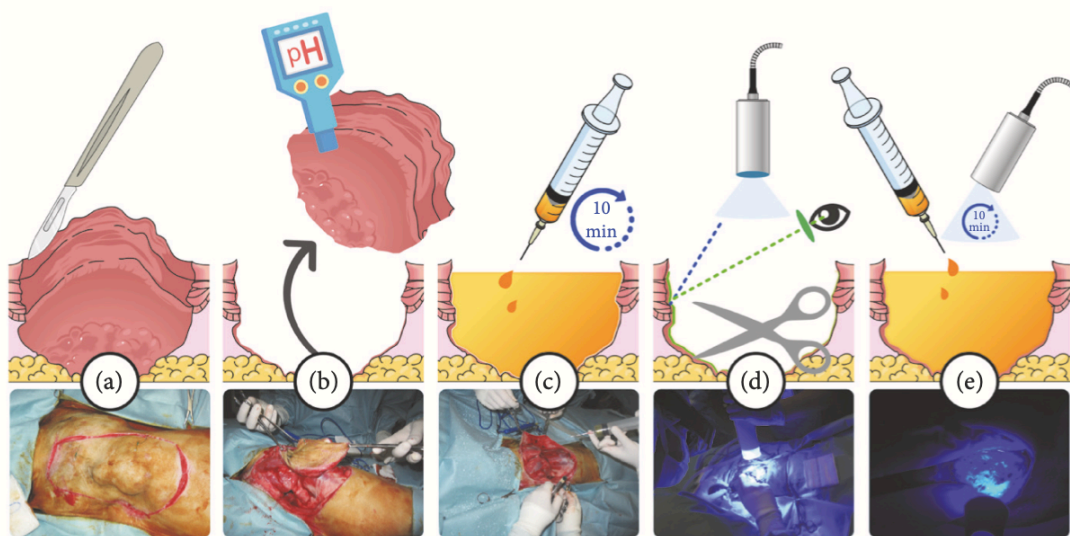
- Procédure du marquage des marges (PDS) (Figure 46) :

Après l'excision de la tumeur, la zone opératoire est irriguée avec 50 ml de solution saline stérile pour éliminer les caillots sanguins, puis avec 50 ml d'une solution stérile d'acridine orange (1 µg/ml) et laissée dans l'obscurité pendant dix minutes. Après le lavage avec la solution saline stérile, une lumière bleue est appliquée (PDS) (dispositif Starlight Pro et Mectron. (Longueur d'onde 488 nm). Les marges non réséquées lors du premier temps chirurgical sont alors visibles. La chirurgie réalise l'exérèse de ces marges fluorescentes.

- Procédure pour la thérapie photodynamique (PDT) (Figure 46) :

Peu après l'exérèse chirurgicale complète, le champ est irrigué avec une seringue de 50 ml remplie de solution stérile d'acridine orange (1 µg/ml) et exposé à la lumière chirurgicale (ML701, KLS Martin, Allemagne, 24V/250Watt, 80000 Lux) pendant dix minutes. Cette troisième phase de la chirurgie permet la destruction des cellules cancéreuses résiduelles.

Figure 46 : Représentation graphique de l'utilisation d'acridine orange dans l'exérèse de sarcome félin (d'après Martano *et al.*, 2019).

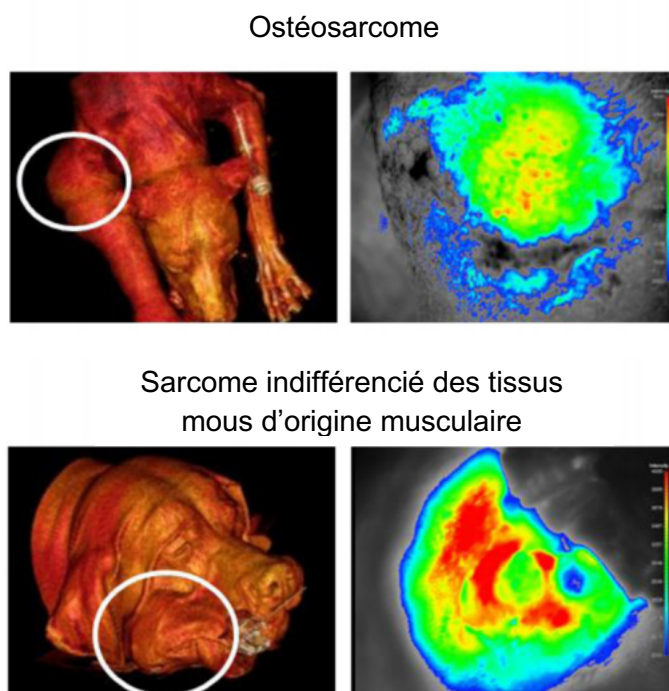


*Excision chirurgicale (a), mesure du pH (b), irrigation à l'acridine orange (c), PDS (d), PDT (e). Sur la ligne inférieure, des photographies représentatives de la procédure sont présentées (Martano *et al.*, 2019).*

Bien qu'aucune association significative n'ait été trouvée avec le taux de récurrence locale (données non montrées), cette technique utilisant de l'acridine orange a été associée à un meilleur taux de survie des animaux traités par rapport au groupe témoin (Martano *et al.*, 2019).

Comme nous le verrons dans la partie 5.1, d'autres fluorochromes NIR tels que le Liplmage™815 sont actuellement en cours de développement et sont décrits dans le cadre des sarcomes chez le chien (études cliniques prospectives de phase II) (Jacquart *et al.*, 2013 ; Cabon *et al.*, 2016). Le Liplmage™815 est un nouvel agent d'imagerie fluorescent NIR de taille nanométrique (50 nm de diamètre) composé d'un fluorochrome IR780 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (Cabon *et al.*, 2016). La dose optimale chez le chien est comprise entre 1,0 mg/kg et 1,2 mg/kg de formulation (entre 2,0 et 2,2 µg/kg de fluorochrome IR780). L'injection de ce fluorochrome, par voie intraveineuse, est réalisée 48 heures avant la chirurgie (Jacquart *et al.*, 2013 ; Cabon *et al.*, 2016). Comme le montrent la Figure 47, le Liplmage™815 est un fluorochrome NIR permettant de visualiser de manière précise les tissus tumoraux au cours de la chirurgie.

Figure 47 : Images pré et per-opératoire (Liplimage™815) de sarcomes chez des chiens (d'après Cabon *et al.*, 2016).



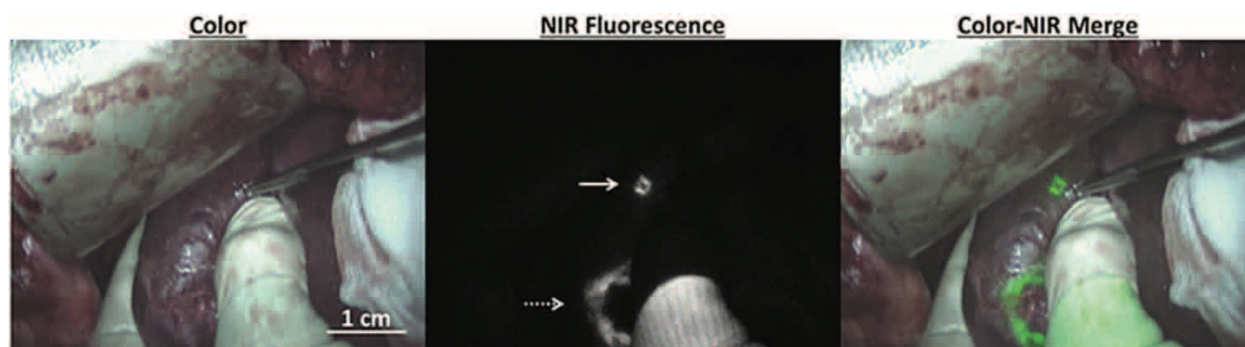
*Images de gauche : images d'examen tomодensitométrique ; images de droite : images peropératoires de fluorescence NIR (Liplimage™815)(obtenues à travers la peau avant l'incision). Les images de fluorescence (acquises avec un temps d'intégration de 500 ms) sont superposées aux images noires et blanches visibles sans technologie NIR (Cabon *et al.*, 2016).*

4.2.1.5 Tumeurs hépatiques

Des études sur le carcinome hépatocellulaire ont analysé la répartition d'ICG au sein du tissu tumoral. C'est ainsi que différentes distributions spatiales du colorant ont été mises en évidence, allant d'une bordure de fluorescence autour des métastases hépatiques à une fluorescence localisée au sein du CHC (Gotoh *et al.*, 2009 ; Uchiyama *et al.*, 2010 ; Ishizuka *et al.*, 2012 ; Peloso *et al.*, 2013). La chirurgie guidée par la fluorescence utilisant l'ICG pourrait identifier de petits nodules de CHC, non détectés par l'examen tomодensitométrique préopératoire (Satou *et al.*, 2013). Des résultats similaires ont été signalés dans la détection de métastases hépatiques de cancer du pancréas (Yokoyama *et al.*, 2012) ou de métastases colorectales (Vahrmeijer *et al.*, 2013) dans le foie qui n'étaient pas visibles à la tomодensitométrie, à l'IRM, à l'échographie peropératoire, à l'inspection visuelle ou à la palpation peropératoire.

Lorsque le vert d'indocyanine est utilisé en tant que marqueur des contours du tissu tumoral, plusieurs protocoles sont décrits dans la littérature. Certaines études administrent ce fluorochrome NIR par voie intraveineuse à la dose de 0,5 mg/kg entre un et huit jours avant l'intervention afin d'obtenir le meilleur rapport « tumeur/fond » (Gotoh *et al.*, 2009 ; Ishizawa *et al.*, 2009). D'autres études réalisent l'injection d'un bolus de 10 mg d'ICG, 24 heures avant la chirurgie (van Manen *et al.*, 2018). Le tissu tumoral est alors visualisable à l'aide d'une technologie spectroscopique fluorescente NIR (Figure 48).

Figure 48 : Exemple de deux métastases hépatiques colorectales détectées par fluorescence du proche infrarouge chez l'homme (d'après van Manen *et al.*, 2018).



*Flèche blanche : lésion fluorescente, qui n'a pas été détectée par la spectroscopie NIR. Flèche pointillée : une lésion préopératoire suspecte a pu être reconnue par son bord fluorescent caractéristique. Color : image en couleur ; NIR Fluorescence : image fluorescente NIR ; Color-NIR merge : combinaisons des images en couleur et NIR (van Manen *et al.*, 2018).*

Ces études illustrent le potentiel de l'utilisation du guidage par image de fluorescence pour surveiller le lit d'opération et pour assurer l'ablation de petites lésions tumorales qui pourraient facilement passer inaperçues pendant la chirurgie.

D'autres colorants sont utilisés dans le cadre de divers cancers hépatiques. C'est le cas du bleu d'Evans radiomarqué (complexe bleu d'Evans tronqué-isotope ^{68}Ga). Ce complexe différencie les hémangiomes hépatiques des autres lésions hépatiques focales (Zhang *et al.*, 2015) et évalue les anomalies de drainage lymphatique (Zhang *et al.*, 2016).

4.2.1.6 Tumeurs mammaires

Les colorants et fluorochromes, dans le cadre des tumeurs mammaires, peuvent être utilisés afin de visualiser directement les masses tumorales présentes. Chez le chien, le vert d'indocyanine est administré par voie intraveineuse (dose de 0,5 mg/kg) 24 heures avant la chirurgie et est utilisé pour l'exérèse de masses dans le cadre de tumeurs mammaires chez la chienne (Figure 49 ; Figure 50).

Figure 49 : (a) Photographie illustrant l'utilisation peropératoire d'un appareil spectroscopie NIR portable (Fluobeam, Fluoptics®) chez une chienne présentant une tumeur maligne des glandes mammaires. (b) Image de la fluorescence du vert d'indocyanine délimitant la tumeur de la glande mammaire (d'après Favril *et al.*, 2018).

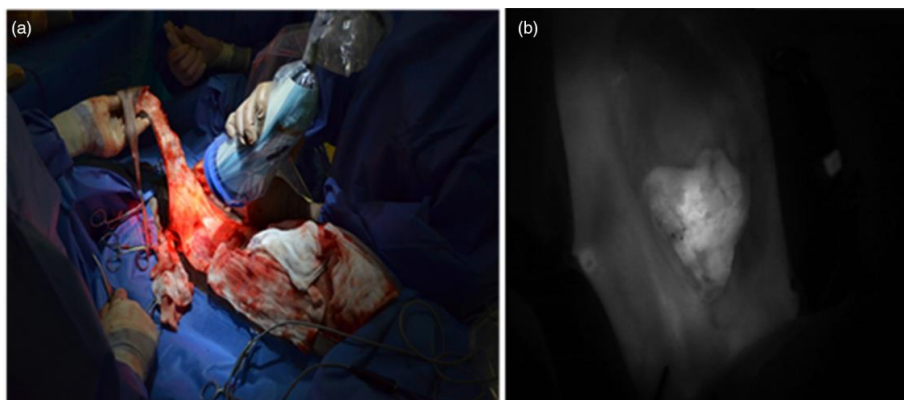
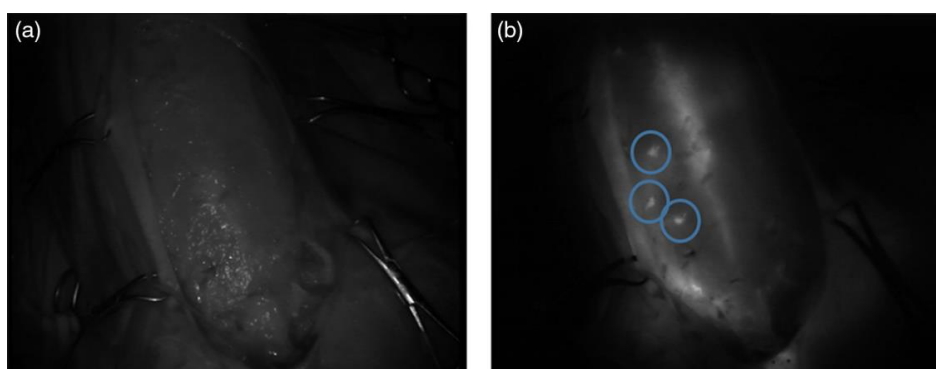


Figure 50 : (a) Image du lit de la plaie chirurgicale de mastectomie complète d'une chienne atteinte de tumeurs mammaires. (b) Image en proche infrarouge du lit de la plaie chirurgicale du même animal, révélant trois taches fluorescentes (d'après Favril *et al.*, 2018).



*L'animal a reçu de l'ICG par voie intraveineuse 24 heures avant l'opération. Les structures fluorescentes ont été réséquées et l'histopathologie a révélé la présence de cellules tumorales dans l'une d'elles et de tissu adipeux dans les deux autres (Favril *et al.*, 2018).*

4.2.1.7 Autres indications

4.2.1.7.1 Tumeurs vésicales

Le bleu d'Evans est utilisé pour délimiter les marges tumorales. En effet, il est utilisé dans le cadre de carcinomes vésicaux chez le rat après instillation intravésicale de 0,3 ml de bleu d'Evans 2 % (Elsen *et al.*, 2015). Le bleu d'Evans présente une différence significative d'absorption entre les tissus malins et les tissus de vessie normale (Elsen *et al.*, 2015). Ainsi, la méthode des instillations de bleu d'Evans combinée à la cystoscopie en lumière blanche pourrait être un outil utile pour diagnostiquer le cancer de la vessie en milieu clinique à l'avenir (Yao *et al.*, 2018).

4.2.1.7.2 Mélanome

Le Liplmage™815, fluorochrome NIR que nous avons décrit dans le cadre des sarcomes (partie 4.2.1.4), peut également être utilisé en tant qu'aide peropératoire pour la visualisation de mélanomes chez le chien (Figure 51) (études cliniques prospectives de phase II) (Cabon *et al.*, 2016). Le protocole est identique à celui utilisé pour la visualisation des sarcomes, soit 1,0 mg/kg et 1,2 mg/kg de Liplmage™815 (Cabon *et al.*, 2016).

Figure 51 : Images pré et per-opératoire (Liplmage™815) de mélanome chez des chiens (d'après Cabon *et al.*, 2016).

Mélanome malin (mâchoire maxillaire)

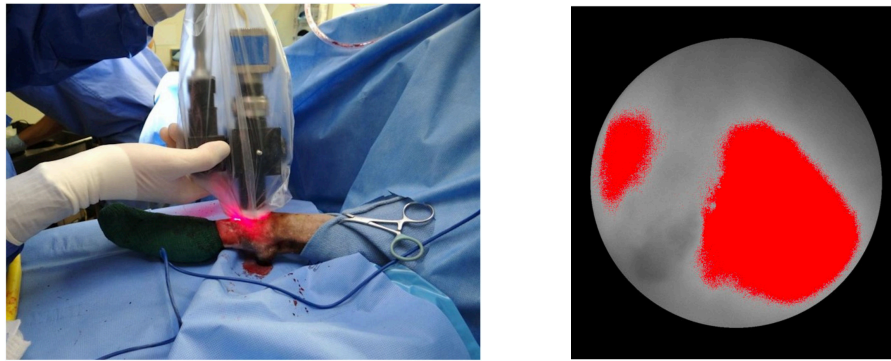


*Images de gauche : images d'examen tomодensitométrique ; images de droite : images de fluorescence NIR (Liplmage™815) (obtenues à travers la peau avant l'incision). Les images de fluorescence (acquises avec un temps d'intégration de 500 ms) sont superposées aux images noires et blanches visibles sans technologie NIR (Cabon *et al.*, 2016).*

4.2.1.7.3 Mastocytome

Un fluorochrome NIR en cours de développement (étude clinique prospective de phase I), le LUM015, (Lumicell, Inc., Wellesley, MA) est décrit dans le cadre de mastocytomes chez le chien (Bartholf DeWitt *et al.*, 2016). Ce fluorochrome qui s'accumule rapidement dans les cellules cancéreuses est administré par voie intraveineuse sur une durée comprise entre deux et trois minutes (1,0 à 2,0 mg/kg). L'administration de ce fluorochrome est réalisée entre quatre et 24 heures avant l'opération. La précision de ce fluorochrome NIR dans le marquage préférentiel des tissus cancéreux par rapport aux tissus sains chez le chien est de 92 % (Bartholf DeWitt *et al.*, 2016).

Figure 52 : Utilisation peropératoire d'un fluorochrome NIR (LUM015) dans le cadre de mastocytome chez le chien (d'après Bartholf DeWitt *et al.*, 2016).



*Image à gauche : L'appareil d'imagerie NIR utilisé au cours de la chirurgie chez un chien. Image à droite : Image de fluorescence affichée sur l'écran de l'ordinateur (Bartholf DeWitt *et al.*, 2016).*

Bien que ce fluorochrome soit encore peu développé, son application peropératoire (Figure 52) et sa précision permettent d'envisager une utilisation à plus grande échelle dans le futur proche.

4.2.2 Délimitation des tissus d'intérêt en ophtalmologie

4.2.2.1 Délimitation des voies lacrymales

Chez l'animal de compagnie, les troubles du drainage des voies lacrymales sont des affections fréquentes (Ali *et al.*, 2019). Les principales affections du canal lacrymal comprennent l'agénésie, la sténose, les corps étrangers, l'obstruction primaire et secondaire du canal nasolacrimonasal, la dilatation kystique, la dacryocystite, le traumatisme lacrymal, la dacryolithiase, les tumeurs et l'épiphora secondaire dû à un prolapsus ou kyste de la troisième paupière (Ali *et al.*, 2019).

Ces affections sont diagnostiquées à l'aide de fluorescéine, déposée localement, en réalisant, comme chez l'homme, un test de Jones (Amato et Hartstein, 2006 ; Isloor, 2014 ; Ali *et al.*, 2019). Quelques gouttes de fluorescéine sont instillées dans chaque œil. Le test est positif lorsque le colorant est visible au niveau de la cavité nasale entre cinq et dix minutes après son application (Amato et Hartstein, 2006 ; Isloor, 2014 ; Tomkowicz *et al.*, 2015 ; Ali *et al.*, 2019).

Figure 53 : Test de Jones positif sur un chien (d'après Tomkowicz *et al.* 2015).



L'obstruction du canal lacrymal provoque le débordement des larmes et leur écoulement hors de l'œil (Figure 54) (Barnette, 2018 ; Ali *et al.*, 2019). Ce débordement de larmes peut entraîner une humidité et une coloration des larmes sous l'œil. Le canal lacrymo-nasal inférieur est le plus souvent touché, et l'obstruction de ce canal entraîne des effets plus visibles sur le plan clinique (Barnette, 2018).

Figure 54 : Photographie de l'œil droit d'un chien dolichocéphale sur lequel un test de Jones est réalisé (d'après Ali *et al.*, 2019).



L'irrigation du drainage lacrymal montre une régurgitation complète du liquide de fluorescéine du point opposé, ce qui suggère une obstruction du canal nasolacrimal.

Les techniques chirurgicales ne seront pas développées dans le cadre de ce manuscrit. Toutefois, notons, que la fluorescéine est utilisée en peropératoire de la même manière que pour la réalisation du test de Jones détaillé précédemment, afin de délimiter les voies lacrymales en peropératoire (Nerad, 2009 ; Gelatt, 2011 ; Isloor, 2014).

4.2.2.2 *Angiographies rétiniennes par administration de fluorescéine*

La fluorescéine peut également être utilisée pour délimiter les vaisseaux rétiniens dans les affections de l'épithélium pigmenté de la rétine (Merea, 2003). De manière usuelle chez l'homme et ce quel que soit le poids, une ampoule de 0,5 mg de fluorescéine à 10 % est injectée en quelques secondes par voie intraveineuse lors d'angiographies rétiniennes (Desmettre *et al.*, 2000). Le spectre de l'hémoglobine se superpose à celui de la fluorescéine. Ainsi, les vaisseaux de gros calibre absorbent la fluorescence tandis que les capillaires améliorent le rendement de celle-ci (Pitet et Hygounenc, 1971 ; van den Biesen *et al.*, 1997). Ce phénomène est en partie expliqué par le fait qu'environ 17 % des molécules de fluorescéine se fixent aux globules rouges (Romanchuk, 1982 ; van den Biesen *et al.*, 1994). De plus, il y a une différence de rendement de fluorescence entre les veines et les artères, expliquée par la différence d'absorption de l'hémoglobine par rapport à l'oxyhémoglobine (Phiri *et al.*, 1995).

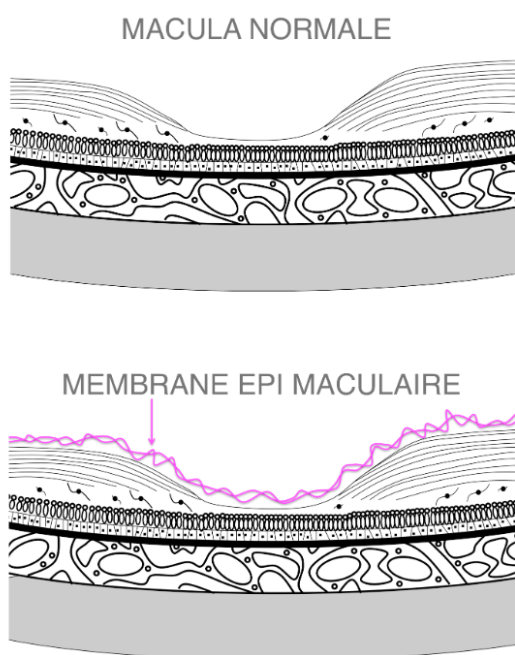
4.2.2.3 *Vitrectomie et exérèse de membrane épirétinienne : utilisation du bleu de trypan*

Les colorants et fluorochromes sont particulièrement intéressants pour guider la main du chirurgien lors d'interventions précises et minutieuses. La chirurgie ophtalmologique est l'une des indications préférentielles à l'utilisation de ce type d'aide peropératoire.

Le bleu de trypan est un colorant récemment utilisé en chirurgie ophtalmologique (~2005) (Oshitari *et al.*, 2001 ; Balayre *et al.*, 2005). En effet, il a tout d'abord été utilisé lors de chirurgies de cataracte avant de voir son utilisation s'élargir à la chirurgie du segment postérieur de l'œil (Oshitari *et al.*, 2001 ; Balayre *et al.*, 2005). Le bleu de trypan colore les structures du tissu conjonctif et tout particulièrement la membrane épirétinienne et la membrane limitante interne de la rétine (Oshitari *et al.*, 2001 ; Balayre *et al.*, 2005).

La membrane épirétinienne est une prolifération tissulaire fibro-cellulaire avasculaire qui se développe à la surface de la membrane limitante interne de la rétine, principalement dans la région de la *macula lutea* (Figure 55). Le vert d'indocyanine est un colorant utilisé dans la littérature dans la coloration de ces membranes mais il présente des effets secondaires trop importants pour la sphère oculaire, limitant ainsi son utilisation (Balayre *et al.*, 2005).

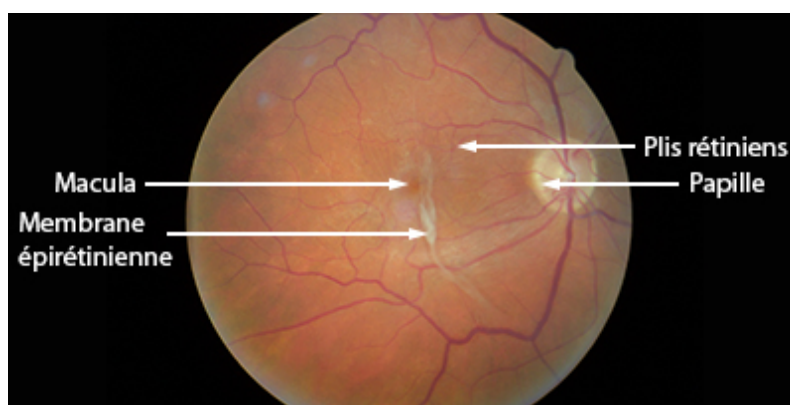
Figure 55 : Schéma de membrane épi-maculaire ou épirétinienne (d'après Cornut, 2019).



Membrane épi-maculaire = membrane épirétinienne (Cornut, 2019).

L'apparition de membrane épirétinienne provoque un plissement de la rétine (Figure 56). Succinctement, cette pathologie semble être liée au décollement postérieur du vitré et atteint chez l'homme les sujets de plus de 60 ans dans 13 % des cas (Balayre *et al.*, 2005).

Figure 56 : Rétinographie de l'œil droit d'un homme présentant une membrane épirétinienne (d'après (Cabinet d'ophtalmologie des Flandres, 2013)).



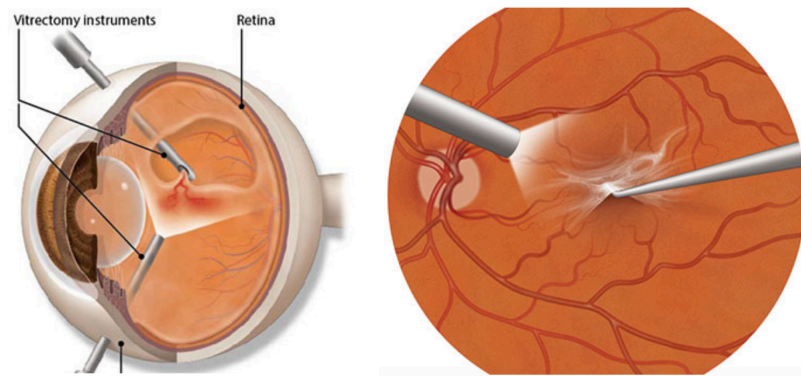
Chez les carnivores domestiques, les décollements de rétine sont moins fréquemment observés que dans l'espèce humaine mais sont une cause majeure de cécité (Malbec Maillouchaud, 2002). Les races principalement concernées sont les Colleys (Bedford, 1982), le Lancashire Heeler (Bedford, 1982), le Border Collie et le Berger Australien (Bedford, 1982), le Lévrier Italien, le Bichon, les races toys et le Shih-Tzu (Meekins, 2015). L'âge moyen des animaux atteints est de 5,6 ans (Meekins, 2015). Chez la plupart des patients, l'étiologie du décollement de rétine est inconnue. Il

peut survenir à la suite d'un traumatisme, d'une affection du cristallin, d'une hypertension artérielle systémique, d'une maladie infectieuse ou d'une anomalie congénitale.

Le protocole d'utilisation de bleu de trypan dans le cadre de chromovitrectomie chez l'homme est le suivant selon (Balayre *et al.*, 2005) :

- Réalisation d'une unique injection de 0,2 ml de bleu de trypan 0,15 % non dilué dans une seringue équipée d'une fine canule à extrémité mousse, en regard de la membrane (Figure 57).
- Le colorant est laissé en contact de la membrane pendant un maximum de deux minutes.
- Afin d'éviter toute dissémination du colorant, l'excédent présent dans la chambre postérieure est éliminé par un échange fluide-air à l'aide d'une aiguille spécifique constituée d'un système d'aspiration (back-flush needle).

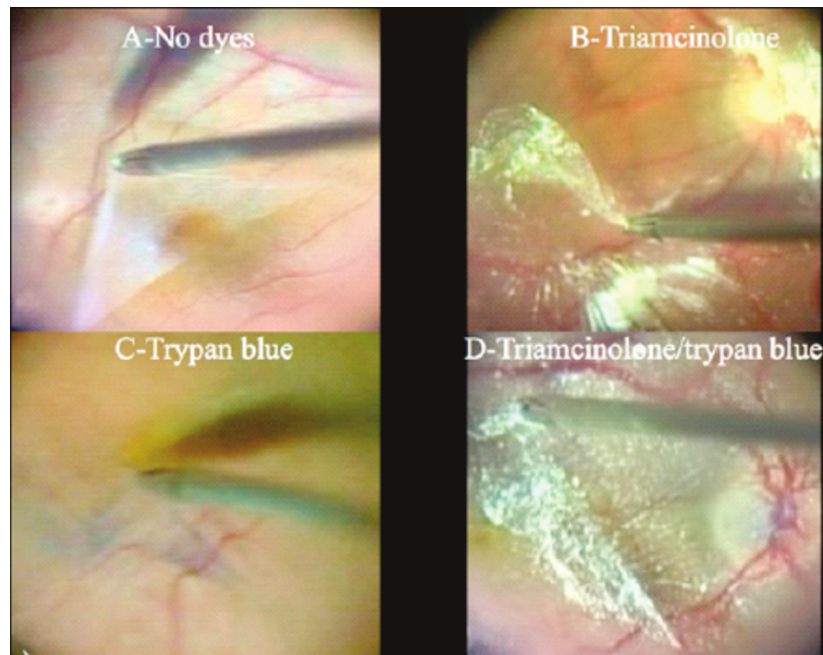
Figure 57 : Schémas de globe oculaire lors de vitrectomie (d'après (Boyd, 2019 ; American Academy of Ophthalmology, 2019)).



Le schéma de gauche montre l'insertion des instruments nécessaires pour la réalisation de vitrectomie. Le schéma de droite illustre le placement des instruments au niveau de la membrane épitréiniennne maculaire (Boyd, 2019 ; American Academy of Ophthalmology, 2019).

Après ce temps de coloration, la membrane est délimitée (Figure 58) et permet de poursuivre le reste de la procédure (vitrectomie classique).

Figure 58 : Images peropératoires de pelage de membrane épirétinienne (ERM) lors de chromovitrectomie chez un homme (d'après Caiado *et al.*, 2014).



A - pelage ERM sans colorant ; B - pelage ERM sous corticoïdes (TA) (0,2 ml d'acétonide de triamcinolone, 40 mg/ml) ; C - pelage ERM avec 1,5 mg/ml de bleu de trypan (TB) ; D - pelage ERM avec TA et TB, par la technique de double coloration. La coloration a été effectuée avec 0,2 ml de TA 40 mg/ml et 0,2 ml de TB 1,5 mg/ml (Caiado *et al.*, 2014).

Une étude évoque la potentielle toxicité du bleu de trypan sur les photorécepteurs lorsqu'il est utilisé à une concentration dépassant les 0,2 % (Stalmans *et al.*, 2003). Pourtant, des études réalisées sur le modèle animal ne mettent pas en évidence de cytotoxicité sur les cellules de Müller ni sur l'épithélium pigmentaire à des doses de colorant et des temps d'exposition supérieurs à celles testées chez l'homme (Veckeneer *et al.*, 2001). C'est pourquoi il existe une certaine variabilité dans le protocole de coloration utilisé. En effet, certains chirurgiens préfèrent prendre plus de précautions quant aux potentiels effets cytotoxiques du bleu de trypan, tandis que d'autres préfèrent utiliser pour ce colorant la concentration de 0,15 %, afin de réaliser le pelage de la membrane épirétinienne le plus complet possible (Veckeneer *et al.*, 2001).

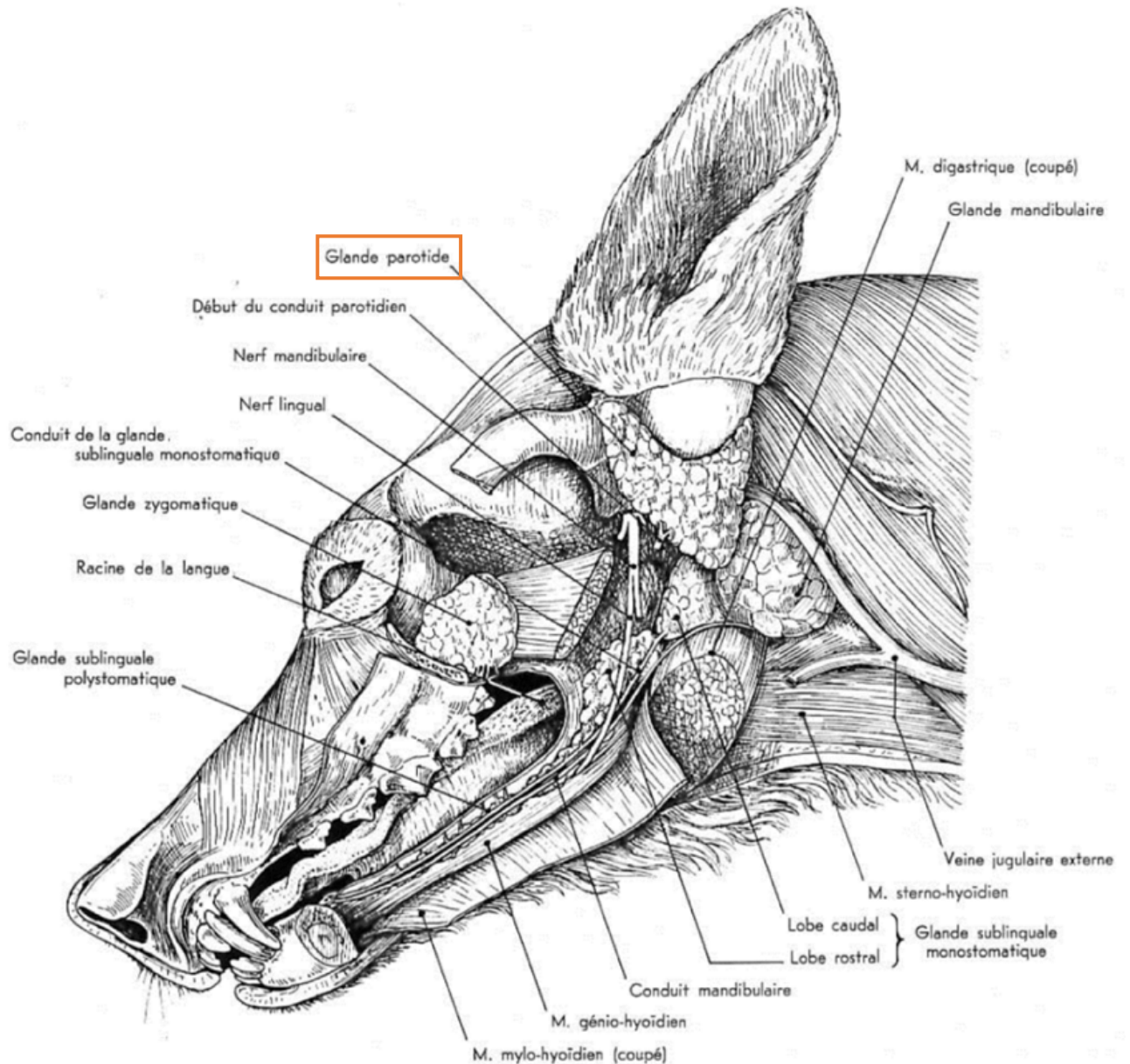
Ainsi, l'utilisation du bleu de trypan en chirurgie ophtalmologique présente un bénéfice double : il facilite la procédure pour le chirurgien et améliore le résultat post-opératoire en réduisant le risque de lésions rétinienne, le tout sans complication majeure fréquemment rapportée (Feron *et al.*, 2002 ; Teba *et al.*, 2003 ; Balayre *et al.*, 2005).

D'autres utilisations du colorant en chirurgie ophtalmologiste sont décrites : dans le cadre de chirurgies de cataracte blanche, le bleu de trypan à 0,006 % est utilisé afin de visualiser la capsule antérieure du cristallin (van Nouhuijs *et al.*, 2002). En effet, l'utilisation d'un marqueur est alors essentielle dans le cadre de cette pathologie puisque les différentes chambres de l'œil ne sont plus visualisables. Enfin, le bleu de trypan 0,006 % peut être utilisé dans la visualisation des zones dévitalisées de cellules endothéliales cornéennes (Balayre *et al.*, 2005). Notons que l'utilisation de ce colorant n'est pas encore décrite en chirurgie vétérinaire.

4.2.3 Délimitation des glandes salivaires

La parotidectomie, indiquée lors de sialocèle parotidienne, néoplasie ou abcès parotidien, est une chirurgie techniquement difficile, principalement en raison du caractère diffus de la glande parotidienne, peu délimitée, et de l'association étroite de la glande avec les structures environnantes, y compris le nerf facial (Barone et Simoens, 2010) (Figure 59 et Figure 60).

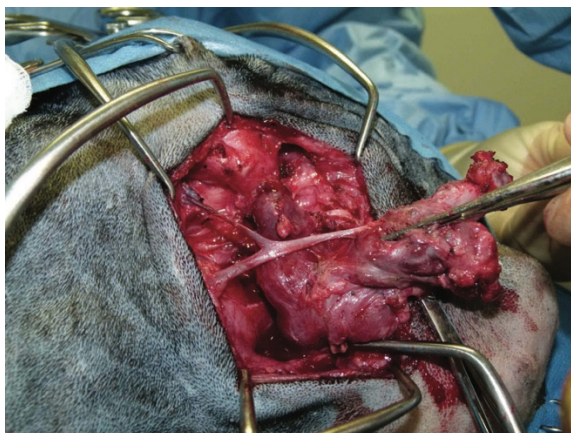
Figure 59 : Schéma des glandes salivaires du chien (d'après Barone et Simoens, 2010).



GLANDES SALIVAIRES DU CHIEN

LES GLANDES SALIVAIRES PROFONDES ONT ÉTÉ MISES EN ÉVIDENCE
PAR ABLATION DE LA JOUE ET DE LA PARTIE CORRESPONDANTE DE LA MANDIBULE.

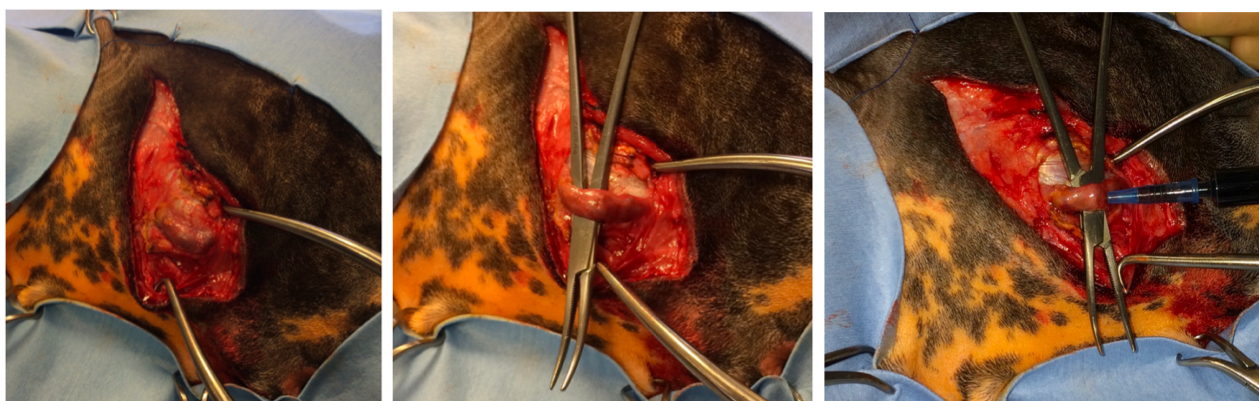
Figure 60 : Photographie peropératoire de la glande parotidienne et des structures environnantes dont les artères maxillaires et temporales (d'après Proot *et al.*, 2016).



La parotidectomie complète chez le chien est rarement réalisée et la morbidité est élevée : les complications majeures sont les hémorragies post-opératoires nécessitant une reprise chirurgicale, les déhiscences de plaies et les abcédations ainsi que les paralysies permanentes post-opératoires du nerf facial (14 % des complications) (Proot *et al.*, 2016). Chez l'homme, le bleu de méthylène est utilisé pour surmonter la complication la plus courante de cette chirurgie qu'est la lésion du nerf facial (Bova *et al.*, 2004 ; Vaiman *et al.*, 2016).

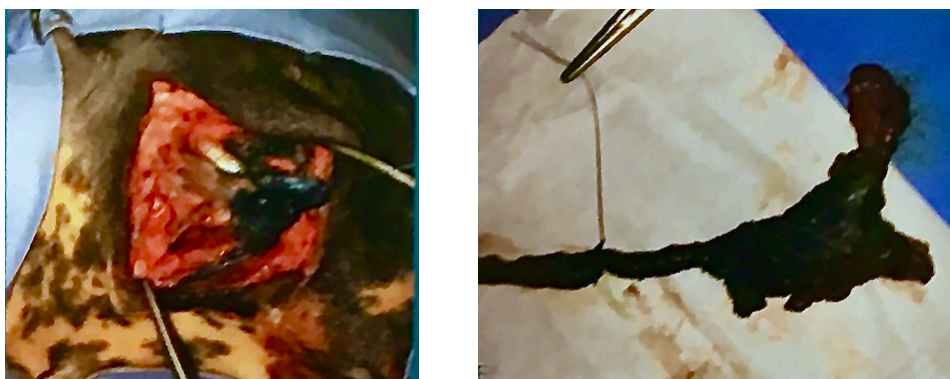
L'utilisation de ce colorant tel qu'employé chez l'homme est récente en médecine vétérinaire et a été réalisée sur trois chiens (Gordo *et al.*, 2019). L'injection de bleu de méthylène (0,2-0,3 ml de bleu de méthylène dilué dans trois millilitres de NaCl 0,9 %) est réalisée par canulation du canal de Sténon en peropératoire (Figure 61). La glande parotide se colore alors en bleu foncé en quelques secondes (Gordo *et al.*, 2019).

Figure 61 : Isolement du conduit parotidien de Sténon, canulation et injection de bleu de méthylène dilué chez un Springer Anglais de 16 mois (d'après (Gordo *et al.*, 2019 ; Gordo *et al.*, 2020)).



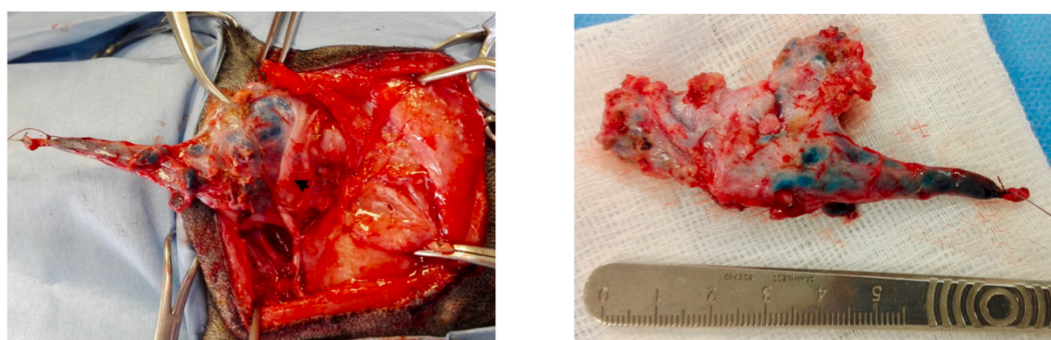
L'étude vétérinaire n'a mis en évidence aucune fuite de bleu de méthylène en utilisant ce protocole (Gordo *et al.*, 2019). Cette technique a permis la réalisation parotidectomies complètes avec succès (Figure 62 et Figure 63) (Gordo *et al.*, 2019).

Figure 62 : Glande parotide colorée en bleu foncé en quelques secondes et échantillon ex vivo chez un Springer Anglais de 16 mois (d'après Gordo et al., 2019).



Analyse histopathologique : sialadénite plasmocytaire, lymphocytaire, neutrophile (Gordo et al., 2019).

Figure 63 : Glande parotide colorée au bleu de méthylène et détail de l'identification nerveuse indirecte ; spécimen ex vivo (d'après (Gordo et al., 2019 ; Gordo et al., 2020)).



Analyse histopathologique : sialadénite, kyste branchial (Gordo et al., 2019).

La coloration au bleu de méthylène est une technique facile, abordable, et rapide d'exécution qui est utile pour identifier l'innervation à l'extérieur de la glande colorée et ainsi en faciliter la dissection tout en réduisant l'incidence de la paralysie postopératoire du nerf facial (Gordo et al., 2019).

4.2.4 Délimitation des lambeaux cutanés

L'exérèse chirurgicale de tissus cancéreux peut être à l'origine de morbidités importantes chez les animaux domestiques, en particulier lorsque cela concerne des zones telles que la face. En effet, la reconstruction chirurgicale est souvent nécessaire en raison de la disponibilité limitée de tissu cutané au niveau de cette zone, ce qui peut rendre la fermeture primaire de l'exérèse impossible.

D'autre part, il est important pour toute intervention au niveau de la face de procéder à une fermeture sans tension pour éviter de compromettre la fonction des paupières et de la bouche. Une tension excessive de la peau peut entraîner une exposition de la cornée, ce qui conduit à une ulcération de la cornée, à une sialorrhée débilante ou à un résultat esthétique altéré (Aquino, 2007).

De plus, l'utilisation d'un lambeau vasculaire du plexus sous-cutané ou d'un lambeau à motif axial est nécessaire pour la fermeture cutanée dans la région maxillo-faciale. Les lambeaux axiaux sont des greffes pédiculaires qui incorporent une artère et une veine cutanée directe à leur base. Les lambeaux axiaux ont une meilleure circulation par rapport aux greffes pédiculaires, dont la circulation est dérivée du seul plexus sous-cutané (lambeaux du plexus sous-cutané) (Pavletic, 1981 ; Pavletic, 1990).

L'utilisation de lambeaux axiaux, permettant une meilleure perfusion de la reconstruction cutanée est décrite pour toute la région cervicale ainsi que pour la face, tant chez le chien que chez le chat (Pavletic, 1990 ; Stiles *et al.*, 2003 ; Yates *et al.*, 2007 ; Milgram *et al.*, 2011). Cependant la réussite de l'utilisation de ces lambeaux repose sur la présence et la préservation de leur vascularisation et donc de leur perfusion.

La perfusion du lambeau de peau peut être évaluée en utilisant une injection sélective de bleu de méthylène (trois millilitres de bleu de méthylène à 1 %) dans l'artère afférente. Par exemple, pour un lambeau facial l'injection de bleu de méthylène est réalisée dans l'artère faciale, après avoir soulevé le lambeau (Milgram *et al.*, 2011). La perfusion est évaluée subjectivement par l'observation de la coloration bleue du lambeau et de la fuite de bleu de méthylène de la bordure de ce dernier (Milgram *et al.*, 2011).

L'injection sélective de bleu de méthylène dans l'artère faciale permet de visualiser facilement et rapidement la bonne perfusion du volet cutané. Les vaisseaux de différents calibres sont identifiables à l'aide de cette technique (Figure 64) (Milgram *et al.*, 2011).

Figure 64 : Photographie de la distribution des vaisseaux sanguins dans le lambeau après injection de bleu de méthylène dans l'artère faciale sur un modèle félin expérimental (d'après Milgram *et al.*, 2011).



*Le lambeau cutané a été récliné avant l'injection de bleu de méthylène (trois millilitres de bleu de méthylène 1 %). Le cathéter jaune est situé dans l'artère faciale. Le cathéter rose est situé dans l'artère carotide externe (Milgram *et al.*, 2011).*

L'utilisation de ce colorant permet de délimiter la zone de peau alimentée par l'artère devenue bleue et ainsi identifier les branches cutanées de l'artère faciale pour la dissection du lambeau cutané.

4.2.5 Délimitation des voies biliaires

Lors de cholécystectomie, indiquée lors de mucocèle, cholécystite, lithiases biliaires, la résection de la vésicule biliaire et du conduit cystique, sans lésion des conduits biliaires, est un prérequis. Cependant, les canaux biliaires sont parfois difficilement visibles et peuvent présenter une distribution et une topographie variable justifiant leur marquage par cholangiographie.

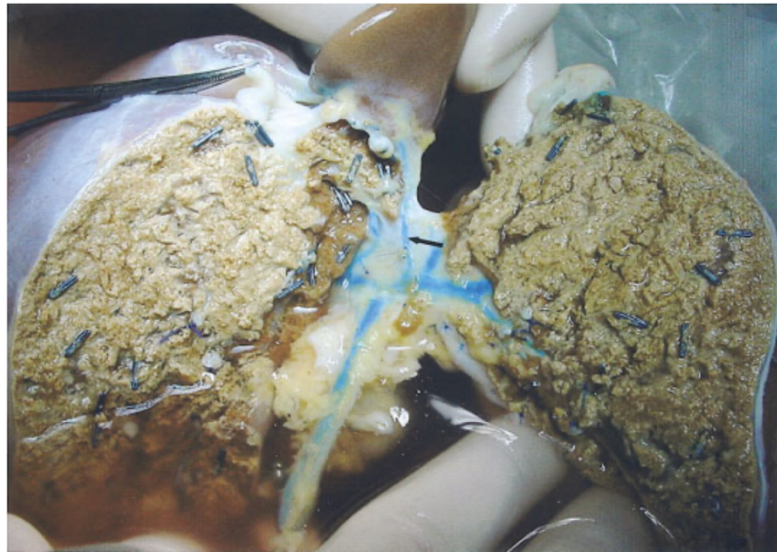
La cholangiographie peropératoire par fluorescence NIR est basée sur l'absorption hépatique rapide du colorant (vert d'indocyanine, bleu de méthylène) présent dans le plasma, son excrétion puis son interaction avec les protéines de la bile (Gao *et al.*, 2017).

Deux colorants sont majoritairement utilisés dans la visualisation des voies biliaires en chirurgie. Il s'agit du vert d'indocyanine et du bleu de méthylène (fluorochrome NIR ou colorant). Le carmin d'indigo et la fluorescéine sont également décrits dans la littérature mais peu fréquemment utilisés (Mohsen *et al.*, 2016 ; Hori, 2019).

Chez l'homme, l'injection peropératoire de bleu de méthylène dans le fundus de la vésicule biliaire lors de cholécystectomie sous coelioscopie offre une visualisation directe de la vésicule biliaire, du canal cystique et du canal cholédoque (Ahmed *et al.*, 2018). L'intégralité de la bile de la vésicule biliaire doit être aspirée à l'aide d'une aiguille de 18 Gauge (G) et une quantité égale de bleu de méthylène dilué entre 50 et 60 % selon les études est injectée dans la vésicule biliaire (Sari *et al.*, 2005 ; Rabie, 2019). Cette technique est facilement réalisable, peu coûteuse et évite toute utilisation de radiations ou équipement spécial (Ahmed *et al.*, 2018). Elle est proposée comme une méthode optionnelle en cas de difficulté de dissection du triangle de Calot lors d'une cholécystectomie sous coelioscopie dans le but de diminuer la principale cause de lésion biliaire (Ahmed *et al.*, 2018).

La coloration des voies biliaires au bleu de méthylène est également décrite lors de transplantation de foie partiel (ou « split ») chez l'homme (Figure 65) (Balzan *et al.*, 2004). L'injection de 20 ml de bleu de méthylène dilué au 1/10^e dans du sérum physiologique doit être réalisée au niveau du canal cholédoque distal (Balzan *et al.*, 2004).

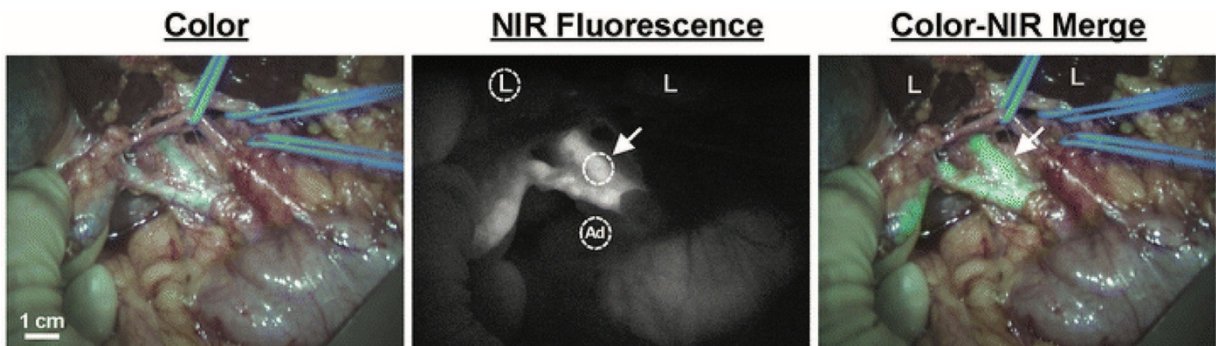
Figure 65 : Aspect de l'anatomie biliaire en région hilare après injection de bleu de méthylène dans le canal biliaire principal chez l'homme (d'après Balzan *et al.*, 2004).



La section du parenchyme est terminée, et le site idéal pour couper le canal biliaire peut être facilement identifié (Balzan *et al.*, 2004). La flèche indique un canal biliaire du segment numéro un du foie divisé pour la transplantation, difficile à visualiser sans la technique de coloration au bleu de méthylène (Balzan *et al.*, 2004).

Le vert d'indocyanine est également indiqué lors de cholécystectomie de manière à visualiser les voies biliaires intra et extra-hépatiques et notamment le conduit cystique et le canal cholédoque afin d'éviter les lésions iatrogènes lors de la dissection sous coelioscopie. Une solution aqueuse de cinq milligrammes d'ICG doit être injectée par voie intraveineuse entre trois et sept heures avant la chirurgie. Toutefois, certaines études réalisent une injection du colorant près de 24 heures avant l'opération (Figure 66) (van Manen *et al.*, 2018), quand d'autres administrent un bolus intraveineux de 0,2 mg/kg d'ICG dilué dans un soluté salin isotonique directement après l'induction de l'anesthésie générale (Ankersmit *et al.*, 2017).

Figure 66 : Exemple d'imagerie des voies biliaires au vert d'indocyanine 24h post-injection chez l'homme (d'après van Manen *et al.*, 2018).

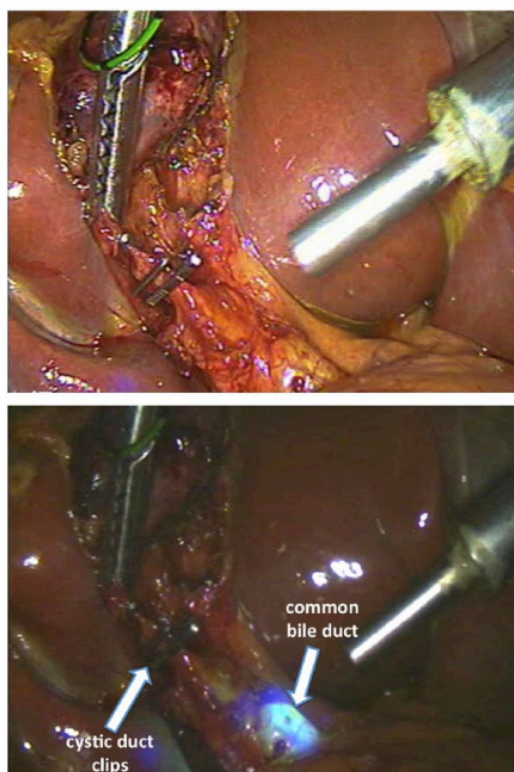


La position du canal cholédoque est indiquée par la flèche, le foie par la lettre « L » et le tissu adipeux par « Ad » (van Manen *et al.*, 2018).

La fluorescéine, utilisée comme fluorochrome UV, est également décrite dans la réalisation de cette technique. À l'instar du vert d'indocyanine, celle-ci doit être utilisée à l'aide d'un équipement particulier permettant d'éclairer la zone opératoire par des rayons UV. L'utilisation de la fluorescéine est décrite chez l'homme lors de cholécystectomie (Figure 67) (Mohsen *et al.*, 2016).

La coloration des voies biliaires selon cette technique a une spécificité de 100 %. Toutefois, sa sensibilité est de 82,5 % (Mohsen *et al.*, 2016). La raison de cette mauvaise sensibilité semble être attribuable à l'épaississement des tissus sus-jacents associé à la faible pénétration des rayons UV dans les tissus (Mohsen *et al.*, 2016).

Figure 67 : Utilisation de la fluorescéine chez l'homme lors de cholécystectomie par laparotomie (d'après Mohsen *et al.*, 2016).



*Après la section du conduit cystique, la technique de fluorescence à la fluorescéine confirme la position étanche des clips à l'écart du canal cholédoque commun, visible par fluorescence verte (Mohsen *et al.*, 2016).*

Les techniques de coloration des canaux biliaires sont encore peu décrites en chirurgie vétérinaire. Des études expérimentales sur le porc utilisent le bleu de méthylène et l'ICG lors de cholécystectomie et montrent des résultats similaires à ceux obtenus chez l'homme (Matsui *et al.*, 2010).

- La posologie du bleu de méthylène chez le porc est de 2 mg/kg par voie intraveineuse. Le colorant est visible (chirurgie ouverte ou coelioscopie) entre 10 et 120 minutes après son administration (Matsui *et al.*, 2010).

- Le vert d'indocyanine (0,05 mg/kg), quant à lui, rend les canaux biliaires extra-hépatiques visibles 90 minutes après son administration en raison de sa forte rétention hépatique (Matsui *et al.*, 2010 ; Ashitate *et al.*, 2012 ; Schols *et al.*, 2014 ; van den Bos *et al.*, 2017). Cependant, entre 90 et 240 minutes post-injection, l'ICG fournit une sensibilité exceptionnellement élevée tant pour le canal cystique que pour les canaux biliaires (Matsui *et al.*, 2010).

La cholangiographie peropératoire par fluorescence NIR est une technique sensible et une alternative intéressante à la cholangiographie des voies biliaires extra-hépatiques puisqu'elle offre la visualisation de l'intégralité de l'arbre biliaire (Gao *et al.*, 2017).

4.2.6 Délimitation de voies naturelles et de fistules

La visualisation des voies naturelles et fistules peut être compliquée en chirurgie. Il s'agit ainsi d'une indication majeure d'utilisation de colorant en peropératoire.

Le bleu de méthylène est couramment utilisé chez l'homme dans la détection de fistules et plus précisément dans la détection de fistules ou de trajets fistuleux (Medac, 2020b) :

- Uréthro-vésicales (cathéter urinaire),
- Vésico-vaginales (par cytoscopie en injectant 200 ml de bleu de méthylène dilué dans la vessie),
- Colo-vésicales (cathéter urinaire),
- Recto-urétrales (cathéter urétral),
- Anales (cathéter externe),
- Colo-vésicales (cathéter urinaire),
- Recto-urétrales (cathéter urétral),
- Œsophagiennes (administration orale en diluant quatre millilitres de bleu de méthylène dans 30 ml d'eau).

Toutefois, notons que seules les fistules urétrales diagnostiquées à l'aide de bleu de méthylène sont décrites chez le chien (Chew *et al.*, 2011). Néanmoins l'utilisation de techniques similaires à celles réalisées chez l'homme est envisageable chez les carnivores domestiques.

Le bleu de Bonney est également un colorant décrit dans la vérification de la perméabilité des trompes de Fallope lors de fistule vésicovaginales chez l'homme (Christmas *et al.*, 1989). Rappelons néanmoins que ce colorant est peu utilisé à l'heure actuelle de par sa toxicité importante au niveau des muqueuses (Christmas *et al.*, 1989).

Chez les carnivores domestiques les fistules oro-nasales sont souvent diagnostiquées par la visualisation directe de la cavité nasale ou l'observation d'une hémorragie nasale au niveau des narines. Cela se produit généralement à la suite d'une extraction de dent (canine) ou d'une extraction de dent avec une maladie parodontale grave conduisant à une communication directe avec la cavité nasale. La fistule oro-nasale aiguë est traitée en soulevant un lambeau de muqueuse buccale et en le suturant à la muqueuse palatine dure.

Des techniques de diagnostic à l'aide de colorants de ce type de fistules sont peu décrites dans la littérature. Toutefois, certains vétérinaires documentent leur pratique et l'utilisation de colorants comme la fluorescéine dans le diagnostic de fistule oro-nasale (Lewis, 2011). De manière générale, quelques gouttes de colorant sont instillées au niveau de la zone suspectée d'être une fistule dans la gueule de l'animal. Le diagnostic est positif lorsque le colorant est visualisé au niveau de la cavité nasale.

Figure 68 : Fistule oro-nasale chez un chat confirmée à l'aide de la fluorescéine (d'après Lewis, 2011).



Comparativement chez l'homme, l'utilisation d'un colorant bleu est recommandée dans le cadre du diagnostic de fistule salivaire de la glande parotique et du canal de Sténon, complication relativement fréquente de chirurgie du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (Kiong *et al.*, 2017). Le test se réalise au chevet du patient en diluant un millilitre de colorant alimentaire bleu (couleur autorisée E133) dans 30 ml d'eau. Le patient est alimenté à la seringue en petits bolus de cinq à 10 millilitres et doit garder le bolus en bouche pendant cinq secondes, puis l'avalier (Kiong *et al.*, 2017).

Figure 69 : Fuite de colorant, diagnostic de fistule oro-cutanée et pharyngo-cutanée chez un patient après laryngectomie au septième jour post-opératoire (d'après Kiong *et al.*, 2017).



Un résultat positif correspond à la présence de colorant bleu dans les drains ou les lignes de suture de la peau. Ce test peut être effectué à tout moment après le cinquième jour postopératoire, à la discrétion du chirurgien (Kiong *et al.*, 2017).

Enfin, un dernier exemple de colorant pouvant être utilisé dans le repérage des voies naturelles et fistules urinaires lors de procédures chirurgicales urogénitales est le carmin d'indigo. Comme nous l'avons évoqué précédemment, ce colorant bleu est généralement administré par voie intraveineuse pour colorer l'urine afin de vérifier l'intégrité de la vessie ou la fonction rénale (Snyder et Keegan, 2016 ; Base de données publique des médicaments, 2018). Le carmin d'indigo est excrété par les reins sans être transformé. Rappelons également que l'ensemble du processus pharmacocinétique se déroule en une dizaine de minutes après l'administration par voie intraveineuse (Snyder et Keegan, 2016 ; Base de données publique des médicaments, 2018). Ainsi, après injection de colorant par voie intraveineuse, sa couleur bleue permet d'identifier rapidement les fuites ou les lésions au niveau des uretères ou de la vessie (Snyder et Keegan, 2016 ; Base de données publique des médicaments, 2018). En outre, cette technique peut être utilisée pour vérifier l'intégrité de la fonction rénale lors d'interventions à proximité du rein ou des vaisseaux rénaux. Un cathéter urinaire à demeure est inséré en préopératoire et, lorsque le carmin indigo est administré par voie intraveineuse, l'urine excrétée apparaît en vert bleuté dans le sac de drainage urinaire (cinq millilitres contenant 40 mg de d'indigotindisulfonate) (Snyder et Keegan, 2016). D'autre part, l'administration par voie intraveineuse de carmin d'indigo lors de cystoscopie peut être utilisée pour aider à identifier l'emplacement des orifices urétéraux (Snyder et Keegan, 2016).

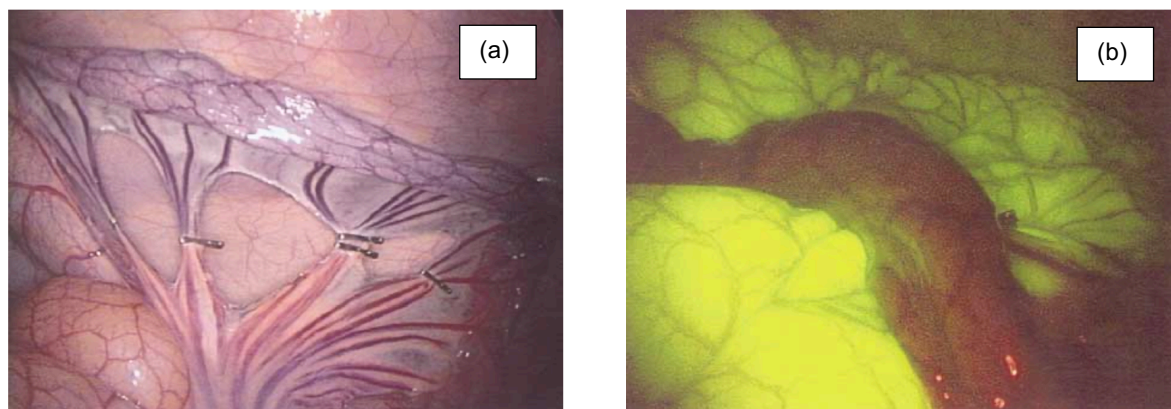
Ainsi, bien que peu décrits en chirurgie vétérinaire, les colorants tels que le bleu de méthylène, la fluorescéine et le carmin d'indigo peuvent être envisagés afin de diagnostiquer et délimiter les contours de trajets fistuleux et de voies naturelles en peropératoire.

4.3 Évaluation de la viabilité tissulaire intestinale

Lors de résections intestinales, indiquée lors de tumeurs, de traumatismes ou de lésions vasculaires, la délimitation des zones saines à anastomoser est un prérequis pour éviter toute déhiscence post opératoire et peut reposer sur différents moyens dont l'utilisation de colorant, et la fluorescéine est alors le fluorochrome UV préconisé pour ce type d'indications (Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Urbanavičius *et al.*, 2011 ; Brown, 2012 ; Adamantos, 2015).

Chez les carnivores domestiques, une dose comprise entre 15 et 25 mg/kg de fluorescéine est administrée par voie intraveineuse (Radlinsky, 2018). Le délai avant la coloration est généralement compris entre deux et trois minutes. Une fois la lumière du bloc opératoire atténuée, les intestins sont éclairés à l'aide d'une lampe de Wood (McGinty *et al.*, 2003 ; Radlinsky, 2018) (Figure 70).

Figure 70 : Photographies d'une zone ischémique de l'intestin grêle vue sous cœlioscopie avec lumière blanche (a) et vue par fluorescence de la fluorescéine (lumière UV) (b) (d'après McGinty *et al.*, 2003).



Les critères de viabilité intestinale sont les suivant (Tableau 8)

Tableau 8 : Interprétation du schéma de fluorescence de la fluorescéine dans l'évaluation de la viabilité intestinale (d'après Bulkley *et al.*, 1981).

<i>Schéma de fluorescence</i>	<i>Intensité</i>	<i>Texture</i>	<i>Résultat escompté</i>
<i>Hyper-émission</i>	Augmentée	Uniforme, « lisse »	Viable
<i>Normal</i>	Normale	Uniforme, « lisse »	Viable
<i>Granulaire fin</i>	Légèrement diminuée à normale	Finement granuleux	Viable
<i>Inégal</i>	Diminuée	Taches de non-fluorescence de diamètre ≥ 5 mm	Non viable
<i>Périvasculaires</i>	Diminué	Coloration seule des zones périvasculaires	Non viable
<i>Non fluorescent</i>	Absent	Absent	Non viable

La fluorescéine ne peut être utilisée qu'une seule fois sur une période de 24 heures (Radlinsky, 2018), afin d'éviter le phénomène de « quenching » (Desmettre *et al.*, 2000) que nous avons décrit en partie 3.2.2.1.2.4 et qui altérerait les visualisations ultérieures de la fluorescence.

L'évaluation de la non-viabilité intestinale par la fluorescence de la fluorescéine s'est avérée plus sensible (100 %), plus spécifique (98 %), plus prédictif (94 %) et nettement plus précise dans l'ensemble (98 %) que le jugement clinique standard ou la méthode Doppler (Bulkley *et al.*, 1981).

Cette technique permet de confirmer qu'un fragment intestinal n'est plus viable et est la méthode de choix pour la prédiction de la récupération de l'intestin grêle après une lésion ischémique (Bulkley *et al.*, 1981). Cependant, elle ne permet pas de confirmer la viabilité intestinale qu'à hauteur de 60 % (Radlinsky, 2018).

Ainsi l'utilisation de la fluorescence de la fluorescéine comme indicateur de viabilité tissulaire est plus fiable pour définir la viabilité des muqueuses que la viabilité intestinale réelle chez les chiens (Mann *et al.*, 1982 ; Lamb et France, 1994). En effet, certains courts segments de l'intestin qui ne parviennent pas à absorber la tache de fluorescéine sont viables et ne sont pas autant fluorescents qu'ils devraient l'être en raison de la diminution des besoins en nutriments du muscle lisse au repos (Mann *et al.*, 1982 ; Lamb et France, 1994). Toutefois, les conséquences d'un manque de résection d'intestin non viable sont plus graves que l'exérèse superflue d'intestin considéré, à tort, non viable. Il est ainsi recommandé de réaliser l'exérèse dès que le manque de fluorescence de ce test à la fluorescéine l'indique (Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Lanzafame *et al.*, 1983).

D'autre part, l'utilisation de la fluorescéine pour déterminer la viabilité gastrique est débattue. Bien que décrite par certains auteurs comme étant une technique adaptée (Adamantos, 2015), la capacité de la fluorescence de la fluorescéine afin de définir les contours des tissus gastriques non viables des tissus gastriques viables n'est confirmée que dans 58 % des cas (Ellison, 1993 ; Simpson, 2014 ; Monet, 2016). Il est donc recommandé d'utiliser cette technique afin d'évaluer la viabilité intestinale préférentiellement.

Ainsi, l'évaluation de la viabilité intestinale à l'aide de la fluorescéine est un moyen facilement disponible, peu coûteux, non nuisible, simple et fiable d'évaluer la viabilité intestinale au cours de la procédure chirurgicale (Marfuggi et Greenspan, 1981).

4.4 Recherche de fuite lors de suture digestive

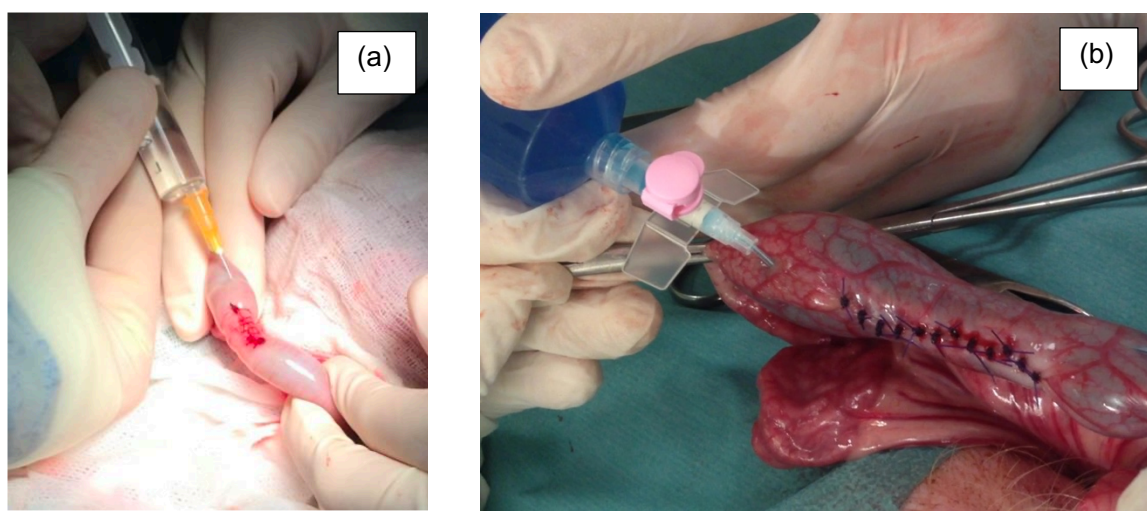
L'entérotomie et l'entérectomie sont des techniques fréquemment utilisées en chirurgie gastro-intestinale (Brown, 2012). Ces techniques sont généralement indiquées chez les carnivores domestiques lors d'exérèse de corps étrangers, dans le traitement de traumatismes ou d'ulcérations intestinales ou encore dans la réalisation de biopsie ou d'exérèse de tumeurs (Saile *et al.*, 2010 ; Brown, 2012).

Une fermeture efficace, étanche, est nécessaire pour éviter les complications liées aux fuites et déhiscences, qui peuvent entraîner une péritonite septique (Kieves *et al.*, 2018). Chez l'animal domestique, les taux de mortalités liés au développement d'une péritonite septique sont de 40 à 80 % chez le chien ou le chat (Woolfson et Dulisch, 1986 ; Mueller *et al.*, 2001 ; Lanz *et al.*, 2001 ; Costello *et al.*, 2004 ; Bentley *et al.*, 2007).

Une fois la suture digestive réalisée, un test de fuite peropératoire est recommandé pour évaluer l'étanchéité de la ligne de suture entérique (Saile *et al.*, 2010). En chirurgie humaine, il est possible d'effectuer ce test avec de l'air ou avec une solution contenant un colorant bleu (Schein, 2010 ; Wesley Alexander, 2012 ; Davis et Rafferty, 2014). Généralement, il s'agit du bleu de méthylène, bien que nombreux sont les articles qui ne précisent pas l'agent colorant utilisé (Celik *et al.*, 2017).

Le test est réalisé en injectant un volume approprié (par rapport à la taille du segment intestinal) d'un soluté isotonique permettant une pression intraluminaire de 15 à 25 mmHg (en moyenne 10-15 ml de soluté sur une portion intestinale d'un chien de 15 kg occlue aux doigts cinq centimètres de part et d'autre de la ligne de suture). Pour faciliter la visualisation d'éventuelle fuite, un colorant bleu peut être ajouté au soluté isotonique (Figure 71) (Muir, 1996 ; Saile *et al.*, 2010 ; Ellison, 2014 ; Saunders *et al.*, 2015 ; Radlinsky, 2018).

Figure 71 : Test d'étanchéité de suture intestinale chez un chat à l'aide d'une solution saline (a) et chez le porc à l'aide d'une solution de bleu de méthylène (b) (d'après Manassero, 2020).



La réalisation de ce test d'étanchéité peropératoire réduit considérablement l'incidence des fuites entériques en période postopératoire (Gilbert et Trapnell, 1988 ; Griffith et Hardcastle, 1990 ; Beard *et al.*, 1990 ; Dixon et Holmes, 1991 ; Wheeler et Gilbert, 1999).

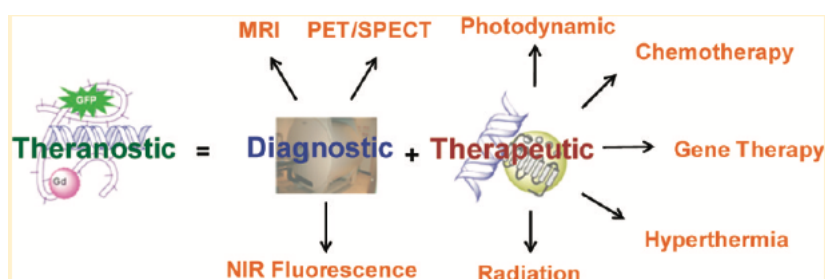
D'autres colorants peuvent être utilisés. Comme nous l'avons précédemment mentionné, l'ICG peut être utilisé dans l'évaluation de la perfusion des segments anastomotiques de l'intestin et du foie (van Manen *et al.*, 2018). Il peut également être utilisé conjointement avec du bleu de méthylène dans l'évaluation de l'étanchéité de la réalisation d'un pontage gastrique chez l'homme (Hagen *et al.*, 2019). Un volume de 50 ml du mélange de 100 ml d'eau stérile, deux milligrammes de bleu de méthylène et cinq milligrammes d'ICG sont injectés au niveau du pontage gastrique. L'intégrité de l'anastomose est ensuite inspectée sous lumière blanche et sous spectroscopie NIR (Hagen *et al.*, 2019). L'utilisation de ces deux colorants dans le test de fuite semble être plus sensible dans la détection de défauts d'étanchéité des anastomoses gastro-jéjunales (Hagen *et al.*, 2019).

Néanmoins, peu de données similaires sont décrites dans la littérature vétérinaire (Raju *et al.*, 2006 ; Raju *et al.*, 2007 ; Saile *et al.*, 2010). Des études sur des modèles porcins ont été réalisées et mettent en évidence l'utilité d'un test d'étanchéité colorimétrique au bleu de méthylène lors d'anastomoses au niveau du colon (Raju *et al.*, 2006 ; Raju *et al.*, 2007). Notons toutefois qu'une étude réalisée chez l'homme, suggère que l'utilisation courante du bleu de méthylène dans l'évaluation de l'étanchéité des sutures au cours de chirurgie bariatrique n'est pas pertinente puisque le colorant ne révèle que très peu de cas de fuites (Kirby *et al.*, 2017). La même étude suggère que l'abandon de cette pratique réduirait le risque d'anaphylaxie du colorant, le coût et la durée peropératoire (Kirby *et al.*, 2017).

4.5 Colorants et agents « théranostiques »

La frontière entre la thérapie chirurgicale et médicale dans le cadre des cancers et de maladies chroniques est mince. Néanmoins, certains colorants et agents de contraste radio-opaques que nous avons étudié sont des agents pionniers dans cette nouvelle approche thérapeutique, c'est pourquoi cette partie, bien que ne traitant pas de chirurgie, tend à mettre en valeur les futures utilisations médicales de ces colorants. En effet, des colorants, fluorochromes ou agents de contrastes tels que le Lipiodol sont utilisés, combinés avec une molécule thérapeutique, comme agents théranostiques. Le terme « théranostique » est la contraction des mots « thérapie » et « diagnostic » et a été inventé en 2002 par Funkhouser (Funkhouser, 2002). Il s'agit de l'association d'une molécule thérapeutique à un agent d'imagerie (radioisotope, colorant NIR) afin de combiner les modalités de la thérapie et de l'imagerie diagnostique. Ainsi, un agent « théranostique » délivre le ou les médicaments thérapeutiques et les agents d'imagerie diagnostique en même temps et ce, dans la même injection (Figure 72) (Kelkar et Reineke, 2011).

Figure 72 : Schéma explicatif d'un agent théranostique (d'après Kelkar et Reineke, 2011).



Avant de commencer le traitement de diverses maladies comme le cancer, il est essentiel de procéder à une imagerie diagnostique pour comprendre le(s) phénotype(s) cellulaire(s) et l'hétérogénéité de la tumeur (Sumer et Gao, 2008 ; McCarthy, 2009 ; McCarthy, 2010). Contrairement au développement et à l'utilisation de molécules séparées pour répondre à ces deux objectifs, l'agent théranostique combine ces caractéristiques en un seul « ensemble », qui a le potentiel de supprimer les différences de biodistribution et de sélectivité qui existent actuellement entre des agents d'imagerie et thérapeutiques (Kelkar et Reineke, 2011).

Le but ultime du développement de molécules théranostiques est d'acquérir la capacité de surveiller l'évolution des tissus malades et l'efficacité des médicaments, avec l'espoir à long terme d'obtenir la capacité d'ajuster la thérapie et la dose avec un contrôle jusqu'ici impossible à obtenir.

L'utilisation d'agents théranostiques est décrite dans de nombreux articles sur le carcinome hépatocellulaire chez l'homme. Le carcinome hépatocellulaire est un cancer du foie particulièrement angiogénique et dont la vascularisation est moins dense qu'à la normale (Kawai *et al.*, 2012), provoquant une hypoxie et nécrose des tissus environnants la tumeur (Zhu *et al.*, 2011). Ce cancer représente 80 % des cancers primaires du foie chez l'homme (Rampone *et al.*, 2009), est le 3^{ème} cancer le plus mortel au monde et a été responsable en 2008 de près de 695 000 décès sur 750 000 cas (Guiu *et al.*, 2010 ; Bray *et al.*, 2018).

La chimioembolisation transartérielle (TACE) est le principal traitement mis en place lors de CHC de stade B, soit un CHC non résécable, non-invasif et multinodulaire (Brown *et al.*, 2012 ; Lencioni et Crocetti, 2012 ; Kritzing *et al.*, 2013 ; European Association for the Study of the Liver,

2018). L'utilisation du Lipiodol pour la chimioembolisation du CHC est décrit par Toshimitsu Konno et *al.* dans les années 1980 (Idée et Guiu, 2013). La chimioembolisation se définit comme l'injection percutanée d'une substance, dans le but d'occlure le vaisseau nourricier de la tumeur et d'y administrer une molécule anti-cancéreuse, permettant ainsi un temps de contact de la molécule avec les cellules cancéreuse augmenté (Idée et Guiu, 2013). Il est recommandé de réitérer la procédure entre trois et quatre fois par an (European Association for the Study of the Liver, 2018).

Cette technique repose essentiellement sur l'utilisation de Lipiodol, tant pour ses propriétés radio-opaques que ses caractéristiques « plastiques » permettant une embolisation de la microcirculation tumorale (de Baere *et al.*, 1995 ; Shin, 2009 ; Liapi et Geschwind, 2011). De plus, certaines propriétés du Lipiodol, comme son rôle de vecteur pouvant se fixer sur les tissus tumoraux et péri-tumoraux pendant plusieurs semaines voire mois, par opposition à son élimination du parenchyme sain en une semaine, en font un agent particulièrement intéressant dans le traitement théranostique du CHC (Nakakuma *et al.*, 1985 ; Yumoto *et al.*, 1985 ; Miller *et al.*, 1987 ; Nakamura *et al.*, 1989 ; Marelli *et al.*, 2007). Ces mêmes propriétés sont retrouvées lors de chimioembolisation réalisée chez le chien (Choo *et al.*, 1991 ; Deschamps *et al.*, 2017 ; Zhang *et al.*, 2017).

Le Lipiodol est mélangé avec une molécule anticancéreuse telle que la doxorubicine, la cisplatine, l'épirubicine, la mitoxantrone et la litomyicine, à volume égal (European Association for the Study of the Liver, 2018). Le mélange ainsi obtenu est instable, de par les caractéristiques huileuses du Lipiodol. Néanmoins, le Lipiodol est une molécule vectorielle puissante. C'est pourquoi, l'émulsion de la solution doit être soigneusement réalisée (Favoulet *et al.*, 2001). La cathétérisation a lieu au niveau de l'artère fémorale et se poursuit jusqu'aux artères hépatiques approvisionnant la tumeur en sang oxygéné (Idée et Guiu, 2013). Entre 15 et 20 ml de solution de Lipiodol-molécule anti-cancéreuse sont injectés en moyenne chez l'homme (Idée et Guiu, 2013).

Deux seringues capables de contenir le volume total du mélange doivent être préparées. La première seringue contient la solution de médicament anticancéreux, la seconde seringue contient la solution de Lipiodol. Ces deux seringues sont connectées entre elles par un robinet trois voies. Il faut ensuite réaliser des allers-retours entre les deux seringues, en commençant par la seringue contenant le médicament anticancéreux, pour obtenir homogénéiser le mélange. Le mélange doit être préparé extemporanément et doit être utilisé immédiatement après préparation (dans les trois heures). Une fois le mélange adéquat obtenu, le chirurgien utilise une seringue de un à trois millilitres pour injecter dans le micro-cathéter (Base de données publique des médicaments, 2020c).

La chimioembolisation transartérielle est également décrite dans le cadre de cholangiocarcinomes, de métastases du cancer colorectal, de tumeurs neuroendocriniennes, de cancers mammaires et de mélanomes (Gonsalves et Brown, 2009). La technique est bien tolérée. Le taux de complications avoisine les 4-7 % et le taux de mortalité le 1 % (Liapi et Geschwind, 2011). L'embolie pulmonaire au Lipiodol est une complication rare mais fatale (Lin et Kuo, 2010) et qui survient lorsqu'un volume supérieur à 20 ml de Lipiodol est injectée (Idée et Guiu, 2013).

D'après une étude rétrospective, la dose optimale de Lipiodol injectée sur 219 patients est comprise entre une et une fois et demi le diamètre de la tumeur (Nakao *et al.*, 1994). Toutefois, cette donnée demeure empirique et n'est pas utilisée en pratique.

Le Lipiodol peut également être utilisée en association avec un radionucléide dans le traitement du CHC afin de pouvoir suivre par imagerie le trajet du colorant. Néanmoins, ce radionucléide est peu utilisé en raison de sa longue demi-vie, obligeant les patients à être hospitalisés pendant près de huit jours (Idée et Guiu, 2013).

Nous pouvons observer aisément la dualité de la molécule de Lipiodol, qui joue à la fois le rôle de marqueur et d'agent thérapeutique. Le Lipiodol, dans le cadre du CHC, est une molécule illustrant parfaitement ce concept (Idée et Guiu, 2013). L'utilisation mondiale depuis 25 ans du Lipiodol, tant pour le marquage de tissus cancéreux que pour son utilisation théranostique est codifiée dans des recommandations internationales (Brown *et al.*, 2012 ; European Association for the Study of the Liver, 2018).

Ainsi, de nombreux agents théranostiques actuellement en développement et utilisés en médecine humaine. Nous ne les détaillerons pas, étant donné leur application strictement médicale. Notons toutefois que le Lipiodol n'est pas l'unique agent « colorant » utilisé en tant qu'agent théranostique, les fluorochromes NIR représentent l'une des familles moléculaires les plus riches en applications théranostiques à ce jour (Li *et al.*, 2019).

5 Développement futur

L'amélioration de la visualisation et de la délimitation des structures anatomiques en chirurgie se construit selon deux axes : l'évolution des colorants et fluorochromes et celle des systèmes d'acquisition d'image en temps réel.

Dans cette partie, nous étudierons uniquement les avancées techniques concernant les colorants et fluorochromes. En effet, les avancées technologiques des systèmes d'imagerie sortent du champ médical et concerne le monde de l'ingénierie.

Nous mentionnerons qu'une optimisation du capteur d'imagerie CMOS (Complementary Metal-Oxide-Semiconductor) est en cours de recherche afin d'obtenir un meilleur rapport signal-bruit (Zhang *et al.*, 2011). D'autre part, l'imagerie 3D est en plein essor et offre une haute résolution de la matrice de pixels (Zhang *et al.*, 2011). Bien que le processus de fabrication de la puce 3D nécessite encore beaucoup d'optimisation, il offre une alternative aux capteurs CMOS pour obtenir une haute résolution et une meilleure sensibilité (Zhang *et al.*, 2011).

5.1 Colorants et fluorochromes ciblés

Les colorants et fluorochromes non ciblés sont les principales molécules utilisées en oncochirurgie à l'heure actuelle. Ces molécules présentent un inconvénient évident : la couleur et/ou fluorescence émise est peu spécifique des tissus tumoraux (ou autre tissu d'intérêt) (Wenk *et al.*, 2013 ; Fidel *et al.*, 2015). Un colorant ou fluorochrome ciblé permettrait d'assurer au chirurgien une délimitation précise du ou des tissus d'intérêt. Le développement de ce type de colorants en oncologie suscite un intérêt constant afin de contourner les lacunes des molécules non ciblées, surtout lorsqu'il s'agit de différencier le tissu tumoral de l'inflammation péri-tumorale (Holt *et al.*, 2014 ; Favril *et al.*, 2018).

Des colorants et fluorochromes ciblés, en cours de développement, sont capables de marquer spécifiquement des tissus néoplasiques en utilisant des caractéristiques tumorales telles que le métabolisme cellulaire accru, l'angiogenèse, les récepteurs de signalisation de croissance et la réplication cellulaire intense (Azzopardi *et al.*, 2017). Citons quelques exemples de cibles moléculaires utilisées : le facteur de croissance épidermique, le récepteur Her2/Neu, le facteur de

croissance endothélial vasculaire, les récepteurs de folate ou les anticorps monoclonaux (Azzopardi *et al.*, 2017).

Un premier exemple de colorant ciblé est un fluorochrome NIR spécifique d'un peptide tumoral, l'annexin A2 (Wenk *et al.*, 2013 ; Fidel *et al.*, 2015). Dans l'étude préclinique, l'administration du fluorochrome est réalisée entre 24 et 48 heures avant l'intervention chirurgicale sur des chiens présentant des tumeurs solides (Wenk *et al.*, 2013 ; Fidel *et al.*, 2015). Les résultats sont concluants et permettent au chirurgien d'identifier les contours des tissus tumoraux (Wenk *et al.*, 2013 ; Fidel *et al.*, 2015). Néanmoins, ce fluorochrome a quelques inconvénients : la majorité des chiens ont présenté une réaction d'hypersensibilité après l'administration de la molécule, le signal de fluorescence de deux tumeurs (un fibrosarcome et un hémangiosarcome) était trop faible pour permettre au chirurgien de délimiter les marges tumorales et la présence d'une infiltration tumorale résiduelle a été retrouvée (analyse histopathologique) sur deux des neuf chiens de l'étude (Fidel *et al.*, 2015).

Un autre exemple de fluorochrome NIR ciblé est l'AngioStamp™ (Fluoptics, Grenoble, France). Cette molécule, étudiée chez le chat dans le cadre de fibrosarcomes, possède une forte affinité pour l'intégrine $\alpha\beta 3$ (Wenk *et al.*, 2013). L'injection du fluorochrome a eu lieu à 16, 24 ou 36 heures avant l'intervention chirurgicale. Aucun signe de toxicité n'est décrit et l'intensité de la fluorescence semble être positivement corrélée à la quantité de cellules tumorales exprimant l'intégrine $\alpha\beta 3$ (Wenk *et al.*, 2013).

D'autre part, les colorants et fluorochromes spécifiques permettraient de réduire considérablement le « bruit de fond » tout en offrant une plus longue durée d'utilisation par rapport aux traceurs radioactifs (Azzopardi *et al.*, 2017). En effet, prenons l'exemple d'un fluorochrome lipidique, actuellement en conception, pouvant être piégé dans les cellules cancéreuses pendant plusieurs jours : le Liplmage™815 (Liu *et al.*, 2012). Le Liplmage™815 doit être injecté par voie intraveineuse, 48 heures avant l'opération (Liu *et al.*, 2012). L'étude de ce fluorochrome spécifique, réalisée sur neuf chiens atteints de tumeurs mésoenchymateuses cutanées et sous-cutanées, met en évidence une fluorescence plus intense des marges chirurgicales présentant une infiltration tumorale (Cabon *et al.*, 2016). De plus, le Liplmage™815 est capable de différencier les nœuds lymphatiques infiltrés par des cellules tumorales (fluorescence élevée) des nœuds lymphatiques sains (fluorescence faible) (Cabon *et al.*, 2016).

Une autre approche intéressante de ciblage moléculaire est la conjugaison d'anticorps monoclonaux à un fluorochrome NIR (Favril *et al.*, 2018). Citons quelques exemples d'anticorps monoclonaux pouvant être utilisés en tant que fluorochrome NIR : les anticorps du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) tels que le bevacizumab (Lamberts *et al.*, 2017) et les anticorps spécifiques au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) tel que le cetuximab (Rosenthal *et al.*, 2015b).

Ce ciblage moléculaire s'avère précis car l'immunohistochimie prouve une corrélation positive entre les niveaux de fluorescence et la présence de VEGF (Lamberts *et al.*, 2017). Cette technique est actuellement étudiée dans le cadre d'essais cliniques plus importants dans le cadre de cancers du sein (phase II) (van Dam *et al.*, 2017) et de l'œsophage (Lamberts *et al.*, 2017). Aucun effet indésirable n'a été signalé chez l'homme après l'administration intraveineuse d'anticorps ciblés (Rosenthal *et al.*, 2015b ; Lamberts *et al.*, 2017). Néanmoins, le coût de production et de vente au détail sont les inconvénients majeurs de ces colorantes (Lamberts *et al.*, 2017).

Enfin, l'utilisation de colorants ciblés a déjà lieu à l'heure actuelle, comme le montre l'utilisation d'acridine orange dans la prise en charge des sarcomes félines post-injection étudiée précédemment. En effet, l'acidose intra-tumorale est utilisée comme cible anticancéreuse sélective. L'acridine orange cible sélectivement les tissus au pH acide (Matsubara *et al.*, 2006). Contrairement à la majorité des colorants et fluorochromes, l'acridine orange n'est pas cancérigène chez l'homme, la souris, le rat ou le lapin (International Agency for Research on Cancer, 2014).

Le développement de nouveaux colorants et fluorochromes spécifiques des tissus tumoraux est en plein essor et permettrait à terme de s'affranchir des limites que présentent les colorants actuellement utilisés. Toutefois, ces techniques requièrent l'injection de produits exogènes, augmentant ainsi le risque de survenue de réactions allergiques ou d'autres effets secondaires. C'est pourquoi la recherche se tourne également vers le développement de technologies utilisant les fluorochromes *in situ*.

5.2 Fluorochromes activables *in situ*

Les tissus néoplasiques émettent une fluorescence intrinsèque lorsqu'ils sont éclairés par des rayons appartenant aux spectres UV et NIR (Azzopardi *et al.*, 2017). Cette fluorescence est liée aux anomalies biochimiques et morphologiques de ce type de tissus : la dégradation du collagène provoque une fluorescence verte tandis qu'une fluorescence rouge est expliquée par la production endogène de porphyrine élevée. De plus, l'augmentation du rapport de fluorescence rouge/vert peut être utilisée comme prédicteur de malignité (Azzopardi *et al.*, 2017).

Le développement de techniques de microscopie par excitation à deux photons permet d'accroître la résolution et la pénétration dans les tissus afin de visualiser la croissance et l'invasion tumorale (Masannat *et al.*, 2009). Toutefois, cette technologie est actuellement à l'état embryonnaire puisque des mécanismes influençant le signal et la capture de l'image ne sont pas encore intégralement compris (Sturmey *et al.*, 2009).

D'autre part, une autre catégorie de fluorochromes biomoléculaires a fait son apparition : il s'agit des fluorochromes « intelligents » ou fluorochromes activables par voie endogène (Mahmood et Weissleder, 2003 ; Kosaka *et al.*, 2009 ; Franklin *et al.*, 2012 ; Whitley *et al.*, 2016). Ces molécules se caractérisent par un squelette peptidique qui leur confère une grande stabilité et peu de fluorescence (Mahmood et Weissleder, 2003 ; Kosaka *et al.*, 2009 ; Whitley *et al.*, 2016). L'internalisation des fluorochromes dans les cellules tumorales se fait par endocytose (Quintart *et al.*, 1979). Les protéases lysosomales clivent le squelette moléculaire et les propriétés physiques du fluorochrome changent, ce qui entraîne l'émission d'un signal fluorescent (Bremer *et al.*, 2002 ; Eward *et al.*, 2013 ; Bartholf DeWitt *et al.*, 2016). Ces fluorochromes activables ne ciblent pas spécifiquement les cellules tumorales en tant que tel mais ciblent l'activité accrue des protéases dans les cellules tumorales (Bremer *et al.*, 2002).

Des études expérimentales, menées sur des modèles de rongeurs ainsi que des essais cliniques sur le chien, montrent que le délai entre l'administration intraveineuse des fluorochromes activables et leur visualisation sous spectroscopie NIR est relativement plus court que le délai requis pour les fluorochromes NIR classiquement utilisés (Mahmood et Weissleder, 2003 ; Eward *et al.*, 2013 ; Bartholf DeWitt *et al.*, 2016).

Selon deux essais cliniques canins (sarcomes des tissus mous (Eward *et al.*, 2013 ; Bartholf DeWitt *et al.*, 2016)) et un essai clinique de phase I chez l'homme (cancer du sein (Whitley *et al.*, 2016)), l'administration intraveineuse de ces fluorochromes activables par des protéases est sûre d'utilisation (Bartholf DeWitt *et al.*, 2016). Toutefois, la technique n'est pas fiable dans tous les cas (Eward *et al.*, 2013).

Cependant, l'application de ces techniques dans le monde médical est limitée par des considérations pratiques et financières (Johansson *et al.*, 2010), nous pouvons en déduire qu'il en sera de même pour un usage vétérinaire.

Conclusion

Dans le cadre cette thèse nous avons pu étudier l'arsenal des colorants et fluorochromes disponibles avec leurs propriétés, caractéristiques et effets secondaires respectifs ainsi que les indications d'utilisation conditionnées par la procédure chirurgicale envisagée.

Les chirurgiens généralistes ou spécialistes vétérinaires peuvent tirer profit de l'apport des colorants peropératoires tels que les colorants bleus et la fluorescéine dans leur pratique quotidienne. À titre d'exemple, l'exérèse de chaîne mammaire – intervention chirurgicale pratiquée couramment en clientèle vétérinaire – bénéficierait de l'usage généralisé de colorants tels que le bleu de méthylène afin réaliser le retrait systématique du nœud lymphatique sentinelle. Ces aides peropératoires offrent une facilité d'utilisation qui n'exige pas de formation spécifique. Les premières études sur l'utilisation des colorants en chirurgie vétérinaire publiées permettent d'envisager une meilleure délimitation peropératoire des marges tumorales, un développement de la cartographie des nœuds lymphatiques sentinelles et surtout une utilisation de ces techniques à grande échelle dans le milieu vétérinaire. Toutefois, leurs faibles profondeurs de champ et spécificités tissulaires représentent les limites majeures qui imposent à certains actes chirurgicaux de recourir à d'autres procédés. Les bénéfices apportés par les colorants et fluorochromes en chirurgie sont nettement supérieurs aux effets secondaires inhérents à chacune de ces molécules ; les dits-effets secondaires pouvant être maîtrisés par une utilisation adaptée.

Comme nous l'avons étudié, les progrès en chirurgie humaine, précurseurs des pratiques futures en chirurgie vétérinaire, sont particulièrement intéressants. L'utilisation de fluorochromes NIR et UV révolutionne la précision de la délimitation des zones à traiter. Les domaines d'application de ces techniques sont variés : chirurgie oncologique, neurologique et oculaire.

Même si l'utilisation des colorants et fluorochromes concerne majoritairement la chirurgie humaine, le développement de cette pratique peropératoire ainsi que la rationalisation des coûts permettront leur application en chirurgie vétérinaire. La demande croissante des propriétaires souhaitant bénéficier des meilleurs soins et techniques pour leurs animaux aura pour conséquence positive le développement de la recherche de protocoles thérapeutiques moins invasifs, réduisant ainsi la morbidité du geste chirurgical. Ainsi, nous pouvons espérer que la diminution de cette morbidité et des séquelles associées offrira une convalescence rapide et de qualité pour les animaux pris en charge, avec à terme une maîtrise des coûts tant pour les propriétaires que pour les vétérinaires.

Liste des références bibliographiques

- ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE (2020a) Fluorochrome. *In Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020*. [<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=fluorochrome>] (consulté le 26/06/2020).
- ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE (2020b) Lymphographie. *In Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020*. [<http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=lymphographie>] (consulté le 26/06/2020).
- ACERBI F., CAVALLO C., BROGGI M., *et al.* (2014) Fluorescein-guided surgery for malignant gliomas: a review. *Neurosurg Rev* 37(4), 547-557
- ADAMANTOS S. (2015) Gastric Dilatation and Volvulus. *In Small Animal Surgical Emergencies*, Eds Aronson L.R. Ames, Iowa, John Wiley & Sons, pp 49-62
- ADAMO F., FORREST L., DUBIELZIG R. (2004) Canine and feline meningiomas: Diagnosis, treatment and prognosis. *Compend Contin Educ Vet* 26(4), 951-965
- AHMED M.A.H., MOHAMED E.E., HUSSAM H., MOHAMED A., MAGDY E. (2018) Intraoperative trans-cholecystic methylene blue injection for delineation of extrahepatic biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Edorium J Surg* 2018, 1-5
- ALANDER J.T., KAARTINEN I., LAAKSO A., *et al.* (2012) A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012, 1-26
- ALARIO A.F., PIRIE C.G. (2015) Fluorescein gonioangiography of the normal canine eye using a dSLR camera adaptor. *Res. Vet. Sci.* 100, 277-282
- ALBO D., WAYNE J.D., HUNT K.K., *et al.* (2001) Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 182(4), 393-398
- ALI M.J., REHOREK S.J., PAULSEN F. (2019) A major review on disorders of the animal lacrimal drainage systems: Evolutionary perspectives and comparisons with humans. *Ann. Anat.* 224, 102-112
- ALVES DE LIMA R.O., BAZO A.P., SALVADORI D.M.F., *et al.* (2007) Mutagenic and carcinogenic potential of a textile azo dye processing plant effluent that impacts a drinking water source. *Mutat. Res.* 626(1-2), 53-60
- AMATO J., HARTSTEIN M.E. (2006) Evaluation of the Tearing Patient. *In The Lacrimal System: Diagnosis, Management and Surgery*. New York, NY, Springer, New York, NY, pp 66-73
- AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY (2019) What Happens During a Vitrectomy? *In American Academy of Ophthalmology*. [<https://www.aao.org/eye-health/treatments/what-happens-during-vitrectomy>] (consulté le 08/03/2020).
- ANDERSSON, BAECHI, HOECHL, RICHTER (1998) Autofluorescence of living cells. *J Microsc* 191(1), 1-7

- ANKERSMIT M., VAN DAM D.A., VAN RIJSWIJK A.-S., *et al.* (2017) Fluorescent Imaging With Indocyanine Green During Laparoscopic Cholecystectomy in Patients at Increased Risk of Bile Duct Injury. *Surg Innov* 24(3), 245-252
- ANMV (2013) RCP - FLUORESCÉINE 0,5 % COLLYRE UNIDOSE TVM. In *ircp.anmv.anses*. [<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FLUORESCÉINE+0%2C5+%25+COLLYRE+UNIDOSE+TVM>] (consulté le 27/07/2020).
- ANSM (2017a) L'AMM et le parcours du médicament. In *ansm.sante*. [[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3)] (consulté le 27/07/2020).
- ANSM (2017b) La mise sur le marché d'un dispositif médical. In *ansm.sante*. [[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/La-mise-sur-le-marche-d-un-dispositif-medical/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/La-mise-sur-le-marche-d-un-dispositif-medical/(offset)/1)] (consulté le 21/07/2020).
- ANSM (2017c) Qu'est ce qu'un dispositif médical ? In *ansm.sante*. [[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Dispositifs-medicaux/Qu-est-ce-qu-un-dispositif-medical/(offset)/0)] (consulté le 21/07/2020).
- AQUINO S.M. (2007) Management of eyelid neoplasms in the dog and cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 22(2), 46-54
- AQUINO J.U., PINHEIRO L.G.P., VASQUES P.H.D., *et al.* (2012) Experimental canine model for sentinel lymph node biopsy in the vulva using technetium and patent blue dye. *Acta Cirurgica Brasileira* 27(2), 102-108
- ARCADOPHTA (2016) Bleu trypan ophtalmique Monoblué NafX. In *Arcadophta*. [<https://www.arcadophta.com/fr/produits-chirurgie-ophtalmique/bleu-trypan-monoblué-nafx/>] (consulté le 11/05/2020).
- Arrêté du 29 octobre 2009 relatif aux médicaments à usage humain classés dans l'une des catégories de prescription restreinte pour l'application de l'article R. 5141-122 du code de la santé (2012). In *legifrance.gouv.fr*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000021239815&dateTexte=20200426>] (consulté le 27/07/2020).
- ASCASO F.J., TIESTOS M.T., NAVALES J., *et al.* (1993) Fatal acute myocardial infarction after intravenous fluorescein angiography. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 13(3), 238-239
- ASHFORD R.U., MCCARTHY S.W., SCOLYER R.A., *et al.* (2006) Surgical biopsy with intra-operative frozen section. An accurate and cost-effective method for diagnosis of musculoskeletal sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 88(9), 1207-1211
- ASHITATE Y., STOCKDALE A., CHOI H.S., LAURENCE R.G., FRANGIONI J.V. (2012) Real-time simultaneous near-infrared fluorescence imaging of bile duct and arterial anatomy. *J. Surg. Res.* 176(1), 7-13
- AZZOPARDI E.A., OWENS S.-E., MURISON M., *et al.* (2017) Chromophores in operative surgery: Current practice and rationalized development. *J Control Release* 249, 123-130
- BAKER M.G., CRONIN J.A., BORISH L., LAWRENCE M.G. (2014) Evaluation of a skin testing

- protocol for diagnosing perioperative anaphylaxis due to isosulfan blue allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 113(3), 330-331
- BAKHTIAR N., JALEEL F., MOOSA F.A., QURESHI N.A., JAWAID M. (2016) Sentinel lymph node identification by blue dye in patients with breast carcinoma. *Pak J Med Sci* 32(2), 448-451
- BALAYRE S., BOISSONNOT M., CURUTCHET L., DIGHIERO P. (2005) Intérêt du bleu trypan dans la chirurgie des membranes épitréiniennes. *J Fr Ophtalmol* 28(3), 290-297
- BALOGH L., THUROCZY J., ANDOCS G., *et al.* (2002) Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 5(2), 139-144
- BALZAN S., FARGES O., SOMMACALE D., *et al.* (2004) Direct bile duct visualization during the preparation of split livers. *Liver Transpl* 10(5), 703-705
- BARBIER J.P. (2000) Tatouage et colorations en endoscopie digestive. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* III(1), 1-2
- BARNETTE C. (2018) Lacrimal Duct Obstruction in Dogs. In *Vca_corporate*. [vcahospitals.com/know-your-pet/lacrimal-duct-obstruction-in-dogs] (consulté le 01/06/2020).
- BARONE R., SIMOENS P. (2010) Anatomie comparée des mammifères domestiques : Tome 7, Neurologie II, Système nerveux périphérique, glandes endocrines, esthésiologie. Paris, Vigot
- BARROWS J.N., LIPMAN A.L., BAILEY C.J. (2003) Color Additives: FDA's Regulatory Process and Historical Perspectives. In *Food Saf Mag.* [<https://www.foodsafetymagazine.com/magazine-archive1/octobernovember-2003/color-additives-fdas-regulatory-process-and-historical-perspectives/>] (consulté le 05/02/2020).
- BARTHELMES L., GOYAL A., NEWCOMBE R.G., MCNEILL F., MANSEL R.E. (2010a) Adverse reactions to patent blue V dye – The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 36(4), 399-403
- BARTHELMES L., GOYAL A., SUDHEER P., MANSEL R.E. (2010b) Investigation of anaphylactic reaction after patent blue V dye injection. *The Breast* 19(6), 516-520
- BARTHOLF DEWITT S., EWARD W.C., EWARD C.A., *et al.* (2016) A Novel Imaging System Distinguishes Neoplastic from Normal Tissue During Resection of Soft Tissue Sarcomas and Mast Cell Tumors in Dogs. *Vet Surg* 45(6), 715-722
- BARTLETT J.D., JAANUS S.D. (1985) Clinical Ocular Pharmacology. *Br J Ophthalmol* , 872
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2007) Fiche info - GLIOLAN 30 mg/ml, poudre pour solution buvable. In *Base de données publique des médicaments*. [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63389433#>] (consulté le 14/05/2020).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2013) Résumé des caractéristiques du produit - INFRACYANINE 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable. In *Base de données publique des médicaments*. [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65910283&typedoc=R#RcpPropP>]

- armacocinetique] (consulté le 07/03/2020).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2018) Résumé des caractéristiques du produit - CARMYNE 40 mg/5 mL, solution injectable. *In Base de données publique des médicaments.* [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65751500&typedoc=R>] (consulté le 13/05/2020).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2019) Résumé des caractéristiques du produit - HEXVIX 85 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale. *In Base de données publique des médicaments.* [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61196720&typedoc=R>] (consulté le 14/05/2020).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2020a) Résumé des caractéristiques du produit - BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT, solution injectable. *In Base de données publique des médicaments.* [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62915880>] (consulté le 09/08/2019).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2020b) Résumé des caractéristiques techniques du produit - FLUORESCEINE FAURE 10 POUR CENT, solution injectable. *In Base de données publique des médicaments.* [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63485289&typedoc=R>] (consulté le 09/08/2019).
- BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (2020c) Résumé des caractéristiques du produit - LIPIODOL ULTRA-FLUIDE 480 mg/ml, solution injectable. *In Base de données publique des médicaments.* [<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65000980&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>] (consulté le 07/03/2020).
- BAYARD M., FARROW J., TUDIVER F. (2004) Acute Methemoglobinemia after Endoscopy. *J Am Board Fam Pract* 17(3), 227-229
- BAYER B.J., DUJOWICH M., KREBS A.I., *et al.* (2014) Injection of the diaphragmatic crus with methylene blue for coloration of the canine thoracic duct. *Vet Surg* 43(7), 829-833
- BEARD J.D., NICHOLSON M.L., SAYERS R.D., LLOYD D., EVERSON N.W. (1990) Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg* 77(10), 1095-1097
- BEDFORD P.G. (1982) Collie eye anomaly in the United Kingdom. *Vet. Rec.* 111(12), 263-270
- BEER P., POZZI A., ROHRER BLEY C., *et al.* (2018) The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. *Vet Comp Oncol* 16(2), 178-187
- BENTLEY A.M., OTTO C.M., SHOFER F.S. (2007) Comparison of dogs with septic peritonitis: 1988–1993 versus 1999–2003. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 17(4), 391-398
- BERG J.W. (1955) The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*

- BERGMAN P.J., CLIFFORD C. (2019) *Cancer in Companion Animals*. Amsterdam, Elsevier Health Sciences
- BESERRA H., GRANDI F., DUFLOTH R., *et al.* (2016) Metastasis of Mammary Carcinoma in Bitches: Evaluation of the Sentinel Lymph Node Technique. *Adv Breast Cancer Res* 05, 58-65
- BEWICK J., PFLEIDERER A. (2014) The value and role of low dose methylene blue in the surgical management of hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 96(7), 526-529
- BÉZU C., COUTANT C., SALENGRO A., *et al.* (2011) Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 20(1), 55-59
- BIRCHARD S.J., FOSSUM T.W. (1987) Chylothorax in the Dog and Cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 17(2), 271-283
- BISCHOFF P.M., NIEDERBERGER H.J., TÖRÖK B., SPEISER P. (1995) Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 15(2), 91-99
- BISCHOFF P.M., FLOWER R.W. (1985) Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol* 60(3), 235-291
- BLACKWOOD L., MURPHY S., BURACCO P., *et al.* (2012) European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol* 10(3), 1-29
- BOBIN J.Y., ZINZINDOHOUE C., ISAAC S., SAADAT M., ROY P. (1999) Tagging sentinel lymph nodes: a study of 100 patients with breast cancer. *Eur. J. Cancer* 35(4), 569-573
- BONNEMAIN B. (2000a) L'huile iodée (lipiodol) en radiologie. Les premières années d'expérience : 1921-1931. *Rev Hist Pharm (Paris)* 88(328), 493-508
- BONNEMAIN B. (2000b) Les usages thérapeutiques du lipiodol, seule « huile iodée vraie », entre 1901 et 1930. *Rev Hist Pharm (Paris)* 88(325), 101-116
- BONNEMAIN B. (2005) Les colorants injectables ou plus de 70 ans d'usage thérapeutique parentéral des colorants. *Rev Hist Pharm (Paris)* 93(347), 371-384
- BONNEMAIN B., GUERBET M. (1995) Histoire du Lipiodol (1901-1994) ou Comment un médicament peut évoluer avec son temps. *Rev Hist Pharm (Paris)* 83(305), 159-170
- BOUNDS M.C., ENDEAN E.D. (2018) Treatment of postoperative high-volume lymphatic complications using isosulfan blue. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 6(6), 737-740
- BOVA R., SAYLOR A., COMAN W.B. (2004) Parotidectomy: review of treatment and outcomes. *ANZ J Surg* 74(7), 563-568
- BOWMAN M.C., NONY C.R., BILLEDEAU S.M., *et al.* (1983) Metabolism of nine benzidine-congener-based azo dyes in rats based on gas chromatographic assays of the urine for potentially carcinogenic metabolites. *J Anal Toxicol* 7(1), 55-60

- BOYD K. (2019) Macular Pucker Treatment. *In American Academy of Ophthalmology.* [<https://www.aao.org/eye-health/diseases/macular-pucker-treatments>] (consulté le 08/03/2020).
- BRAAT A.E., OOSTERHUIS J.W.A., MOLL F.C.P., DE VRIES J.E. (2004) Successful sentinel node identification in colon carcinoma using Patent Blue V. *Eur J Surg Oncol* 30(6), 633-637
- BRAY F., FERLAY J., SOERJOMATARAM I., *et al.* (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6), 394-424
- BRAY J., POLTON G. (2016) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy combined with anatomical resection of feline injection-site sarcoma: results in 21 cats. *Vet Comp Oncol* 14(2), 147-160
- BREIDABLIK A., PATER G.H.D., WALTHER C., NOPP A., GUTTORMSEN A.B. (2012) Intravenous fluorescein as a cause of immunoglobulin E-mediated anaphylactic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(8), 1066-1068
- BREMER C., TUNG C.-H., BOGDANOV A., WEISSLEDER R. (2002) Imaging of Differential Protease Expression in Breast Cancers for Detection of Aggressive Tumor Phenotypes. *Radiol Imaging Cancer* 222(3), 814-818
- BRISSOT H.N., EDERY E.G. (2017) Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Vet Comp Oncol* 15(3), 740-753
- BROUWER O.R., BUCKLE T., VERMEEREN L., *et al.* (2012a) Comparing the Hybrid Fluorescent–Radioactive Tracer Indocyanine Green–99mTc-Nanocolloid with 99mTc-Nanocolloid for Sentinel Node Identification: A Validation Study Using Lymphoscintigraphy and SPECT/CT. *J Nucl Med* 53(7), 1034-1040
- BROUWER O.R., KLOP W.M.C., BUCKLE T., *et al.* (2012b) Feasibility of Sentinel Node Biopsy in Head and Neck Melanoma Using a Hybrid Radioactive and Fluorescent Tracer. *Ann Surg Oncol* 19(6), 1988-1994
- BROWN D.C. (2012) Small Intestine. *In Veterinary Surgery: Small Animal*, Eds Tobias K.M., Johnston S.A. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 1513-1541
- BROWN D.B., NIKOLIC B., COVEY A.M., *et al.* (2012) Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 23(3), 287-294
- BROWNING C.H., COHEN J.B., GAUNT R., GULBRANSEN R. (1922) Relationships between antiseptic action and chemical constitution with special reference to compounds of the pyridine, quinoline, acridine and phenazine series. *Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 93(653), 329-366
- BRUNK U.T., DALEN H., ROBERG K., HELLQUIST H.B. (1997) Photo-oxidative disruption of lysosomal membranes causes apoptosis of cultured human fibroblasts. *Free Radic. Biol. Med.* 23(4), 616-626
- BULKLEY G.B., ZUIDEMA G.D., HAMILTON S.R., *et al.* (1981) Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant

- methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann. Surg.* 193(5), 628-637
- BURROWS G.E. (1984) Methylene blue: effects and disposition in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 7(3), 225-231
- BYVALTSEV V.A., BARDONOVA L.A., ONAKA N.R., *et al.* (2019) Acridine Orange: A Review of Novel Applications for Surgical Cancer Imaging and Therapy. *Front Oncol* 9(925), 1-8
- CABANAS R.M. (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39(2), 456-466
- CABINET D'OPHTALMOLOGIE DES FLANDRES (2013) Membrane épimaculaire. In *Cabinet d'ophtalmologie des Flandres*. [<http://ophtalmologie-flandres.fr/mt/pathologies-de-la-retine/membrane-epimaculaire-2/>] (consulté le 02/12/2019).
- CABON Q., SAYAG D., TEXIER I., *et al.* (2016) Evaluation of intraoperative fluorescence imaging-guided surgery in cancer-bearing dogs: a prospective proof-of-concept phase II study in 9 cases. *Transl Res* 170, 73-88
- CAIADO R., MORAES-FILHO M., MAIA A., *et al.* (2014) State of the art in chromovitrectomy. *Rev Bras Oftalmol* 73(6), 363-376
- CANAVESE G., GIPPONI M., CATTURICH A., *et al.* (2000) Sentinel lymph node mapping in early-stage breast cancer: technical issues and results with vital blue dye mapping and radioguided surgery. *J Surg Oncol* 74(1), 61-68
- CANAVESE G., GIPPONI M., CATTURICH A., *et al.* (2001) Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients. *J Surg Oncol* 77(2), 81-87; discussion 88
- CARDILLO J.A., JORGE R., COSTA R.A., *et al.* (2008) Experimental selective choriocapillaris photothrombosis using a modified indocyanine green formulation. *Br J Ophthalmol* 92(2), 276-280
- CASTER W.O., SIMON A.B., ARMSTRONG W.D. (1954) Analytical Problems in Determination of Evans Blue. *Anal. Chem.* 26(4), 713-715
- CAVALLO C., DE LAURENTIS C., VETRANO I.G., *et al.* (2018) The utilization of fluorescein in brain tumor surgery: a systematic review. *J Neurosurg Sci* 62(6), 690-703
- CAVE T.A., JOHNSON V., BETHS T., EDWARDS R., ARGYLE D.J. (2003) Treatment of unresectable hepatocellular adenoma in dogs with transarterial iodized oil and chemotherapy with and without an embolic agent: a report of two cases. *Vet Comp Oncol* 1(4), 191-199
- CELIK S., ALMALI N., ARAS A., YILMAZ Ö., KIZILTAN R. (2017) Intraoperatively Testing the Anastomotic Integrity of Esophagojejunostomy Using Methylene Blue. *Scand J Surg* 106(1), 62-67
- CENTER FOR DEVICES AND RADIOLOGICAL HEALTH (2019) Use of International Standard ISO 10993-1, « Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process ». In *U.S. Food and Drug Administration FDA*. [<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use->

international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and] (consulté le 22/07/2020).

- CHACKO A.G., KUMAR N.K.S., CHACKO G., ATHYAL R., RAJSHEKHAR V. (2003) Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours--a comparative study with computed tomography and histopathology. *Acta Neurochir (Wien)* 145(9), 743-748; discussion 748
- CHANG M.-C., CHEN J.-H., LIANG J.-A., *et al.* (2012) 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 81(11), 3511-3517
- CHEN K.K., ROSE C.L., CLOWES G.H.A. (1933) Methylene Blue, Nitrites, and Sodium Thiosulphate against Cyanide Poisoning. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 31(2), 250-251
- CHEN S.C., NAKAMURA H., TAMURA Z. (1980) Determination of fluorescein and fluorescein monoglucuronide excreted in urine. *Chem. Pharm. Bull.* 28(9), 2812-2816
- CHEN Q., MAO S., BAI J. (2009) In-vivo measurement of Indocyanine green biodistribution in mammalian organs using fiber based system. In *2009 Asia Communications and Photonics conference and Exhibition (ACP)*, Shanghai, IEEE, pp 1-6
- CHEN B., WANG H., GE P., *et al.* (2012) Gross Total Resection of Glioma with the Intraoperative Fluorescence-guidance of Fluorescein Sodium. *Int J Med Sci* 9(8), 708-714
- CHEN H., WANG G., LANG L., *et al.* (2016) Chemical Conjugation of Evans Blue Derivative: A Strategy to Develop Long-Acting Therapeutics through Albumin Binding. *Theranostics* 6(2), 243-253
- CHEW D.J., DIBARTOLA S.P., SCHENCK P.A. (2011) Urinary Tract Trauma and Uroperitoneum. In *Canine and Feline Nephrology and Urology*, Eds DiBartola S.P., Schenck P.A., 2nd ed. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 391-408
- CHI C., YE J., DING H., *et al.* (2013) Use of Indocyanine Green for Detecting the Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients: From Preclinical Evaluation to Clinical Validation. *PLoS ONE* 8(12), 1-11
- CHOO I.W., PARK J.H., HAN J.K., *et al.* (1991) An experimental study on lipiodol chemoembolization in the normal dog liver. *Korean J Radiol* 27(1), 15-26
- CHRISTIE R.M. (2001) The Physical and Chemical Basis of Colour. In *Colour Chemistry*. Cambridge, UK, Royal Society of Chemistry, pp 12-43
- CHRISTMAS T.J., CHAPPLE C.R., MILROY E.J., WARWICK R.T. (1988) Bonney's blue. *Lancet* 2(8608), 459-460
- CHRISTMAS T.J., CHAPPLE C.R., PAYNE S.D., MILROY E.J., WARWICK R.T. (1989) Bonney's blue cystitis: a warning. *Br J Urol* 63(3), 281-283
- CHURCHMAN J.W. (1913) The selective bactericidal action of methylene-blue. *J Exp Med* 18(2), 187-189

- CIMMINO V.M., BROWN A.C., SZOCH J.F., *et al.* (2001) Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *J. Surg.* 130(3), 439-442
- CINAR H., KOCA B., KESICIOGLU T., *et al.* (2012) Isosulfan blue-induced anaphylactic reaction during sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The Breast* 21(2), 220-222
- CLAUS E.B., HORLACHER A., HSU L., *et al.* (2005) Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 103(6), 1227-1233
- Code de la santé publique - Article L5111-1 (2007) . In *legifrance.gouv.fr*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110802&oldAction=rechCodeArticle>] (consulté le 21/07/2020).
- Code de la santé publique - Article L5143-4 (2011) . In *legifrance.gouv.fr*. [<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690255&dateTexte=&categorieLien=cid>] (consulté le 22/07/2020).
- COLDITZ M.J., LEYEN K. van, JEFFREE R.L. (2012) Aminolevulinic acid (ALA)–protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 2: Theoretical, biochemical and practical aspects. *J Clin Neurosci* 19(12), 1611-1616
- COLES C., TAGGART D., CHOUDHARY B., *et al.* (2003) The use of a novel imaging technique to evaluate patency of coronary grafts. *Anaesthesia* 58(3), 304-304
- CONSTABLE P.D., HINCHCLIFF K.W., DONE S.H., GRÜNBERG W. (2017) Diseases of the Hemolymphatic and Immune Systems. In *Veterinary Medicine*, 11e ed. St. Louis, Mo, Elsevier Health Sciences, pp 716-844
- CONZO G., PERNA A.F., SINISI A.A., *et al.* (2012) Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *J. Endocrinol. Invest.* 35(1), 8-13
- COOKSEY C.J. (2014) Quirks of dye nomenclature. 1. Evans blue. *Biotech Histochem* 89(2), 111-113
- COOLS A.A., JANSSEN L.H. (1986) Fluorescence response of acridine orange to changes in pH gradients across liposome membranes. *Experientia* 42(8), 954-956
- CORBET C., FERON O. (2017) Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nat. Rev. Cancer* 17(10), 577-593
- CORNUT (2019) Intervention chirurgicale par opération oculaire - Vitrectomie pour membrane épitrétiennne. In *Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon*. [https://www.polevision.fr/Operation_oculaire_par_chirurgie_de_vitrectomie_pour_membrane_epiretiniennne_a_Lyon_au_centre_Pole_Vision_Val_d_Ouest.php] (consulté le 02/12/2019).
- COSTELLO M.F., DROBATZ K.J., ARONSON L.R., KING L.G. (2004) Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225(6), 897-902

- CRAIG A.W. (1973) I.A.R.C. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. *Br J Cancer* 27(2), 190
- CRANE L. M. A., THEMELIS G., ARTS H.J.G., *et al.* (2011) Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. *Gynecol. Oncol.* 120(2), 291-295
- CRANE Lucia M. A., THEMELIS G., PLEIJHUIS R.G., *et al.* (2011) Intraoperative Multispectral Fluorescence Imaging for the Detection of the Sentinel Lymph Node in Cervical Cancer: A Novel Concept. *Mol Imaging Biol* 13(5), 1043-1049
- CRUSE A.M., VADEN S.L., MATHEWS K.G., HILL T.L., ROBERTSON I.D. (2009) Use of Computed Tomography (CT) Scanning and Colorectal New Methylene Blue Infusion in Evaluation of an English Bulldog with a Rectourethral Fistula. *J. Vet. Intern. Med.* 23(4), 931-934
- CUI L., GAO Y., YU H., *et al.* (2017) Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green during Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *Sci Rep* 7(1), 8193
- CURADEL (2018) History of FLARE®. In *The Curadel Companies*. [<http://www.curadel.com/history-of-flare/>] (consulté le 17/02/2020).
- CZERNIAK A., ZWAS S.T., SHUSTIK O., *et al.* (1991) The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. *Surgery* 110(5), 832-838
- DARNE C.D., LU Y., TAN I.-C., *et al.* (2012) A compact frequency-domain photon migration system for integration into commercial hybrid small animal imaging scanners for fluorescence tomography. *Phys. Med. Biol.* 57(24), 8135–8152
- DAVIS B., RAFFERTY J.F. (2014) Technical Aspects. In *Complexities in Colorectal Surgery: Decision-Making and Management*, Eds Steele S.R., Maykel J.A., Champagne B.J., Orangio G.R., 2nd ed. New York, NY, Springer Science & Business Media, pp 501-516
- DAY S., MRUTHYUNJAYA P. (2013) Circumscribed Choroidal Hemangioma. In *Retina*, Eds Ryan S.J., Sadda S.R., Hinton D.R., 5e ed. London, Saunders-Elsevier, pp 2340-2350
- DE BAERE T., DUFAUX J., ROCHE A., *et al.* (1995) Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil and emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study. *Radiol Imaging Cancer* 194(1), 165-170
- DE BOER E., HARLAAR N.J., TARUTTIS A., *et al.* (2015) Optical innovations in surgery. *Br J Surg* 102(2), 56-72
- DE LA SOUCHÈRE M.-C. (2019) Ce mauve qui a révolutionné la chimie. *La Recherche* n°552, 60-62
- DEJEAN-TCHAPO S. (2016) Implémentation d'un cadre réglementaire pour les dispositifs médicaux vétérinaires : analyse d'impact. Thèse Pharmacie. Université Claude Bernard. Lyon
- DELGUTTE A. (2017) Fiches pratiques pharmacie vétérinaire : dispensation des médicaments soumis à prescription à l'officine. In *ordre.pharmacien.fr*. [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/346633/1695541/version/2/file/Fiches-pratiques_pharmacie-v%C3%A9t%C3%A9rinaire.pdf]

- DELORI F.C., CASTANY M.A., WEBB R.H. (1978) Fluorescence characteristics of sodium fluorescein in plasma and whole blood. *Exp. Eye Res.* 27(4), 417-425
- DEROM A.F., WALLAERT P.C., JANZING H.M., DEROM F.E. (1993) Intraoperative identification of parathyroid glands with methylene blue infusion. *Am. J. Surg.* 165(3), 380-382
- DESCHAMPS F., FAROUIL G., GONZALEZ W., *et al.* (2017) Stabilization Improves Theranostic Properties of Lipiodol®-Based Emulsion During Liver Trans-arterial Chemo-embolization in a VX2 Rabbit Model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40(6), 907-913
- DESMETTRE, Devoisselle, MORDON (2000) Propriétés de fluorescence et particularités métaboliques de la fluorescéine. *J Fr Ophtalmol* 23(8), 821-834
- DEWACHTER P., MOUTON-FAIVRE C., TRÉCHOT P., LLEU J.-C., MERTES P.M. (2005) Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth. Analg.* 101(1), 149-150
- DI MARTINO V. (2012) Polypectomie. *In slideshare.net.* [<https://fr.slideshare.net/vdmvdm/polypectomie>] (consulté le 17/02/2020).
- DISANTO A.R., WAGNER J.G. (1972) Pharmacokinetics of highly ionized drugs II: Methylene blue—absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration. *J Pharm Sci* 61(7), 1086-1090
- DIXON A.R., HOLMES J.T. (1991) Colorectal anastomotic integrity after anterior resection: is there a role for intraoperative testing? *J R Coll Surg Edinb* 36(1), 35-36
- DO J., FOSTER D., RENIER C., *et al.* (2014) Ex vivo Evans blue assessment of the blood brain barrier in three breast cancer brain metastasis models. *Breast Cancer Res. Treat.* 144(1), 93-101
- DOYLE T.E., FACTOR R.E., ELLEFSON C.L., *et al.* (2011) High-frequency ultrasound for intraoperative margin assessments in breast conservation surgery: a feasibility study. *BMC Cancer* 11(1), 444
- DRINKWATER P. (1990) Gentian Violet — Is It Safe? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 30(1), 65-66
- DRUGBANK (2020) Isosulfan blue. *In Drugbank.* [<https://www.drugbank.ca/drugs/DB09136>] (consulté le 25/06/2020).
- DRUGS.COM (2019a) Isosulfan Blue Injection - FDA prescribing information, side effects and uses. *In Drugs.Com.* [<https://www.drugs.com/pro/isosulfan-blue-injection.html>] (consulté le 13/05/2020).
- DRUGS.COM (2019b) Fluorescite - FDA prescribing information, side effects and uses. *In Drugs.Com.* [<https://www.drugs.com/pro/fluorescite.html>] (consulté le 07/03/2020).
- DRUGS.COM (2020a) Lipiodol - FDA prescribing information, side effects and uses. *In Drugs.Com.* [<https://www.drugs.com/pro/lipiodol.html>] (consulté le 16/05/2020).
- DRUGS.COM (2020b) Indocyanine Green - FDA prescribing information, side effects and uses. *In Drugs.Com.* [<https://www.drugs.com/pro/indocyanine-green.html>] (consulté le 25/06/2020).
- DRUGS.COM (2020c) Indigo carmine Prices. *In Drugs.Com.* [<https://www.drugs.com/price->

- guide/indigo-carmine] (consulté le 13/05/2020).
- DSOUZA A.V., LIN H., HENDERSON E.R., SAMKOE K.S., POGUE B.W. (2016) Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging. *J Biomed Opt* 21(8), 080901
- DURU Z., HAMURCU M., BOYNEĞRI S., *et al.* (2014) Congenital lacrimal fistula: a case report. *Research* 1(939), 1-3
- DUTCH OPHTHALMIC RESEARCH CENTER (2005) VisionBlue® pamphlet. *In Media.Ophthalmologyweb.* [<http://media.opthalmologyweb.com/m/27/Article/productliterature/VB%20Pamphlet.pdf>] (consulté le 15/03/2020).
- DUTCH OPHTHALMIC RESEARCH CENTER (2012) VisionBlue® 0.06% Trypan blue Ophthalmic Solution. [<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a44bc2ef-3d7f-4125-a7f7-c5969b1b4142&type=display#section-2>] (consulté le 11/05/2020).
- DUVALL B., KERSHNER R.M. (2006) Diagnostic Pharmaceuticals. *In Ophthalmic Medications and Pharmacology*, 2nd ed. Thorofare, NJ, SLACK Inc, pp 21-32
- EDIS A.J., AYALA L.A., EGDAHL R.H. (2013) Insulinoma. *In Manual of Endocrine Surgery*. New York, NY, Springer, New York, NY, pp 213-227
- EFRON P., KNUDSEN E., HIRSHORN S., COPELAND E.M. (2002) Anaphylactic reaction to isosulfan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 8(6), 396-399
- EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS) (2013a) Scientific Opinion on the re-evaluation of Patent Blue V (E 131) as a food additive: Re-evaluation of Patent Blue V (E 131) as a food additive. *EFSA J* 11(3), 2818
- EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS) (2013b) Scientific Opinion on the safety and efficacy of Patent Blue V (E 131) as feed additive for non food-producing animals. *EFSA J* 11(3), 3108
- ELLISON G.W. (1993) Gastric Dilatation Volvulus: Surgical Prevention. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 23(3), 513-530
- ELLISON G.W. (2014) Intestinal Resection and Anastomosis. *In Current Techniques in Small Animal Surgery*, Eds Bojrab M.J., Waldron D.R., Toombs J.P., 5e ed. Jackson, CRC Press, pp 280-283
- ELSEN S., LERUT E., VAN CLEYNENBREUGEL B., *et al.* (2015) Biodistribution of Evans blue in an orthotopic AY-27 rat bladder urothelial cell carcinoma model: implication for the improved diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) using dye-guided white-light cystoscopy. *BJU Int.* 116(3), 468-477
- ENWILLER T.M., RADLINSKY M.G., MASON D.E., ROUSH J.K. (2003) Popliteal and mesenteric lymph node injection with methylene blue for coloration of the thoracic duct in dogs. *Vet Surg* 32(4), 359-364

- EREN S., RÜBBEN A., KREIN R., LARKIN G., HETTICH R. (1995) Assessment of Microcirculation of an Axial Skin Flap Using Indocyanine Green Fluorescence Angiography. *Plast. Reconstr. Surg.* 96(7), 1636-1649
- ERIKSSON A.G., BEAVIS A., SOSLOW R.A., *et al.* (2017) A Comparison of the Detection of Sentinel Lymph Nodes Using Indocyanine Green and Near-Infrared Fluorescence Imaging Versus Blue Dye During Robotic Surgery in Uterine Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 27(4), 743-747
- ESCAIOLA VILANOVA C., QUERLEU D. (2018) Sentinel Node in Gynecological Cancer. In *Minimally Invasive Gynecology: An Evidence Based Approach*. Cham, Springer, pp 345-363
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (2018) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 69(1), 182-236
- EUROPEAN COMMISSION (2019) Gliolan, INN-5-aminolevulinic acid hydrochloride. In *European Commission*. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190711145436/anx_145436_fr.pdf] (consulté le 25/06/2020).
- EUROSTAT (2019) Causes of death statistics - Statistics Explained. In *European Commission*. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics] (consulté le 09/08/2019).
- EVANS H.E., LAHUNTA A. de (2009) The Neck, Thorax, and Thoracic Limb. In *Guide to the Dissection of the Dog - E-Book*, 7e ed. St. Louis, Mo, Elsevier Health Sciences, pp 93-137
- EVANS H.E., LAHUNTA A. de (2016) The Neck, Thorax, and Thoracic Limb. In *Guide to the Dissection of the Dog - E-Book*, 8e ed. St. Louis, Mo, Elsevier Health Sciences, pp 96-147
- EVANS H.M., SCHULEMANN W. (1914) The Action of Vital Stains Belonging to the Benzidine Group. *Science* 39(1004), 443-454
- EWARD W., MITO J., EWARD C., *et al.* (2013) A Novel Imaging System Permits Real-time in Vivo Tumor Bed Assessment After Resection of Naturally Occurring Sarcomas in Dogs. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 471(3), 834-842
- EWELT C., NEMES A., SENNER V., *et al.* (2015) Fluorescence in neurosurgery: Its diagnostic and therapeutic use. Review of the literature. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 148, 302-309
- FABIAN J., MEHLHORN A., DIETZ F., TYUTYULKOV N. (1984) What is the basic chromophore of a dye? *Monatsh Chem* 115(1), 21-34
- FAVOULET P., CERCUEIL J.P., FAURE P., *et al.* (2001) Increased cytotoxicity and stability of Lipiodol-pirarubicin emulsion compared to classical doxorubicin-Lipiodol: potential advantage for chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 12(10), 801-806
- FAVRIL S., ABMA E., BLASI F., *et al.* (2018) Clinical use of organic near-infrared fluorescent contrast agents in image-guided oncologic procedures and its potential in veterinary oncology. *Vet. Rec.* 183(11), 354-354
- FAVRIL S., STOCK E., HERNOT S., *et al.* (2019) Sentinel lymph node mapping by near-infrared fluorescence imaging and contrast-enhanced ultrasound in healthy dogs. *Vet Comp Oncol*

- FELDMAN E.C. (2009) Disorders of the Parathyroid Glands. *In Textbook of Veterinary Internal Medicine - EBook*, Eds Ettinger S.J., 7e ed. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 1722-1751
- FENG Y., CHEN F., MA Z., *et al.* (2013) Towards stratifying ischemic components by cardiac MRI and multifunctional stainings in a rabbit model of myocardial infarction. *Theranostics* 4(1), 24-35
- FERON E.J., VECKENEER M., PARYS-VAN GINDERDEUREN R., *et al.* (2002) Trypan blue staining of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 120(2), 141-144
- FERROLI P., ACERBI F., ALBANESE E., *et al.* (2011) Application of intraoperative indocyanine green angiography for CNS tumors: results on the first 100 cases. *Acta Neurochir. Suppl.* 109, 251-257
- FIDEL J., KENNEDY K.C., DERNELL W.S., *et al.* (2015) Preclinical Validation of the Utility of BLZ-100 in Providing Fluorescence Contrast for Imaging Spontaneous Solid Tumors. *Cancer Res* 75(20), 4283-4291
- FISHER M.M., BALDO B.A. (1998) Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions. *Br J Anaesth* 80(1), 26-29
- FLECKENSTEIN M., SCHMITZ-VALCKENBERG S., HOLZ F.G. (2013) Autofluorescence Imaging. *In Retina*, Eds Ryan S.J., Sadda S.R., 5e ed. London, Saunders-Elsevier, pp 111-132
- FLUOPTICS (2018) Fluobeam. *In fluoptics.* [<http://fluoptics.com/wp-content/uploads/2018/02/Fluoptics-Fluobeam-FR.pdf>] (consulté le 22/07/2020).
- FOLLI S., WAGNIÈRES G., PÈLEGRIN A., *et al.* (1992) Immunophotodiagnosis of colon carcinomas in patients injected with fluoresceinated chimeric antibodies against carcinoembryonic antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89(17), 7973-7977
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2016) Akorn, Inc. AK-Fluor (fluorescein sodium injection) [product information]. *In VIN.Com.* [<https://www.vin.com/members/viewer/viewer.ashx?DocumentId=8944493&FileTypeId=6>] (consulté le 15/05/2020).
- FOSTER R.S. (1996) General anatomy of the lymphatic system. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 5(1), 1-13
- FRANGIONI J.V. (2003) In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 7(5), 626-634
- FRANGIONI J.V. (2008) New Technologies for Human Cancer Imaging. *J. Clin. Oncol.* 26(24), 4012-4021
- FRANKLIN S.L., JAYADEV C., POULSEN R., HULLEY P., PRICE A. (2012) An ink surgical marker pen is damaging to tendon cells. *Bone Joint Res* 1(3), 36-41
- FRIEDL P., WOLF K. (2003) Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. *Nat. Rev. Cancer* 3(5), 362-374

- FUES D. (2019) COLORANTS. In *Encyclopædia Universalis [en ligne]*. [<http://www.universalis.fr/encyclopedie/colorants/>] (consulté le 26/11/2019).
- FUJISAWA Y., NAKAMURA Y., KAWACHI Y., OTSUKA F. (2012) Indocyanine green fluorescence-navigated sentinel node biopsy showed higher sensitivity than the radioisotope or blue dye method, which may help to reduce false-negative cases in skin cancer. *J Surg Oncol* 106(1), 41-45
- FUJIWARA M., MIZUKAMI T., SUZUKI A., FUKAMIZU H. (2009) Sentinel lymph node detection in skin cancer patients using real-time fluorescence navigation with indocyanine green: preliminary experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 62(10), 373-378
- FUNKHOUSER J. (2002) Reinventing pharma: The theranostic revolution. *Curr Drug Discov Technol* , 17-19
- GAHLEN J., WINKLER S., FLECHTENMACHER C., PROSST R.L., HERFARTH C. (2001) Intraoperative fluorescence visualization of the parathyroid gland in rats. *Endocrinology* 142(11), 5031-5034
- GALLAGHER J.G., BERG J., KNOWLES K.E., WILLIAMS L.L., BRONSON R.T. (1993) Prognosis after surgical excision of cerebral meningiomas in cats: 17 cases (1986-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203(10), 1437-1440
- GANDORFER A., HARITOGLOU C., KAMPIK A. (2008) Toxicity of indocyanine green in vitreoretinal surgery. *Dev Ophthalmol* 42, 69-81
- GAO Y., LI M., SONG Z.-F., *et al.* (2017) Mechanism of dynamic near-infrared fluorescence cholangiography of extrahepatic bile ducts and applications in detecting bile duct injuries using indocyanine green in animal models. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 37(1), 44-50
- GELATT K.N., HENDERSON J.D., STEFFEN G.R. (1976) Fluorescein angiography of the normal and diseased ocular fundi of the laboratory dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169(9), 980-984
- GELATT K.N. (2011) Surgery of nasolacrimal apparatus and tear systems. In *Veterinary Ophthalmic Surgery - E-Book*, Eds Gelatt J.P., Plummer C. Gainesville, USA, Saunders-Elsevier, pp 141-156
- GIACALONE G., BELGRADO J.-P., BOURGEOIS P., *et al.* (2011) A new dynamique imaging tool to study lymphoedema and associated treatments. *Eur. J. Lymphology Relat. Probl.* 22(62), 10-14
- GIBSON J.G., EVANS W.A. (1937) Clinical Studies of the Blood Volume I. Clinical application of a method employing the azo dye « Evans Blue » and the spectrophotometer. *J Clin Invest* 16(3), 301-316
- GIGER M., BAUMGARTNER H.R., ZBINDEN G. (1974) Toxicological effects of Evans blue and Congo red on blood platelets. *Agents Actions* 4(3), 173-180
- GILBERT J.M., TRAPNELL J.E. (1988) Intraoperative testing of the integrity of left-sided colorectal anastomoses: a technique of value to the surgeon in training. *Ann R Coll Surg Engl* 70(3), 158-160

- GIOUX S., CHOI H.S., FRANGIONI J.V. (2010) Image-guided surgery using invisible near-infrared light: fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging* 9(5), 237-255
- GIULIANO A.E., KIRGAN D.M., GUENTHER J.M., MORTON D.L. (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 220(3), 391-398; discussion 398-401
- GOLDBERG W.J., GOLDBERG W.J., DICKENS B.F., *et al.* (1991) Free Radical-Induced Injury to C6 Glioma Cells. *Neurosurgery* 29(4), 532-537
- GONSALVES C.F., BROWN D.B. (2009) Chemoembolization of hepatic malignancy. *Abdom Imaging* 34(5), 557-565
- GORDO I., BIRD F., HUBERS M., *et al.* (2019) The Use Of Methylene Blue For Parotidectomy Due To Benign Disease In 3 Dogs. *Veterinary Surgery* 48(5), 631
- GORDO I., CAMARASA J.J., CAMPMANY M., *et al.* (2020) The use of methylene blue to assist with parotid sialadenectomy in dogs. *J Small Anim Pract* 61(8)
- GORDON D.L., AIRAN M.C., SUVANICH S. (1974) Visual identification of an insulinoma using methylene blue. *Br J Surg* 61(5), 363-364
- GORDON L.E., THACHER C., MATTHIESEN D.T., JOSEPH R.J. (1994) Results of Craniotomy for the Treatment of Cerebral Meningioma in 42 Cats. *Vet Surg* 23(2), 94-100
- GOTOH K., YAMADA T., ISHIKAWA O., *et al.* (2009) A novel image-guided surgery of hepatocellular carcinoma by indocyanine green fluorescence imaging navigation. *J Surg Oncol* 100(1), 75-79
- GOULD E.A., WINSHIP T., PHILBIN P.H., KERR H.H. (1960) Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 13(1), 77-78
- GOUSSE A.E., SAFIR M.H., MADJAR S., ZIADLOURAD F., RAZ S. (2000) Life-threatening anaphylactoid reaction associated with indigo carmine intravenous injection. *Urology* 56(3), 508
- GOUTAL C.M., BRUGMANN B.L., RYAN K.A. (2012) Insulinoma in Dogs: A Review. *Journal of the American Animal Hospital Association* 48(3), 151-163
- GRANT R.N., TABAH E.J., ADAIR F.E. (1953) The surgical significance of the subareolar symph plexus in cancer of the breast. *Surgery* 33(1), 71-78
- GRIFFITH C.D., HARDCASTLE J.D. (1990) Intraoperative testing of anastomotic integrity after stapled anterior resection for cancer. *J R Coll Surg Edinb* 35(2), 106-108
- GRIMES J.A., SECREST S.A., NORTHRUP N.C., SABA C.F., SCHMIEDT C.W. (2017) Indirect computed tomography lymphangiography with aqueous contrast for evaluation of sentinel lymph nodes in dogs with tumors of the head. *Vet Radiol Ultrasound* 58(5), 559-564
- GROTTE D., MATTOX V., BRUBAKER R. (1985) Fluorescent, physiological and pharmacokinetic properties of fluorescein glucuronide. *Exp. Eye Res.* 40(1), 23-33
- GUERBET (2017a) Patent Blue V-Patent Blue V sodium-Guerbet. *In Guerbet*. [<http://guerbet->

- womenhealthcare.com/wp-content/uploads/2018/11/1907_Brochure_PBV_Detail_Aid_A5_P15_163.pdf] (consulté le 25/06/2020).
- GUERBET (2017b) Monographie incluant des informations sur le médicament pour le patient-LIPIODOLMD ULTRA FLUIDE. *In Guerbet*. [https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040437.PDF] (consulté le 25/06/2020).
- GUERBET (2018) Lipiodol® (ethiodized oil) Injection. *In Guerbet*. [<http://www.guerbet-us.com/products/contrast-media/lipiodolr-ethiodized-oil-injection.html>] (consulté le 27/07/2019).
- GUERBET (2020a) Vectorio® - Système de mélange et d'injection pour la cTACE. *In Guerbet*. [<https://www.guerbet.com/fr/produits-solutions/dispositifs-de-radiologie-interventionnelle/vectorio/>] (consulté le 21/07/2020).
- GUERBET (2020b) Patent Blue V (sodium salt). *In Guerbet*. [<https://www.guerbet.com/products-solutions/pharmaceutical-drugs/patent-blue-v/>] (consulté le 07/03/2020).
- GUIU B., MINELLO A., COTTET V., *et al.* (2010) A 30-year, population-based study shows improved management and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8(11), 986-991
- GUMUS M., GUMUS H., JONES S.E., *et al.* (2013) How Long Will I Be Blue? Prolonged Skin Staining Following Sentinel Lymph Node Biopsy Using Intradermal Patent Blue Dye. *Breast Care (Basel)* 8(3), 199-202
- GÜNTHER R.W., KLOSE K.J., RÜCKERT K., *et al.* (1983) Islet-cell tumors: detection of small lesions with computed tomography and ultrasound. *Radiology* 148(2), 485-488
- HAGEN M.E., DIAPER J., DOUISSARD J., *et al.* (2019) Early Experience with Intraoperative Leak Test Using a Blend of Methylene Blue and Indocyanine Green During Robotic Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*
- HALSTED W.S. (1894) I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 20(5), 497-555
- HAMER P.W., MCGEACHIE J.M., DAVIES M.J., GROUNDS M.D. (2002) Evans Blue Dye as an in vivo marker of myofibre damage: optimising parameters for detecting initial myofibre membrane permeability. *J. Anat.* 200(1), 69-79
- HANDA T., KATARE R.G., NISHIMORI H., *et al.* (2010) New device for intraoperative graft assessment: HyperEye charge-coupled device camera system. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58(2), 68-77
- HANZLIK P.J. (1933) Methylene blue as antidote for cyanide poisoning. *J Am Med Assoc* 100(5), 357-357
- HAQUE R.A., WAGNER A., WHISKEN J.A., NASSER S.M., EWAN P.W. (2010) Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol. *Allergy* 65(3), 396-400
- HARA T., INAMI M., HARA T. (1998) Efficacy and safety of fluorescein angiography with orally

- administered sodium fluorescein. *Am. J. Ophthalmol.* 126(4), 560-564
- HARDIE E.M. (2014) Pancreatic Surgery. In *Current Techniques in Small Animal Surgery*, Eds Bojrab M.J., Waldron D.R., Toombs J.P., 5e ed. Jackson, WY, CRC Press, pp 341-344
- HARRELL Maria.I., IRITANI B.M., RUDELLE A. (2008) Lymph Node Mapping in the Mouse. *J Immunol Methods* 332(1-2), 170-174
- HASHIGUCHI S., KUSUZAKI K., MURATA H., *et al.* (2002) Acridine orange excited by low-dose radiation has a strong cytotoxic effect on mouse osteosarcoma. *Oncology* 62(1), 85-93
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2003) Fluoresceine Faure 0,5%, collyre en solution en récipient unidose. In *has-sante*. [<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031476.pdf>] (consulté le 15/05/2020).
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2011) Chlorure de Méthylthioninium Proveblue 5 mg/ml, solution injectable. In *has-sante*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/chlorure_de_methylthioninium_proveblue_-_ct-_10943.pdf] (consulté le 14/05/2020).
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2014) Carmyne 40 mg/5 ml, solution injectable. In *has-sante*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13477_CARMYNE_PIC_INS_Avis2_CT13477.pdf] (consulté le 15/03/2020).
- HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ (2017) Synthèse d'avis de la Commission de la Transparence-Lipiodol Ultra-Fluide (iode), produit de contraste iodé. In *has-sante*. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-02/lipiodol_synthese_ct14331.pdf] (consulté le 16/05/2020).
- HAYASHI H., TANGOKU A., SUGA K., *et al.* (2006) CT lymphography-navigated sentinel lymph node biopsy in patients with superficial esophageal cancer. *Surgery* 139(2), 224-235
- HAYASHI M., MAEHARA S., ITO Y., *et al.* (2017) Comparison between indocyanine green angiography and fluorescein angiography in normal cats. *Vet Ophthalmol* 20(4), 310-315
- HE K., CHI C., KOU D., *et al.* (2016) Comparison between the indocyanine green fluorescence and blue dye methods for sentinel lymph node biopsy using novel fluorescence image-guided resection equipment in different types of hospitals. *Transl Res* 178, 74-80
- HEFTI M., Martin, MEHDORN H.M., *et al.* (2010) Fluorescence guided surgery in malignant gliomas: a review on aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence diagnostic in brain tumors. *Curr Med Imaging Rev* 6(4), 1-5
- HEUSNER T.A., KUEMMEL S., HAHN S., *et al.* (2009) Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36(10), 1543-1550
- HILLARY S.L., GUILLERMET S., BROWN N.J., BALASUBRAMANIAN S.P. (2018) Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 403(1), 111-118
- HIRCHE C., DRESEL S., KREMPIEN R., HÜNERBEIN M. (2010) Sentinel Node Biopsy by Indocyanine Green Retention Fluorescence Detection for Inguinal Lymph Node Staging of

Anal Cancer: Preliminary Experience. *Ann Surg Oncol* 17(9), 2357-2362

- HIRCHE Christoph, MURAWA D., MOHR Z., KNEIF S., HÜNERBEIN M. (2010) ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 121(2), 373-378
- HO S., WY L., WT L. (2000) In vitro assessment of Lipiodol-targeted radiotherapy for liver and colorectal cancer cell lines. *Br. J. Cancer* 82(2), 497-498
- HOJO T., NAGAO T., KIKUYAMA M., AKASHI S., KINOSHITA T. (2010) Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *The Breast* 19(3), 210-213
- HOLM C., MAYR M., HÖFTER E., *et al.* (2002) Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 55(8), 635-644
- HOLT D., OKUSANYA O., JUDY R., *et al.* (2014) Intraoperative Near-Infrared Imaging Can Distinguish Cancer from Normal Tissue but Not Inflammation. *PLoS ONE* 9(7), 1-11
- HOLT D., PARTHASARATHY A.B., OKUSANYA O., *et al.* (2015) Intraoperative near-infrared fluorescence imaging and spectroscopy identifies residual tumor cells in wounds. *J Biomed Opt* 20(7), 76002-1-14
- HOPE-ROSS M., YANNUZZI L.A., GRAGOUDAS E.S., *et al.* (1994) Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 101(3), 529-533
- HORI H., TERAMOTO Y., FUKUYAMA Y., MARUO T. (2014) Marginal Resection and Acridine Orange Photodynamic Therapy in a Cat with Recurrent Cutaneous Malignant Melanoma. *Int J Appl Res Vet Med* 12(3), 181-185
- HORI T. (2019) Comprehensive and innovative techniques for laparoscopic choledocholithotomy: A surgical guide to successfully accomplish this advanced manipulation. *World J Gastroenterol* 25(13), 1531-1549
- HORTA R., MARTINS B., MARTINS G., MARCINOWSKA A. (2015) Advances in diagnosis and management of intracranial and spinal meningiomas in dogs and cats. *Rev. Port. Cienc. Vet.* 110, 172-180
- HOWANITZ P.J., HOFFMAN G.G., ZARBO R.J. (1990) The accuracy of frozen-section diagnoses in 34 hospitals. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 114(4), 355-359
- HU H., BARKER A., HARCOURT-BROWN T., JEFFERY N. (2015) Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 29(6), 1456-1463
- HUANG L., CAO W., DENG Y., *et al.* (2016) Hypertonic saline alleviates experimentally induced cerebral oedema through suppression of vascular endothelial growth factor and its receptor VEGFR2 expression in astrocytes. *BMC Neurosci* 17(1), 64
- HUANG T.-C., CHEN C.-J., DING S.-J., CHEN C.-C. (2019) Antimicrobial efficacy of methylene blue-mediated photodynamic therapy on titanium alloy surfaces in vitro. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 25, 7-16

- HUETER L., SCHWARZKOPF K., KARZAI W. (2005) Interference of patent blue V dye with pulse oximetry and co-oximetry. *Eur J Anaesthesiol* 22(6), 475–476
- HUNTING A.S., NOPP A., JOHANSSON S.G.O., *et al.* (2010) Anaphylaxis to Patent Blue V. I. Clinical aspects. *Allergy* 65(1), 117-123
- HURVITZ R.J., HURVITZ J.S., MORGENSTERN L. (1967) « In vivo » staining of the parathyroid glands and pancreas. *Arch Surg* 95(2), 274-277
- HUTTEMAN M., MIEOG J.S.D., VAN DER VORST J.R., *et al.* (2011) Randomized, double-blind comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near-infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 127(1), 163-170
- HWANG S.W., MALEK A.M., SCHAPIRO R., WU J.K. (2010) Intraoperative Use of Indocyanine Green Fluorescence Videography for Resection of a Spinal Cord Hemangioblastoma. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 67(3), 300-302
- IANACONE D.C., FELBERG N.T., FEDERMAN J.L. (1980) Tritiated fluorescein binding to normal human plasma proteins. *Arch. Ophthalmol.* 98(9), 1643-1645
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans (2016) Methylene Blue. *In Some Drugs and Herbal Products*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 155-185
- IDÉE J.-M., GUIU B. (2013) Use of Lipiodol as a drug-delivery system for transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: a review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 88(3), 530-549
- IIDA G., ASANO K., SEKI M., *et al.* (2013) Intraoperative identification of canine hepatocellular carcinoma with indocyanine green fluorescent imaging. *J Small Anim Pract* 54(11), 594-600
- IJIRI A., YOSHIKI K., TSUBOI S., *et al.* (2014) Surgical Resection of Twenty-Three Cases of Brain Meningioma. *J Vet Med Sci* 76(3), 331-338
- INOUE Y. (2013) Hysteroscopic hydrotubation of the equine oviduct. *Equine Vet. J.* 45(6), 761-765
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (2014) I.A.f.R.o, Cancer « Acridine Orange ». *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, IARC Press* 16, 1-54
- ISHIZAWA T., FUKUSHIMA N., SHIBAHARA J., *et al.* (2009) Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer* 115(11), 2491-2504
- ISHIZUKA M., KUBOTA K., KITA J., *et al.* (2012) Intraoperative observation using a fluorescence imaging instrument during hepatic resection for liver metastasis from colorectal cancer. *Hepato gastroenterology* 59(113), 90-92
- ISLOOR S.D. (2014) Symptoms and Evaluation of Tearing Patient. *In Lacrimal Drainage Surgery*. New Delhi, India, JP Medical Ltd, pp 12-16
- ITO R., SUAMI H. (2015) Lymphatic Territories (Lymphosomes) in Swine: An Animal Model for Future Lymphatic Research. *Plast. Reconstr. Surg.* 136(2), 297-304

- JACOBS D.S., COX T.A., WAGONER M.D., ARIYASU R.G., KARP C.L. (2006) Capsule Staining as an Adjunct to Cataract Surgery: A Report from the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 113(4), 707-713
- JACQUART A., KÉRAMIDAS M., VOLLAIRE J., *et al.* (2013) LipImage™ 815: novel dye-loaded lipid nanoparticles for long-term and sensitive in vivo near-infrared fluorescence imaging. *J Biomed Opt* 18(10), 101311
- JACQUESSON T., DUCRAY F., MAUCORT-BOULCH D., *et al.* (2013) Exérèse neurochirurgicale optimale des gliomes de haut grade guidée par fluorescence : mise au point à partir d'une série rétrospective de 22 patients. *Neurochirurgie* 59(1), 9-16
- JAFFEY J.A., HARMON M.R., VILLANI N.A., *et al.* (2017) Long-term Treatment with Methylene Blue in a Dog with Hereditary Methemoglobinemia Caused by Cytochrome b5 Reductase Deficiency. *J. Vet. Intern. Med.* 31(6), 1860-1865
- JAYAPRAKASH V., SULLIVAN M., MERZIANU M., *et al.* (2009) Autofluorescence-Guided Surveillance for Oral Cancer. *Cancer Prev Res* 2(11), 966-974
- JENNINGS B.J., MATHEWS D.E. (1994) Adverse reactions during retinal fluorescein angiography. *J Am Optom Assoc* 65(7), 465-471
- JEWELL E.L., HUANG J.J., ABU-RUSTUM N.R., *et al.* (2014) Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol. Oncol.* 133(2), 274-277
- JHANJI V., CHAN E., DAS S., ZHANG H., VAJPAYEE R.B. (2011) Trypan blue dye for anterior segment surgeries. *Eye (Lond)* 25(9), 1113-1120
- JIANG C., YANG W., WANG C., *et al.* (2019) Methylene Blue-Mediated Photodynamic Therapy Induces Macrophage Apoptosis via ROS and Reduces Bone Resorption in Periodontitis. *Oxid Med Cell Longev* 2019
- JOCHAM D., STEPP H., WAIDELICH R. (2008) Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur. Urol.* 53(6), 1138-1148
- JOHANSSON S.G.O., NOPP A., ÖMAN H., *et al.* (2010) Anaphylaxis to Patent Blue V. II. A unique IgE-mediated reaction. *Allergy* 65(1), 124-129
- JOHN R.W. (1968) Necrosis of Oral Mucosa after Local Application of Crystal Violet. *Br Med J* 1(5585), 157-158
- JOHNSON H.A. (1975) Bonney's blue marking ink. *Plast. Reconstr. Surg.* 56(2), 155-156
- JOHNSON S., ARORA S., BABU E. (2012) Injecting Patent Blue Dye V for sentinel lymph node biopsy without skin staining. *Ann R Coll Surg Engl* 94(4), 277-278
- JOLESZ F. (Éd.) (2014) Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy. New York, Springer-Verlag
- JOSHI S., WANG M., HARTL R. (2016) Retinal Discoloration Test. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*
- JUSTINO R.C., CARDOSO G.S., TRAUTWEIN L.G.C., *et al.* (2014) Uterine lymphangiography:

- comparison of two methods for locating the medial iliac lymph node. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 34(11), 1121-1126
- KALIMO K., JANSÉN C.T., KORMANO M. (1981) Sensitivity to Patent Blue dye during skin-prick testing and lymphography. A retrospective and prospective study. *Radiology* 141(2), 365-367
- KALININ A.P., PAVLOV A.V., ALEXANDROV Y.K., *et al.* (2012) Intraoperative Imaging of the Parathyroid Glands. *In The Parathyroid Glands: Imaging and Surgery.* Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp 107-123
- KALOGEROMITROS D.C., MAKRIS M.P., AGGELIDES X.S., *et al.* (2011) Allergy skin testing in predicting adverse reactions to fluorescein: a prospective clinical study. *Acta Ophthalmol* 89(5), 480-483
- KAMIJO K., KANAI E., OISHI M., *et al.* (2019) Perirectal injection of imaging materials for computed tomographic lymphography and near infrared fluorescent thoracoscopy in cats. *Vet Med (Praha)* 64(8), 342-347
- KANEKO Sadahiro, KANEKO Sadao (2016) Fluorescence-Guided Resection of Malignant Glioma with 5-ALA. *Int J Biomed Imaging* 2016, 1-11
- KAST R., RABAH R., WILLS H., *et al.* (2010) Differentiation of small round blue cell tumors using Raman spectroscopy. *J. Pediatr. Surg.* 45(6), 1110-1114
- KASTEN F.H. (1999) Introduction to Fluorescent Probes: Properties, History and Applications. *In Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity: A Practical Guide to Technology for Quantitative Real-Time Analysis*, 2nd ed. London, Academic Press, pp 17-39
- KAWAI N., SATO M., MINAMIGUCHI H., *et al.* (2012) Basic study of a mixture of N-butyl cyanoacrylate, ethanol, and lipiodol as a new embolic material. *J Vasc Interv Radiol* 23(11), 1516-1521
- KEAVENY T.V., FITZGERALD P.A., MCMULLIN J.P. (1969) Selective parathyroid and pancreatic staining. *Br J Surg* 56(8), 595-597
- KEAVENY T.V., TAWES R., BELZER F.O. (1971) A new method for intra-operative identification of insulinomas. *Br J Surg* 58(3), 233-234
- KEEREWEER S., KERREBIJN J.D.F., VAN DRIEL P.B.A.A., *et al.* (2011) Optical Image-guided Surgery—Where Do We Stand? *Mol Imaging Biol* 13(2), 199-207
- KELKAR S.S., REINEKE T.M. (2011) Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug. Chem.* 22(10), 1879-1903
- KELLEY J.S., KINCAID M. (1979) Retinal fluorography using oral fluorescein. *Arch. Ophthalmol.* 97(12), 2331-2332
- KERAGENIX (2020) KeraBlue – Keragenix. *In Keragenix.* [<https://keragenix.com/product/kerablue/>] (consulté le 11/05/2020).
- KERPSACK S.J., SMEAK D.D., BIRCHARD S.J. (1995) Progressive lymphangiectasis and recurrent chylothorax in a dog after thoracic duct ligation. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207(8), 1059-1062

- KHAN M. a. S., NORTH A.P., CHADWICK D.R. (2007) Prolonged postoperative altered mental status after methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 89(2), 9-11
- KIERNAN J.A. (2001) Classification and naming of dyes, stains and fluorochromes. *Biotech Histochem* 76(5-6), 261-278
- KIESSLICH R., BURG J., VIETH M., *et al.* (2004) Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 127(3), 706-713
- KIEVES N.R., KREBS A.I., ZELLNER E.M. (2018) A Comparison of Ex Vivo Leak Pressures for Four Enterotomy Closures in a Canine Model. *J Am Anim Hosp Assoc* 54(2), 71-76
- KIM H., LEE S.K., KIM Y.M., *et al.* (2015) Fluorescent iodized emulsion for pre- and intraoperative sentinel lymph node imaging: validation in a preclinical model. *Radiology* 275(1), 196-204
- KINAMI S., OONISHI T., FUJITA J., *et al.* (2016) Optimal settings and accuracy of indocyanine green fluorescence imaging for sentinel node biopsy in early gastric cancer. *Oncol Lett* 11(6), 4055-4062
- KIONG K.L., TAN N.C., SKANTHAKUMAR T., *et al.* (2017) Salivary fistula: Blue dye testing as part of an algorithm for early diagnosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2(6), 363-368
- KIRBY G.C., MACANO C.A.W., NYASAVAJJALA S.M., *et al.* (2017) The Birmingham experience of high-pressure methylene blue dye test during primary and revisional bariatric surgery: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 23, 32-34
- KISHI K., SONOMURA T., SATOH M., *et al.* (1994) Acute Toxicity of Lipiodol Infusion into the Hepatic Arteries of Dogs. *Invest Radiol* 29(10), 882-889
- KITAI T., INOMOTO T., MIWA M., SHIKAYAMA T. (2005) Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 12(3), 211-215
- KNAPP D.W., ADAMS L.G., DEGRAND A.M., *et al.* (2007) Sentinel Lymph Node Mapping of Invasive Urinary Bladder Cancer in Animal Models Using Invisible Light. *Eur. Urol.* 52(6), 1700-1709
- KOENIG F., MCGOVERN F.J., ALTHAUSEN A.F., DEUTSCH T.F., SCHOMACKER K.T. (1996) Laser Induced Autofluorescence Diagnosis of Bladder Cancer. *J. Urol.* 156(5), 1597-1601
- KOSAKA N., OGAWA M., CHOYKE P.L., KOBAYASHI H. (2009) Clinical implications of near-infrared fluorescence imaging in cancer. *Future Oncol* 5(9), 1501-1511
- KRAFT J.C., HO R.J.Y. (2014) Interactions of Indocyanine Green and Lipid in Enhancing Near-Infrared Fluorescence Properties: The Basis for Near-Infrared Imaging in Vivo. *Biochemistry* 53(8), 1275-1283
- KRAG D.N., WEAVER D.L., ALEX J.C., FAIRBANK J.T. (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2(6), 335-339; discussion 340
- KRISS T.C., KRISS V.M. (1998) History of the operating microscope: from magnifying glass to

- microneurosurgery. *Neurosurgery* 42(4), 899-907; discussion 907-908
- KRITZINGER J., KLASS D., HO S., *et al.* (2013) Hepatic embolotherapy in interventional oncology: technology, techniques, and applications. *Clin Radiol* 68(1), 1-15
- KUHNT D., BECKER A., GANSLANDT O., *et al.* (2011) Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol* 13(12), 1339-1348
- KURRELMMEYER K.M., MICHAEL L.H., BAUMGARTEN G., *et al.* (2000) Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97(10), 5456-5461
- KUSHIBIKI T., NOJI T., EBIHARA Y., *et al.* (2017) 5-Aminolevulinic-acid-mediated Photodynamic Diagnosis Enhances the Detection of Peritoneal Metastases in Biliary Tract Cancer in Mice. *In Vivo* 31(5), 905-908
- KUSUZAKI K., MURATA H., TAKESHITA H., *et al.* (2000a) Intracellular binding sites of acridine orange in living osteosarcoma cells. *Anticancer Res.* 20(2A), 971-975
- KUSUZAKI K., AOMORI K., SUGINOSHITA T., *et al.* (2000b) Total tumor cell elimination with minimum damage to normal tissues in musculoskeletal sarcomas following photodynamic therapy with acridine orange. *Oncology* 59(2), 174-180
- KUSUZAKI K., MURATA H., MATSUBARA T., *et al.* (2005a) Clinical trial of photodynamic therapy using acridine orange with/without low dose radiation as new limb salvage modality in musculoskeletal sarcomas. *Anticancer Res.* 25(2B), 1225-1235
- KUSUZAKI K., MURATA H., MATSUBARA T., *et al.* (2005b) Clinical outcome of a novel photodynamic therapy technique using acridine orange for synovial sarcomas. *Photochem. Photobiol.* 81(3), 705-709
- KUSUZAKI K., MURATA H., MATSUBARA T., *et al.* (2007a) Acridine orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. *In Vivo* 21(2), 205-214
- KUSUZAKI K., MURATA H., MATSUBARA T., *et al.* (2007b) Review. Acridine orange could be an innovative anticancer agent under photon energy. *In Vivo* 21(2), 205-214
- KUSUZAKI K., MATSUBARA T., SATONAKA H., *et al.* (2014) Intraoperative Photodynamic Surgery (iPDS) with Acridine Orange for Musculoskeletal Sarcomas. *Cureus* 6(9), 1-20
- KUSUZAKI K., TAKAI T., YOSHIMURA H., *et al.* (2018) Clinical Trial of Radiotherapy After Intravenous Injection of Acridine Orange for Patients with Cancer. *Anticancer Res.* 38(1), 481-489
- KYLES A.E. (2003) Endocrine Pancreas. *In Textbook of Small Animal Surgery*, Eds Slatter D.H., 3rd ed. Philadelphia, PA, Elsevier Health Sciences, pp 1724-1736
- LADLOW J. (2013) Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. *J. Feline Med. Surg.* 15(5), 409-418
- LAMB W.A., FRANCE M.P. (1994) Chronic intestinal pseudo-obstruction in a dog. *Aust. Vet. J.* 71(3),

- LAMBERTS L.E., KOCH M., JONG J.S. de, *et al.* (2017) Tumor-Specific Uptake of Fluorescent Bevacizumab–IRDye800CW Microdosing in Patients with Primary Breast Cancer: A Phase I Feasibility Study. *Clin Cancer Res* 23(11), 2730-2741
- LANGENBACH A., MCMANUS P.M., HENDRICK M.J., SHOFRER F.S., SORENMO K.U. (2001) Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218(9), 1424-1428
- LANGHALS H. (2004) Color Chemistry. Synthesis, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments. 3rd revised edition. By Heinrich Zollinger. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 43(40), 5291-5292
- LANGNER-VIVIANI F., CHAPPUIS S., RIBI C., BERGMAN M.M. (2014) Anaphylaxie aux colorants bleus. *Rev Med Suisse* 10, 876-880
- LANZ O.I., ELLISON G.W., BELLAH J.R., WEICHMAN G., VANGILDER J. (2001) Surgical treatment of septic peritonitis without abdominal drainage in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 37(1), 87-92
- LANZAFAME R.J., NAIM J.O., TOMKIEWICZ Z.M., HINSHAW J.R. (1983) The accuracy of predicting intestinal viability with fluorescein: experimental observations. *Curr Surg* 40(4), 292-294
- LAURENCET M.-É., KHERAD O., BIGIN YOUNOSSIAN A. (2016) Diagnostic, prise en charge et traitement du chylothorax. *Rev Med Suisse* 12(504), 245-249
- LEE J.-H., PARK D.J., KIM Y.H., *et al.* (2013) Clinical implementations of preoperative computed tomography lymphography in gastric cancer: a comparison with dual tracer methods in sentinel node navigation surgery. *Ann. Surg. Oncol.* 20(7), 2296-2303
- LEE Z., SIMHAN J., PARKER D.C., *et al.* (2013) Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureteral stenosis during robot-assisted ureteroureterostomy. *Urology* 82(3), 729-733
- LEE Y.J., KIM Y.H., LEE K.H., *et al.* (2014) Sentinel Node Mapping of VX2 Carcinoma in Rabbit Thigh with CT Lymphography Using Ethiodized Oil. *Korean J Radiol* 15(1), 29-36
- LEE E., KIM T., KIM S.-K. (2015) Current Status of Optical Imaging for Evaluating Lymph Nodes and Lymphatic System. *Korean J Radiol* 16, 21-31
- LEE S., JUNG Y., BAE Y. (2016) Clinical application of a color map pattern on shear-wave elastography for invasive breast cancer. *Surg Oncol* 25(1), 44-48
- LEE W.-J., JANG H.-S. (2012) Cardiac arrest from intravenous indigo carmine during laparoscopic surgery -A case report-. *Korean J Anesthesiol* 62(1), 87-90
- LENCIONI R., CROCETTI L. (2012) Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 262(1), 43-58
- LEONG S.P.L., KIM J., ROSS M., *et al.* (2011) A Phase 2 Study of ^{99m}Tc-Tilmanocept in the

- Detection of Sentinel Lymph Nodes in Melanoma and Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 18(4), 961-969
- LEROY H.-A., VERMANDEL M., LEJEUNE J.-P., MORDON S., REYNS N. (2015) Fluorescence guided resection and glioblastoma in 2015: A review. *Lasers Surg Med* 47(5), 441-451
- LEWIS S. (2011) Oral & Facial Trauma - Cat. In *VIN.com*. [<https://www.vin.com/members/presenter/presenter.aspx?xmlPath=/members/slideshow/SlideShowData.ashx?ProjectId=6900&initSlide=4935454>] (consulté le 02/06/2020).
- LI Z., CHEN Y., YANG Y., *et al.* (2019) Recent Advances in Nanomaterials-Based Chemo-Photothermal Combination Therapy for Improving Cancer Treatment. *Front Bioeng Biotechnol* 7, 293
- LI W., ROCKEY J.H. (1982) Fluorescein binding to normal human serum proteins demonstrated by equilibrium dialysis. *Arch. Ophthalmol.* 100(3), 484-487
- LIAPI E., GESCHWIND J.-F.H. (2011) Transcatheter Arterial Chemoembolization for Liver Cancer: Is It Time to Distinguish Conventional from Drug-Eluting Chemoembolization? *Cardiovasc Intervent Radiol* 34(1), 37-49
- LIBERALE G., BOURGEOIS P., LARSIMONT D., *et al.* (2017) Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 43(9), 1656-1667
- LIN H., DING Z., KOTA V.G., ZHANG X., ZHOU J. (2017) Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8(28), 46601-46610
- LIN Y.-C., LIN J.-F., TSAI T.-F., *et al.* (2017) Acridine orange exhibits photodamage in human bladder cancer cells under blue light exposure. *Sci Rep* 7(1), 14103
- LIN M.-T., KUO P.-H. (2010) Pulmonary lipiodol embolism after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *JRSM Short Rep* 1(1), 1-6
- LINK E.M., BROWN I., CARPENTER R.N., MITCHELL J.S. (1989) Uptake and therapeutic effectiveness of ¹²⁵I- and ²¹¹At-methylene blue for pigmented melanoma in an animal model system. *Cancer Res.* 49(15), 4332-4337
- LINK E.M., MICHALOWSKI A.S., RÖSCH F. (1994) ²¹¹At-methylene blue in targeted radiotherapy of disseminated melanoma. *Pigment Cell Res.* 7(5), 358-362
- LIPTAK J.M., BOSTON S.E. (2019) Nonselective Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49(5), 793-807
- LITOFISKY N.S., BAUER A.M., KASPER R.S., *et al.* (2006) Image-guided resection of high-grade glioma: patient selection factors and outcome. *Neurosurg Focus* 20(4), 1-6
- LIU L.-C., PARRETT B.M., JENKINS T., *et al.* (2011) Selective Sentinel Lymph Node Dissection for Melanoma: Importance of Harvesting Nodes with Lower Radioactive Counts without the Need for Blue Dye. *Ann Surg Oncol* 18(10), 2919-2924
- LIU Y., BAUER A.Q., AKERS W.J., *et al.* (2011) Hands-free, wireless goggles for near-infrared

- fluorescence and real-time image-guided surgery. *Surgery* 149(5), 689-698
- LIU Y., YORK T., AKERS W.J., *et al.* (2012) Complementary fluorescence-polarization microscopy using division-of-focal-plane polarization imaging sensor. *J Biomed Opt* 17(11), 116001-116004
- LIU Y., AKERS W.J., BAUER A.Q., *et al.* (2013a) Intraoperative detection of liver tumors aided by a fluorescence goggle system and multimodal imaging. *Analyst* 138(8), 2254-2257
- LIU Y., NJUGUNA R., MATTHEWS T., *et al.* (2013b) Near-infrared fluorescence goggle system with complementary metal-oxide-semiconductor imaging sensor and see-through display. *J Biomed Opt* 18(10), 101303
- LIU Y., ZHAO Y.-M., AKERS W., *et al.* (2013c) First in-human intraoperative imaging of HCC using the fluorescence goggle system and transarterial delivery of near-infrared fluorescent imaging agent: a pilot study. *Transl Res* 162(5), 324-331
- LIU Y., WANG G., ZHANG H., *et al.* (2016) Stable Evans Blue Derived Exendin-4 Peptide for Type 2 Diabetes Treatment. *Bioconjug. Chem.* 27(1), 54-58
- LIU Z., NG J., YUWONO A., LU Y., TAN Y.K. (2017) Which is best method for instillation of topical therapy to the upper urinary tract? An in vivo porcine study to evaluate three delivery methods. *Int Braz J Urol* 43(6), 1084-1091
- LOSKEN A., STYBLO T.M., SCHAEFER T.G., CARLSON G.W. (2008) The use of fluorescein dye as a predictor of mastectomy skin flap viability following autologous tissue reconstruction. *Ann Plast Surg* 61(1), 24-29
- LOUKAS M., BELLARY S.S., KUKLINSKI M., *et al.* (2011) The lymphatic system: A historical perspective. *Clin Anat* 24(7), 807-816
- LOVE L., SINGER M. (2013) Anesthesia Case of the Month. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242(6), 753-756
- LUCOVA M., HOJEROVA J., PAZOUREKOVA S., KLIMOVA Z. (2013) Absorption of triphenylmethane dyes Brilliant Blue and Patent Blue through intact skin, shaven skin and lingual mucosa from daily life products. *Food Chem. Toxicol.* 52, 19-27
- LUO S., ZHANG E., SU Y., CHENG T., SHI C. (2011) A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. *Biomaterials* 32(29), 7127-7138
- LV S., WANG Qing, ZHAO W., *et al.* (2017) A review of the postoperative lymphatic leakage. *Oncotarget* 8(40), 69062-69075
- MACPHAIL C. (2018) Surgery of the Endocrine System. In *Small Animal Surgery E-Book*, Eds Fossum T.W., 5e ed. Philadelphia, PA, Elsevier Health Sciences, pp 586-630
- MAEDA H. (2012) Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor-selective drug targeting. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci.* 88(3), 53-71
- MAEDA H., NAKAMURA H., FANG J. (2013) The EPR effect for macromolecular drug delivery to

- solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging in vivo. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65(1), 71-79
- MAHMOOD U., WEISSLEDER R. (2003) Near-infrared optical imaging of proteases in cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2(5), 489-496
- MAIMO G., REDICK E. (2004) Recognizing and treating methemoglobinemia: a rare but dangerous complication of topical anesthetic or nitrate overdose. *Dimens Crit Care Nurs* 23(3), 116-118
- MALBEC MAILLOCHAUD C. (2002) Les décollements de rétine chez les carnivores étude étiopathogénique, aspects diagnostiques et perspectives thérapeutiques. Thèse Méd. Vét. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- MANAENKO A., CHEN H., KAMMER J., ZHANG J.H., TANG J. (2011) Comparison Evans Blue Injection Routes: Intravenous vs. Intraperitoneal, for Measurement of Blood-Brain Barrier in a Mice Hemorrhage Model. *J Neurosci Methods* 195(2), 206-210
- MANASSERO M. (2020) Illustrations personnelles, Service de Chirurgie. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort
- MANN A., FAZIO V.W., LUCAS F.V. (1982) A comparative study of the use of fluorescein and the Doppler device in the determination of intestinal viability. *Surg Gynecol Obstet* 154(1), 53-55
- MANSOURI R., CHICKEN D.W., KESHTGAR M.R.S. (2006) Allergic reactions to patent blue dye. *Surg Oncol* 15(1), 58
- MANZO (2011) CHU FORT DE FRANCE MICROSCOPE PENTERO ET GLIOLAN. In Youtube. [https://www.youtube.com/watch?v=enYpcGba8N4&feature=emb_logo] (consulté le 14/05/2020).
- MARELLI L., STIGLIANO R., TRIANTOS C., *et al.* (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 30(1), 6-25
- MARFUGGI R.A., GREENSPAN M. (1981) Reliable intraoperative prediction of intestinal viability using a fluorescent indicator. *Surg Gynecol Obstet* 152(1), 33-35
- MARGARIS K.N., BLACK R.A. (2012) Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *J R Soc Interface* 9(69), 601-612
- MARSHALL M.V., RASMUSSEN J.C., TAN I.-C., *et al.* (2010) Near-Infrared Fluorescence Imaging in Humans with Indocyanine Green: A Review and Update. *Open Surg Oncol J* 2(2), 12-25
- MARTANO M., MORELLO E., BURACCO P. (2011) Feline injection-site sarcoma: past, present and future perspectives. *Vet. J.* 188(2), 136-141
- MARTANO M., MORELLO E., AVNET S., *et al.* (2019) Photodynamic Surgery for Feline Injection-Site Sarcoma. *Biomed Res Int* 2019, 1-9
- MARTIN R.A. (2014) Transdiaphragmatic Approach to Thoracic Duct Ligation in Cats. In *Current Techniques in Small Animal Surgery*, Eds Bojrab M.J., Waldron D.R., Toombs J.P., 5e ed. Jackson, WY, CRC Press, pp 677-678

- MARUO T., SHIBUYA K., TAKAHASHI M., *et al.* (2012) Safety of Intravenous Administration of Acridine Orange in Dogs. *Intern J Appl Res Vet Med* 10(2), 5
- MARUO T., FUKUYAMA Y., NAGATA K., *et al.* (2019) Intraoperative acridine orange photodynamic therapy and cribriform electron-beam irradiation for canine intranasal carcinomas: 14 cases. *Can. Vet. J.* 60(5), 509-513
- MASANNAT Y., SHENOY H., SPEIRS V., HANBY A., HORGAN K. (2006) Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 32(4), 381-384
- MASANNAT Y.A., HANBY A., HORGAN K., HARDIE L.J. (2009) DNA Damaging Effects of the Dyes Used in Sentinel Node Biopsy: Possible Implications for Clinical Practice. *J. Surg. Res.* 154(2), 234-238
- MASCAGNI P. (1787) *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia auctore Paulo Mascagni in regio senarum lyceo publico anatomes professore. Senis: typ. Pazzini Carli*
- MATHELIN C., CROCE S., BRASSE D., *et al.* (2009) Methylene blue dye, an accurate dye for sentinel lymph node identification in early breast cancer. *Anticancer Res.* 29(10), 4119-4125
- MATSUBARA T., KUSUZAKI K., MATSUMINE A., *et al.* (2006) Acridine orange used for photodynamic therapy accumulates in malignant musculoskeletal tumors depending on pH gradient. *Anticancer Res.* 26(1A), 187-193
- MATSUBARA T., KUSUZAKI K., MATSUMINE A., *et al.* (2009) A new therapeutic modality involving acridine orange excitation by photon energy used during reduction surgery for rhabdomyosarcomas. *Oncol. Rep.* 21(1), 89-94
- MATSUI A., TANAKA E., CHOI H.S., *et al.* (2010) Real-time intra-operative near-infrared fluorescence identification of the extrahepatic bile ducts using clinically available contrast agents. *Surgery* 148(1), 87-95
- MAYER M.N., SILVER T.I., LOWE C.K., ANTHONY J.M. (2013) Radiographic lymphangiography in the dog using iodized oil. *Vet Comp Oncol* 11(2), 151-161
- MCCARTHY J.R. (2009) The future of theranostic nanoagents. *Nanomedicine (Lond)* 4(7), 693-695
- MCCARTHY J.R. (2010) Multifunctional agents for concurrent imaging and therapy in cardiovascular disease. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62(11), 1023-1030
- MCDERMOTT L., SWAINSON S., HOWARD M. (1999) Canine Insulinoma: A Case Report and Review of the Current Literature. *Iowa State Univ Vet* 61(2)
- MCGINTY J.J., HOGLE N., FOWLER D.L. (2003) Laparoscopic evaluation of intestinal ischemia using fluorescein and ultraviolet light in a porcine model. *Surg Endosc* 17(7), 1140-1143
- MCROBB C.M., HOLT D.W. (2008) Methylene Blue-induced Methemoglobinemia during Cardiopulmonary Bypass? A Case Report and Literature Review. *J Extra Corpor Technol* 40(3), 206-214

- MEDAC (2020a) Gliolan® poudre pour solution buvable. Traitement médical orphelin du gliome malin. *In Medac*. [<https://www.medac.fr/medicaments-specialites-pharmaceutiques/gliolan/>] (consulté le 14/05/2020).
- MEDAC (2020b) Provedye dispositif médical de visualisation en chirurgie. *In Medac*. [<http://www.medac.fr/medicaments-specialites-pharmaceutiques/dispositif-medical-provedye/>] (consulté le 03/03/2020).
- MEDSCAPE (2020) Lymphazurin (isosulfan blue) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. *In Medscape*. [<https://reference.medscape.com/drug/lymphazurin-isosulfan-blue-343773>] (consulté le 14/05/2020).
- MEEKINS J.M. (2015) Acute Blindness. *Top Companion Anim Med* 30(3), 118-125
- MELEO K., PETERSON M.E. (2013) Treatment of insulinoma in the dog, cat, and ferret. *In Kirk's Current Veterinary Therapy XV - E-Book*, Eds Bonagura J.D., Twedt D.C., 15^e ed. Philadelphia London, Elsevier Health Sciences, pp 130-134
- MELLES G.R., DE WAARD P.W., PAMEYER J.H., HOUDIJN BEEKHUIS W. (1999) Trypan blue capsule staining to visualize the capsulorhexis in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 25(1), 7-9
- MELVILLE H., ALDEN H.M. (1850) Harper's new monthly magazine. *Harpers (N Y N Y)* 44(261), 486
- MERCK (2020) Bleu trypan (C.I. 23850) CAS 72-57-1 | 111732. *In Merck*. [https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Trypan-blue-C.I.-23850,MDA_CHEM-111732?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F] (consulté le 25/06/2020).
- MEREA L. (2003) Intérêt de l'angiographie fluorescéinique dans le diagnostic des affections de l'épithélium pigmenté de la rétine chez le chien. Thèse Méd. Vét. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
- MERLO D.F., ROSSI L., PELLEGRINO C., *et al.* (2008) Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Intern. Med.* 22(4), 976-984
- MICHEL P. (1993) Utilisation du bleu trypan pour mesurer la perte de viabilité cellulaire dans le mésencéphale. *In Inserm Images*. [<https://www.images.inserm.fr/fr/feature/84/mesurer-la-perte-de-viabilite-cellulaire/page/1>] (consulté le 10/10/2019).
- MIEOG J.S.D., TROYAN S.L., HUTTEMAN M., *et al.* (2011) Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 18(9), 2483-2491
- MIGNOTTE H., TREILLEUX I., CHASSAGNE-CLÉMENT C., *et al.* (2000) Intérêt de l'injection périaréolaire du colorant lymphotrope dans la recherche du ganglion axillaire sentinelle dans le cancer du sein. *Bull Cancer* 87(7), 600-603
- MILGRAM J., WEISER M., KELMER E., BENZIONI H. (2011) Axial Pattern Flap Based on a Cutaneous Branch of the Facial Artery in Cats. *Vet Surg* 40(3), 347-351
- MILLER D.L., O'LEARY T.J., GIRTON M. (1987) Distribution of iodized oil within the liver after

- hepatic arterial injection. *Radiology* 162(3), 849-852
- MILLER D.L., LI P., DOU C., *et al.* (2005) Influence of contrast agent dose and ultrasound exposure on cardiomyocyte injury induced by myocardial contrast echocardiography in rats. *Radiology* 237(1), 137-143
- MILLES I., KIESEL B., MISCHKULNIG M., *et al.* (2016) Analysis of the surgical benefits of 5-ALA-induced fluorescence in intracranial meningiomas: experience in 204 meningiomas. *J. Neurosurg.* 125(6), 1408-1419
- MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE ET DES FINANCES DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE (2017) Dispositifs médicaux. In *economie.gouv.fr*. [<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Dispositifs-medicaux>] (consulté le 22/07/2020).
- MIYASHIRO I., KISHI K., YANO M., *et al.* (2011) Laparoscopic detection of sentinel node in gastric cancer surgery by indocyanine green fluorescence imaging. *Surg Endosc* 25(5), 1672-1676
- MIZUHO MEDICAL INNOVATION (2020) HyperEye Medical System(HEMS). In *Mizuho Medical Innovation*. [<http://www.mizuhomedical.co.jp/products/?id=1462942858-009367>] (consulté le 17/02/2020).
- MOHSEN A., ELBASIOUNY M.S., EL-SHAZLI M., AZMY O., AMR A. (2016) Evaluation of the Effectiveness of Fluorescent Visualization of Bile Ducts Using Fluorescein and Ultraviolet A at Laparoscopic Cholecystectomy. *Surg Innov* 23(3), 261-265
- MOIYADI A.V., SHETTY P.M., MAHAJAN A., UDARE A., SRIDHAR E. (2013) Usefulness of three-dimensional navigable intraoperative ultrasound in resection of brain tumors with a special emphasis on malignant gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 155(12), 2217-2225
- MOIYADI A., SYED P., SRIVASTAVA S. (2014) Fluorescence-guided surgery of malignant gliomas based on 5-aminolevulinic acid: paradigm shifts but not a panacea. *Nat Rev Cancer* 14(2), 146-146
- MONDAL S.B., GAO S., ZHU N., *et al.* (2014) Real-time fluorescence image-guided oncologic surgery. *Adv. Cancer Res.* 124, 171-211
- MONET E. (2016) World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2015. In *VIN.com*. [<https://www.vin.com/doc/?id=7259440>] (consulté le 03/06/2020).
- MONTGOMERY L.L., THORNE A.C., VAN ZEE K.J., *et al.* (2002) Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth. Analg.* 95(2), 385-388
- MOORE G.E. (1947) Fluorescein as an Agent in the Differentiation of Normal and Malignant Tissues. *Science* 106(2745), 130-131
- MORROW M., RADEMAKER A.W., BETHKE K.P., *et al.* (1999) Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 126(4), 714-720; discussion 720-722
- MORTON D.L., WEN D.R., WONG J.H., *et al.* (1992) Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 127(4), 392-399

- MOTOMURA K., SUMINO H., NOGUCHI A., HORINOUCHE T., NAKANISHI K. (2013) Sentinel nodes identified by computed tomography-lymphography accurately stage the axilla in patients with breast cancer. *BMC Med Imaging* 13(42), 1-6
- MUELLER M.G., LUDWIG L.L., BARTON L.J. (2001) Use of closed-suction drains to treat generalized peritonitis in dogs and cats: 40 cases (1997-1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219(6), 789-794
- MUIR P. (1996) Complications in Small Animal Surgery. *Vet Surg* 4, 355-355
- MULDOON L.L., PAGEL M.A., NETTO J.P., NEUWELT E.A. (2016) Intra-arterial administration improves temozolomide delivery and efficacy in a model of intracerebral metastasis, but has unexpected brain toxicity. *J. Neurooncol.* 126(3), 447-454
- MURRAY K.J. (1982) Improved surgical resection of human brain tumors: Part I. A preliminary study. *Surg Neurol* 17(5), 316-319
- NAAMAN Y., PINKAS L., ROITMAN S., *et al.* (2016) The Added Value of SPECT/CT in Sentinel Lymph Nodes Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 23(2), 450-455
- NAGANOBU K., OHIGASHI Y., AKIYOSHI T., *et al.* (2006) Lymphography of the thoracic duct by percutaneous injection of iohexol into the popliteal lymph node of dogs: experimental study and clinical application. *Vet Surg* 35(4), 377-381
- NAKAKUMA K., TASHIRO S., HIRAOKA T., OGATA K., OOTSUKA K. (1985) Hepatocellular carcinoma and metastatic cancer detected by iodized oil. *Radiology* 154(1), 15-17
- NAKAMURA H., HASHIMOTO T., OI H., SAWADA S. (1989) Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 170(3 Pt 1), 783-786
- NAKAMURA T., KUSUZAKI K., MATSUBARA T., *et al.* (2008) A new limb salvage surgery in cases of high-grade soft tissue sarcoma using photodynamic surgery, followed by photo- and radiodynamic therapy with acridine orange. *J Surg Oncol* 97(6), 523-528
- NAKAMURA T., KUSUZAKI K., MATSUBARA T., *et al.* (2014) Determination of the LD50 of acridine orange via intravenous administration in mice in preparation for clinical application to cancer therapy. *In Vivo* 28(4), 523-527
- NAKANO Y., NAKATA K., SHIBATA S., *et al.* (2018) Fluorescein sodium-guided resection of intracranial lesions in 22 dogs. *Vet Surg* 47(2), 302-309
- NAKAO N., UCHIDA H., KAMINO K., *et al.* (1994) Determination of the optimum dose level of lipiodol in transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma based on retrospective multivariate analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 17(2), 76-80
- NANDU V.V., CHAUDHARI M.S. (2017) Efficacy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Detecting Axillary Metastasis in Breast Cancer Using Methylene Blue. *Indian J Surg Oncol* 8(2), 109-112
- NATHANSON S.D., SHAH R., ROSSO K. (2015) Sentinel lymph node metastases in cancer: causes, detection and their role in disease progression. *Semin. Cell Dev. Biol.* 38, 106-116

- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE (2019a) PubChem Compound Summary for CID 50108, Isosulfan blue. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/50108>] (consulté le 27/11/2019).
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE (2019b) PubChem Compound Summary for CID=9916325, Patent Blue V sodium. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9916325>] (consulté le 27/11/2019).
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE (2020a) PubChem Compound Summary for CID=7107, Xanthene. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xanthene>] (consulté le 17/02/2020).
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE. (2020) PubChem Compound Summary for CID=16850, Fluorescein. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16850>] (consulté le 17/02/2020).
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE (2020b) PubChem Compound Summary for CID=6099, Methylene blue. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6099>] (consulté le 14/05/2020).
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PUBCHEM DATABASE (2020c) PubChem Compound Summary for CID=6296, Trypan blue. *In PubChem*. [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6296>] (consulté le 08/03/2020).
- NELSON R.W. (2014) Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. *In Canine and Feline Endocrinology - E-Book*, Eds Feldman E.C., Reusch C., Scott-Moncrieff J.C., 4e ed. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 348-376
- NELSON K.C., SWETTER S.M., SABODA K., CHEN S.C., CURIEL-LEWANDROWSKI C. (2019) Evaluation of the Number-Needed-to-Biopsy Metric for the Diagnosis of Cutaneous Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 155(10), 1167-1174
- NERAD J.A. (2009) Diagnosis and Management of the Patient with Tearing. *In Techniques in Ophthalmic Plastic Surgery: A Personal Tutorial*. Cincinnati, OH, Saunders-Elsevier, pp 261-298
- NEWTON D.W., BREEN P.J., BROWN D.E., MACKIE J.F., KLUZA R.B. (1981) Physicochemical characteristics of patent blue violet dye. *J Pharm Sci* 70(2), 122-127
- NIEBAUER G.W., DAYRELL-HART B.L., SPECIALE J. (1991) Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198(1), 89-95
- NIEBLING M.G., PLEIJHUIS R.G., BASTIAANNET E., *et al.* (2016) A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol* 42(4), 466-473
- NIKFARJAM M., WARSHAW A.L., AXELROD L., *et al.* (2008) Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann. Surg.* 247(1), 165-172
- NIOKA S., CHANCE B. (2005) NIR spectroscopic detection of breast cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 4(5), 497-512

- NISHIKAWA Y. (1979) Experimental Studies on Lymphography in Dogs clinical and hematological findings with Lipiodol Ultra-Fluide. *Jpn. J. Vet. Res.* 27(1-2), 31-31
- NODARIAN M., FEYS J., SULTAN G., SALVANET-BOUCCARA A. (2008) Utilisation du bleu trypan pour la réalisation du capsulorhexis dans la chirurgie de la cataracte blanche. *J Fr Ophthalmol* 24(3), 274
- NORAT P., SOLDZOY S., ELSARRAG M., *et al.* (2019) Application of Indocyanine Green Videoangiography in Aneurysm Surgery: Evidence, Techniques, Practical Tips. *Front Surg* 6(34), 1-6
- NORN M.S. (1980) Per operative trypan blue vital staining of corneal endothelium. Eight years' follow up. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 58(4), 550-555
- NWOGU C.E., KANTER P.M., ANDERSON T.M. (2002) Pulmonary lymphatic mapping in dogs: use of technetium sulfur colloid and isosulfan blue for pulmonary sentinel lymph node mapping in dogs. *Cancer Invest.* 20(7-8), 944-947
- ONDA N., KIMURA M., YOSHIDA T., SHIBUTANI M. (2016) Preferential tumor cellular uptake and retention of indocyanine green for in vivo tumor imaging. *Int. J. Cancer* 139(3), 673-682
- OPHTA FRANCE (2018) Twin® – Ophta France. In *ophta-france*. [<http://www.ophta-france.com/produit/twin/>] (consulté le 11/05/2020).
- OSAKI T., YOKOE I., OGURA S., *et al.* (2017) Photodynamic detection of canine mammary gland tumours after oral administration of 5-aminolevulinic acid. *Vet Comp Oncol* 15(3), 731-739
- OSAKI T., YOKOE I., SUNDEN Y., *et al.* (2019) Efficacy of 5-Aminolevulinic Acid in Photodynamic Detection and Photodynamic Therapy in Veterinary Medicine. *Cancers* 11(4), 495
- OSAKI T., GONDA K., MURAHATA Y., *et al.* (2020) Photodynamic detection of a feline meningioma using 5-aminolaevulinic acid hydrochloride: *J. Feline Med. Surg.* 6(1), 1-5
- OSHITARI K., HIRAKATA A., NAGAMOTO T., OKADA A.A., HIDA T. (2001) Evaluation of retinal damage induced by air/fluid exchange using a trypan blue inclusion test in rabbits. *Am. J. Ophthalmol.* 131(6), 814-815
- OWENS S.L. (1996) Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol* 80(3), 263-266
- OZAWA T., BRITZ G.W., KINDER D.H., *et al.* (2005) Bromophenol blue staining of tumors in a rat glioma model. *Neurosurgery* 57(5), 1041-1047
- PAPADOPOULOU P.L., PATSIKAS M.N., CHARITANTI A., *et al.* (2009) The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: a lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Anat Histol Embryol* 38(4), 292-299
- PARUNGO C.P., OHNISHI S., KIM S.-W., *et al.* (2005) Intraoperative identification of esophageal sentinel lymph nodes with near-infrared fluorescence imaging. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 129(4), 844-850
- PATEL H.P., CHADWICK D.R., HARRISON B.J., BALASUBRAMANIAN S.P. (2012) Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg* 99(10), 1345-1351

- PATSIKAS M.N., KARAYANNOPOULOU M., KALDRYMIDOY E., *et al.* (2006) The Lymph Drainage of the Neoplastic Mammary Glands in the Bitch: A Lymphographic Study. *Anat Histol Embryol* 35(4), 228-234
- PATSIKAS M.N., PAPADOPOULOU P.L., CHARITANTI A., *et al.* (2010) Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. *Vet Radiol Ultrasound* 51(3), 299-304
- PATSIKAS M.N., DESSIRIS A. (1996) The lymph drainage of the mammary glands in the Bitch: a lymphographic study. Part II: The 3rd mammary gland. *Anat Histol Embryol* 25(2), 139-143
- PAVLETIC M.M. (1981) Canine axial pattern flaps, using the omocervical, thoracodorsal, and deep circumflex iliac direct cutaneous arteries. *Am. J. Vet. Res.* 42(3), 391-406
- PAVLETIC M.M. (1990) Axial pattern flaps in small animal practice. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 20(1), 105-125
- PAYNE V., KAM P.C.A. (2004) Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 59(7), 695-703
- PEDRAZZOLI S., PASQUALI C., ALFANO D'ANDREA A. (1994) Surgical treatment of insulinoma. *Br J Surg* 81(5), 672-676
- PELOSO A., FRANCHI E., CANEPA M.C., *et al.* (2013) Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence imaging to detect liver metastases from colorectal cancer. *HPB (Oxford)* 15(12), 928-934
- PEREIRA C.T., RAHAL S.C., DE CARVALHO BALIEIRO J.C., RIBEIRO A. a. C.M. (2003) Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered? *Anat Histol Embryol* 32(5), 282-290
- PETER C., HONGWAN D., KÜPFER A., LAUTERBURG B.H. (2000) Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56(3), 247-250
- PETZER A., HARVEY B.H., WEGENER G., PETZER J.P. (2012) Azure B, a metabolite of methylene blue, is a high-potency, reversible inhibitor of monoamine oxidase. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 258(3), 403-409
- PHARMACOMEDICALE.ORG (2018) Produits de contraste et médicaments radio-pharmaceutiques. *In* *Pharmacomedicale.org*. [<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/produits-de-contraste-et-medicaments-radio-pharmaceutiques>] (consulté le 26/05/2020).
- PHIRI J.B., SENTHIL V., GROSSWEINER L.I. (1995) Diffuse optics determination of hemoglobin derivatives in red blood cells and liposome encapsulated hemoglobin. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 23(1), 23-38
- PIEPER C.C., HUR S., SOMMER C.-M., *et al.* (2019) Back to the Future: Lipiodol in Lymphography- From Diagnostics to Theranostics. *Invest Radiol* 54(9), 600-615
- PIRIE C.G., COOPER J., PIZZIRANI S. (2012) Fluorescein angiography of the canine posterior segment using a dSLR camera adaptor. *Vet Ophthalmol* 15 Suppl 2, 116-122

- PITET G., HYGOUNENC O. (1971) Etude analytique de la fluorescence des solutions de fluorescéinate de sodium. *In Fluorescein Angiography*, Eds Amalric P. Basel, Karger, pp 8-11
- PITRIS C., GOODMAN A., BOPPART S.A., *et al.* (1999) High-resolution imaging of gynecologic neoplasms using optical coherence tomography. *Obstet Gynecol* 93(1), 135-139
- PLEIJHUIS R.G., GRAAFLAND M., DE VRIES J., *et al.* (2009) Obtaining Adequate Surgical Margins in Breast-Conserving Therapy for Patients with Early-Stage Breast Cancer: Current Modalities and Future Directions. *Ann Surg Oncol* 16(10), 2717-2730
- PLUMB D.C. (2018) Plumb's Veterinary Drug Handbook, 9e ed. Hoboken NJ, John Wiley & Sons
- POH C.F., ZHANG L., ANDERSON D.W., *et al.* (2006) Fluorescence Visualization Detection of Field Alterations in Tumor Margins of Oral Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 12(22), 6716-6722
- POH C.F., MACAULAY C.E., ZHANG L., ROSIN M.P. (2009) Tracing the "At-Risk" Oral Mucosa Field with Autofluorescence: Steps Toward Clinical Impact. *Cancer Prev Res* 2(5), 401-404
- POLLACK G., POLLACK A., DELFINER J., FERNANDEZ J. (2009) Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use. *Laryngoscope* 119(10), 1941-1946
- POPKEN G., SCHULTZE-SEEMANN W., SEILER K.U., BIRKEL M., WETTERAUER U. (2000) Intravesical administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Safety and pharmacokinetics of 5-ALA and its metabolite protoporphyrin IX. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 56(3), 241-246
- PRABHU S.S., BROADDUS W.C., OVEISSI C., BERR S.S., GILLIES G.T. (2000) Determination of intracranial tumor volumes in a rodent brain using magnetic resonance imaging, Evans blue, and histology: a comparative study. *IEEE Trans Biomed Eng* 47(2), 259-265
- PRINZ R.A. (1994) Selective intraarterial methylene blue for pancreatic and duodenal endocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1(5), 517-521
- PROOT J.L.J., NELISSEN P., LADLOW J.F., *et al.* (2016) Parotidectomy for the treatment of parotid sialocoele in 14 dogs. *J Small Anim Pract* 57(2), 79-83
- PRUTHI S., HAAKENSEN C., BROST B.C., *et al.* (2011) Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *Am. J. Surg.* 201(1), 70-75
- PUPPA A.D., RUSTEMI O., GIOFFRÈ G., *et al.* (2014) Predictive value of intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence for detecting bone invasion in meningioma surgery: Clinical article. *J. Neurosurg.* 120(4), 840-845
- QUINTART J., LEROY-HOUYET M.A., TROUET A., BAUDHUIN P. (1979) Endocytosis and chloroquine accumulation during the cell cycle of hepatoma cells in culture. *J Cell Biol* 82(3), 644-653
- RAABE A., BECK J., GERLACH R., ZIMMERMANN M., SEIFERT V. (2003) Near-infrared Indocyanine Green Video Angiography: A New Method for Intraoperative Assessment of Vascular Flow. *Neurosurgery* 52(1), 132-139

- RABIE O.M. (2019) Evaluation of Methylene Blue in Difficult Laparoscopic Cholecystectomy. *Int J Surg* 8(1), 5-10
- RADLINSKY M.G., MASON D.E., BILLER D.S., OLSEN D. (2002) Thoracoscopic visualization and ligation of the thoracic duct in dogs. *Vet Surg* 31(2), 138-146
- RADLINSKY M.G. (2012) Thoracic Cavity. *In Veterinary Surgery: Small Animal. 2 Volumes.*, Eds Tobias K.M., Johnston S.A. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 1787-1812
- RADLINSKY M.G. (2018) Surgery of the Digestive System. *In Small Animal Surgery E-Book*, Eds Fossum T.W., 5e ed. Philadelphia, PA, Elsevier Health Sciences, pp 331-511
- RADU M., CHERNOFF J. (2013) An in vivo assay to test blood vessel permeability. *J Vis Exp* n°73, 1-4
- RAJU G.S., AHMED I., BRINING D., XIAO S.-Y. (2006) Endoluminal closure of large perforations of colon with clips in a porcine model (with video). *Gastrointest. Endosc.* 64(4), 640-646
- RAJU G.S., SHIBUKAWA G., AHMED I., *et al.* (2007) Endoluminal suturing may overcome the limitations of clip closure of a gaping wide colon perforation (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 65(6), 906-911
- RAMANUJAM N. (2000) Fluorescence Spectroscopy of Neoplastic and Non-Neoplastic Tissues. *Neoplasia* 2(1), 89-117
- RAMIN S., AZAR F.P., MALIHE H. (2011) Methylene blue as the safest blue dye for sentinel node mapping: emphasis on anaphylaxis reaction. *Acta Oncol* 50(5), 729-731
- RAMPONE B., SCHIAVONE B., MARTINO A., VIVIANO C., CONFUORTO G. (2009) Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 15(26), 3210-3216
- RAN S., VOLK L., HALL K., FLISTER M.J. (2010) Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology* 17(4), 229-251
- RAUT C.P., HUNT K.K., AKINS J.S., *et al.* (2005) Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis: results of a surgical prospective clinical practice protocol. *Cancer* 104(4), 692-699
- REID M.J., LOCKEY R.F., TURKELTAUB P.C., PLATTS-MILLS T.A. (1993) Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92(1 Pt 1), 6-15
- RESCH-GENGER U., GRABOLLE M., CAVALIERE-JARICOT S., NITSCHKE R., NANN T. (2008) Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat. Methods* 5(9), 763-775
- REY-DIOS R., HATTAB E.M., COHEN-GADOL A.A. (2014) Use of intraoperative fluorescein sodium fluorescence to improve the accuracy of tissue diagnosis during stereotactic needle biopsy of high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 156(6), 1071-1075; discussion 1075
- REYNOLDS J.S., TROY T.L., MAYER R.H., *et al.* (1999) Imaging of Spontaneous Canine Mammary Tumors Using Fluorescent Contrast Agents. *Photochem. Photobiol.* 70(1), 87-94

- RICK K., SROKA R., STEPP H., *et al.* (1997) Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in skin and blood. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 40(3), 313-319
- ROBERTS W.G., PALADE G.E. (1995) Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J. Cell. Sci.* 108(6), 2369-2379
- ROCKEY J.H., LI W. (1982) Binding of fluorescein and carboxyfluorescein by normal and glycosylated human serum proteins. *Ophthalmic Res.* 14(6), 416-427
- RODIER J.-F., VELTEN M., WILT M., *et al.* (2007) Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J. Clin. Oncol.* 25(24), 3664-3669
- ROLLER B.T., MUNSON J.M., BRAHMA B., *et al.* (2015) Evans blue nanocarriers visually demarcate margins of invasive gliomas. *Drug Deliv Transl Res* 5(2), 116-124
- ROMANCHUK K.G. (1982) Fluorescein. Physicochemical factors affecting its fluorescence. *Survey of Ophthalmology* 26(5), 269-283
- ROMSON J.L., HOOK B.G., KUNKEL S.L., *et al.* (1983) Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 67(5), 1016-1023
- ROSENKRANZ H.S., CARR H.S. (1971) Possible hazard in use of gentian violet. *Br Med J* 3(5776), 702-703
- ROSENTHAL E.L., WARRAM J.M., BLAND K.I., ZINN K.R. (2015a) The status of contemporary image-guided modalities in oncologic surgery. *Ann. Surg.* 261(1), 46-55
- ROSENTHAL E.L., WARRAM J.M., BOER E. de, *et al.* (2015b) Safety and Tumor Specificity of Cetuximab-IRDye800 for Surgical Navigation in Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res* 21(16), 3658-3666
- ROSIN F.C.P., BARCESSAT A.R.P., BORGES G.G., CORRÊA L. (2015) Effect of 5-ALA-mediated photodynamic therapy on mast cell and microvessels densities present in oral premalignant lesions induced in rats. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* 153, 429-434
- RUMBEIHA W.K., OEHME F.W. (1992) Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. *Vet Hum Toxicol* 34(2), 120-122
- RUSZNIEWSKI P. (2019) Tumeurs neuroendocrines pancréatiques. *In FMC-HGE.* [<https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-pancreatiques/>] (consulté le 07/06/2020).
- RXLIST (2016a) Lymphazurin (Isosulfan Blue): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning. *In RxList.* [<https://www.rxlist.com/lymphazurin-drug.htm>] (consulté le 14/05/2020).
- RXLIST (2016b) Indigo Carmine (Indigotindisulfonate): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning. *In RxList.* [<https://www.rxlist.com/indigo-carmine-drug.htm>] (consulté le 15/05/2020).
- RYU H.-W., LIM W., JO D., *et al.* (2018) Low-Dose Evans Blue Dye for Near-Infrared Fluorescence

Imaging in Photothrombotic Stroke Model. *Int J Med Sci* 15(7), 696-702

- SAHA S., DAN A.G., BEUTLER T., *et al.* (2004) Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin. Oncol.* 31(3), 374-381
- SAILE K., BOOTHE H.W., BOOTHE D.M. (2010) Saline volume necessary to achieve predetermined intraluminal pressures during leak testing of small intestinal biopsy sites in the dog. *Vet Surg* 39(7), 900-903
- SALHAB M., AL SARAQBI W., MOKBEL K. (2005) Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2(26), 1-3
- SALMON R.J., MONTEMAGNO S., LAKI F., *et al.* (2007) Réseaux lymphatiques de la glande mammaire : l'identification du ganglion sentinelle revue à la lumière des anciens anatomistes. *J Chir (Paris)* 144(1), 72-74
- SARI Y.S., TUNALI V., TOMAOGLU K., *et al.* (2005) Can bile duct injuries be prevented? « A new technique in laparoscopic cholecystectomy ». *BMC Surg* 5(14), 1-4
- SATOU S., ISHIZAWA T., MASUDA K., *et al.* (2013) Indocyanine green fluorescent imaging for detecting extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 48(10), 1136-1143
- SAUNDERS N.R., DZIEGIELEWSKA K.M., MØLLGÅRD K., HABGOOD M.D. (2015) Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? *Front Neurosci* 9(385), 1-16
- SAURIN J.-C. (2009) Place des colorations dans la prise en charge des néoplasies colorectales. In *Société Nationale Française de Gastro-Entérologie*. [<https://www.snfge.org/download/file/fid/459>] (consulté le 15/05/2020).
- SCHAAFSMA B.E., MIEOG J.S.D., HUTTEMAN M., *et al.* (2011) The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol* 104(3), 323-332
- SCHEIN M. (2010) The Intestinal Anastomosis. In *Schein's Common Sense Emergency Abdominal Surgery: An Unconventional Book for Trainees and Thinking Surgeons*, 3rd ed. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp 107-112
- SCHERER K., STUDER W., FIGUEIREDO V., BIRCHER A.J. (2006) Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 96(3), 497-500
- SCHNEIDER R., SLATER E.P., KARAKAS E., BARTSCH D.K., SCHLOSSER K. (2012) Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 36(2), 318-326
- SCHOLS R.M., LODWICK T.M., BOUVY N.D., *et al.* (2014) Near-infrared fluorescence laparoscopy of the cystic duct and artery in pigs: performance of a preclinical dye. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 24(5), 318-322

- SENFTE C., BINK A., FRANZ K., *et al.* (2011) Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 12(11), 997-1003
- SERB (2020) Carmyne. *In Serb.* [<https://serb.eu/products/carmyne-40mg/>] (consulté le 13/05/2020).
- SEVER A., JONES S., COX K., *et al.* (2009) Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. *Br J Surg* 96(11), 1295-1299
- SEVICK-MURACA E.M. (2012) Translation of near-infrared fluorescence imaging technologies: emerging clinical applications. *Annu. Rev. Med.* 63, 217-231
- SHARMA V.K., SAHARE P.D., RASTOGI R.C., GHOSHAL S.K., MOHAN D. (2003) Excited state characteristics of acridine dyes: acriflavine and acridine orange. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 59(8), 1799-1804
- SHEN Y., ZHANG A., GUO J., *et al.* (2014) Fluorescence imaging of Evans blue extravasation into mouse brain induced by low frequency ultrasound with microbubble. *Biomed Mater Eng* 24(6), 2831-2838
- SHIN S.W. (2009) The current practice of transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 10(5), 425-434
- SHINODA J., YANO H., YOSHIMURA S.-I., *et al.* (2003) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J. Neurosurg.* 99(3), 597-603
- SHIR Y., RAJA S.N. (1993) Indigo Carmine-induced Severe Hypotension in Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Anesthesiology* 79(2), 378-381
- SIMPSON A.M. (2014) Gastric Dilatation-Volvulus: Surgical Treatment. *In Current Techniques in Small Animal Surgery*, Eds Bojrab M.J., Waldron D.R., Toombs J.P., 5e ed. Jackson, CRC Press, pp 267-270
- SMITH S.J., HORSTICK E.J., DAVIDSON A.E., DOWLING J. (2015) Analysis of Zebrafish Larvae Skeletal Muscle Integrity with Evans Blue Dye. *J Vis Exp* n°105, 1-6
- SNYDER K., KEEGAN C. (2016) Diagnostic Agents. *In Pharmacology for the Surgical Technologist - E-Book*, 4e ed. St. Louis, Mo, Elsevier Health Sciences, pp 84-93
- SOCIETY OF DYERS AND COLOURISTS & AATCC (2018) The Colour Index™. [<https://colour-index.com/>] (consulté le 28/11/2019).
- SONDAK V.K., KING D.W., ZAGER J.S., *et al.* (2013) Combined Analysis of Phase III Trials Evaluating [^{99m}Tc]Tilmanocept and Vital Blue Dye for Identification of Sentinel Lymph Nodes in Clinically Node-Negative Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 20(2), 680-688
- SPARTALIS E., NTOKOS G., GEORGIU K., *et al.* (2020) Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo* 34(1), 23-32
- SRINIVASAN M.S. (2019) VisionBlue®: Bleu Trypan. *In Dorcglobal.*

[<https://dorcglobal.com/fr/visionblue>] (consulté le 03/03/2020).

- STALMANS P., VAN AKEN E.H., MELLES G., *et al.* (2003) Trypan blue not toxic for retinal pigment epithelium in vitro. *Am. J. Ophthalmol.* 135(2), 234-236
- STANTON H., ROGERSON F.M., EAST C.J., *et al.* (2005) ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 434(7033), 648-652
- STEELE S.R., MARTIN M.J., MULLENIX P.S., OLSEN S.B., ANDERSEN C.A. (2003) Intraoperative use of isosulfan blue in the treatment of persistent lymphatic leaks. *Am. J. Surg.* 186(1), 9-12
- STEFFEY M.A. (2015) The Role of Laparoscopy in Cancer Staging. *In Small Animal Laparoscopy and Thoracoscopy*, Eds Mayhew P.D. Iowa, USA, John Wiley & Sons, pp 224-235
- STEFFEY M.A., MAYHEW P.D. (2018) Use of direct near-infrared fluorescent lymphography for thoracoscopic thoracic duct identification in 15 dogs with chylothorax. *Vet Surg* 47(2), 267-276
- STILES J., TOWNSEND W., WILLIS M., MOORE P.A., SMITH E. (2003) Use of a caudal auricular axial pattern flap in three cats and one dog following orbital exenteration. *Vet Ophthalmol* 6(2), 121-126
- STOFFELS I., DISSEMOND J., PÖPPEL T., SCHADENDORF D., KLODE J. (2015) Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes. *JAMA Surg* 150(7), 617-623
- STRACKE S., KELLER F., STEINBACH G., HENNE-BRUNS D., WUERL P. (2009) Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 111(2), 102-109
- STRADLING B., ARANHA G., GABRAM S. (2002) Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am. J. Surg.* 184(4), 350-352
- STUMMER W., STOCKER S., WAGNER S., *et al.* (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery* 42(3), 518-525; discussion 525-526
- STUMMER W., PICHLMEIER U., MEINEL T., *et al.* (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 7(5), 392-401
- STURMEY R.G., WILD C.P., HARDIE L.J. (2009) Removal of red light minimizes methylene blue-stimulated DNA damage in oesophageal cells: implications for chromoendoscopy. *Mutagenesis* 24(3), 253-258
- SUEHIRO S., OHNISHI T., YAMASHITA D., *et al.* (2018) Enhancement of antitumor activity by using 5-ALA-mediated sonodynamic therapy to induce apoptosis in malignant gliomas: significance of high-intensity focused ultrasound on 5-ALA-SDT in a mouse glioma model. *J. Neurosurg.* 129(6), 1416-1428
- SUGA K., OGASAWARA N., YUAN Y., *et al.* (2003a) Visualization of breast lymphatic pathways

- with an indirect computed tomography lymphography using a nonionic monometric contrast medium iopamidol: preliminary results. *Invest Radiol* 38(2), 73-84
- SUGA K., OGASAWARA N., OKADA M., MATSUNAGA N. (2003b) Interstitial CT lymphography-guided localization of breast sentinel lymph node: preliminary results. *Surgery* 133(2), 170-179
- SUH Y.J., CHOI J.Y., CHAI Y.J., *et al.* (2015) Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc* 29(9), 2811-2817
- SUMER B., GAO J. (2008) Theranostic nanomedicine for cancer. *Nanomedicine (Lond)* 3(2), 137-140
- TACHIBANA F., NISHIKAWA T., KUDO T., OTOMO K., KOIKE T. (1982) Lymphangiogram of the pelvic limb in normal dogs with Lipiodol Ultra-Fluide. *Nippon Juishikai Zasshi* 35(10), 567-571
- TAGAYA N., YAMAZAKI R., NAKAGAWA A., *et al.* (2008) Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am. J. Surg.* 195(6), 850-853
- TAICHMAN G.C., HENDRY P.J., KEON W.J. (1987) The use of cardio-green for intraoperative visualization of the coronary circulation: evaluation of myocardial toxicity. *Tex Heart Inst J* 14(2), 133-138
- TAKAHASHI M., ISHIKAWA T., HIGASHIDANI K., KATOH H. (2004) SPYTM: an innovative intra-operative imaging system to evaluate graft patency during off-pump coronary artery bypass grafting. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 3(3), 479-483
- TAKEUCHI S., SHIMIZU Kazuo, SHIMIZU Kazuhide, AKASU H., OKAMURA R. (2014) Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch* 81(2), 84-93
- TANAKA E., CHEN F.Y., FLAUMENHAFT R., *et al.* (2009) Real-time assessment of cardiac perfusion, coronary angiography, and acute intravascular thrombi using dual-channel near-infrared fluorescence imaging. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 138(1), 133-140
- TATSUTA M., IISHI H., YAMAMURA H., YAMAMOTO R., OKUDA S. (1988) Comparison of photodynamic inactivation of experimental stomach tumors sensitized by acridine orange or hematoporphyrin derivatives. *Oncology* 45(1), 35-40
- TAYLOR S.H., THORP J.M. (1959) Properties and Biological Behaviour of Coomassie Blue. *Br Heart J* 21(4), 492-496
- TEBA F.A., MOHR A., ECKARDT C., *et al.* (2003) Trypan blue staining in vitreoretinal surgery. *Ophthalmology* 110(12), 2409-2412
- TERVALA T.V., HARTIALA P., TAMMELA T., *et al.* (2015) Growth factor therapy and lymph node graft for lymphedema. *J. Surg. Res.* 196(1), 200-207
- TESTUT L. (1891) Groupe Ganglionnaire Lymphatique. *In Traité d'anatomie humaine : anatomie descriptive, histologie, développement.* Paris, Octave Doin, pp 292-296

- THEMELIS G., YOO J.S., SOH K., SCHULZ R.B., NTZIACHRISTOS V. (2009) Real-time intraoperative fluorescence imaging system using light-absorption correction. *J Biomed Opt* 14(6), 1-9
- THEVARAJAH S., HUSTON T.L., SIMMONS R.M. (2005) A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am. J. Surg.* 189(2), 236-239
- TING R., AGUILERA T.A., CRISP J.L., *et al.* (2010) Fast ¹⁸F Labeling of a Near-Infrared Fluorophore Enables Positron Emission Tomography and Optical Imaging of Sentinel Lymph Nodes. *Bioconjugate Chem.* 21(10), 1811-1819
- TIPIRNENI K.E., WARRAM J.M., MOORE L.S., *et al.* (2017) Oncologic Procedures Amenable to Fluorescence-guided Surgery. *Ann. Surg.* 266(1), 36-47
- TKACHENKO N.V. (2006) Pump-probe. *In Optical Spectroscopy.* Amsterdam, Elsevier Science, pp 185-215
- TODOROVA I. (2006) Prevalence and etiology of the most common malignant tumours in dogs and cats. *Bulg. J. Vet. Med.* n°2, 14
- TOMKOWICZ A., FRYMUS J., KOWALCZYK P., GALANTY M. (2015) Use of fluorescein in veterinary ophthalmology. From diagnosis of corneal ulcers to fluorescein angiography. *Okulistyka Weterynaryjna*
- TOMSOM S.H. (1976) Tumor destruction due to acridine orange photoactivation by argon laser. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 267, 191-200
- TOMSON D., LESSERT C., LUTHI I., MAZZOLAI L., DEPAIRON M. (2015) Pathologies vasculaires lymphatiques : apport de la lympho-fluoroscopie. *Rev Med Suisse* 11, 362-365
- TOWNSEND K.L., MILOVANCEV M., BRACHA S. (2018) Feasibility of near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node evaluation of the oral cavity in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 79(9), 995-1000
- TROXEL M.T., VITE C.H., WINKLE T.J. van, *et al.* (2003) Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Review of 160 Cases (1985–2001). *J. Vet. Intern. Med.* 17(6), 850-859
- TROYAN S.L., KIANZAD V., GIBBS-STRAUSS S.L., *et al.* (2009) The FLARE intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: a first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping. *Ann. Surg. Oncol.* 16(10), 2943-2952
- TSOPELAS C., BEVINGTON E., KOLLIAS J., *et al.* (2006) ^{99m}Tc-Evans blue dye for mapping contiguous lymph node sequences and discriminating the sentinel lymph node in an ovine model. *Ann. Surg. Oncol.* 13(5), 692-700
- TSOPELAS C. (2008) Recent Advances in Nuclear Medicine: Radiopharmaceutical Chemistry of Agents Used for Lymphoscintigraphy and the Sentinel Node Biopsy. *In Cancer Metastases Research*, Eds Watanabe A. New York, Nova Publishers, pp 47-82
- TSOPELAS C., SUTTON R. (2002) Why certain dyes are useful for localizing the sentinel lymph node. *J. Nucl. Med.* 43(10), 1377-1382

- TSURUNO A., SHIBAZAKI A., KANDA N., SHIBATA H. (2009) Visualization of the thoracic duct with injections of dyes or contrast media into the testicular parenchyma in the rabbit. *J. Vet. Med. Sci.* 71(6), 759-762
- TUCKER O.N., CROTTY P.L., CONLON K.C. (2006) The management of insulinoma. *Br J Surg* 93(3), 264-275
- TUMMERS Q.R.J.G., BOONSTRA M.C., FRANGIONI J.V., *et al.* (2014a) Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of a paraganglioma using methylene blue: A case report. *Int J Surg Case Rep* 6, 150-153
- TUMMERS Q.R.J.G., VERBEEK F.P.R., SCHAAFSMA B.E., *et al.* (2014b) Real-time intraoperative detection of breast cancer using near-infrared fluorescence imaging and Methylene Blue. *Eur J Surg Oncol* 40(7), 850-858
- TUMMERS Q.R.J.G., BOOGERD L.S.F., DE STEUR W.O., *et al.* (2016) Near-infrared fluorescence sentinel lymph node detection in gastric cancer: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 22(13), 3644-3651
- TUOHY J.L., MILGRAM J., WORLEY D.R., DERNELL W.S. (2009) A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. *Vet Comp Oncol* 7(2), 81-91
- UCHIYAMA K., UENO M., OZAWA S., *et al.* (2010) Combined Use of Contrast-Enhanced Intraoperative Ultrasonography and a Fluorescence Navigation System for Identifying Hepatic Metastases. *World J Surg* 34(12), 2953-2959
- UDOVICH J.A., BESSELSSEN D.G., GMITRO A.F. (2009) Assessment of acridine orange and SYTO 16 for in vivo imaging of the peritoneal tissues in mice. *J Microsc* 234(2), 124-129
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION (USP). (2008) Methylene blue (Veterinary—Systemic). *In* *VIN.com*. [<https://www.vin.com/members/viewer/viewer.aspx?DocumentId=8621496&FileTypeId=6>] (consulté le 14/05/2020).
- URBANAČIUS L., PATTYN P., VAN DE PUTTE D., VENSĶUTONIS D. (2011) How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 3(5), 59-69
- VAHRMEIJER A.L., HUTTEMAN M., VAN DER VORST J.R., VAN DE VELDE C.J.H., FRANGIONI J.V. (2013) Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol* 10(9), 507-518
- VAIMAN M., JABARIN B., ABUITA R. (2016) Methylene blue staining in the parotid surgery: Randomized trial, 144 patients. *Am J Otolaryngol* 37(1), 22-26
- VALLURU K.S., WILLMANN J.K. (2016) Clinical photoacoustic imaging of cancer. *Ultrasonography* 35(4), 267-280
- VAN DAM G.M., THEMELIS G., CRANE L.M.A., *et al.* (2011) Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: first in-human results. *Nat. Med.* 17(10), 1315-1319

- VAN DAM G., KOLLER M., QIU S., *et al.* (2017) Phase II in-human dose escalation study of the optical molecular imaging tracer bevacizumab-800cw for molecular fluorescence guided surgery in primary breast cancer patients. *Cancer Res* 77, P4-01
- VAN DEN BERG N.S., BROUWER O.R., KLOP W.M.C., *et al.* (2012) Concomitant radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-99mTc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(7), 1128-1136
- VAN DEN BIESEN P.R., JONGSMA F.H., TANGELDER G.J., SLAAF D.W. (1994) Shear rate and hematocrit dependence of fluorescence from retinal vessels in fluorescein angiography. *Ann Biomed Eng* 22(5), 456-463
- VAN DEN BIESEN P.R., HERMENS W.T., SLAAF D.W. (1997) Dye extravasation and the nature of background fluorescence in sodium fluorescein angiography. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 17(6), 540-546
- VAN DEN BOS J., AL-TAHER M., HSIEN S.G., BOUVY N.D., STASSEN L.P.S. (2017) Near-infrared fluorescence laparoscopy of the cystic duct and cystic artery: first experience with two new preclinical dyes in a pig model. *Surg Endosc* 31(10), 4309-4314
- VAN DER POEL H.G., BUCKLE T., BROUWER O.R., VALDÉS OLMOS R.A., VAN LEEUWEN F.W.B. (2011) Intraoperative Laparoscopic Fluorescence Guidance to the Sentinel Lymph Node in Prostate Cancer Patients: Clinical Proof of Concept of an Integrated Functional Imaging Approach Using a Multimodal Tracer. *Eur. Urol.* 60(4), 826-833
- VAN DER VORST J.R., HUTTEMAN M., GAARENSTROOM K.N., *et al.* (2011) Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 21(8), 1472-1478
- VAN DER VORST J.R., VAHRMEIJER A.L., HUTTEMAN M., *et al.* (2012) Near-infrared fluorescence imaging of a solitary fibrous tumor of the pancreas using methylene blue. *World J Gastrointest Surg* 4(7), 180-184
- VAN DER VORST J.R., SCHAAFSMA B.E., VERBEEK F.P.R., *et al.* (2014) Intraoperative near-infrared fluorescence imaging of parathyroid adenomas with use of low-dose methylene blue. *Head Neck* 36(6), 853-858
- VAN DUUREN B.L., SIVAK A., KATZ C., MELCHIONNE S. (1969) Tumorigenicity of acridine orange. *Br J Cancer* 23(3), 587-590
- VAN MANEN L., HANDGRAAF H.J.M., DIANA M., *et al.* (2018) A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol* 118(2), 283-300
- VAN NOUHUIJS H.M., VAN DER BERG W., MELLES G.R.J. (2002) Trypan-blue-stained viscoelastic material for ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg* 28(9), 1713
- VANDER HEIDEN M.G., CANTLEY L.C., THOMPSON C.B. (2009) Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324(5930), 1029-1033
- VARGHESE P., ABDEL-RAHMAN A.T., AKBERALI S., *et al.* (2008) Methylene blue dye--a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J* 14(1), 61-67

- VECKENEER M., VAN OVERDAM K., MONZER J., *et al.* (2001) Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239(9), 698-704
- VELPEAU A.-A.-L.-M. (1795-1867) A. du texte (1858) Tuméfactions et tumeurs de nature bénigne. *In Traité des maladies du sein et de la région mammaire.*, 2ème. ed. Paris, Victor Masson, pp 181-398
- VERA D.R., WALLACE A.M., HOH C.K., MATTREY R.F. (2001) A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. *J. Nucl. Med.* 42(6), 951-959
- VERBEEK F.P.R., TROYAN S.L., MIEOG J.S.D., *et al.* (2014) Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat* 143(2), 333-342
- VIDAL (2014) VIDAL - Acide 5-aminolévulinique. *In VIDAL.* [https://www.vidal.fr/substances/23012/acide_5_aminolevulinique/] (consulté le 14/05/2020).
- VIDAL (2020) VIDAL - HEXVIX 85 mg pdre/solv p sol intravésic - Pharmacodynamie. *In VIDAL.* [<https://www.vidal.fr/Medicament/hexvix-175065-pharmacodynamie.htm>] (consulté le 14/05/2020).
- VIDAL FORTUNY J., BELFONTALI V., SADOWSKI S.M., *et al.* (2016) Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 103(5), 537-543
- VIDAL-SICART S., VALDÉS OLMOS R. (2012) Sentinel Node Mapping for Breast Cancer: Current Situation. *Journal of Oncology* 2012, 361341
- VIN (2015) VIN Veterinary Drug Handbook. *In VIN.com.* [<https://www.vin.com/doc/?id=7143454>]
- VISGAUSS J.D., EWARD W.C., BRIGMAN B.E. (2016) Innovations in Intraoperative Tumor Visualization. *Orthop. Clin. North Am.* 47(1), 253-264
- VORST J.R. van der, SCHAAFSMA B.E., HUTTEMAN M., *et al.* (2013) Near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases. *Cancer* 119(18), 3411-3418
- WAGNER S.J. (2002) Virus inactivation in blood components by photoactive phenothiazine dyes. *Transfus Med Rev* 16(1), 61-66
- WAHL H. (2020) Azoïque. *In Encyclopædia Universalis [en ligne].* [<http://www.universalis.fr/encyclopedie/azoiques/>] (consulté le 26/11/2019).
- WAINWRIGHT M. (2001) Acridine-a neglected antibacterial chromophore. *J. Antimicrob. Chemother.* 47(1), 1-13
- WAKAIKI S., MAEHARA S., ABE R., *et al.* (2007) Indocyanine Green Angiography for Examining the Normal Ocular Fundus in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 69(5), 465-470
- WANG H.-L., LAI T.W. (2014) Optimization of Evans blue quantitation in limited rat tissue samples. *Sci Rep* 4(1), 6588
- WARBURG O. (1956) On the origin of cancer cells. *Science* 123(3191), 309-314

- WARNER R.R.P. (2005) Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 128(6), 1668-1684
- WATANABE J., FUJITA R. (1977) Elimination of methylene blue in dogs after oral or intravenous administration. *Chem. Pharm. Bull.* 25(10), 2561-2567
- WATSON J.W., STERNS E.E. (1969) Indirect thyroid lymphography in the dog using radio-iodinated lipiodol ultra fluid. *Cancer* 23(2), 461-462
- WELLS S., BENNETT A., WALSH P., OWENS S., PEAUROI J. (2006) Clinical usefulness of intradermal fluorescein and patent blue violet dyes for sentinel lymph node identification in dogs. *Vet Comp Oncol* 4(2), 114-122
- WENK C.H.F., PONCE F., GUILLERMET S., *et al.* (2013) Near-infrared optical guided surgery of highly infiltrative fibrosarcomas in cats using an anti- $\alpha v \beta 3$ integrin molecular probe. *Cancer Lett.* 334(2), 188-195
- WESLEY ALEXANDER J. (2012) Open Bariatric Operations. In *Master Techniques in Surgery: Gastric Surgery*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, pp 283-294
- WHEELER J.M., GILBERT J.M. (1999) Controlled intraoperative water testing of left-sided colorectal anastomoses: are ileostomies avoidable? *Ann R Coll Surg Engl* 81(2), 105-108
- WHEELER M.H., WADE J.S. (1982) Intraoperative identification of parathyroid glands: appraisal of methylene blue staining. *Am. J. Surg.* 143(6), 713-716
- WHITLEY M.J., CARDONA D.M., LAZARIDES A.L., *et al.* (2016) A mouse-human phase 1 co-clinical trial of a protease-activated fluorescent probe for imaging cancer. *Sci Transl Med* 8(320), 320ra4-320ra4
- WHO (2019) WHO Model Lists of Essential Medicines. In WHO World Health Organization. [<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>] (consulté le 05/06/2020).
- WIKIPEDIA (2018) Vert brillant BS. In *Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 148550992. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vert_brillant_BS&oldid=148550992] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019a) Phénothiazine. In *Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 161203331. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ph%C3%A9nothiazine&oldid=161203331>] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019b) Violet de gentiane. In *Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 163383307. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Violet_de_gentiane&oldid=163383307] (consulté le 16/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019c) Colorant. In *Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 164309404. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Colorant&oldid=164309404>] (consulté le 16/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019d) Bleu patenté V. In *Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID:

161199599.
[http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bleu_patent%C3%A9_V&oldid=171281950]
(consulté le 09/08/2019).
- WIKIPEDIA (2019e) Xanthène. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 161204952. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Xanth%C3%A8ne&oldid=161204952>] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019f) Cyanine. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 165853826. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cyanine&oldid=165853826>] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019g) Carmin d'indigo. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 161199916.
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Carmin_d%27indigo&oldid=161199916] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019h) Colorant azoïque. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 161112264.
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Colorant_azo%C3%AFque&oldid=161112264]
(consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2019i) Bleu de trypan. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 161199597. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bleu_de_trypan&oldid=161199597]
(consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2020a) Bleu de méthylène. *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 166554094.
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bleu_de_m%C3%A9thyl%C3%A8ne&oldid=166554094] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2020b) Methylene blue. *In Wikipédia : L'encyclopédie Libre [En Ligne]* Page Version ID: 936668291.
[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Methylene_blue&oldid=936668291] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2020c) Indocyanine green. *In Wikipédia : L'encyclopédie Libre [En Ligne]* Page Version ID: 938614749.
[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Indocyanine_green&oldid=938614749] (consulté le 17/02/2020).
- WIKIPEDIA (2020d) Indigo (teinture). *In Wikipédia : l'encyclopédie libre [en ligne]* Page Version ID: 166117401. [[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Indigo_\(teinture\)&oldid=166117401](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Indigo_(teinture)&oldid=166117401)]
(consulté le 17/02/2020).
- WILKE L.G., BROWN J.Q., BYDLON T.M., *et al.* (2009) Rapid noninvasive optical imaging of tissue composition in breast tumor margins. *Am. J. Surg., Papers from the American Society of Breast Surgeons* 198(4), 566-574
- WILLIAMS L.E., PACKER R.A. (2003) Association between lymph node size and metastasis in dogs with oral malignant melanoma: 100 cases (1987-2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222(9),

- WILSON M.E., TRIVEDI R.H., PANDEY S.K. (2005) Pediatric Cataract Surgery: Techniques, Complications, and Management. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins
- WINER J.H., CHOI H.S., GIBBS-STRAUSS S.L., *et al.* (2010) Intraoperative localization of insulinoma and normal pancreas using invisible near-infrared fluorescent light. *Ann. Surg. Oncol.* 17(4), 1094-1100
- WININGER F. (2014) Neuronavigation in small animals: development, techniques, and applications. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 44(6), 1235-1248
- WISHART G.C., LOH S.-W., JONES L., BENSON J.R. (2012) A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 38(8), 651-656
- WITHROW S.J., VAIL D.M., THAMM D., LIPTAK J., PAGE R. (2019) Surgical Oncology. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 5e ed. St. Louis, Mo, Saunders-Elsevier, pp 149-156
- WÖHRL S., FOCKE M., HINTERHUBER G., STINGL G., BINDER M. (2004) Near-fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br. J. Dermatol.* 150(5), 1037-1038
- WOLFF J. (2001) Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis. *Medicine (Baltimore)* 80(1), 20-36
- WOLMAN M., KLATZO I., CHUI E., *et al.* (1981) Evaluation of the dye-protein tracers in pathophysiology of the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol.* 54(1), 55-61
- WOODDELL C.I., ZHANG G., GRIFFIN J.B., *et al.* (2010) Use of Evans blue dye to compare limb muscles in exercised young and old mdx mice. *Muscle Nerve* 41(4), 487-499
- WOOLFSON J.M., DULISCH M.L. (1986) Open Abdominal Drainage in the Treatment of Generalized Peritonitis in 25 Dogs and Cats. *Vet Surg* 15(1), 27-32
- WORLEY D.R. (2014) Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. *Vet Comp Oncol* 12(3), 215-226
- WRAY J.D. (2008) Methaemoglobinaemia caused by hydroxycarbamide (hydroxyurea) ingestion in a dog. *J Small Anim Pract* 49(4), 211-215
- WU Y., JING J., WANG J., *et al.* (2019) Robotic-Assisted Sentinel Lymph Node Mapping With Indocyanine Green in Pelvic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 9
- YANG F., XIA S., LIU Z., *et al.* (2011) Analysis of methylene blue and its metabolites in blood by capillary electrophoresis/electrospray ionization mass spectrometry. *Electrophoresis* 32(6-7), 659-664
- YANNUZZI L.A., ROHRER K.T., TINDEL L.J., *et al.* (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 93(5), 611-617

- YAO L., XUE X., YU P., NI Y., CHEN F. (2018) Evans Blue Dye: A Revisit of Its Applications in Biomedicine. *Contrast Media Mol Imaging* 2018, 1-10
- YATES G., LANDON B., EDWARDS G. (2007) Investigation and clinical application of a novel axial pattern flap for nasal and facial reconstruction in the dog. *Aust. Vet. J.* 85(3), 113-118
- YEN L.F., WEI V.C., KUO E.Y., LAI T.W. (2013) Distinct patterns of cerebral extravasation by Evans blue and sodium fluorescein in rats. *PLoS ONE* 8(7), 1-9
- YET S.F., TIAN R., LAYNE M.D., *et al.* (2001) Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ. Res.* 89(2), 168-173
- YOKOYAMA N., OTANI T., HASHIDATE H., *et al.* (2012) Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging. *Cancer* 118(11), 2813-2819
- YOSHIDA K., KUSUZAKI K., MATSUBARA T., *et al.* (2005) Periosteal Ewing's sarcoma treated by photodynamic therapy with acridine orange. *Oncol. Rep.* 13(2), 279-282
- YOSHIDA M., KUBOTA K., KURODA J., *et al.* (2012) Indocyanine green injection for detecting sentinel nodes using color fluorescence camera in the laparoscopy-assisted gastrectomy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 27, 29-33
- YUMOTO Y., JINNO K., TOKUYAMA K., *et al.* (1985) Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. *Radiology* 154(1), 19-24
- ZDOLSEK J.M. (1993) Acridine orange-mediated photodamage to cultured cells. *APMIS* 101(2), 127-132
- ZEIDMAN I., BUSS J.M. (1954) Experimental studies on the spread of cancer in the lymphatic system. I. Effectiveness of the lymph node as a barrier to the passage of embolic tumor cells. *Cancer Res.* 14(5), 403-405
- ZHANG X., CHEN S., CULURCIELLO E. (2011) A second generation 3D integrated feature-extracting image sensor. *In 2011 IEEE SENSORS*, pp 1933-1936
- ZHANG J., LANG L., ZHU Z., *et al.* (2015) Clinical Translation of an Albumin-Binding PET Radiotracer ⁶⁸Ga-NEB. *J. Nucl. Med.* 56(10), 1609-1614
- ZHANG W., WU P., LI F., *et al.* (2016) Potential Applications of Using ⁶⁸Ga-Evans Blue PET/CT in the Evaluation of Lymphatic Disorder: Preliminary Observations. *Clin Nucl Med* 41(4), 302-308
- ZHANG S., HUANG C., LI Z., *et al.* (2017) Comparison of pharmacokinetics and drug release in tissues after transarterial chemoembolization with doxorubicin using diverse lipiodol emulsions and CalliSpheres Beads in rabbit livers. *Drug Deliv* 24(1), 1011-1017
- ZHENG M., YU J., TIAN Z. (2013) Characterization of the liver-draining lymph nodes in mice and their role in mounting regional immunity to HBV. *Cell. Mol. Immunol.* 10(2), 143-150
- ZHENWANG L., ZHENLU C., JIANYAN L. (2000) The PT Dye Molecular Structure and its Chromophoric Luminescence Mechanism.

[<https://www.ndt.net/article/wcndt00/papers/idn105/idn105.htm>] (consulté le 29/11/2019).

ZHOU J.F., CHIN M.P., SCHAFER S.A. (1994) Aggregation and degradation of indocyanine green. *In Proc. SPIE 2128. In Laser Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems IV*

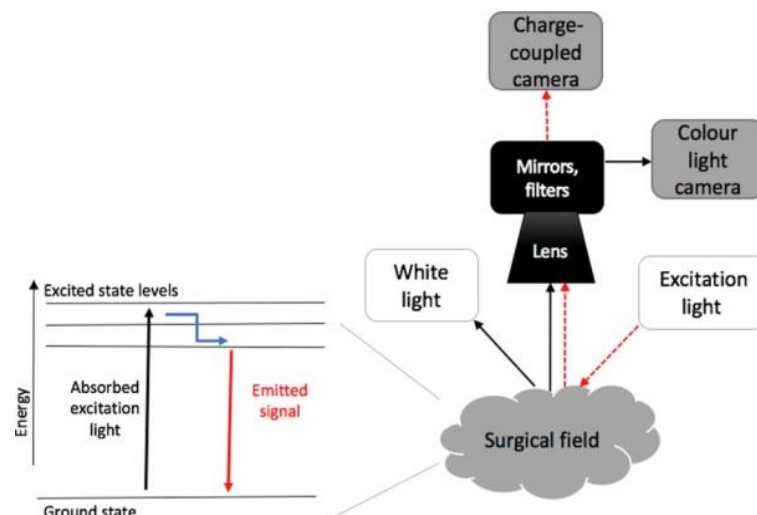
ZHOU S.-C., TIAN Y.-T., WANG X.-W., *et al.* (2019) Application of indocyanine green-enhanced near-infrared fluorescence-guided imaging in laparoscopic lateral pelvic lymph node dissection for middle-low rectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 25(31), 4502-4511

ZHU A.X., DUDA D.G., SAHANI D.V., JAIN R.K. (2011) HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol* 8(5), 292-301

Annexe 1 : Technologie de l'infrarouge proche

La spectroscopie de l'infrarouge proche (NIR) est une technique dans laquelle un système d'imagerie émet un faisceau lumineux ayant à une longueur d'onde spécifique comprise entre 650 et 900 nm. Cette lumière excite les fluorochromes qui émettent à leur tour un signal fluorescent, capturé et enregistré par le dispositif (Figure 73) (Gioux *et al.*, 2010 ; Alander *et al.*, 2012 ; Visgauss *et al.*, 2016).

Figure 73 : Représentation schématique de la disposition du dispositif et des chemins lumineux de la technologie d'imagerie et de la réaction physique pendant le processus de fluorescence (d'après Favril *et al.*, 2018).



Absorbed excitation light : Lumière d'excitation absorbée ; *Charge-coupled camera* : Caméra à couplage de charge ; *Colour light camera* : Caméra à lumière colorée ; *Emitted signal* : Signal émis ; *Energy* : Énergie ; *Excitation light* : Lumière d'excitation ; *Excited state levels* : Niveaux d'état excité ; *Ground state* : État fondamental ; *Lens* : Lentille ; *Mirrors, filters* : Miroirs, filtres ; *Surgical field* : Champ chirurgical ; *White light* : Lumière blanche.

La source lumineuse émet de la lumière à une longueur d'onde spécifique qui excite le fluorochrome NIR présent au niveau de la zone opératoire. Le fluorochrome entre dans un état d'excitation et émet un photon de plus grande longueur d'onde lorsqu'il retourne à son état initial. Cette longueur d'onde sort du tissu, traverse l'objectif, les miroirs et les filtres puis est capturée et enregistrée par la caméra de l'appareil (Favril *et al.*, 2018).

La spectroscopie NIR permet de visualiser les contours du tissu d'intérêt, marqué par le fluorochrome et ainsi le différencier du tissu de fond. L'autofluorescence du tissu de fond environnant exposé à la lumière NIR est minimale en raison de la faible absorption de photons de la plupart des biomolécules (hémoglobine) (Gioux *et al.*, 2010 ; Keereweer *et al.*, 2011). L'accumulation de fluorochromes NIR dans les tissus tumoraux se traduit donc par un rapport signal/fond élevé (Schaafsma *et al.*, 2011), renvoyant alors une image lumineuse sur un écran.

De plus, la lumière NIR pénètre les tissus mous sur une profondeur pouvant atteindre 10 à 12 mm, contrairement à la lumière visible qui ne possède une profondeur de pénétration de deux millimètres (Giacalone *et al.*, 2011 ; Ito et Suami, 2015 ; Visgauss *et al.*, 2016).

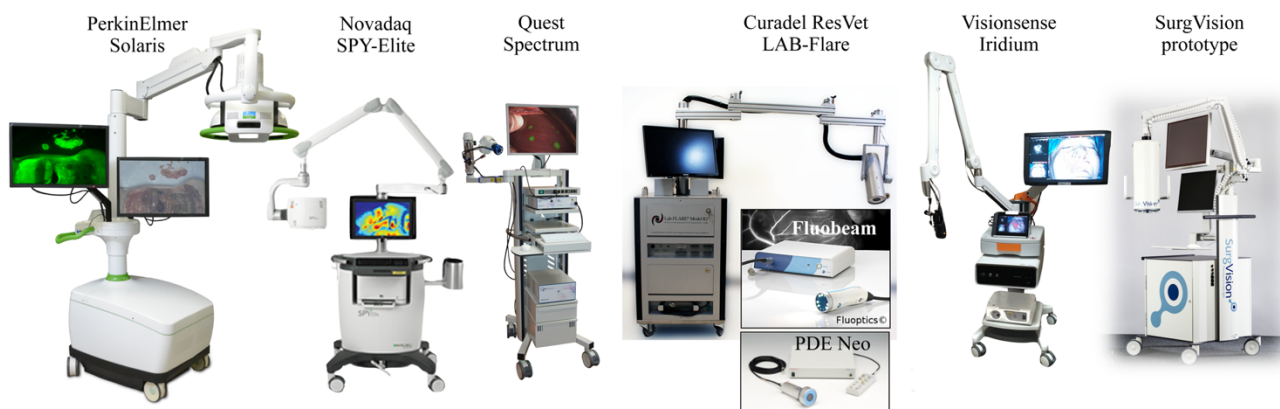
Plusieurs systèmes de spectroscopie NIR peropératoires sont disponibles depuis une dizaine d'années (Gioux *et al.*, 2010 ; Schaafsma *et al.*, 2011). Certains de ces systèmes sont approuvés pour une utilisation en chirurgie humaine par la FDA et par AEM. Parmi ceux-ci figurent le système de résection et d'exploration assistés par fluorescence, les dispositifs portables et les dispositifs d'affichage montés sur la tête.

Le système FLARE[®], dont l'acronyme signifie FLuorescence-Assisted Resection and Exploration ou Résection et exploration assistées par la fluorescence, est une technologie développée par l'équipe Frangioni et est utilisée avec succès pour la cartographie des nœuds lymphatiques sentinelles chez des patientes atteintes de cancer du sein (Frangioni, 2003 ; Troyan *et al.*, 2009).

Le système FLARE[®] détecte la fluorescence NIR avec une grande sensibilité mais il demeure encombrant dans la salle d'opération, ce qui limite son utilisation. Une version portable de ce système a été développée et validée chez l'homme pour la cartographie des nœuds lymphatiques sentinelles dans le cadre de cancer du sein (Mieog *et al.*, 2011), du cancer du col de l'utérus (van der Vorst *et al.*, 2011) et de la vulve (L. M. A. Crane *et al.*, 2011) mais est encore peu développée à l'heure actuelle. Ce système peut être adapté afin de permettre une utilisation vétérinaire (CURADEL, 2018).

Nous pouvons également citer d'autres systèmes d'acquisition d'images fluorescentes (Figure 74), tels que le Novadaq SPY qui utilise l'ICG dans le cadre de diverses interventions chirurgicales telles que le pontage aortocoronarien, les chirurgies plastiques et reconstructives et les greffes d'organes (Coles *et al.*, 2003 ; Takahashi *et al.*, 2004).

Figure 74 : Photographies des principaux systèmes de guidage de la fluorescence présents à ce jour sur le marché, ciblés pour une utilisation en chirurgie ouverte (d'après DSouza et al., 2016).



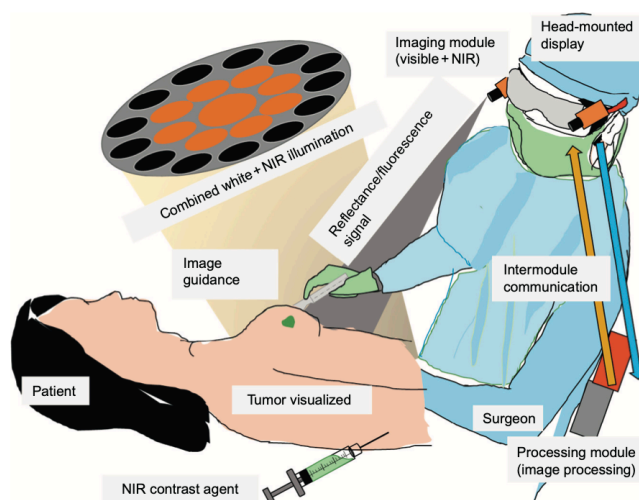
Seuls le PerkinElmer Solaris, le Curadel ResVet Lab-Flare et le SurgVision Explorer Air ne sont pas homologués pour l'usage humain (DSouza et al., 2016).

Citons également le photodynamic eye (PDE) ou « œil photodynamique » développé par Hamamatsu. Il s'agit d'un système de spectroscopie NIR portable utilisant l'ICG dans l'identification des nœuds lymphatiques sentinelles de cancer du sein (Tagaya et al., 2008) et lors de résection chirurgicale de CHC (Gotoh et al., 2009).

D'autres systèmes de spectroscopie NIR portables sont également disponibles dans le commerce, Fluobeam (Fluoptics, France) et Artemis (Quest Medical Imaging BV, Pays-Bas) dont l'utilisation est indiquée dans le cadre de chirurgies de la thyroïde, de chirurgies plastiques et reconstructrices et de chirurgies lymphatiques.

Afin de miniaturiser les machines présentes en salle d'opération et de faciliter leur emploi, des systèmes de spectroscopie NIR ultra-portables sont développés. Il s'agit de dispositifs portés par le chirurgien sous la forme de lunettes (Y. Liu et al., 2011). Les lunettes de spectroscopie NIR sont capables de détecter les signaux de couleur et de fluorescence du lit chirurgical à l'aide d'une caméra miniature (Liu et al., 2013a ; Liu et al., 2013b). Grâce à un traitement rapide des images, celles-ci sont superposées en temps réel sur un écran installé sur la tête du chirurgien (Figure 75). Cela permet un guidage de ce dernier sans perturber le déroulement de la procédure chirurgicale (Liu et al., 2013c).

Figure 75 : Schéma de vue d'ensemble du système d'imagerie fluorescente peropératoire utilisant des lunettes (d'après Mondal *et al.*, 2014).



Combined white + NIR illumination : Éclairage blanc + NIR combiné ; *Head-mounted display* : Affichage sur la tête ; *Image guidance* : Visualisation/orientation de l'image ; *Imaging module (visible + NIR)* : Module d'imagerie (visible + NIR) ; *Intermodule communication* : Module relais de communication ; *NIR contrast agent* : Agent de contraste NIR (= fluorochrome NIR) ; *Processing module (image processing)* : Module de traitement de l'image ; *Reflectance/fluorescence signal* : Signal réfléchi/fluorescent ; *Surgeon* : Chirurgien ; *Tumor visualized* : Tumeur visualisée (Mondal *et al.*, 2014).

D'autres systèmes expérimentaux sont en cours de développement pour des applications cliniques tels que le système HyperEYE, utilisé avec succès pour l'évaluation peropératoire par fluorescence à l'ICG de différents greffons (Handa *et al.*, 2010 ; Mizuho Medical Innovation, 2020). Dans le domaine vétérinaire plus particulièrement, le système de migration des photons dans le domaine des fréquences (FDPM) a été mis au point pour être intégré dans les scanners d'imagerie des petits animaux (Darne *et al.*, 2012). Ce système est actuellement utilisé pour la cartographie lymphatique dynamique non invasive en médecine humaine (Marshall *et al.*, 2010).

Pour conclure sur les différents dispositifs d'obtention d'images fluorescentes existants à ce jour, citons SurgOptix, un système d'imagerie de fluorescence multispectrale (Themelis *et al.*, 2009) développé pour détecter les nœuds lymphatiques sentinelles dans le cadre de cancer du col de l'utérus (Lucia M. A. Crane *et al.*, 2011) et des ovaires (van Dam *et al.*, 2011).

Le Tableau 9 récapitule l'ensemble des systèmes d'acquisition d'images fluorescentes NIR actuellement utilisés en chirurgie et le Tableau 10 fait la synthèse des caractéristiques recherchées pour l'imagerie peropératoire.

Tableau 9 : Principaux systèmes d'acquisition de fluorescence peropératoire (d'après Mondal et al., 2014).

Dispositif	Acquisition des images en temps réel (Oui/Non/NC)	Superposition des images NIR	Écran	Statut de commercialisation
Dispositif fixe				
SPY	NC	Non	Moniteur éloigné	Disponible et approuvé par la FDA
FLARE	Oui	Oui	Moniteur éloigné	Essais cliniques
SurgOptix	Oui	Oui	Moniteur éloigné	Essais cliniques
ArteMIS	Oui	Oui	Moniteur éloigné	Disponible
HyperEye	NC	Oui	Moniteur éloigné	Expérimental
FDPM	NC	Non	Moniteur éloigné	Expérimental
Dispositif de poche				
Fluobeam	NC	Oui	Moniteur éloigné	Disponible
PDE (Photodynamic Eye)	NC	Non	Moniteur éloigné	Disponible et approuvé par la FDA
Dispositif portable				
Lunettes	NC	Oui	Dispositif monté sur la tête	Études cliniques

Tableau 10 : Caractéristiques recherchées pour l'imagerie peropératoire (d'après Mondal et al., 2014).

Critère	Description
Utilisation peropératoire	Matériel pouvant être utilisé en peropératoire, dans la salle d'opération
Imagerie en temps réel	Cadence d'acquisition d'image supérieure à 24p par seconde
Haute spécificité	Faible nombre de faux négatifs, agent de contraste s'accumulant spécifiquement dans le tissu tumoral
Haute sensibilité	Détection du signal lors de faible émission de fluorescence. Détection des tumeurs de petite taille.
Portable	Dispositif ergonomique, mains libres et n'imposant pas restriction de mouvement
Adapté à l'activité	Affichage des informations sous une forme qui ne distrait pas le chirurgien
Facile d'emploi	Nécessite une formation minimale et ne requiert pas d'opérateur spécialisé

L'un des freins majeurs à l'utilisation de ces techniques en chirurgie vétérinaire concerne le coût de l'équipement. En effet, le coût de la version actuelle du système FLARE™ est d'environ 120 000 USD (\$), sans compter le prix du vert d'indocyanine d'environ 109 \$ par patient (Trojan et al., 2009).

Annexe 2 : Allergies aux colorants bleus - physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et prévention

L'apparition de réactions allergiques et anaphylactiques décrite chez l'Homme après l'administration de colorants est le risque d'utilisation de ces molécules le mieux documenté dans la littérature. Les principaux colorants en cause appartiennent à la famille des triarylméthanes tels que le bleu patenté violet, le bleu isosulfan et dans une moindre mesure, le bleu de méthylène, appartenant à la famille des phénothiazines (Langner-Viviani *et al.*, 2014). En effet, les autres chromophores étudiés dans cette thèse ne présentent pas de taux importants de réactions allergiques et/ou anaphylactiques. Par exemple, les effets secondaires rapportés après l'administration intraveineuse d'ICG sont rares : hypersensibilité (prurit, érythème, tachycardie et hypotension) dans un cas sur 10 000 patients (Kitai *et al.*, 2005 ; Parungo *et al.*, 2005 ; Hutteman *et al.*, 2011 ; Yoshida *et al.*, 2012 ; Verbeek *et al.*, 2014 ; Tummers *et al.*, 2016 ; Kinami *et al.*, 2016). Concernant la fluorescéine, les cas d'allergies sont rares, de par la faible fraction plasmatique libre de colorant obtenue à partir de la dose initiale injectée. Toutefois, différents auteurs s'accordent pour tenir une conduite préventive (Yannuzzi *et al.*, 1986 ; Ascaso *et al.*, 1993 ; Jennings et Mathews, 1994), voire opter pour une administration par voie orale, dans l'optique de ralentir l'absorption du colorant (Kelley et Kincaid, 1979 ; Hara *et al.*, 1998).

Les données épidémiologiques ainsi que les protocoles diagnostiques et préventifs de ces effets secondaires n'étant pas encore disponibles chez les carnivores domestiques, nous nous intéressons ainsi à la prise en charge de ces allergies aux colorants bleus en médecine humaine, prise en charge spécifique relativement récente et qui se développera éventuellement avec l'utilisation croissante des colorants en chirurgie vétérinaire.

1. Physiopathologie des colorants bleus

Les réactions anaphylactiques, lors d'utilisation de colorants bleus, rapportées dans de nombreux cas semblent être médiées par des anticorps IgE et correspondent à une réaction d'hypersensibilité de type 1 selon Gells et Coombs (Langner-Viviani *et al.*, 2014 ; Azzopardi *et al.*, 2017). De plus, une augmentation de la tryptase est détectée lors de réactions anaphylactiques causées par l'utilisation de colorants bleus, mettant ainsi en évidence une dégranulation mastocytaire compatible avec une réaction allergique médiée par des IgE (Wöhrl *et al.*, 2004). Toutefois, d'autres mécanismes pourraient expliquer la dégranulation mastocytaire, celle-ci n'étant pas spécifique d'une réaction allergique aux colorants bleus (Wöhrl *et al.*, 2004). Le mécanisme de réaction allergique aux colorants bleus a un délai de survenue de l'allergie relativement long un et 180 minutes, avec un délai d'apparition moyen de 15 minutes, qui n'est pas expliqué par un mécanisme classique mettant en jeu les immunoglobulines E.

La physiopathologie des réactions allergiques aux colorants bleus pourrait s'expliquer par la structure même des molécules. Le bleu patenté violet et le bleu isosulfan ont de faibles masses moléculaires (582,7 g/mol pour le bleu patenté violet (National Center for Biotechnology Information.

PubChem Database, 2019b) et 566,7 g/mol pour le bleu isosulfan (National Center for Biotechnology Information. PubChem Database, 2019a)). Ces composés ont une taille moléculaire compatible pour être des haptènes ce qui permet d'expliquer leur potentiel allergisant. Néanmoins, un haptène ne représente qu'un des deux éléments constitutifs d'un antigène et nécessite une protéine sérique afin d'exprimer son pouvoir allergénique. Ces protéines n'ont, à ce jour, pas encore été identifiées (Hunting *et al.*, 2010).

Une caractéristique surprenante de ces réactions allergiques que les immunologistes peinent à expliquer, est qu'elles surviennent lors de la première exposition au colorant. L'une des principales hypothèses concerne l'exposition à ces substances dans la vie quotidienne. En effet, nous pouvons prendre l'exemple du bleu patenté violet qui est utilisé dans l'industrie agroalimentaire sous la forme du composé E131 et est présent dans les produits laitiers aromatisés, les pâtisseries, sodas, poissons transformés, soupes, sauces et spiritueux. Ce colorant est également utilisé dans l'industrie du textile et dans les produits de nettoyage (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013a). Selon l'European Food Safety Authority (EFSA), nous sommes exposés entre un et 4,5 mg d'E131 par kilogramme de poids corporel par jour pour les enfants en bas âge et entre 0,3 et 1,4 mg par kilogramme de poids corporel par jour pour les adultes. La dose journalière admissible étant fixée à 5 mg/kg/j (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), 2013a). Pourtant, certaines études rapportent que des patients allergiques à l'administration parentérale de colorant bleu ne présentent pas de réaction immunitaire lors d'administration par voie orale. Le mode de sensibilisation reste alors inexpliqué jusqu'à ce jour. (Scherer *et al.*, 2006).

Ainsi, le mécanisme physiopathologique, communément admis à l'heure actuelle afin d'expliquer ces cas de réactions allergiques face aux colorants bleus, est le suivant : « l'administration parentérale est nécessaire au déclenchement d'une réaction anaphylactique, tandis qu'une administration orale ou transcutanée pourrait aboutir à la sensibilisation préalable. » (Langner-Viviani *et al.*, 2014).

2. Épidémiologie des réactions allergiques aux colorants bleus chez l'homme

Ce n'est qu'à partir des années 1960 que les premières réactions allergiques aux colorants bleus ont été décrites (Langner-Viviani *et al.*, 2014). Selon une étude multicentrique et randomisée (NEWSTART et ALMANEC), les réactions allergiques au bleu patenté violet lors de chirurgie oncologiques sont des événements de rare incidence à hauteur de 0,9 % dont 0,3 % de réactions non sévères et 0,06 % de réactions pouvant être gravement sévères (hypotension nécessitant un traitement d'urgence) (Barthelmes *et al.*, 2010a). Toutefois, l'incidence de ces réactions allergiques aux colorants bleus est variable selon les études, allant de 0,24 % (Mansouri *et al.*, 2006) à 2,2 % (Kalimo *et al.*, 1981). La prévention de ces allergies est d'autant plus compliquée si celles-ci surviennent dès la première administration parentérale (Langner-Viviani *et al.*, 2014).

Dans une méta-analyse réalisée sur 22 publications datant de mai 2006 à avril 2009, 48 patients ont été recensés pour leurs réactions allergiques au bleu patenté violet (Barthelmes *et al.*, 2010b). Les signes cliniques d'allergie présentés par ces patients sont les suivants :

1. Signes dermatologiques (urticaire, érythème, prurit) dans 48 % des cas,
2. Hypotension dans 42 % des cas,

3. Bronchospasme dans 10 % des cas,
4. Arrêt cardiaque dans 4 % des cas.

Les signes cliniques classiquement rapportés en cas de réaction allergique aux autres colorants classiquement utilisés sont les mêmes (Efron *et al.*, 2002).

Concernant le bleu patenté violet, les réactions allergiques provoquées par ce colorant sont généralement décrites selon une présentation bi-phasique attribuée à l'absorption lente de la molécule ainsi que sa longue demi-vie. (Barthelmes *et al.*, 2010a). Ainsi, lorsqu'un patient présente une réaction allergique lors d'une procédure ayant utilisé du bleu patenté violet, une surveillance doit être réalisée sur plusieurs heures suivant l'intervention.

Le potentiel allergique du bleu de méthylène est moindre par rapport à celui des deux autres colorants bleus mentionnés précédemment. Toutefois, quelques cas ont été décrits dans la littérature (Dewachter *et al.*, 2005 ; Ramin *et al.*, 2011). Néanmoins, ce colorant est de moins en moins utilisé en chirurgie oncologique, en raison de l'incidence non négligeable des réactions cutanées dont il est la cause. En effet, une étude datant de 2002 rapporte 21 % de réactions cutanées locales telles que des plages bleues sous l'épiderme, d'étendue plus ou moins importante (Stradling *et al.*, 2002). De plus, des réactions cutanées de plus grande sévérité telles que des nécroses gangréneuses ont été décrites et ont ainsi fortement impacté l'utilisation du bleu de méthylène à l'heure actuelle (Salhab *et al.*, 2005).

3. Diagnostic

Le diagnostic de la réaction allergique a lieu principalement lors de sa survenue et nécessite une documentation précise des signes cliniques ainsi qu'une feuille indiquant le colorant utilisé ainsi que d'autres allergènes connus tels que le latex, la chlorhexidine et les produits de contrastes radiologiques (Langner-Viviani *et al.*, 2014).

Le diagnostic peropératoire peut se faire en observant la clinique particulière de ces réactions allergiques. En effet, les patients présentent une réaction cutanée qualifiée « d'urticaire bleuté » dans la majorité des cas décrits dans la littérature (Langner-Viviani *et al.*, 2014). Cependant, les colorants bleus peuvent induire une « hypoxie factice » en interférant avec la mesure de la saturation en oxygène ; il est donc conseillé de confirmer la désaturation en oxygène par une gazométrie (Langner-Viviani *et al.*, 2014). Le délai d'apparition des signes cliniques de réaction allergique était de 15 minutes environ. La dose moyenne de colorant utilisée est de deux millilitres (entre 0,5 et 5 ml) (Barthelmes *et al.*, 2010b). Aucun lien entre la dose de bleu patenté violet injecté et la sévérité de la réaction allergique n'a été mis en évidence. Même la plus petite des doses injectées (0,5 ml) a provoqué un arrêt cardiaque chez un patient (Barthelmes *et al.*, 2010b).

Par exemple, les réactions allergiques au bleu isosulfan sont classées selon quatre grades : (Montgomery *et al.*, 2002)

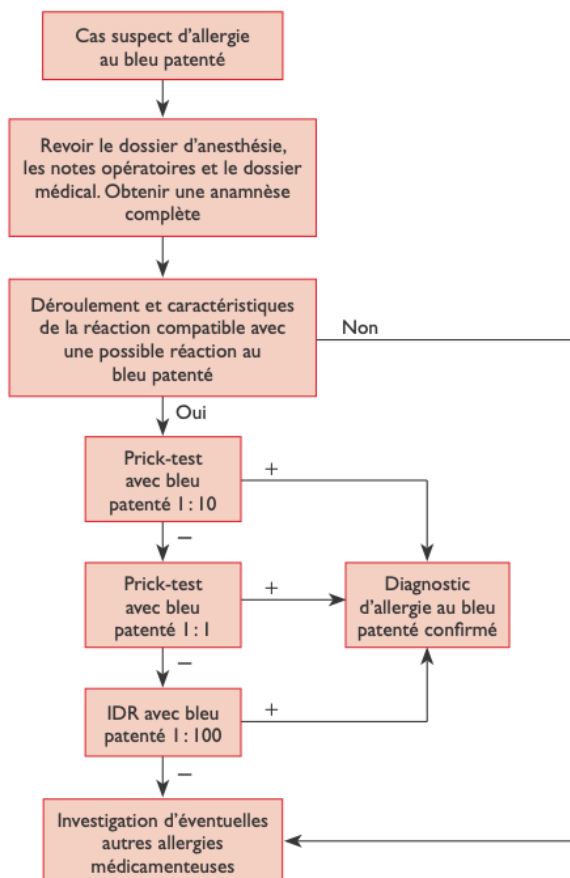
- Grade 1 : signes cutanés uniquement,
- Grade 2 : hypotension temporaire ne nécessitant pas l'utilisation de traitement vasopresseur,
- Grade 3 : hypotension temporaire nécessitant l'utilisation de traitement vasopresseur,

- Grade 4 : hypotension majeure ayant un impact sur la fonction cardiaque / arrêt cardiaque.

Il est également recommandé de doser la tryptase dans les 30 minutes suivant l'apparition des symptômes et de poursuivre ce dosage durant les trois prochaines heures afin de pouvoir visualiser la dégranulation mastocytaire. En effet, lors de dégranulation mastocytaire liée à une réaction d'hypersensibilité de type I, le dosage de la tryptase montre une valeur élevée. À l'inverse, lorsque les signes cliniques sont provoqués par une pseudo-allergie, comme cela est le cas lors de réactions médicamenteuses, médiés par des IgE, la tryptase est basse. Néanmoins, il est important de noter qu'une valeur basse ou normale de tryptase ne permet pas d'exclure une dégranulation mastocytaire et donc une réaction allergique au colorant utilisé (Langner-Viviani *et al.*, 2014).

Le diagnostic de certitude se réalise un à trois mois après la survenue de la réaction allergique en effectuant un bilan allergologique en réalisant des tests cutanés de la ou des substances incriminées. Toutefois, les valeurs prédictives positive et négative de ces tests n'ont pas été définies et le dosage des IgE spécifiques n'est pas réalisable à l'heure actuelle (Langner-Viviani *et al.*, 2014). Ainsi, un bilan allergologique pour les autres substances à haut potentiel allergique classiquement utilisées en milieu hospitalier (latex, chlorhexidine) doit être réalisé afin de diagnostiquer une allergie au colorant par exclusion (Langner-Viviani *et al.*, 2014). La Figure 76 présente un autre algorithme diagnostique de réaction allergique au bleu patenté violet :

Figure 76 : Schéma de la prise en charge des cas suspects d'allergie aux bleus : algorithme diagnostique. IDR : intradermoréaction (d'après (Haque *et al.*, 2010 ; Langner-Viviani *et al.*, 2014)).



4. Prévention

Les chocs anaphylactiques survenant lors d'une intervention chirurgicale sont particulièrement difficiles à gérer. En effet, l'organisme du patient rencontre en peu de temps une quantité importante de molécules pouvant être à l'origine de la réaction allergique. Pour les allergologues, les biopsies de nœuds lymphatiques sentinelles marqués par un colorant sont reconnus comme les cas d'allergies peropératoires les plus complexes à gérer (Baker *et al.*, 2014).

Les auteurs d'une méta-analyse sur des cas d'allergie au bleu patenté violet ont recensé les différents tests possibles à réaliser avant la chirurgie afin de prévenir l'apparition de ces réactions allergiques (Tableau 11) (Barthelemes *et al.*, 2010b) :

Tableau 11 : Différents tests disponibles et leur sensibilité respective (chez l'homme) à réaliser en préopératoire (d'après Barthelemes *et al.*, 2010b).

Test	Sensibilité
Tryptase	(14/26) 54 %
Test cutané	(24/30) 80 %
Test intradermique	(13/13) 100 %

L'élévation de la concentration sanguine en tryptase, lors d'un choc anaphylactique causé par l'utilisation du bleu patenté violet, est liée à l'activation des mastocytes (Payne et Kam, 2004). Toutefois, une concentration sanguine normale en tryptase n'exclue en rien un mécanisme allergique (Fisher et Baldo, 1998). Ce paramètre est donc un indicateur utile mais qui ne se substitue pas au bon monitoring des paramètres vitaux et des signes cliniques présentés par le patient lors de la procédure. D'autre part, le test cutané présente une bonne sensibilité et peut être un examen à réaliser en cas de suspicion d'allergie à ce type de colorant. La sensibilité du test cutané est certes moins bonne que celle du test intradermique. Néanmoins, le test intradermique présente un risque plus important lors de sa réalisation puisque des réactions allergiques conséquentes peuvent avoir lieu si le patient présente cette sensibilité (Reid *et al.*, 1993).

Aucun test préopératoire formel n'existe à ce jour. Baker *et al.* ont créé la procédure de test préopératoire d'anaphylaxie au colorant bleu isosulfan suivante et l'ont appliquée sur trois de leurs patients ayant eu un choc anaphylactique au colorant entre trois et quatre semaines auparavant (Baker *et al.*, 2014) :

1. Test cutané à 1/10 de bleu isosulfan dilué,
2. Test cutané sans dilution de bleu isosulfan,
3. Test intradermique a 1/1 000 de bleu isosulfan dilué,
4. Test intradermique a 1/100 de bleu isosulfan dilué,
5. Test intradermique a 1/10 de bleu isosulfan dilué.

Les résultats sont interprétés 15 minutes après l'injection. En cas de réponse positive à l'une de ces étapes, la procédure est alors arrêtée (Baker *et al.*, 2014).

Dans l'étude, deux des patients ont présenté une réaction positive au test cutané sans dilution. Un patient a eu une réaction positive au test intradermique (dilution 1/100). Tout comme pour le bleu patenté violet, seul le test intradermique permet un diagnostic définitif concernant le statut allergique du patient (Baker *et al.*, 2014). De par le faible nombre de cas dans l'échantillon testé, les auteurs de la publication ont également comparé leur protocole ainsi que leurs résultats à ceux de la littérature et retrouvent des résultats similaires (Baker *et al.*, 2014).

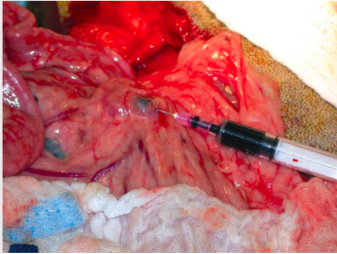
Bien que ce protocole ne permette pas de prédire une réaction allergique au bleu isosulfan, il permet néanmoins diagnostiquer de manière certaine une allergie à ce colorant chez des patients ayant un historique de choc anaphylactique peropératoire. Ainsi, il est certain que le patient n'est pas allergique à une autre molécule utilisée lors de la chirurgie.

Il est important de noter que les patients allergiques au bleu isosulfan sont très probablement sensibles au bleu patenté (réactions croisées entre les deux colorants) et qu'il est alors préférable d'utiliser du bleu de méthylène, colorant appartenant à une famille chimique différente (Scherer *et al.*, 2006 ; Varghese *et al.*, 2008).

Il est donc recommandé de se renseigner sur le statut allergique du patient avant toute intervention, même si l'absence d'allergie connue ne réduit pas le risque de survenue d'allergie au bleu patenté violet. De plus, une étude réalisée met en évidence que les patients allergiques au colorant alimentaire E 131 (bleu patenté violet) n'ont pas présenté de réaction allergique au bleu patenté violet utilisé comme médicament diagnostique (Barthelmes *et al.*, 2010b). Les auteurs en concluent donc qu'il est illusoire de réaliser en préopératoire un test de sensibilité cutané au bleu patenté violet chez des patients allergiques au colorant E 131 (Barthelmes *et al.*, 2010b).

Aucun moyen de prévention de ces réactions allergiques aux colorants bleus n'existe à l'heure actuelle. Se refuser de les utiliser afin de ne plus risquer ces complications est délétère pour la chirurgie oncologique puisque ces colorants sont performants dans le repérage des nœuds lymphatiques sentinelles. Certains auteurs proposent la mise en place d'une prémédication à base de médicaments anti-allergique afin de minimiser la survenue de ces réactions anaphylactiques sévères (Raut *et al.*, 2005).

Annexe 3 : Fiche colorant – Bleu de méthylène



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Provedye® 0,5 %, Solution stérile - Bleu de méthylène. *Société Provepharm et laboratoire médac.*

Chaque ampoule contient 10 mg de Proveblue® (Bleu de méthylène) dilué dans 2 ml de solution d'eau pour injection.

Durée de validité : 3 ans.

CONDITIONNEMENT

Boîte de 5 ampoules de 2 ml.

DOSES

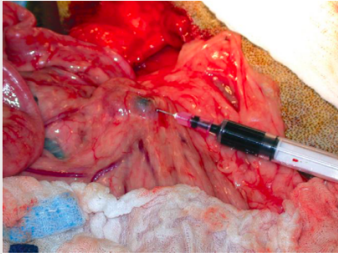
- 0,5 à 2 mg/kg chez le chien,
- 0,5 à 1,5 mg/kg chez le chat,
- Parotidectomie : 0,2-0,3 ml dilué dans 3 ml de NaCl 0,9 %.

BLEU DE MÉTHYLÈNE (1/2)

INDICATIONS

- Lymphangiographie peropératoire : identification du nœuds lymphatique sentinelle, chylothorax,
- Marquage de tissu tumoral (exemple du marquage des glandes parathyroïdes lors de parathyroïdectomie),
- Insulinome,
- Parotidectomie,
- Repérage de trajets fistuleux,
- Vérification d'étanchéité des sutures,
- Traitement de la méthémoglobinémie chez le chien,
- Repérage de trajets fistuleux,
- Antiseptique urinaire,
- Identification des uretères (homme),
- Détection des voies biliaires extra-hépatiques (homme),
- Évaluation de la perfusion cardiaque (homme).

Sources : (Rumbeiha et Oehme, 1992 ; Enwiller *et al.*, 2003 ; Wray, 2008 ; Cruse *et al.*, 2009 ; Winer *et al.*, 2010 ; Radlinsky, 2012 ; Love et Singer, 2013 ; VIN, 2015 ; Jaffey *et al.*, 2017 ; Plumb, 2018 ; Beer *et al.*, 2018 ; Gordo *et al.*, 2020)



BLEU DE METHYLENE (2/2)

VOIES D'ADMINISTRATION

- En injection locale,
- En injection locale diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %,
- En administration orale diluée dans de l'eau.

Dilution possible jusqu'à 0,01 %.

PRIX PAR ANIMAL

18 € / ampoule.

Entre 18 et 36 € / animal.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

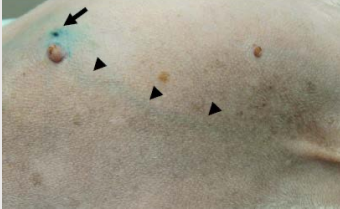
- En cas d'hypersensibilité connue au bleu de méthylène ou à tout autre colorant thiazidique,
- En cas traitement antécédent ou en cours avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que : fluoxétine, , clomipramine, mirtazapine,
- En cas de gestation ou d'allaitement, le bleu de méthylène doit être évité,
- En cas d'insuffisance rénale sévère ou modérée le patient doit être étroitement suivi,
- Contre-indiqué chez le chat.

EFFETS SECONDAIRES

- Méthémoglobinémie secondaire, anémie à corps de Heinz (ou autres changements morphologiques des globules rouges)
- Syndrome sérotoninergique grave ou mortel lors d'administration avec des médicaments sérotoninergiques
- Risques de réactions allergiques ou anaphylactiques,
- Nécrose cutanée lors d'une injection intradermique,
- Coloration des urines et fèces.

Sources : (Rumbeiha et Oehme, 1992 ; Enwiller *et al.*, 2003 ; Wray, 2008 ; Cruse *et al.*, 2009 ; Winer *et al.*, 2010 ; Radlinsky, 2012 ; Love et Singer, 2013 ; VIN, 2015 ; Jaffey *et al.*, 2017 ; Plumb, 2018 ; Beer *et al.*, 2018 ; Gordo *et al.*, 2020)

Annexe 4 : Fiche colorant – Bleu Patenté Violet



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Bleu Patented V Sodiique Guerbet, 2,5 pour cent.

CONDITIONNEMENT

2,5 g de Bleu Patented V pour 100 ml de solution injectable.

Boîte de 5 ampoules de 2 ml.

Durée de conservation : 3 ans.

DOSES

- 2 mg/kg chez le chien et le chat.

Généralement :

- Dose pour la voie sous-cutanée : 0,5-2 ml,
- Dose pour la voie péri-tumorale : 1-2 ml,
- Dose pour la voie intra artérielle : 10 ml.

VOIES D'ADMINISTRATION

- Sous-cutanée, péri-tumorale,
- Intra- nœuds lymphatiques,
- Intra-artérielle.

PRIX PAR ANIMAL

Prix libre. Prix à titre d'indication pour boîte de cinq ampoules de 2 ml : environ 10 € (9,79), soit environ 2 € l'ampoule/animal.

BLEU PATENTE VIOLET

INDICATIONS

- Repérage des territoires artériels (homme),
- Lymphangiographie peropératoire : repérage des vaisseaux lymphatiques et du nœud lymphatique sentinelle, par voie sous-cutanée et péri-tumorale,
- Identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax (injection dans les nœuds lymphatiques mésentérique).

CONTRE-INDICATIONS

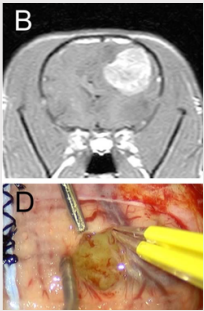
Ne pas administrer :

- Lors d'hypersensibilité au Bleu Patented V, ou à l'un des excipients ou à l'un des colorants dérivés du triphénylméthane.
- Généralement déconseillé pendant la gestation.

EFFETS SECONDAIRES

- Risque d'hypersensibilité et de choc anaphylactique : Identifier les sujets à risque, mise en place d'un cathéter veineux, surveillance médicale pendant toute la durée de l'examen. Équipement de réanimation à disposition immédiate,
- Risque d'angioœdème, d'urticaire, de coloration bleue de la peau,
- Risque de coloration au site d'injection,
- Urines colorées en bleu pendant 24-48 heures.

Annexe 5 : Fiche colorant – Fluorescéine



FLUORESCEINE

(1/2)

NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Fluorescéine Sodique Faure 10 pour cent, solution injectable

Durée de conservation : 3 ans, ne pas réfrigérer

CONDITIONNEMENT

Une ampoule de 5 ml contenant 0,5 g de fluorescéine sodique et 5,58 mg de sodium.

DOSES

- Entre 10 et 20 mg/kg chez le chien et le chat,
- Généralement : 5 ml/animal

VOIES D'ADMINISTRATION

IV stricte

PRIX PAR ANIMAL

Prix aux environs de 7,5 €/ampoule selon le laboratoire. Soit 7,5 €/animal

INDICATIONS

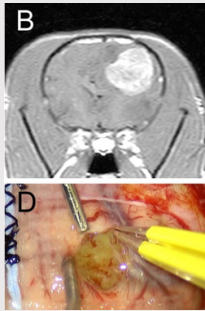
- Évaluation de la viabilité des tissus en chirurgie digestive,
- Neurochirurgie et oncochirurgie : délimitation des tissus tumoraux,
- Chirurgie ophtalmique (lésions et ulcères cornéens et conjonctivaux, perméabilité du canal lacrymo-nasal) et angiographie du fond d'œil,
- Évaluation de la viabilité des lambeaux de sein à la suite de chirurgies reconstructives telles que la mastectomie radicale ou la mastectomie sous-cutanée (homme).

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

- Lors d'hypersensibilité au sodium anhydre et à l'eau pour préparation injectable.
- Ne doit pas être administré par voie intrathécale ou artérielle
- Allaitement (excrétion dans le lait maternel). Arrêt de l'allaitement pendant sept jours post-injection de fluorescéine.

Sources : (Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Losken *et al.*, 2008 ; Brown, 2012 ; Pirie *et al.*, 2012 ; Adamantos, 2015 ; Hayashi *et al.*, 2017 ; Nakano *et al.*, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2020b)



FLUORESCEINE

(2/2)

NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Fluorescéine Sodique Faure 10 pour cent, solution injectable

Durée de conservation : 3 ans, ne pas réfrigérer

CONDITIONNEMENT

Une ampoule de 5 ml contenant 0,5 g de fluorescéine sodique et 5,58 mg de sodium.

DOSES

5 ml/animal

VOIES D'ADMINISTRATION

IV stricte

PRIX PAR ANIMAL

Prix aux environs de 7,5 €/ampoule selon le laboratoire. Soit 7,5 €/animal

EFFETS SECONDAIRES

Classe de système d'organe	Effet secondaire
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité, choc anaphylactique ou de type anaphylactoïde pouvant être fatal.
Affections du système nerveux	Perte de conscience, convulsions, accident vasculaire cérébral, ataxie, paresthésies.
Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, infarctus aigu du myocarde, bradycardie, tachycardie.
Affections vasculaires	Choc, thrombophlébite, hypotension, hypertension, pâleur.
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire, asthme, dyspnée, œdème laryngé, toux, éternuements.
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, douleurs abdominales.
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	Érythème, prurit, urticaire, dermatite, sudation, coloration transitoire de la peau et des conjonctives (en jaune disparaissant en 6 à 12 heures après administration).
Affections du rein et des voies urinaires	Coloration des urines (en jaune clair pendant 24 à 36 heures après administration).
Affections générales et anomalies au site d'administration	Thrombophlébite au site d'injection. Extravasation de la solution qui peut entraîner des douleurs intenses et peut être suivi par une nécrose tissulaire, douleurs thoraciques, œdème, malaise, asthénie, frissons.

- Prémédication proposée (n'empêchant pas la survenue d'accidents sévère) : antihistaminique anti-H1 par voie orale et corticoïdes avant l'injection.
- Risque d'hyponatrémie sévère si la solution n'est pas injectée en IV stricte

Sources : (Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Losken *et al.*, 2008 ; Brown, 2012 ; Pirie *et al.*, 2012 ; Adamantos, 2015 ; Hayashi *et al.*, 2017 ; Nakano *et al.*, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2020b)

Annexe 6 : Fiche colorant – Carmin d'indigo



CARMIN D'INDIGO (1/3)

NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Carmyne 40 mg/5 ml (SERB)

CONDITIONNEMENT

Solution injectable.

Boîte de 10 ampoules de 5 ml.

DOSES (CHEZ L'HOMME)

- Posologie initiale recommandée est de 1 ampoule de 5 ml en injection intraveineuse lente.
- Une seconde ampoule peut être administrée 20 à 30 minutes après la première injection si nécessaire.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale :

- Clairance de la créatinine ≥ 10 ml/min, le colorant peut être administré.
- Créatinine < 10 ml/min, le colorant ne doit pas être utilisé.

INDICATIONS

- Détection peropératoire des accidents urétéraux suspectés au cours de la chirurgie abdomino-pelvienne (homme),
- Injection stéréotaxique peropératoire dans la délimitation des marges tumorales en neurochirurgie (homme),
- Délimitation de tissu tumoral en endoscopie digestive (homme),
- Coloration des voies urinaires hautes (modèle porcin *in vivo*),
- Coloration dans la localisation de l'obstruction d'oviducte (jument),
- Localisation des carotides internes (test rétinien, lapin).

MISES EN GARDE SPECIALES

- Peut entraîner une élévation transitoire de la pression artérielle et une bradycardie réactionnelle.
- De rares réactions de type idiosyncrasique avec bradycardie et hypotension ont également été rapportées.
- Surveiller la fréquence cardiaque et la pression artérielle au moment et dans les minutes suivant l'injection.
- L'administration doit être interrompue en cas de survenue des symptômes suivants : bradycardie, tachycardie, hypotension, hypertension, survenue d'un rash ou érythème cutané, symptômes respiratoires à type de dyspnée ou de bronchospasme.
- Peut interférer avec les méthodes oximétriques au pouls.
- Une coloration des urines peut être observée après administration de carmin d'indigo.

Sources : (Barbier, 2000 ; Saurin, 2009 ; Di Martino, 2012 ; Inoue, 2013 ; Joshi *et al.*, 2016 ; Liu *et al.*, 2017 ; Base de données publique des médicaments, 2018 ; SERB, 2020 ; Drugs.com, 2020c)



CARMIN D'INDIGO (2/3)

VOIES D'ADMINISTRATION

- Injection par voie intraveineuse lors de chirurgie abdomino-pelvienne.
- Injection intracérébrale lors de neurochirurgie.

PRIX PAR ANIMAL

Prix non indiqué en France.

Aux États-Unis d'Amérique : 38,21 \$ la boîte de 5 ampoules, soit 7,6 \$ par injection.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le carmin d'indigo doit être utilisée avec précaution en cas :

- De prise concomitante de médicaments bradycardisants,
- De troubles du rythme ou de la conduction cardiaque,
- D'une hypertension artérielle,
- D'une fréquence cardiaque basse,
- De troubles coronariens.
- L'utilisation doit être évitée chez les patients présentant :
 - Une insuffisance cardiaque non équilibrée,
 - Des antécédents de manifestations allergiques,
 - Une instabilité hémodynamique.

N'est pas recommandé lors de la gestion ou de l'allaitement.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

- Aux patients souffrant d'une insuffisance rénale dont la clairance rénale de la créatinine est < 10 ml/min.
- Ne pas administrer lors d'hypersensibilité à la substance active ou aux colorants.

Sources : (Barbier, 2000 ; Saurin, 2009 ; Di Martino, 2012 ; Inoue, 2013 ; Joshi *et al.*, 2016 ; Liu *et al.*, 2017 ; Base de données publique des médicaments, 2018 ; SERB, 2020 ; Drugs.com, 2020c)



CARMIN D'INDIGO (3/3)

VOIES D'ADMINISTRATION

- Injection par voie intraveineuse lors de chirurgie abdomino-pelvienne.
- Injection intracérébrale lors de neurochirurgie.

PRIX PAR ANIMAL

Prix non indiqué en France.

Aux États-Unis d'Amérique : 38,21 \$ la boîte de 5 ampoules, soit 7,6 \$ par injection.

EFFETS SECONDAIRES

Affections cardiaques	<p><i>Très fréquents :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertension transitoire - Bradycardie <p><i>Très rares :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tachycardie - Hypotension - Bloc auriculo-ventriculaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p><i>Très rares :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Hyperréactivité bronchique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<p><i>Très rares :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash et érythème cutané - Coloration des téguments
Affections du système immunitaire	<p><i>Très rares :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions anaphylactoïdes.

Coloration des urines et fèces.

Sources : (Barbier, 2000 ; Saurin, 2009 ; Di Martino, 2012 ; Inoue, 2013 ; Joshi *et al.*, 2016 ; Liu *et al.*, 2017 ; Base de données publique des médicaments, 2018 ; SERB, 2020 ; Drugs.com, 2020c)

Annexe 7 : Fiche colorant – Bleu de trypan



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

- Twin® (Ophta-France)
- Monoblue NafX® (Arcadophta)
- Visionblue® (D.O.R.C)
- KeraBlue® (Keragenix)

CONDITIONNEMENT

- Lot de 6 seringues de 0,7 ml de solution (Twin® et KeraBlue®)
- Lot de 5 seringues de 0,75 ml de solution (Monoblue NafX®)
- Lot de 5 seringues en verre de 0,5 ml de solution (Visionblue®)

Conserver dans son emballage d'origine dans un endroit propre à température ambiante, à l'abri de la lumière et à l'abri de l'humidité.

Ne pas réfrigérer, ne pas congeler.

BLEU DE TRYPAN

(1/2)

INDICATIONS

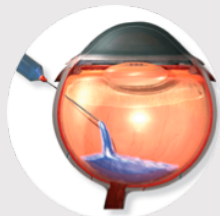
- Coloration temporaire intrastromale (homme),
- Coloration de membrane épirétinienne,
- Coloration temporaire de la membrane de Descemet (homme),
- Coloration temporaire de l'humeur aqueuse (homme),
- Coloration temporaire des masses cristalliniennes (homme),
- Coloration temporaire de la chambre antérieure de l'œil (chien),
- Traitement alternatif de la babésiose (*Babesia canis*) chez le chien.

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

- Contre-indication lorsqu'il est prévu d'insérer une lentille intraoculaire acrylique hydrophile non hydratée dans l'œil. Le colorant peut être absorbé par la lentille et la tacher.
- Ne pas utiliser chez les patients ayant un historique d'hypersensibilité au bleu de trypan.
- Ne pas utiliser chez la femelle gravide, allaitante et chez l'animal pédiatrique.
- Il est donc déconseillé d'utiliser pour colorer les tissus rétiniens.

Sources : (Dutch Ophthalmic Research Center, 2005 ; Wilson *et al.*, 2005 ; Arcadophta, 2016 ; Ophta France, 2018 ; Plumb, 2018 ; Srinivasan, 2019 ; Keragenix, 2020)



DOSES

L'intégralité du contenu d'une seringue, soit :

- Twin® : 0,7 ml de solution de bleu de trypan à 0,18 %.
- Kerablue® : 0,7 ml de solution de bleu de trypan à 0,2 % ou 0,3 %.
- Monoblue NafX® : 0,75 ml de solution de bleu de trypan à 0,055 %.
- VisionBlue® : 0,5 ml de solution contenant 0,6 mg bleu de trypan (concentration de 0,06 %).
- Traitement de la babésiose : 10 mg/kg IV de solution de bleu de trypan à 1 %. D'autres traitements (imidocarbe ou diminazene par exemple) doivent être mis en place durant le mois d'administration de bleu de trypan pour que le traitement soit curatif.

VOIES D'ADMINISTRATION

- Locale (intrastronale, humeur vitrée, cristallin).
- IV pour le traitement de la babésiose.

PRIX PAR ANIMAL

Prix non communiqué en France.

Une boîte de six seringues KerBlue® coûte 72 \$.

BLEU DE TRYPAN

(2/2)

EFFETS INDESIRABLES/SECONDAIRES

- Effets indésirables lorsque le bleu de trypan est mis en contact avec la rétine.
- Risque de décoloration des lentilles intraoculaires à forte teneur en eau.
- Risque de coloration par inadvertance de la capsule postérieure du cristallin et du vitré. La coloration est généralement limitée et dure jusqu'à une semaine environ.
- Risque tératogène à hautes doses. (50 mg/kg en dose unique ou de 25 mg/kg/jour pendant l'embryogenèse chez le rat).
- Coloration des sécrétions (dont les urines) en bleu pendant plusieurs semaines.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- L'intégrité des tissus intraoculaires est à évaluer pour maîtriser la coloration des tissus visés et éviter des colorations non souhaitées d'autres parties de l'œil.
- Tout excès de colorant soit immédiatement éliminé de l'œil par une irrigation complète de la chambre antérieure.
- Dispositif médical à usage unique. Ne pas stériliser à nouveau.
- L'intégrité du dispositif médical est garantie si l'emballage est intact. Ne pas utiliser si le protecteur de stérilité est endommagé.
- Ne pas utiliser après la date de péremption.

Utiliser exclusivement une canule entre 20 G et 24 G. Vérifier la bonne mobilité du piston avant utilisation.

Aucune interaction médicamenteuse n'est décrite.

Annexe 8 : Fiche colorant – Lipiodol



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Lipiodol Ultra Fluide 480 mg/ml solution injectable. Guerbet.

CONDITIONNEMENT

Boîte contenant une ampoule de 10 ml.

Durée de conservation : 3 ans.

Ne se conserve pas dans les matières plastiques.

DOSES

- Entre 2,5 ml et 10 ml de Lipiodol (480 mg/ml)
- Entre 2 et 10 ml (maximum 15 ml) chez l'homme.

VOIES D'ADMINISTRATION

Injection lente par voie intra-artérielle stricte

PRIX PAR ANIMAL

Prix libre. Prix à titre d'indication : environ 43 € (43,14 €) pour une ampoule de 10 ml.

Soit 2,15 € pour un animal de 5 kg ; 4,3 € pour un animal de 10 kg ; 6,45 € pour un animal de 15 kg ; 8,6 € pour un animal de 20 kg.

LIPIODOL (1/2)

INDICATIONS

- Lymphangiographie des nœuds lymphatiques sentinelles, lymphangiographie indirecte de la thyroïde (chien),
- Chimioembolisation transartérielle du carcinome hépatocellulaire au stade intermédiaire (chien),
- Embolisation avec colles chirurgicales (homme).

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

- Lors d'hypersensibilité aux esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette.
- De gestation
- D'hyperthyroïdie avérée.
- De lésions traumatiques, hémorragies ou saignements récents (risque d'extravasation ou d'embolie).

EFFETS SECONDAIRES

- Risque d'hypersensibilité ou de choc anaphylactique,
- Risques de micro-embolies graisseux
- Risque d'hyperthyroïdie
- Insuffisance hépatique irréversible sévère chez les patients atteints d'une hépatopathie sévère. Risque de mortalité lors d'envahissement tumoral associé à une hépatopathie.
- Risque de varices œsophagiennes,
- Risque d'insuffisance rénale,
- Risque de surinfection de la zone traitée,
- Risque d'oblitération totale de l'artère hépatique.

Sources : (Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana *et al.*, 1982 ; Choo *et al.*, 1991 ; Cave *et al.*, 2003 ; Mayer *et al.*, 2013 ; Guerbet, 2018 ; Bergman et Clifford, 2019 ; Liptak et Boston, 2019 ; Base de données publique des médicaments, 2020c)



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Lipiodol Ultra Fluide 480 mg/ml solution injectable. Guerbet.

CONDITIONNEMENT

Boîte contenant une ampoule de 10 ml.

Durée de conservation : 3 ans.

Ne se conserve pas dans les matières plastiques.

DOSES

- Entre 2,5 ml et 10 ml de Lipiodol (480 mg/ml)
- Entre 2 et 10 ml (maximum 15 ml) chez l'homme.

VOIES D'ADMINISTRATION

Injection lente par voie intra-artérielle stricte

RIX PAR ANIMAL

Prix libre. Prix à titre d'indication : environ 43 € (43,14 €) pour une ampoule de 10 ml.

Soit 2,15 € pour un animal de 5 kg ; 4,3 € pour un animal de 10 kg ; 6,45 € pour un animal de 15 kg ; 8,6 € pour un animal de 20 kg.

LIPIODOL (2/2)

EFFETS SECONDAIRES

Détail des effets indésirables selon (Base de données publique des médicaments, 2020c)

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous, par classe de système d'organes et par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée : Hypersensibilité, réaction anaphylactique.
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : Hyperthyroïdie.
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée : Embolie cérébrale, encéphalopathie hépatique ^a
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : Embolie pulmonaire, œdème pulmonaire, épanchement pleural, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie ^a
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée : Vomissement, diarrhée, nausée, pancréatite ^a , ascite ^a
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée : Cholécystite ^a , bilome ^a , insuffisance hépatique ^a , infarctus du foie ^a
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée : Fièvre, douleur.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Rares : Lésions médullaires. Fréquence indéterminée : Embolie graisseuse.
Infections and infestations	Fréquence indéterminée : Abscès du foie ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : Nécrose cutanée ^a

^a: dans le contexte de la chimio-embolisation trans-artérielle et de l'embolisation trans-artérielle.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

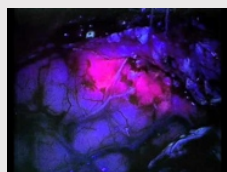
- Interaction avec la metformine chez les patients diabétiques et risque d'acidose lactique par insuffisance rénale fonctionnelle. Suspension du traitement par la metformine 48 heures avant la procédure et reprise 2 jours après.

Associations à prendre en compte :

- Bêtabloquants, substances vasomotrices, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- Diurétique,
- Interleukine II.

Sources : (Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana *et al.*, 1982 ; Choo *et al.*, 1991 ; Cave *et al.*, 2003 ; Mayer *et al.*, 2013 ; Guerbet, 2018 ; Bergman et Clifford, 2019 ; Liptak et Boston, 2019 ; Base de données publique des médicaments, 2020c)

Annexe 9 : Fiche colorant – Acide 5-aminolévulinique



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Hexvix® 85 mg (IPSEN)

Gliolan® 30 mg/ml (MEDAC)

CONDITIONNEMENT

Hexvix® 85 mg : poudre et solvant (50 ml) – 8 mmol/ml.

Gliolan® 30 mg/ml : Falcon contenant 1,5 g de poudre pour solution buvable.

Durée de conservation (flacon non ouvert) : 3 ans Gliolan® ; 4 ans Hexvix®.

DOSES

Entre 4 à 40 mg/kg chez le chien et le chat

Hexvix® : 50 ml/50 kg.

Gliolan® : 20 mg/kg

VOIES D'ADMINISTRATION

- Hexvix® : L'intégralité de la solution (50 ml) est instillée dans la vessie à l'aide d'une sonde. Attendre 60 minutes avant de vider la vessie du patient. Réaliser la chirurgie 60 minutes après l'instillation.
- Gliolan® : par voie orale trois heures (entre 2 et 4 heures) avant l'anesthésie

PRIX PAR ANIMAL

Hexvix® : 412,68 €/flacon

Gliolan® : 1 000 €/flacon

ACIDE 5-AMINOLEVULINIQUE (1/3)

INDICATIONS

- Carcinomes basocellulaires superficiels (homme),
- Détections de tissu vésical malin cystoscopie NIR (Hexvix®) (homme),
- Kératoses actiniques (homme),
- Maladies de Bowen (homme),
- Visualisations peropératoires du gliome malin de grade III et IV (Gliolan®) (homme),
- Métastases péritonéales dans le cancer du tractus biliaire (modèle murin),
- Mastocytome buccal (modèle chez le rat),
- Méningiome félin,
- Tumeur mammaire chez le chien.

CONTRE-INDICATIONS

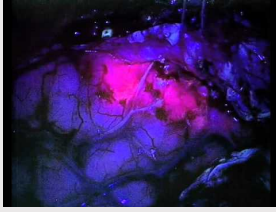
Ne pas administrer :

- Hypersensibilité à la substance active ou aux porphyrines.
- Lors de porphyrie aiguë ou chronique.
- Chez les patients présentant un risque élevé d'inflammation de la vessie, par exemple dans le cas d'une leucocyturie modérée à sévère.
- Gestation et allaitement

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Gliolan® : Les patients doivent éviter toute exposition à des agents photosensibilisants durant les 2 semaines qui suivent l'administration.

Sources : (Base de données publique des médicaments, 2007 ; Manzo, 2011 ; Jacquesson *et al.*, 2013 ; Rosin *et al.*, 2015 ; Kushibiki *et al.*, 2017 ; Osaki *et al.*, 2017 ; Suehiro *et al.*, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2019 ; VIDAL, 2020 ; Medac, 2020a ; Osaki *et al.*, 2020)



ACIDE 5-AMINOLEVULINIQUE (2/3)

CALCUL DE DOSE GLIOLAN®

La dose recommandée est de 20 mg de 5-ALA HCl par kilogramme de masse corporelle.

$$\text{Nombre de flacons} = \frac{\text{Masse corporelle du patient (kg)}}{75 \text{ kg/flacon}}$$

$$\text{Volume d'administration (mL)} = \frac{\text{Masse corporelle du patient (kg)} \times 20 \text{ mg/kg}}{30 \text{ mg/kg}}$$

PRECAUTIONS D'EMPLOI

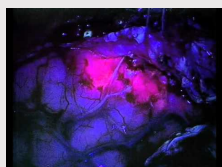
Hexvix® :

- Possibilité de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères.
- Exclure la présence d'une inflammation diffuse de la vessie par cystoscopie avant administration du produit (accumulation accrue de porphyrines et risque plus important de toxicité locale après illumination et fausse image de fluorescence).
- L'examen en lumière bleue ne doit pas être pratiqué si la cystoscopie en lumière blanche décèle la présence d'une inflammation diffuse de la vessie.

Gliolan® :

- Précaution d'emploi chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique cliniquement significative. L'utilisation de médicaments potentiellement hépatotoxiques doit être évitée pendant les 24h suivant l'administration du produit
- Une distance de sécurité d'au moins 1 cm par rapport aux zones corticales et sous-corticales fonctionnelles doit être respectée quel que soit le degré de fluorescence observé chez les patients présentant une tumeur adjacente à une zone neurologique importante et souffrant d'un déficit localisé préexistant (par exemple aphasie, troubles visuels et parésie) n'ayant pas été amélioré par la corticothérapie.

Sources : (Base de données publique des médicaments, 2007 ; Manzo, 2011 ; Jacquesson *et al.*, 2013 ; Rosin *et al.*, 2015 ; Kushibiki *et al.*, 2017 ; Osaki *et al.*, 2017 ; Suehiro *et al.*, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2019 ; VIDAL, 2020 ; Medac, 2020a ; Osaki *et al.*, 2020)



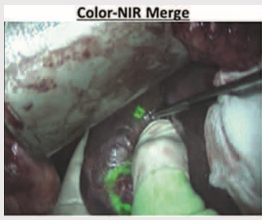
ACIDE 5-AMINOLEVULINIQUE (3/3)

EFFETS SECONDAIRES

Classe de systèmes d'organe	Fréquence	Effet
Infections et infestations	Peu fréquent	Cystite, sepsis, infection urinaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombo-embolie
	Peu fréquent	Globules blancs augmentés, anémie
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Choc anaphylactoïde
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Arthrite cristalline
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, hémiparésie, troubles neurologiques, convulsions, hémianopsie
	Peu fréquent	Œdème cérébral
	Très rare	Hypoesthésie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, constipation, diarrhée
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	Bilirubinémie augmentée, enzymes hépatiques augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Dorsalgie, hypotension.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Spasmes vésicaux, douleurs vésicales, dysurie, rétention urinaire, hématurie
	Peu fréquent	Douleurs urétrales, pollakiurie, impériosité mictionnelle, trouble du tractus urinaire
Affections des organes de reproduction	Peu fréquent	Balano-posthite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre (Hexvix®)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent	Douleur après intervention
	Peu fréquent	Fièvre post-opératoire

Sources : (Base de données publique des médicaments, 2007 ; Manzo, 2011 ; Jacquesson *et al.*, 2013 ; Rosin *et al.*, 2015 ; Kushibiki *et al.*, 2017 ; Osaki *et al.*, 2017 ; Suehiro *et al.*, 2018 ; Base de données publique des médicaments, 2019 ; VIDAL, 2020 ; Medac, 2020a ; Osaki *et al.*, 2020)

Annexe 10 : Fiche colorant – Vert d'indocyanine



NOMS DE SPECIALITES ET FORMULATION

Infracyanine® 25 mg/ml (SERB)

CONDITIONNEMENT

Poudre et solvant pour solution injectable.

Durée de conservation : 3 ans. Il est recommandé d'utiliser le produit reconstitué immédiatement (maximum 6 h à 25°C)

DOSES

Chez l'homme (adulte), la dose totale injectée ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg.

Délimitation tumeur :

- De 0,5 mg/kg (chez le chien) à 7,5 mg/kg (chez la souris)

Évaluation perfusion des segments anastomotiques de l'intestin (chez l'homme) : injection intraveineuse péropératoire de 2,5 mg de solution.

VERT D'INDOCYANINE (1/2)

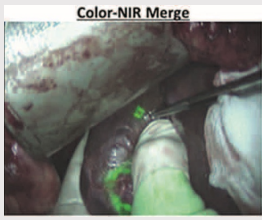
INDICATIONS

- Lymphangiographie et marquage des nœuds lymphatiques sentinelles, identification des voies lymphatiques lors du traitement du chylothorax.
- Délimitation des glandes parathyroïdiennes lors de thyroïdectomie,
- Délimitation des berges de tissu tumoral,
- Angiographie rétinienne,
- Étude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infra-rouge : myopie dégénérative et autres causes de néovascularisation choroïdiennes (homme),
- Évaluation de la perfusion de segments anastomotiques de l'intestin (homme),
- Détermination du débit sanguin hépatique et de la réserve fonctionnelle hépatique par des tests de clairance (homme),
- Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque; la détermination non invasive (nouveau-né, nourrisson et patient en unité de soin intensif).

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le risque de réaction allergique impose la surveillance du patient au cours et au décours immédiat de l'injection du produit et la disposition à proximité de moyens nécessaires à la réanimation d'urgence.

Sources : (Wakaiki *et al.*, 2007 ; Gotoh *et al.*, 2009 ; Ishizawa *et al.*, 2009 ; Base de données publique des médicaments, 2013 ; Iida *et al.*, 2013 ; Suh *et al.*, 2015 ; van Manen *et al.*, 2018 ; Favril *et al.*, 2019)



VERT D'INDOCYANINE (2/2)

DOSES (SUITE)

Étude des vaisseaux choroïdiens par angiographies oculaires en infra-rouge (chez l'homme) : 0,25 à 0,5 mg/kg: en moyenne 0,35 mg/kg.

Étude du débit sanguin hépatique (chez l'homme) :

- Perfusion continue de 0,25 mg/min/m² de surface corporelle
- Détermination de la réserve fonctionnelle hépatique: 0,5 mg/kg du poids en injection unique

Mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque : Variable selon l'âge. Non décrit chez l'animal.

VOIES D'ADMINISTRATION

- Voie intraveineuse directe.
- Pour la délimitation tumorale ou des nœuds lymphatiques sentinelles, injecter au plus proche de la structure d'intérêt,
- Péri-rectale.

PRIX PAR ANIMAL

100€ /flacon

- Pour un chien de 10 kg :
- 0,5 mg/kg : 2 ml, soit 20 €

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer :

- Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal. En conséquence, l'utilisation de vert d'indocyanine est déconseillée pendant la gestation et pendant la lactation.
- Ne pas administrer si une allergie au vert d'indocyanine est connue.

EFFETS SECONDAIRES

La plupart des effets indésirables signalés sont transitoires:

- Effets peu fréquents: nausées transitoires, voire vomissements
- Effets rares: malaise, hyperthermie transitoire, hypersudation, réactions cutanées (rash cutané, urticaire ou prurit isolé).
- Effets très rares: œdème de Quincke, choc de type anaphylactique après administration de vert d'indocyanine seule ou après administration concomitante de vert d'indocyanine et de fluorescéine.

Une coloration passagère des téguments est observée en cas d'injection para-veineuse accidentelle.

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES CONTRE-INDIQUÉES

Ne pas utiliser avec des solutés de chlorure de sodium, risque de floculation de la solution.

Annexe 11 : Tableau de synthèse des indications des colorants en chirurgie vétérinaire

Colorants utilisés en chirurgie vétérinaire											
Colorants bleus								Agents de contraste en imagerie interventionnelle (NIR, UV et radiologie interventionnelle)			
<i>Indications</i>	<i>Bleu de méthylène</i>	<i>Bleu isosulfan</i>	<i>Bleu patenté violet</i>	<i>Bleu de trypan</i>	<i>Bleu de Bonney</i>	<i>Carmin d'indigo</i>	<i>Bleu d'Evans</i>	<i>Fluorescéine</i>	<i>Lipiodol</i>	<i>Vert d'indocyanine (ICG)</i>	<i>Acide 5aminolévulinique (5-ALA)</i>
<i>Lymphangiographie</i>											
<i>Repérage du réseau lymphatique et marquage du nœud lymphatique sentinelle</i>	(« VIN Veterinary Drug Handbook », 2015 ; Beer <i>et al.</i> , 2018)	(Nwogu <i>et al.</i> , 2002 ; Worley, 2014)	(Beserra <i>et al.</i> , 2016 ; Beer <i>et al.</i> , 2018)			<i>Décrit chez l'homme :</i> (Tsopelas et Sutton, 2002)	(Harrell <i>et al.</i> , 2008 ; Zheng <i>et al.</i> , 2013)		(Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana <i>et al.</i> , 1982 ; Liptak et Boston, 2019)	(Knapp <i>et al.</i> , 2007 ; Favril <i>et al.</i> , 2019)	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Brouwer <i>et al.</i> , 2012a ; Brouwer <i>et al.</i> , 2012b)
<i>Chylothorax</i>	(Enwiller <i>et al.</i> , 2003 ; Radlinsky, 2012)		(Manassero, 2020) <i>Décrit chez l'homme :</i> (Lv <i>et al.</i> , 2017)				(Martin, 2014)				
<i>Résection de tissus cancéreux</i>	(Winer <i>et al.</i> , 2010 ; Suh <i>et al.</i> , 2015)						(Prabhu <i>et al.</i> , 2000 ; Elsen <i>et al.</i> , 2015 ; Roller <i>et al.</i> , 2015)	(Nakano <i>et al.</i> , 2018)		(Iida <i>et al.</i> , 2013 ; Eward <i>et al.</i> , 2013 ; Suh <i>et al.</i> , 2015 ; Cabon <i>et al.</i> , 2016)	(Rosin <i>et al.</i> , 2015 ; Kushibiki <i>et al.</i> , 2017 ; Osaki <i>et al.</i> , 2017 ; Suehiro <i>et al.</i> , 2018 ; Osaki <i>et al.</i> , 2020)

Colorants utilisés en chirurgie vétérinaire

Colorants bleus						Agents de contraste en imagerie interventionnelle (NIR, UV et radiologie interventionnelle)					
------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<i>Indications</i>	<i>Bleu de méthylène</i>	<i>Bleu isosulfan</i>	<i>Bleu patenté violet</i>	<i>Bleu de trypan</i>	<i>Bleu de Bonney</i>	<i>Carmin d'indigo</i>	<i>Bleu d'Evans</i>	<i>Fluorescéine</i>	<i>Lipiodol</i>	<i>Vert d'indocyanine (ICG)</i>	<i>Acide 5aminolévulinique (5-ALA)</i>
--------------------	--------------------------	-----------------------	----------------------------	-----------------------	-----------------------	------------------------	---------------------	---------------------	-----------------	---------------------------------	--

<i>Chirurgie ophtalmique</i>				(Oshitari <i>et al.</i> , 2001 ; Plumb, 2018) <i>Décrit chez l'homme :</i> (Balayre <i>et al.</i> , 2005)				(Barnette, 2018 ; Plumb, 2018 ; Ali <i>et al.</i> , 2019)		(Wakaiki <i>et al.</i> , 2007)	
------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--------------------------------	--

<i>Glandes salivaires</i>	(Gordo <i>et al.</i> , 2020)										
---------------------------	------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<i>Lambeaux cutanés</i>	(Milgram <i>et al.</i> , 2011)									<i>Décrit chez l'homme :</i> (Holm <i>et al.</i> , 2002)	
-------------------------	--------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<i>Voies biliaires</i>	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Balzan <i>et al.</i> , 2004 ; Ahmed <i>et al.</i> , 2018)					<i>Décrit chez l'homme :</i> (Hori, 2019)		<i>Décrit chez l'homme :</i> (Mohsen <i>et al.</i> , 2016)		<i>Décrit chez l'homme :</i> (van Manen <i>et al.</i> , 2018)	
------------------------	---	--	--	--	--	---	--	--	--	---	--

			Colorants utilisés en chirurgie vétérinaire								
			Colorants bleus				Agents de contraste en imagerie interventionnelle (NIR, UV et radiologie interventionnelle)				
<i>Indications</i>	<i>Bleu de méthylène</i>	<i>Bleu isosulfan</i>	<i>Bleu patenté violet</i>	<i>Bleu de trypan</i>	<i>Bleu de Bonney</i>	<i>Carmin d'indigo</i>	<i>Bleu d'Evans</i>	<i>Fluorescéine</i>	<i>Lipiodol</i>	<i>Vert d'indocyanine (ICG)</i>	<i>Acide 5aminolévulinique (5-ALA)</i>
<i>Délimitation de fissures, fistules, abcès et autres trajets intratissulaires</i>	(Cruse et al., 2009)	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Steele et al., 2003 ; Bounds et Endean, 2018)		<i>Décrit chez l'homme :</i> (Duru et al., 2014)	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Christmas et al., 1989)	(Inoue, 2013 ; Joshi et al., 2016 ; Liu et al., 2017)					
<i>Évaluation de la viabilité tissulaire</i>								(Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Brown, 2012 ; Aronson et Adamantos, 2015)			
<i>Test d'étanchéité des sutures</i>	(Raju et al., 2006 ; Raju et al., 2007 ; Saile et al., 2010)									<i>Décrit chez l'homme :</i> (Hagen et al., 2019)	
<i>Agent de contraste théranostique</i>							(Liu et al., 2016)		(Choo et al., 1991 ; Cave et al., 2003)		

Annexe 12 : Tableau détaillé des indications des colorants en chirurgie vétérinaire

Colorant	Utilisation en chirurgie vétérinaire	Référence
Colorants bleus		
<i>Bleu de méthylène</i>	Localisation des ouvertures de fistules urinaires.	(Cruse <i>et al.</i> , 2009)
	Marquage des glandes parathyroïdes pour la visualisation chirurgicale lors de la parathyroïdectomie.	(Feldman, 2009 ; Suh <i>et al.</i> , 2015)
	Repérage du réseau lymphatique et marquage du nœud lymphatique sentinelle.	(VIN, 2015 ; Beer <i>et al.</i> , 2018)
	Délimitation du conduit thoracique lors de chirurgie de chylothorax.	(Radlinsky <i>et al.</i> , 2002 ; Radlinsky, 2012)
	Test d'étanchéité des sutures.	(Raju <i>et al.</i> , 2006 ; Raju <i>et al.</i> , 2007 ; Saile <i>et al.</i> , 2010)
<i>Bleu isosulfan</i>	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.	(Nwogu <i>et al.</i> , 2002 ; Worley, 2014)
	Délimitation de fissures, fistules et abcès.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Steele <i>et al.</i> , 2003 ; Bounds et Endean, 2018)
<i>Bleu patenté violet</i>	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle, identification des voies lymphatiques lors de chylothorax.	(Beserra <i>et al.</i> , 2016 ; Beer <i>et al.</i> , 2018 ; Manassero, 2020)

Colorant	Utilisation en chirurgie vétérinaire	Référence
<i>Bleu de trypan</i>	<p>Mesure de la viabilité cellulaire in vitro.</p> <p>Visualisation de la capsule du cristallin lors de chirurgie de la cataracte.</p> <p>Coloration de la membrane limitante interne de la rétine lors de vitrectomie (dégénérescence maculaire).</p>	<p>(Oshitari <i>et al.</i>, 2001 ; Plumb, 2018)</p> <p><i>Description chez l'homme :</i> (Balayre <i>et al.</i>, 2005)</p>
	<p>Délimitation de fistule lacrymale.</p>	<p><i>Décrit chez l'homme :</i> (Duru <i>et al.</i>, 2014)</p>
<i>Bleu de Bonney</i>	<p>Évaluation de la perméabilité des trompes de Fallopes, mise en évidence des fistules vésicovaginales, chirurgie des sinus.</p>	<p><i>Décrit chez l'homme :</i> (Christmas <i>et al.</i>, 1989)</p>
<i>Carmin d'indigo</i>	<p>Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.</p>	<p><i>Décrit chez l'homme :</i> (Tsopelas et Sutton, 2002)</p>
	<p>Localisation des orifices urétéraux, uretères et communications fistulaires lors de prostatectomie ou d'urétérotérostomie assistée par robot.</p>	<p><i>Décrit chez l'homme :</i> (Shir et Raja, 1993 ; Eren <i>et al.</i>, 1995 ; Gousse <i>et al.</i>, 2000)</p>
	<p>Délimitation des voies urinaires hautes, d'obstruction d'oviducte, localisation des carotides internes.</p>	<p>(Inoue, 2013 ; Joshi <i>et al.</i>, 2016 ; Liu <i>et al.</i>, 2017)</p>

Colorant	Utilisation en chirurgie vétérinaire	Référence
<i>Bleu d'Evans</i>	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.	(Harrell <i>et al.</i> , 2008 ; Zheng <i>et al.</i> , 2013)
	Délimitation du conduit thoracique lors de chirurgie de chylothorax.	(Martin, 2014)
	Délimitation du tissu tumoral lors de tumeur intracrânienne.	(Prabhu <i>et al.</i> , 2000 ; Roller <i>et al.</i> , 2015)
	Délimitation de carcinome urothélial de la vessie.	(Elsen <i>et al.</i> , 2015)
	Différenciation peropératoire tissu sain/tissu tumoral dans le cadre d'hémangiomes hépatiques.	(Zheng <i>et al.</i> , 2013)
	Agent de contraste théranostique dans le traitement du diabète de type 2.	(Liu <i>et al.</i> , 2016 ; Chen <i>et al.</i> , 2016)
Agents de contraste en imagerie interventionnelle (NIR, UV et radiologie interventionnelle)		
<i>Fluorescéine</i>	Évaluation de la viabilité des tissus en chirurgie digestive.	(Marfuggi et Greenspan, 1981 ; Brown, 2012 ; Adamantos, 2015)
	Neurochirurgie : délimitation des tissus tumoraux.	(Nakano <i>et al.</i> , 2018)

Colorant	Utilisation en chirurgie vétérinaire	Référence
<i>Fluorescéine (suite)</i>	Chirurgie ophtalmique.	(Barnette, 2018 ; Plumb, 2018 ; Ali <i>et al.</i> , 2019)
	Délimitation des voies biliaires.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Mohsen <i>et al.</i> , 2016)
<i>Lipiodol</i>	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.	(Watson et Sterns, 1969 ; Nishikawa, 1979 ; Tachibana <i>et al.</i> , 1982 ; Liptak et Boston, 2019)
	Agent de contraste théranostique dans le cadre de carcinome hépatocellulaire.	(Choo <i>et al.</i> , 1991 ; Cave <i>et al.</i> , 2003)
<i>Vert d'indocyanine</i>	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.	(Knapp <i>et al.</i> , 2007 ; Favril <i>et al.</i> , 2019)
	Évaluation du débit sanguin peropératoire du système neurovasculaire pendant l'angiographie.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Norat <i>et al.</i> , 2019)
	Évaluation des changements de la microcirculation pré et postopératoire du lambeau cutané.	Décrit chez l'homme : (Holm <i>et al.</i> , 2002)
	Délimitation des voies biliaires.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (van Manen <i>et al.</i> , 2018)
	Test d'étanchéité des sutures.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Hagen <i>et al.</i> , 2019)

Colorant	Utilisation en chirurgie vétérinaire	Référence
Vert d'indocyanine (suite)	Chirurgie ophtalmique.	(Wakaiki <i>et al.</i> , 2007)
	Localisation de sténose urétérale lors d'une urétérotomie assistée par robot.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Z. Lee <i>et al.</i> , 2013)
	Délimitation du tissu tumoral.	(Iida <i>et al.</i> , 2013 ; Eward <i>et al.</i> , 2013 ; Suh <i>et al.</i> , 2015 ; Cabon <i>et al.</i> , 2016)
Acide 5-aminolévulinique	Repérage du réseau lymphatique et du nœud lymphatique sentinelle.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Brouwer <i>et al.</i> , 2012a ; Brouwer <i>et al.</i> , 2012b)
	Délimitation du tissu tumoral.	(Rosin <i>et al.</i> , 2015 ; Kushibiki <i>et al.</i> , 2017 ; Osaki <i>et al.</i> , 2017 ; Suehiro <i>et al.</i> , 2018 ; Osaki <i>et al.</i> , 2020)
	Délimitation de tumeur intracrânienne. (par administration <i>per os</i> uniquement ; faible sensibilité)	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Stummer <i>et al.</i> , 1998 ; Stummer <i>et al.</i> , 2006 ; Moiyadi <i>et al.</i> , 2014)
	Identification des tissus tumoraux lors de carcinome urothélial de la vessie.	<i>Décrit chez l'homme :</i> (Jocham <i>et al.</i> , 2008)
	Délimitation des parathyroïdes.	(Gahlen <i>et al.</i> , 2001)

L'UTILISATION DES COLORANTS EN CHIRURGIE VÉTÉRINAIRE

Sarah SILVERE

RÉSUMÉ :

Dans tous les domaines de la médecine, mais peut-être plus encore en chirurgie, le développement de nouvelles techniques améliorant la réalisation et la précision du geste chirurgical est au cœur des recherches actuelles. Cela concerne également les domaines de la médecine et de la chirurgie des carnivores domestiques. En effet, les demandes des propriétaires et l'avancée des techniques chirurgicales, en lien le plus souvent avec celles réalisées en chirurgie humaine, sont en plein essor. Tel est le cas de l'utilisation des colorants, au cours des actes chirurgicaux, destinés tant aux praticiens généralistes qu'aux spécialistes. Les techniques colorimétriques peropératoires sont facilement applicables, avec des colorants ou des fluorochromes utilisant des systèmes lumineux nouveaux telle que la spectroscopie du proche infrarouge (NIR) ou de l'ultraviolet (UV). Ces techniques permettent de visualiser les lésions ou tissus à traiter et, ainsi, assurer une sécurisation de l'acte chirurgical et du résultat obtenu. Cette thèse est consacrée à l'utilisation actuelle des colorants en chirurgie vétérinaire en réalisant une synthèse bibliographique de la littérature disponible, compte tenu de l'absence de méta-analyse sur ce sujet dans les sciences vétérinaires. Après avoir décrit les différentes familles de colorants et fluorochromes disponibles dans le monde médical, l'étude est ensuite portée sur la pratique actuelle en chirurgie vétérinaire avec les différentes indications et protocoles d'utilisation des colorants tels que les colorants bleus, la fluorescéine, le vert d'indocyanine ou encore le Lipiodol, l'acridine orange et l'acide 5-aminolévulinique. Enfin, des fiches de synthèse d'utilisation de ces différents colorants ont été établies, offrant ainsi au chirurgien vétérinaire les points clés de chaque molécule pour son application chirurgicale. Les utilisations des colorants et fluorochromes en chirurgie sont multiples : lymphangiographie peropératoire, oncologie, évaluation de la viabilité tissulaire, chirurgies des glandes salivaires et chirurgies ophtalmologiques, etc. Leurs effets secondaires sont connus : cancérogenèse, allergies et anaphylaxie, toxicité tissulaire et cellulaire, interactions médicamenteuses. Ces molécules colorantes, dont l'utilisation est courante en chirurgie humaine, sont prometteuses dans l'aide chirurgicale qu'elles peuvent apporter aux vétérinaires. Le développement de nouvelles molécules, tels que les colorants ciblés et fluorochromes activables complètera ainsi l'arsenal thérapeutique et chirurgical humain et vétérinaire de demain, en minimisant les effets secondaires des colorants actuels tout en améliorant la délimitation de structures tissulaires d'intérêt.

MOTS CLÉS : COLORANTS, FLUOROCHROMES, CHIRURGIE VÉTÉRINAIRE, IMAGERIE ET DIAGNOSTIC PEROPERATOIRE.

JURY :

Président : Pr Giuseppe PANTALEO

1^{er} Assesseur : Dr Mathieu MANASSERO

2nd Assesseur : Dr Sébastien PERROT

THE USE OF DYES IN VETERINARY SURGERY

Sarah SILVERE

SUMMARY:

In all fields of medicine, but perhaps even more so in surgery, the development of new techniques improving the execution and precision of the surgical gesture is at the heart of current research. This also applies to the fields of small animal veterinary medicine and surgery. In the same way as the progress made in human surgery, owners' expectations as well as surgical techniques advances in veterinary science are booming. One of the best examples is the use of dyes during surgical procedures, intended for both general practitioners and specialists. Intraoperative colorimetric techniques are easily applicable with the use of dyes or fluorochromes combined with near infrared (NIR) or ultraviolet (UV) spectroscopy. These techniques help the surgeon to visualize lesions or tissues requiring resection and thus ensure the safety of the surgical procedure and the result obtained. Given the absence of meta-analysis on the current use of dyes in veterinary surgery, this work goes over an extended bibliographic study of the scientific literature. The first section of the manuscript describes the different pharmacological families of dyes and fluorochromes available in the medical world. In the following section, the study focuses on the different indications and protocols using dyes such as blue dyes, fluorescein, indocyanine green or Lipiodol, acridine orange and 5-aminolevulinic acid in veterinary surgery. This work offers summary sheets of the key points and veterinary surgical applications of each dye studied throughout this paper. The use of dyes and fluorochromes in surgery are numerous: intraoperative lymphangiography, oncology, tissue viability assessment, salivary gland surgery, eye surgery, etc. Their side effects are well known: carcinogenesis, allergies and anaphylaxis, cellular and tissue toxicity, drug interactions. These dyes which are commonly used in human medicine, are promising tools in veterinary surgery. Finally, this manuscript ends with a review of the development of new dyes such as targeted-NIR fluorescent and endogenous-activatable fluorescent probes and their potential in veterinary surgery by minimizing the side effects of current dyes while improving the delineation of tissue structures.

KEYWORDS: DYES, FLUOROCHROMES, VETERINARY SURGERY, DIAGNOSTIC IMAGING, INTRAOPERATIVE DIAGNOSIS.

JURY:

Chairperson: Pr Giuseppe PANTALEO
1st Assessor: Dr Mathieu MANASSERO
2nd Assessor: Dr Sébastien PERROT