

Université de Lille
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé
Master 2 Ingénierie de la Santé
Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique
Année universitaire 2021-2022

Léa GOUX

Mémoire de fin d'études de la deuxième année de Master
Sous la direction de Monsieur Régis Logier

La chirurgie oncologique guidée par fluorescence

**Comment standardiser l'usage de la fluorescence en
cœliochirurgie oncologique ?**

Date de soutenance : 24/06/2022

Composition du jury :

- Présidente du jury : Madame Hélène GORGE, Maître de conférences, Responsable du Master Healthcare Business et Recherche Clinique
- Directeur de mémoire : Monsieur Régis LOGIER, Maître de conférences et Directeur Scientifique
- 3^{ème} membre de jury : Monsieur Rémi WEKSTEEN, Responsable Commercial à Lamidey Noury Médical

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé
42 rue Ambroise Parée
59 120 LOOS

REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le fruit de mes cinq années d'études supérieures réalisées au sein de la Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé.

Je tiens à remercier mon directeur de mémoire, Régis LOGIER, pour son écoute, son suivi régulier et ses précieux conseils dans l'élaboration de ce projet.

Je souhaiterais remercier aussi Hélène GORGE, présidente du jury, pour son implication personnelle dans l'épanouissement de tous les étudiants de ma promotion.

J'aimerais aussi adresser mes sincères remerciements aux membres de la société Arthrex, pour leur bienveillance et leur confiance. Cette expérience en tant que stagiaire puis alternante m'aura permis de cerner les véritables attentes du monde professionnel dans lequel je m'apprête à définitivement rentrer, à l'issue de ce master. Ce poste m'aura également permis d'être au contact des professionnels directement concernés par mon sujet de mémoire, et donc de les interroger avec plus de proximité, et je tiens à les remercier pour cette opportunité.

Je remercie tout particulièrement le responsable de la gamme Imaging and Resection de la société Arthrex, Sofien MESSALTI, pour sa confiance et son partage aussi bien professionnel que personnel. Son enseignement sur les grands principes de la fluorescence en chirurgie m'aura permis de développer un réel intérêt pour cette nouvelle méthode et de définir un sujet de mémoire qui m'est cher.

J'aimerais également remercier Rémi WEKSTEEN d'avoir accepté d'être présent en tant que troisième membre du jury dans le cadre de ce projet.

Ensuite, mes remerciements se tournent tout naturellement vers les professionnels de santé, les commerciaux et ingénieurs d'application m'ayant accordé de leur temps pour répondre à mes interrogations.

Pour terminer, j'adresse ma reconnaissance aux membres de ma famille ainsi qu'à mes amis, pour leurs conseils, leur objectivité et leur implication dans ce projet.

SOMMAIRE

Liste des figures	5
Liste des tableaux	5
Liste des annexes	5
Liste des abréviations	6
Glossaire	7
Introduction	8
PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE	9
I. Principe de la fluorescence	9
A. L'histoire de la fluorescence	9
1. Compréhension des bases de la physique	9
2. Observations naturelles du phénomène de fluorescence	10
B. Les premières utilisations des fluorochromes	11
1. Début d'application en biologie moléculaire et cellulaire	11
2. Début d'application en médecine dans les tissus biologiques	12
II. De la cœliochirurgie à la cœliochirurgie sous fluorescence	15
A. La chirurgie cœlioscopique	15
1. Emergence de la cœlioscopie	15
2. Principes et fonctionnement	16
3. Matériel utilisé en cœliochirurgie conventionnelle	17
B. La chirurgie cœlioscopique sous fluorescence	18
1. Matériel utilisé en cœliochirurgie sous fluorescence	18
2. Vert d'indocyanine (ICG)	18
III. Les différentes applications à l'aide de la fluorescence	22
A. Applications reconnues de l'ICG	22
1. Examen ophtalmologique	22
2. Paramètre cardiaque	22
3. Paramètre hépatique	24
B. Potentiels de l'ICG en chirurgie oncologique	25
1. Chirurgie digestive et viscérale	25
2. Chirurgie gynécologique	29
3. Chirurgie pulmonaire	34
PARTIE 2 : CONTEXTE ET MÉTHODOLOGIE	38
I. Objet de l'étude	38
II. Choix de la méthodologie	38
A. Méthode qualitative	38
B. Types d'entretien et d'observation	39
III. Populations étudiées	40
A. Chirurgiens	40
B. Commerciaux et ingénieurs d'application	41
IV. Recueil de données	41

V. Méthode d'analyse des données	42
PARTIE 3 : RESULTATS D'ANALYSES	43
I. Résultats d'analyses des commerciaux	43
A. Une récente montée sur le marché	43
1. Un module attractif pour les chirurgiens...	43
2. ... Mais également pour les patients	45
3. Une concurrence toujours plus rude...	45
4. ...D'autant plus depuis l'arrivée de la fluorescence	46
B. Un investissement conséquent	47
1. Pour les ingénieurs biomédicaux...	47
2. ...Mais rentable pour l'établissement	48
Conclusion intermédiaire	50
II. Résultats d'analyses des chirurgiens	52
A. La fluorescence, un module prometteur pour tout le monde	52
1. Une pluridisciplinarité de plus en plus évidente	52
2. Une technique plus sûre pour les chirurgiens	54
3. Une meilleure expérience patient	56
B. Quelques zones d'ombre	59
1. Au sujet des protocoles...	59
2. Au sujet de l'intensité du vert...	61
3. Au sujet de l'agent de contraste...	62
Conclusion de l'analyse	63
III. Complément d'enquête	64
PARTIE 4 : RECOMMANDATIONS	69
I. Recommandations à destination des établissements	69
A. Inciter le partage du savoir et des ressources	69
1. Collaboration entre les établissements	69
2. Création d'un réseau de professionnels investis	70
3. Participation à des événements	71
B. Apporter des éléments de preuves	73
1. Réalisation d'études cliniques	73
2. Aides financières et codification	75
II. Recommandations à destination des entreprises	78
A. Accompagner les professionnels de santé	78
1. Présentation du matériel	78
2. Participation à des événements	79
B. Investir en recherche et développement	79
1. Améliorations technologiques	79
2. Création de nouveaux marqueurs	80
Conclusion	82
Bibliographie	84
Annexes	91

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de Jablonski	9
Figure 2 : Photographies de fleurs sous rayons UV	10
Figure 3 : Aequorea Victoria	11
Figure 4 : Cœliochirurgie conventionnelle	17
Figure 5 : Formule de l'ICG	19
Figure 6 : Types de rayonnement	20

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des techniques conventionnelles utilisées versus fluorescence	36
Tableau 2 : Comparaison des différents types d'entretiens	39
Tableau 3 : Chirurgiens ayant participé aux entretiens de recherche	41
Tableau 4 : Entreprises ayant participé aux entretiens de recherche	42
Tableau 5 : Éléments évalués lors de l'autorisation d'investigation clinique	74

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Guide d'entretien adressé aux commerciaux / ingénieurs d'application	91
Annexe 2 : Entretien réalisé avec une commerciale de Karl Storz	92
Annexe 3 : Entretien réalisé avec une ingénieur d'application de Fluoptics	96
Annexe 4 : Tableau récapitulatif sur la façon d'utiliser l'ICG selon la ISFGS	100
Annexe 5 : Procédure de la réalisation du dossier pour le Forfait innovation	102

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **ACE** : Antigène Carcionembryonnaire
- **AFC** : Association Française de Chirurgie
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **ARS** : Agence Régionale de Santé
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **CCAM** : Classification Commune des Actes Médicaux
- **DMLA** : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge
- **EAES** : European Association for Endoscopic Surgery
- **EGFR** : Récepteur des facteurs épidermiques de croissance
- **EPR** : Enhance Permability and Retention
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **GFP** : Green Fluorescent Protein
- **GS** : Ganglion Sentinelle
- **IR** : Infrarouge
- **UV** : UltraViolet
- **ICG** : Infracyanine®
- **IHBPA** : Association Hépto-Pancréato-Biliaire Internationale
- **ISFGS** : International Society for Fluorescence Guided Surgery
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **LPPR** : Liste des Produits et Prestations Remboursables
- **ONDAM** : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
- **PSTIC** : Le Programme de Soutien aux Technologies Innovantes
- **SFCE** : Société Française de Chirurgie Endoscopie
- **SFCO** : Société Française de Chirurgie Oncologique
- **TEP Scanner** : Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner
- **VEGF-A** : Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire A

— GLOSSAIRE —

1. **Photosynthèse** : Processus au cours duquel les plantes vertes synthétisent des matières organiques via l'énergie lumineuse reçue, l'absorption du carbone présent dans l'air et le rejet de l'oxygène.
2. **Endoscopie** : Méthode d'exploration visuelle médicale de l'intérieur d'une cavité inaccessible à l'œil.
3. **Hépatectomie** : Ablation du foie.
4. **Composante villeuse** : Tumeur rectale se présentant sous l'aspect d'une excroissance couverte de villosités volumineuses.
5. **Tissu néoplasique** : Formation d'un nouveau tissu en raison d'une prolifération anormale et incontrôlée de cellules. Le nouveau tissu est ensuite appelé néoplasme et correspond à une organisation structurale différente du tissu normal qui l'entoure.
6. **Fuite anastomotique** : Echappement du contenu luminal de l'union chirurgicale entre deux viscères creux.
7. **Curage axillaire** : Geste chirurgical consistant à enlever les ganglions lymphatiques situés sous le bras au niveau de l'aisselle du côté du cancer du sein.
8. **Lymphoscintigraphie** : Examen d'imagerie permettant au chirurgien de repérer les GS.
9. **Bronchoscopie** : Introduction par les voies respiratoires d'un tuyau dans les bronches permettant de visualiser la lésion et de prélever un fragment afin de réaliser une biopsie pour confirmer si le tissu prélevé est cancéreux ou non.
10. **Thyroïdectomie** : Ablation totale de la thyroïde.
11. **Immunophotodétection** : Utilisation de colorants couplés de façon covalente à des anticorps spécifiques pour la détection per-opératoire des tumeurs.
12. **Glioblastome** : Tumeur maligne du cerveau.

INTRODUCTION

La multiplication et la propagation aléatoire de cellules anormales correspondent à la définition même du cancer. Dans la plupart des cas, le traitement de référence demeure la chirurgie, le but étant d'enlever toutes les lésions tumorales avant d'entamer un processus de chimiothérapie ou de radiothérapie. Les chances de survie du patient et le risque de récurrence dépendent donc, dans un premier temps, du succès de l'ablation totale de la tumeur.

De nos jours, il existe des techniques d'imagerie de visualisation pour délimiter les zones tumorales. Néanmoins, ces méthodes représentent des inconvénients en termes de sécurité, d'organisation et aussi de coût. De plus, il ne s'agit pas d'une évaluation en temps réel, d'où la possibilité d'un changement entre ce qui a été perçu pendant l'examen et lors de l'intervention. Le chirurgien doit donc se fier à ses connaissances, à ce qui lui est possible de voir et de toucher. La distinction des tissus tumoraux et des tissus sains en temps réel représente ainsi un enjeu majeur. C'est précisément avec cette ambition que de nouveaux outils ont pu voir le jour au cours de ces dernières années.

Ce mémoire a pour objectif de se concentrer sur l'utilisation d'un produit aux capacités fluorescentes dans le diagnostic et la visualisation des cellules tumorales. D'ores et déjà validé dans le cadre de diverses applications, le vert d'indocyanine pourrait représenter un réel avantage en chirurgie oncologique. Néanmoins, malgré des résultats prometteurs obtenus lors de plusieurs études, la réglementation n'a pas encore recommandé son utilisation dans de nombreux domaines d'applications. Nous tenterons d'en comprendre les raisons et également de trouver des solutions pour accélérer la validation de cette technique aux multiples possibilités. La problématique étudiée sera donc la suivante : ***Comment standardiser l'usage de la fluorescence en cœliochirurgie oncologique ?***

Cet écrit s'articulera autour de quatre grands axes. Dans le premier, nous commencerons par expliquer le phénomène de fluorescence, des premières observations naturelles jusqu'à son utilisation médicale. Ensuite, nous nous attarderons sur les produits capables de produire ce phénomène. Puis, il s'agira de mettre en exergue les diverses applications reconnues et potentielles de cette nouvelle approche. Dans le second, une étude qualitative sera réalisée auprès des chirurgiens utilisateurs de cette méthode et des sociétés commercialisant les équipements capables de capter et retransmettre la fluorescence. Dans le troisième, une analyse des résultats sera présentée, laissant place à la quatrième partie relative aux recommandations.

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Principe de la fluorescence

A. L'histoire de la fluorescence

1. Compréhension des bases de la physique

Pour commencer, la fluorescence correspond à un phénomène physique qui provient des **fluorophores** (également appelés fluorochromes). Ils font partie des espèces chimiques capables d'émettre une couleur spécifique après excitation par la lumière à une certaine longueur d'onde.

Le fluorophore est un atome constitué d'un noyau autour duquel gravite des électrons. Ces électrons, comme tout électron d'atome, ont la capacité de changer de niveau d'énergie à un moment donné. On dit alors qu'il y a une transition d'un état vers un autre :

- L'état fondamental, état de plus faible énergie, correspond à l'orbite la plus proche du noyau ;
- Les états excités, correspondent quant à eux, aux orbites de plus en plus éloignées du noyau.

La lumière est constituée d'un ensemble de particules élémentaires appelées photons. Alors, lorsqu'un fluorophore absorbe l'énergie des photons reçus, celui-ci passe à un état excité, c'est à dire instable. De ce fait, il atteint un niveau d'énergie électronique supérieur à celui d'origine. Par la suite, il se désexcite pour revenir à son état fondamental. Ce retour à l'état initial se caractérise par une transition énergétique, provoquant alors l'émission d'un photon, qui dans le cas du fluorophore sera fluorescent. Ce processus de transfert d'énergie entre l'absorption et l'émission de lumière est illustré ci-après par le diagramme de Jablonski. [1]

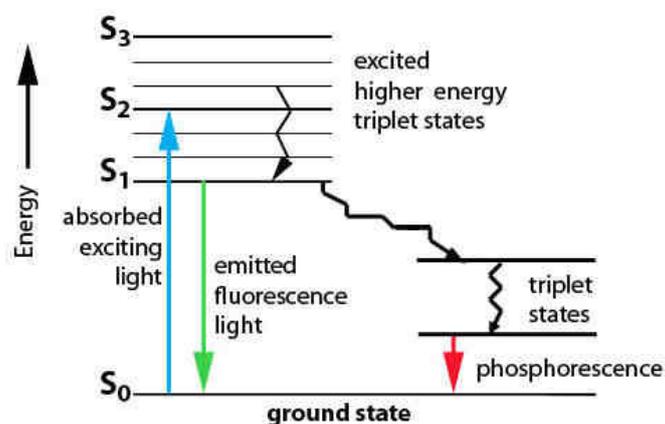


Figure 1 : Diagramme de Jablonski

On peut relever trois caractéristiques fondamentales des atomes capables d'émettre des rayonnements fluorescents :

- La longueur d'onde de leurs pics d'excitation et d'émission ;
- La durée de vie de leur état excité ;
- L'efficacité de leur fluorescence (nombre de photons émis rapporté au nombre de photons absorbé).

Avant de comprendre ce phénomène et surtout comment celui-ci a pu contribuer à certaines avancées scientifiques, différentes observations naturelles ont d'abord été étudiées.

2. Observations naturelles du phénomène de fluorescence

Il existe de nombreux végétaux qui, soumis à des rayonnements UltraViolet (UV), produisent une lumière fluorescente. Pour que ce phénomène soit perceptible, les végétaux doivent contenir de la chlorophylle. Ce pigment végétal confère aux plantes des propriétés de fluorescence par l'intermédiaire de la photosynthèse¹.

Dès lors que l'on expose ce type de plante à des rayonnements UV, la photosynthèse va alors convertir ces rayons pour que la lumière ré-émise dans le spectre soit fluorescente, comme on peut le voir sur les photos ci-après, des plantes respectivement nommées : Alysse violette, Gaillarde et Rose trémière [2].

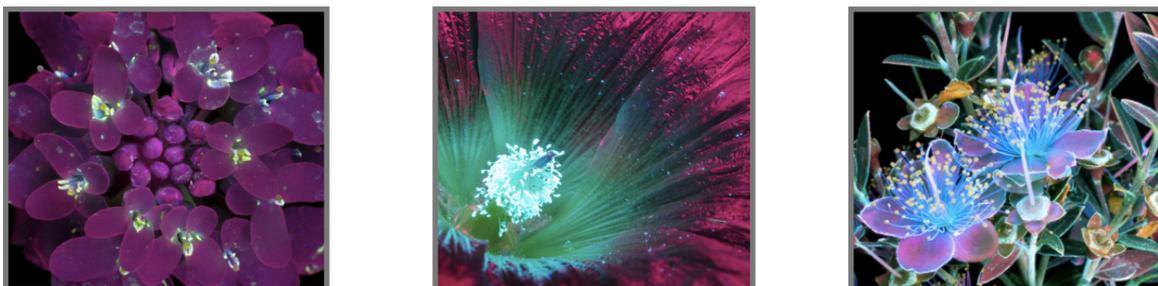


Figure 2 : Photographies de fleurs sous rayons UV

De plus, certaines espèces animales présentent également ce type de caractéristique lorsqu'elles sont exposées à des rayons UV, tels que le squelette du caméléon, les lucioles ou encore certaines grenouilles. En réalité, c'est surtout la découverte d'une **méduse bioluminescente** qui a été un élément déclencheur d'un point de vue scientifique et médical. Découverte dans les années 60 par Osamu Shimomura, scientifique japonais, l'*Aequorea Victoria* est une méduse capable de produire sa propre

luminescence. En l'étudiant, le chercheur se rend compte qu'elle possède une protéine particulière : la **Green Fluorescent Protein** (GFP), responsable de ce phénomène. En réalité, ce chromophore absorbe le bleu d'une molécule majoritairement présente (l'*aequorine*) afin de produire du vert, et ce sans aucun additif. Présentant un intérêt plus qu'évident pour les méduses pour des raisons de survie, l'utilisation médicale de cette protéine particulière reste pour autant occultée. [3]



Figure 3 : Aequorea Victoria

Pendant plus de 30 ans, cette observation n'est pas exploitée et ce n'est qu'à la fin du XX ème siècle que l'on découvre le potentiel de cette découverte.

B. Les premières utilisations des fluorochromes

1. Début d'application en biologie moléculaire et cellulaire

Martin Chalfie, spécialiste d'un ver microscopique (le *Caenorhabditis elegans*) souhaite décrire l'organisation de toutes les cellules constituant le ver. Il décide donc d'utiliser les protéines fluorescentes de la méduse dans le but d'en faire des étiquettes moléculaires. L'objectif était d'accrocher le gène qui commandait la production de GFP à ceux que l'on souhaitait étudier. Les résultats furent sans appel : la technique fonctionne puisqu'on arrive à visualiser parfaitement les cellules cibles.

Une véritable révolution pour l'ensemble des biologistes qui commencent à adopter cette technique.

Roger Tsien, troisième lauréat, s'intéressera lui aussi à cette technique au point d'obtenir des nouvelles teintes plus vives telles que le cyan, le bleu ou encore le jaune, grâce au démantèlement des 238 acides aminés qui composent la GFP. [3]

Cette avancée permettra l'émergence d'autres marqueurs bioluminescents comme les mPlum, mCherry ou mOrange, faisant partie, aujourd'hui, des outils incontournables en biologie et imagerie moléculaire/cellulaire.

À cet instant, l'intérêt de ces marqueurs luminescents prend tout son sens et de nombreuses applications voient le jour, notamment en médecine.

2. Début d'application en médecine dans les tissus biologiques

Effectivement, différents types de fluorochromes ont pu être et sont encore utilisés en médecine. Dans cette sous-partie, une brève présentation de ces marqueurs fluorescents présents sur le marché sera réalisée.

L'acide-5-aminolévulinique

L'**acide 5-aminolévulinique** est un précurseur biochimique naturel de l'hème qui, par une suite de réactions enzymatiques est métabolisé en porphyrines fluorescentes.

Après excitation de la molécule entre 400 et 450 nm, le composé fluorescent et photosensible retransmet de la lumière dans le rouge. [4] En imagerie, cette molécule met en évidence des cellules précancéreuses et cancéreuses, c'est pourquoi elle est utilisée dans la prise en charge de :

- Résection de tumeurs cérébrales ;
- Détection de tumeurs de la vessie ;
- Visualisation per-opératoire du gliome malin.

Différentes formes pharmaceutiques sont actuellement disponibles telles que :

- Effala® et Metvixia®, utilisés en photothérapie dynamique ;
- Hervix®, indiqué dans le diagnostic et le traitement du cancer de la vessie ;
- Gliolan®, indiqué dans la visualisation des tissus malins du gliome malin. [5]

La fluorescéine sodique

La **fluorescéine sodique** a été découverte en 1871 par un chimiste allemand prénommé Baeyer, qui synthétisa la molécule à partir d'anhydride phtalique et de résorcine. Il s'agit d'une molécule hydrophile, c'est à dire qui se dissout dans l'eau mais également

polycyclique, lui permettant la délocalisation des électrons et donc la possibilité d'émettre une lumière fluorescente. Son spectre se situe dans la lumière visible, entre 520 et 530 nm. Elle est utilisée couramment en industrie pour :

- Tracer les cours d'eau souterrains et tester les réseaux d'eaux usées ;
- Retrouver le cheminement de réseaux mal connus ;
- Détecter la présence de fuites sur des circuits hydrauliques.

En médecine, la fluorescéine permet aussi la mise en évidence de la perfusion tissulaire et d'améliorer la prise en charge post-opératoire d'infections nécrosantes. Elle est par ailleurs utilisée depuis de nombreuses années en ophtalmologie pour les angiographies du fond d'oeil. [6]

La fluorescéine sodique peut être injectée par voie intraveineuse du fait de son caractère isotonique au plasma sanguin. On la retrouve dans deux spécialités pharmaceutiques : la fluorescéine sodique FaureTM et SerbTM. [7]

Néanmoins, la pharmacocinétique de la fluorescéine possède quelques limites pour deux raisons. La première est que le composant fluorescent est présent dans les tissus pendant plus de douze heures après l'injection. La seconde, c'est que son utilisation ne peut pas être répétée plus d'une fois pour une chirurgie.

Le bleu de méthylène

Le **bleu de méthylène** a été synthétisé pour la première fois en 1876.

Il est employé couramment et presque systématiquement en tant qu'agent de contraste depuis de nombreuses années. Pour autant, cette molécule possède également des propriétés de fluorescence avec un spectre d'absorption aux alentours de 660nm et une ré-émission à 690nm.

Il est très utilisé en tant qu'antidote, antiseptique ou agent de diagnostic, en occultant ses propriétés de fluorescence.

Son potentiel en tant que fluorophore a déjà été étudié, notamment depuis l'obtention de l'AMM pour l'indication de la détection des ganglions sentinelles en gynécologie. D'autres études ont aussi pu montrer sa pertinence dans la détection des uretères en urologie.

Néanmoins, le bleu de méthylène présente plusieurs inconvénients :

- L'intensité de sa fluorescence est limitée ;
- Son élimination est trop rapide ;
- Et il s'agit d'un photosensibilisateur surpuissant.

Le vert d'indocyanine (ICG)

Dans un premier temps, l'ICG fut utilisé en tant que colorant pour la photographie et ce n'est qu'en 1956 que la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé son utilité en tant que médicament. C'est donc naturellement que les premiers essais à destination médicale ont été réalisés aux Etats-Unis et plus précisément à la clinique Mayo à Rochester. [8]

Il permet entre autre de déterminer le débit cardiaque et hépatique ainsi que le volume sanguin circulant. En 1973, son utilisation est étendue à l'ophtalmologie par l'intermédiaire de l'angiographie à l'ICG. Malheureusement, la mauvaise résolution des caméras de l'époque freine l'élargissement de cette technique à d'autres disciplines jusqu'en 1980 avec la conception de nouveaux systèmes beaucoup plus performants. L'imagerie de fluorescence est donc une technique pour le moins récente, dont le développement est d'actualité.

À compter d'aujourd'hui, **plus de 3000 publications sur l'ICG** ont été réalisées, prouvant ainsi le réel intérêt de cette molécule auprès de nombreux chercheurs scientifiques [9]. Vous découvrirez les diverses utilisations potentielles de ce produit au cours de cet écrit, dans les parties suivantes.

À travers ces observations, la fluorescence apparaît comme étant une aide visuelle pour le diagnostic de certaines pathologies, notamment dans le cadre de l'identification des cellules cancéreuses. Nous allons maintenant aborder la technologie permettant aux fluorochromes d'exprimer leur potentiel en nous focalisant sur les colonnes vidéos de coeliochirurgie.

II. De la cœliochirurgie à la cœliochirurgie sous fluorescence

A. La chirurgie cœlioscopique

1. Emergence de la cœlioscopie

En comparaison avec la cœliochirurgie, la **laparotomie** est une opération dite à ciel ouvert ou à ventre ouvert. Il s'agit d'un acte chirurgical dont le principe repose sur le fait d'ouvrir l'abdomen par une incision d'environ 10 centimètres, afin de visualiser directement les organes abdominaux et pelviens.

Cette voie d'abord chirurgicale a été utilisée pour la première fois au début du XIX^{ème} siècle par le Docteur Ephraim McDowell lors d'une ovariectomie. Il s'agissait alors d'une réelle révolution quant au principe moral chrétien qui interdisait aux hommes de franchir le péritoine : « Nul ne parviendra à exciser les tumeurs internes quelles que soient leurs origines ». [10]

En revanche, bien que ce procédé soit novateur à cette époque, il présente pour autant des inconvénients pour les patients, tels que le fait d'avoir une cicatrice assez proéminente, des douleurs post-opératoires importantes et une durée d'hospitalisation plus longue.

Pour pallier ces problèmes, la **cœliochirurgie** est arrivée. Egalement appelée chirurgie cœlioscopique, c'est une technique chirurgicale mini-invasive révolutionnaire qui a vu le jour en France, aux environs de la Seconde Guerre Mondiale.

En 1943, le Docteur Raoul Palmer réalise les premières interventions gynécologiques sous cœlioscopies à visées diagnostics, faisant de lui, un pionnier dans ce domaine. En 1983, la première appendicectomie est réalisée et en 1987 la première cholécystectomie par le Docteur Mouret. [11]

Les nombreux avantages de la cœliochirurgie ne tardent pas à émerger auprès de tous les chirurgiens mais aussi des patients. Elle permet effectivement la diminution :

- Des risques hémorragiques ;
- Des complications post-opératoires ;
- Du risque d'infection (dû à l'exposition des organes face aux micro-organismes extérieurs) ;
- Et de l'impact psychologique et physique sur le patient.

D'un point de vue financier, cette technique possède également un attrait dans le sens où la durée d'hospitalisation est réduite, de même que la prise en charge, réalisée en ambulatoire la plupart du temps. [12]

Au fur et à mesure, le développement de l'instrumentation et des techniques opératoires auront contribué au remplacement progressif de la laparotomie par la coeliochirurgie pour un bon nombre d'interventions.

C'est ainsi qu'en France, 40% des interventions chirurgicales ont été réalisées sous coelioscopie, toutes spécialités confondues, en 2013. [13]

Dorénavant, la quasi-totalité des spécialités chirurgicales sont concernées par cette technique, notamment la gynécologie, la bariatrique, l'urologie ou encore le digestif et viscéral.

Mais alors, comment cette technique dite « mini-invasive » a-t-elle pu voir le jour ? Par quels moyens sommes-nous passés de la théorie à la pratique ? La réponse est évidente, grâce au fruit de longues années de recherche et de perfectionnement.

2. Principes et fonctionnement

En 1806, Philipp Bozzini crée le premier appareillage afin d'explorer visuellement les cavités internes des individus. 47 ans plus tard, le terme « endoscope » sera inventé.

Initialement, ces équipements fonctionnaient par l'intermédiaire de jeux de miroirs astucieux, accompagnés d'un système de lentilles. Puis, la naissance de l'électricité aura permis le perfectionnement du système via l'apport d'une source lumineuse. À partir de ce moment, il était donc possible d'insérer directement un endoscope dans les orifices naturels, toujours dans l'optique de visualiser l'intérieur des cavités initialement inaccessible à l'oeil nu, c'est ce que l'on nomme à présent : l'endoscopie² souple.

Au début du XX^{ème} siècle, le Docteur Kelling réalise une expérience sur un animal de façon à savoir comment il serait possible de passer par une autre voie pour explorer plus en avant les organes présents sous la paroi abdominale. Après incision et insertion de l'endoscope, elle est vite gênée par la paroi et comprend qu'un apport en gaz lui permettrait d'optimiser sa visibilité, aujourd'hui cet équipement se nomme : insufflateur. [12]

Plusieurs travaux confidentiels seront ensuite réalisés, mais c'est bel et bien le Docteur Raoul Palmer qui mettra en lumière toutes ces recherches et avancées majeures, à tel point d'être connu comme étant le numéro un mondial de la méthode.

Depuis des années, la cœlioscopie est entrée dans les moeurs des français, des européens et même d'une grande partie du monde. Il s'agit d'une technologie standardisée et légitimée dans un bon nombre de pratiques chirurgicales. De plus en plus de sociétés commercialisent ce type d'équipement, dont le matériel peut différer d'un laboratoire à un autre.

3. Matériel utilisé en cœliochirurgie conventionnelle

La mise en place pourrait être résumée de la façon suivante :

- À travers la paroi abdominale, trois à cinq incisions maximum sont effectuées (de 0,5 à 1,5 cm de long), dont une généralement au niveau de l'ombilic, pour introduire l'endoscope ;
- L'endoscope encliqueté à une tête de caméra, est supplée d'un câble de lumière froide, relié à une source lumineuse ;
- L'ensemble de ces éléments permet la retransmission en direct de l'image sur un écran ;
- Des trocarts munis de valves sont insérés au niveau des incisions pour le passage des instruments chirurgicaux ;
- Ensuite, l'abdomen du patient est gonflé par du CO₂ grâce à un insufflateur afin d'obtenir un meilleur espace de travail pour le chirurgien. [14]



Figure 4 : Cœliochirurgie conventionnelle

Dorénavant, la plupart des systèmes présents sur le marché proposent des fonctionnalités supplémentaires telles que la prise de vidéos, l'impression de photos ou encore la modification des réglages de l'image (couleur, netteté, luminosité, etc.). Certaines entreprises se diversifient davantage en proposant des options innovantes comme la possibilité de réaliser des interventions en vision 3D. [15]

Dans le cadre de ce mémoire, nous nous intéresserons plus particulièrement à la technologie permettant de réaliser des interventions sous fluorescence. Nous allons donc découvrir de quelle façon la fluorescence est mise en évidence dans cette technologie.

B. La chirurgie cœlioscopique sous fluorescence

1. Matériel utilisé en cœliochirurgie sous fluorescence

Afin d'utiliser la fluorescence en cœlioscopie, chaque entreprise dispose d'un fonctionnement qui leur est propre. Dans la majeure partie des cas, les éléments nécessaires à ce type d'intervention sont les mêmes que pour les endoscopies à quelques détails près. Il s'agit entre autre de la présence :

- D'une source de lumière laser afin d'exciter les électrons de la molécule fluorescente ;
- D'un optique avec une lentille permettant de capter la fluorescence ;
- D'une tête de caméra possédant un capteur spécifique à la fluorescence ;
- D'un câble de lumière permettant de coupler la lumière froide et le laser.

Ensuite, c'est l'injection d'un fluorophore qui permet de mettre en évidence certaines caractéristiques.

L'intérêt de la fluorescence en cœliochirurgie a aujourd'hui été apprécié dans l'observation de l'afflux de sang mais d'autres applications restent encore à démontrer; représentant ainsi, tout l'objectif de ce mémoire. Nous allons dorénavant nous intéresser au fluorochrome le plus utilisé dans cette pratique : l'ICG.

2. Vert d'indocyanine (ICG)

Formule chimique et propriétés

L'ICG est une molécule de 775 daltons constituée d'une chaîne polycarbonnée, de motifs polycycliques hydrophobes et de groupements sulfates hydrophiles, ce qui donne à cette molécule la particularité d'être amphiphile (une moitié hydrophile et une autre hydrophobe).

Ce caractère lui permet d'être soluble dans les solvants organiques tels que le méthanol ou le diméthylsulfoxyde ainsi que dans les milieux aqueux. [9]

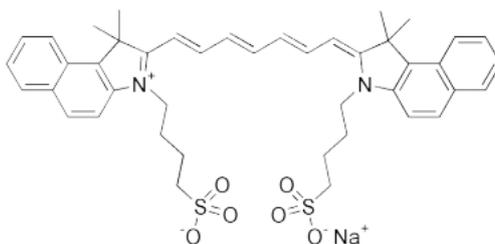


Figure 5 : Formule de l'ICG

L'ICG fait donc partie de la famille des fluorophores avec un spectre d'absorption qui dépend de sa concentration et de la nature du solvant dont il est question. Par exemple :

- En solution aqueuse, plus la concentration augmente, plus les polymères formés seront nombreux, induisant un spectre d'absorption plus éloigné de l'IR et du visible.
- En solution plasmatique, le spectre d'absorption est moindre qu'en solution aqueuse car le fluorophore se lie aux protéines plasmatiques, entraînant une difficulté de formation des polymères et un décalage du spectre d'absorption à hauteur de 25nm vers les IR.

Quant à son spectre d'émission, celui-ci varie selon le temps écoulé depuis l'injection. Cette modification est en réalité une diminution de la longueur d'onde qui résulte de l'interaction de la molécule avec les structures phospholipidiques. [9]

Comme évoqué précédemment au cours de la partie I, il existe des caractéristiques propres aux fluorophores qui leur permettent d'émettre des rayonnements fluorescents. Concernant l'ICG :

- Après injection du produit par voie intraveineuse, celui-ci se fixe aux protéines plasmatiques permettant d'obtenir un pic d'absorption à hauteur de 805 nm en raison des liaisons à l'albumine. Son spectre d'émission de fluorescence est alors de 835 nm.
- En revanche, en solution aqueuse, le pic d'absorption de l'ICG se situe aux alentours de 785 nm.
- La demi vie est courte, de l'ordre de quelques minutes après injection intraveineuse, ce qui lui permet de pouvoir être injectée plusieurs fois chez un même patient

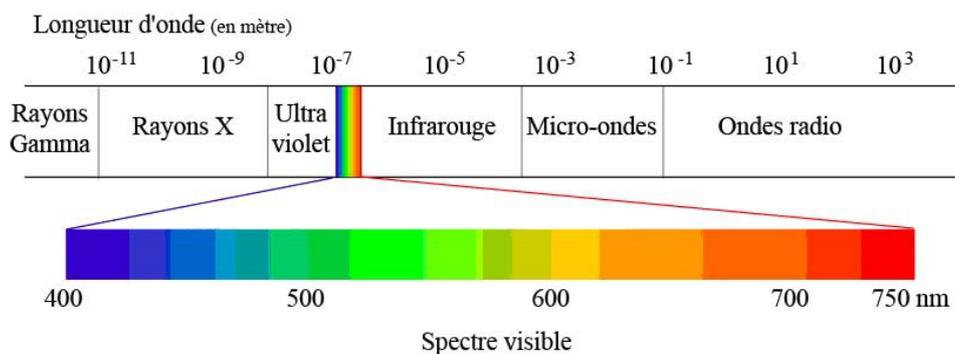


Figure 6 : Types de rayonnement

Toxicité

L'ICG est métabolisé par le foie et éliminé par celui-ci et la bile. La toxicité de cette molécule est très faible car elle n'est pas absorbée par la membrane intestinale. Pour que l'administration de ce produit soit toxique, une dose létale de 50 à 80 mg/kg a été établie. La probabilité d'avoir un effet indésirable suite à une injection par voie intraveineuse est de l'ordre de 0,05%.

Effets indésirables

- Effets peu fréquents : nausées, vomissements ;
- Effets rares : malaise, hypersudation, réactions cutanées ;
- Effets très rares : oedème de Quincke, choc anaphylactique.

Réglementation

En 2003, l'ICG obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sous la dénomination d'Infracyanine® (Poudre et solvant pour solution injective - vert d'indocyanine monotomie), distribuée par les laboratoires SERB.

Indication

Ce médicament est commercialisé par le laboratoire SERB, à usage diagnostic uniquement. Il est également soumis à prescription médicale. Diverses utilisations sont reconnues telles que :

- 1) L'étude des vaisseaux choroïdiens par angiographie oculaire en IR ;
- 2) La détermination du débit sanguin hépatique ;
- 3) La mesure du volume sanguin circulant et du débit cardiaque.

Explication

1) La visualisation des vaisseaux choroïdiens est permise en raison de l'absence de fuite du colorant à partir des vaisseaux, lors d'une angiographie oculaire dans l'IR.

2 et 3) Ces indications sont possibles après injection par voie intraveineuse, grâce au fait que l'ICG se fixe sur les protéines plasmatiques et reste dans le compartiment intravasculaire.

Dosage et contre indication

La voie d'administration de ce produit est intraveineuse. Selon les indications, la concentration du produit à administrer diffère. De plus, la dose administrée dépend des caractéristiques du matériel utilisé, à savoir : la lumière d'excitation, les filtres et le système de détection. Le calcul de la dose adaptée se réalise en fonction du poids du patient, c'est à dire de 0,25 à 0,5 mg/kg.

Généralement, les doses sont les suivantes :

1) Angiographie numérisée avec caméra IR : 25mg (10mL) d'ICG pour un patient de 70kg.

Ophthalmoscope à balayage laser : 12,5mg (5mL) d'ICG pour un patient de 70kg.

2) Perfusion continue de 0,25mg/min/m² de surface corporelle

Réserve fonctionnelle hépatique : 0,5mg/kg du poids en injection unique

3) Adulte : 5mg (2mL d'une solution à 2,5mg/mL) jusqu'à 20mg (8mL d'une solution à 2,5mg/mL)

Enfant : 2,5 mg (1mL d'une solution à 2,5mg/mL)

Nourrisson 0,2 mg/kg de poids [16]

L'ICG est donc une molécule couramment utilisée dans le domaine médical, notamment dans la visualisation des vaisseaux choroïdiens mais aussi dans l'évaluation des débits hépatique et cardiaque. Elle a été reconnue pour ces indications et tend à se diversifier davantage dans d'autres domaines...

III. Les différentes applications à l'aide de la fluorescence

A. Applications reconnues de l'ICG

1. Examen ophtalmologique

Une angiographie IR est un examen oculaire permettant de détecter des fuites ou des lésions dans les vaisseaux qui irriguent la rétine. Autrement dit, c'est une technique visant à étudier la circulation sanguine de l'oeil dans le but de diagnostiquer les différentes maladies rétinienne. Son utilisation via l'injection d'un produit fluorescent se fait depuis plus d'une cinquantaine d'années et contribue à :

- Un meilleur diagnostic et pronostic des maladies rétinienne ;
- L'identification des néovaisseaux qui irriguent les membranes néovasculaires ;
- L'exploration des vaisseaux profonds de la choroïde ;
- La distinction des vaisseaux cachés ou obstrués par le sang. [17]

Pour réaliser cet examen, il existe deux types de produits de contrastes :

- L'ICG (évaluation de la circulation choroïdienne) ;
- La fluorescence sodique (évaluation de la circulation rétinienne). [18]

Protocole d'injection de l'ICG

Injection par voie intraveineuse d'un volume de 4mL en bolus (5sec) afin de réaliser le temps précoce de l'angiographie. Après 6min, injecter doucement le restant de la solution. L'ICG circule dans le sang et le praticien peut prendre des clichés du fond d'oeil grâce à un appareil photo adapté et les interpréter. 20min après l'examen, une légère quantité supplémentaire peut être injectée afin de repérer des lésions des structures vasculaires.

Combinés, les deux produits sont d'autant plus efficaces du fait de leurs propriétés différentes et sont recommandés par l'AMM pour le diagnostic des pathologies rétinienne. Qu'en est-il pour la détermination du rythme cardiaque, sa deuxième application reconnue ?

2. Paramètre cardiaque

La détermination du débit cardiaque est un paramètre nécessaire à prendre en compte, notamment pour les patients admis en réanimation. Ce paramètre hémodynamique exprime la quantité de sang expulsée par unité de temps par le ventricule

gauche vers la périphérie et par le ventricule droit vers les poumons. Ils correspondent respectivement au débit systémique et au débit pulmonaire. [19]

Plusieurs examens sont donc possibles dans ce cadre. Il existe des méthodes non invasives (Eco doppler cardiaque, doppler oesophagien, etc.) et invasives (méthode de Fick, méthode directe avec Krypton 85, thermodilution, dilution d'un indicateur, etc.). La méthode de référence pour déterminer le débit cardiaque correspond à celle de la thermodilution.

En effet, de nombreuses études visant à comparer les différentes méthodes ont démontré des résultats bien plus équivoques pour cette technique. Si celle-ci est davantage utilisée, c'est tout simplement parce que les autres méthodes de dilution d'un indicateur comportent des biais comme la méthode de dilution de l'ICG.

Protocole d'injection de l'ICG

Après l'injection de l'ICG dans l'artère pulmonaire, déterminer la concentration sanguine finale de l'ICG avec un autre prélèvement sanguin grâce à un densitomètre. Une courbe représentant la concentration du colorant en fonction du temps (avec une vitesse de prélèvement sanguin constant) est alors obtenue. 5 courbes doivent être réalisées pour témoigner de la fiabilité des résultats et déterminer le débit cardiaque. Ensuite, la surface sous la courbe est calculée par extrapolation de la partie descendante pour ne pas tenir compte de la courbe de recirculation.

Ainsi, le choix de l'ICG se fait de manière peu courante. L'inconvénient principal de cette méthode est de ne pas être en mesure de réaliser des mesures itératives rapprochées à cause de la disparition très lente du produit. [20] C'est la raison pour laquelle, il est surtout utilisé dans des services de recherche pour des cas particuliers, bien que son indication soit reconnue par l'AMM. Des traceurs radioactifs tels que l'albumine ou le krypton seront alors privilégiés. [21]

Pour terminer, même si l'ICG n'est en pratique pas réellement utilisée pour la détermination du débit cardiaque, elle l'est d'autant plus pour la mesure du débit hépatique, qui correspond à la troisième application validée par l'AMM.

3. Paramètre hépatique

La chirurgie hépato-biliaire est une spécialité qui traite des maladies du foie, de la vésicule biliaire et des voies biliaires. [22] Au niveau mondial, le cancer du foie est le sixième cancer par ordre de fréquence. Généralement, il s'agit d'un carcinome hépatocellulaire, un cancer primitif qui se développe à partir des cellules du foie en raison d'une maladie chronique ou d'une cirrhose. [23]

Le seul moyen pour permettre au patient une espérance de vie plus longue est la chirurgie de résection. Néanmoins, toutes les hépatectomies³ ne peuvent pas être réalisées par coelioscopie, notamment lorsque les tumeurs sont situées à la partie postérieure et haute du foie et quand le contact avec les structures vasculaires est proche. [24] Lorsque c'est le cas, l'étendue de la résection peut-être décidée en fonction des résultats de l'ICG.

Ce colorant est métabolisé par les hépatocytes et excrété dans la bile sans conjugaison ni réabsorption. Plusieurs études randomisées ont démontré la pertinence de l'utilisation de l'ICG.

Protocole d'injection de l'ICG

La concentration plasmatique du colorant est calculée à intervalles réguliers soit :

- Directement avec un lecteur de densité optique ;
- Après prélèvements de sang 5,10,15 et 20min après l'injection de l'ICG par voies intraveineuses.

Le pourcentage d'épuration ou de rétention du colorant peut ensuite être déterminé, et de ce fait, la concentration résiduelle aussi.

L'ICG permet de **mesurer le débit sanguin hépatique** et donc la fonction du parenchyme et ainsi déterminer le pourcentage de résection optimal :

- < 10 % : hépatectomie gauche élargie (segments II, III, IV, V, VIII), hépatectomie droite élargie (IV, V, VI, VII, VIII) ;
- 10-19 % : hépatectomie gauche (II, III, IV), sectoriectomie antérieure (V, VIII) ou postérieure (VI, VII) droite ;
- 20-29 % : segmentectomie ;
- 30-39 % : résection wedge limitée ;
- ≥ 40 % : énucléation. [25]

Enfin, concernant la chirurgie hépatique, l'usage de l'ICG est utile d'un point de vue physico-chimique et analytique. C'est une technique d'évaluation per-opératoire particulière qui porte le nom de Makuuchi. Elle a été reconnue par l'AMM et est aujourd'hui intéressante dans certains cas de cancers hépatiques.

Néanmoins, les caractéristiques fluorescentes du produit ne sont pas utilisées dans ce contexte. Dans d'autres types de cancers, les propriétés de l'ICG peuvent avoir un fort potentiel, c'est ce que nous allons voir dans la partie suivante.

B. Potentiels de l'ICG en chirurgie oncologique

1. Chirurgie digestive et viscérale

Le périmètre d'intervention de la chirurgie digestive et viscérale regroupe l'ensemble des organes digestifs (à savoir : l'oesophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin, l'appendice, le côlon, le rectum et l'anus), ainsi que certains organes abdomino-pelviens et endocriniens (la vésicule, les voies biliaires, le foie, la rate, les ganglions, le rein, la vessie, le pancréas, la thyroïde, les parathyroïdes et les surrénales). Ci-après, la méthode de visualisation par fluorescence sera étudiée uniquement pour le côlon et l'estomac.

Le cancer colorectal

Le cancer colorectal se situe au troisième rang de l'ensemble des cancers avec une incidence de 40 500 cas et une proportion masculine de 53% référencée en 2011. Il se place juste après le cancer de la prostate et le cancer du sein. En l'espace de 4 ans, 16 526 individus sont décédés des complications de cette maladie entre 2004 et 2008. [26]

Ce cancer se situe dans la région du côlon et du rectum. Il est caractérisé par la formation d'adénocarcinomes. Le risque d'entraîner un cancer dépend de différentes caractéristiques de l'adénome, notamment de sa taille, sa composante villeuse⁴ et de son degré de dysplasie. D'un point de vue thérapeutique, **lorsqu'il s'agit de cancers résécables, la chirurgie est le seul traitement à visée curative efficient.**

De nombreux outils pré-opératoires sont utilisés dans le but de connaître l'anatomie et la topographie précise des métastases résécables comme :

- L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)
- La Tomographie par Emission de Positons couplée à un scanner (TEP Scanner)

Afin que les images puissent être interprétables, un produit de contraste est administré en amont. Celui-ci se propage dans le système vasculaire et a la capacité de s'accumuler au niveau des vaisseaux néo-tumoraux. La qualité obtenue dépend de la quantité de produit injectée et des temps d'intégration utilisés. À l'inverse, les molécules de traceur ne sont pas fixées sur leur cible et peuvent ainsi générer du bruit de fond.

Au regard de cette constatation, on comprend tout de suite pourquoi l'imagerie moléculaire nécessite :

- Des systèmes d'imagerie avec une bonne sensibilité et une limite de détection basse ;
- Des traceurs avec un signal puissant qui s'atténue de façon moindre entre leur zone d'émission et le détecteur.

En per-opératoire, les moyens mis à disposition sont plus restreints. Les problèmes rencontrés par les chirurgiens lors des interventions concernent principalement les difficultés de :

- Résection complète du tissu tumoral ;
- Préservation des tissus sains ;
- Détection des métastases.

La résection totale du tissu tumoral représente aujourd'hui un enjeu fondamental dans lequel la fluorescence pourrait avoir un rôle à jouer. Les techniques d'imagerie de fluorescence sont plus simples à mettre en place et moins coûteuses en comparaison avec les techniques d'imagerie nucléaire.

Dans ce contexte, intéressons-nous à la fluorescence.

L'ICG présente une affinité particulière pour les tissus tumoraux et péri-tumoraux en raison des caractéristiques micro-vasculaires permettant de provoquer ce que l'on nomme : l'effet EPR. Caractérisé par un état de perméabilité vasculaire, il correspond à la rétention de molécules au niveau du tissu tumoral du fait de sa porosité anormale des néo-vaisseaux péri-tumoraux .

Selon plusieurs études histologiques, il a été démontré que les jonctions intercellulaires empêchaient les molécules d'ICG de pénétrer à l'intérieur des tissus sains contrairement aux tissus néoplasiques⁵. Mais comment expliquer ce phénomène ? En réalité, dans les tissus néoplasiques, l'arrivée de macrophages et la libération de cytokines (pour lutter contre cette formation anormale de cellules) provoquent une réaction inflammatoire. Cette

réaction entraîne nécessairement une augmentation de la perméabilité vasculaire et c'est pour cette raison que **les particules de l'ICG peuvent pénétrer les tissus tumoraux**. [27] Cette caractéristique précise a permis l'émergence de plusieurs études comparatives entre les techniques de visualisation conventionnelle et la technique coelioscopique basée sur l'utilisation de l'ICG. Les résultats ont dès lors été très prometteurs avec un taux de succès supérieur aux méthodes initiales.

Gabriele Barabino, chirurgien digestif et viscéral s'est intéressé à ce potentiel à travers son sujet de thèse intitulé : «*La chirurgie digestive oncologique aidée par la fluorescence*» [28]. Les résultats pré-cliniques obtenus avec l'usage de la fluorescence pendant les interventions de type cancer colorectal, primitif et métastatique ont démontré :

- Une meilleure résection en marge saine ;
- Une meilleure visualisation des zones tumorales au cours des interventions ;
- Une meilleure détection des lésions filles de CHC en fluorescence qu'en imageries pré-opératoires conventionnelles ;
- Une identification plus précise des cellules cancéreuses présentes dans le foie malgré la non palpation en surface.

D'un autre côté, l'ICG peut également servir à la **vérification de la bonne vascularisation au niveau d'une anastomose digestive**. En effet, ce colorant a la capacité de se lier à une protéine dans le sang (l'albumine). **Son utilisation pourrait donc réduire le risque de fuites anastomotiques**⁶, qui représente une complication majeure de la chirurgie colorectale.

En 2010, une étude a été menée incluant 402 patients divisés en deux groupes :

- L'un où le test de fuite a été réalisé avec l'injection de l'ICG (taux de fuite : 3,5%) ;
- À l'inverse de l'autre (taux de fuite : 7,5%). [29]

Dans un autre essai réalisé aux Etats-Unis, sur 139 patients, le test au vert a été effectué avec un résultat de 1,4% en terme de fuite anastomotique.

En 2017, un résumé de diverses études portant sur le sujet a été publié. Celui-ci comportait un total de 1302 patients dont 555 ont été opérés avec l'injection de l'ICG. Le taux final obtenu a démontré que l'ICG réduisait considérablement le risque de fuite avec un taux de 1,1% contre 6,1%. [30]

En per-opératoire, il existe plusieurs tests pour s'assurer de la bonne anastomose. Le chirurgien peut l'évaluer notamment avec ses doigts en prenant en compte le calibre, la couleur de la séreuse, ou encore en palpant les pouls de l'arc de Riolo. Toutefois, **ces méthodes restent subjectives et ne garantissent pas des résultats fiables.** Il en existe d'autres un peu plus objectives telles que la vérification des beignets lors d'une résection mécanique ou l'injection au bleu de méthylène. En moyenne, la combinaison d'au moins trois méthodes est recommandée pour limiter le risque de fuite. L'usage de la fluorescence pourrait se coupler à ces méthodes ou même les remplacer pour garantir un risque limité de par des résultats plus sécuritaires lors de résection.

Pour conclure sur cette autre possibilité, des études sont actuellement toujours en cours telles que le PILLAR III afin de confirmer cette hypothèse et standardiser ce nouveau moyen de contrôle. [31]

Nous avons donc vu que la fluorescence pouvait être utilisée pour vérifier la bonne vascularisation des tissus après résection. Cette approche permettrait d'ores et déjà de rassurer le chirurgien sur l'étanchéité de l'anastomose réalisée au cours d'une intervention et de limiter le risque de fuite. Les diverses observations démontrent également l'appétence de l'ICG à se fixer sur les cellules cancéreuses digestives, notamment pour le cancer gastrique.

Le cancer gastrique

Le cancer de l'estomac se situe au cinquième rang des cancers en France avec une prévalence d'environ 9000 nouveaux cas par an. [32] Le diagnostic est réalisé au cours d'une endoscopie. Ensuite, une biopsie est effectuée pour déterminer la nature du prélèvement. Cet examen est couplé à d'autres méthodes afin de fournir un bilan pré-thérapeutique. Il est dans la majeure partie des cas constitués des résultats de/d' :

- Diverses prises de sang (taux de globules rouges, blancs, plaquettes, etc.) ;
- ECG et/ou échocardiographie ;
- Radiographie pulmonaire ;
- Echographie abdominale ;
- Scanner abdominal et thoracique.

Ces différentes analyses permettent de classer le cancer dans un stade précis, pour mettre en avant la meilleure stratégie thérapeutique à adopter.

Dès lors que le cancer est localisé uniquement sur l'estomac sans métastase ni envahissement ganglionnaire, un traitement endoscopique est efficace. En revanche, si la tumeur a pénétré la paroi, **le traitement curatif est chirurgical et consiste en l'ablation partielle** (en cas de cancer localisé) **ou totale de l'estomac**, c'est la gastrectomie. [33] Cette résection est couplée à une chimiothérapie pré et post-opératoire.

Le choix du type de gastrectomie peut influencer grandement sur la qualité de vie du patient. Une ablation totale nécessite une modification importante des habitudes alimentaires (six repas par jour en petite quantité) ainsi qu'une injection de vitamine B12 tous les deux mois à vie. [34] À travers cette affirmation, on comprend donc **l'enjeu de l'identification précise de la zone où la tumeur est localisée**. Tout comme pour le cancer du côlon, l'ICG pourrait apporter une meilleure résection en marge saine ainsi qu'une visualisation claire de la zone tumorale.

Une étude comparative a démontré l'intérêt de cette méthode pour la **sécurisation de la marge de résection proximale** lors d'une gastrectomie. Dans ce cadre, un groupe de 93 patients divisé en deux a été analysé :

- L'un ayant subi une gastrectomie distale sans l'usage de la fluorescence ;
- L'autre, avec injection de l'ICG.

Les résultats obtenus démontrent une faible variation de la marge de résection en faveur de l'ICG mais un **temps opératoire réduit** de 34 minutes en moyenne. Un autre avantage, et non pas des moindres, a pu être mis en avant : le fait de **pouvoir localiser la tumeur** ou les clips dans le cas où un examen endoscopique n'a pas pu être réalisé au préalable ou qu'une palpation n'était pas possible. [35]

En gynécologie, la fluorescence tendrait à remplacer les techniques de visualisation conventionnelle, notamment depuis la récente obtention de l'AMM pour l'identification des ganglions sentinelles mammaires.

2. Chirurgie gynécologique

La chirurgie gynécologique traite des pathologies relatives aux organes génitaux de la femme, c'est-à-dire : le vagin, la vulve, l'utérus et les seins. Dans cette partie, l'intérêt de l'ICG dans le cancer du col de l'utérus et du sein sera évoqué.

Le cancer du sein

Épidémiologiquement, le cancer du sein se situe au premier rang des cancers les plus fréquents chez la femme avec une incidence de 53 000 nouveaux cas en 2011 associée à une mortalité de 11 500 cas. [36]

Plus le dépistage d'un cancer est précoce, plus les chances de survie vont être élevées. Le dépistage du cancer du sein permet d'établir un diagnostic à un stade précoce dans 60% des cas et peut ainsi être traité par chirurgie conservatrice. Initialement, le traitement chirurgical consistait à enlever la tumeur et tous les ganglions de l'aisselle qui drainaient le sein malade. Afin de diminuer les complications liées à l'ablation de la chaîne ganglionnaire, la méthode du ganglion sentinelle (GS) a été développée et approuvée.

Brièvement, le GS correspond au premier relais de drainage lymphatique d'une tumeur du sein. Le principe est donc de le détecter puis de l'enlever afin de l'analyser. Un curage axillaire⁷ ne sera donc pas nécessaire si les résultats ne démontrent aucune anomalie.

Découverte révolutionnaire à l'époque en raison des effets sur le long terme de ce type d'intervention. Cette technique est dorénavant utilisée dans 70% des cas.

L'atteinte ganglionnaire peut être évaluée par l'intermédiaire des systèmes d'imageries mais ils ne permettent pas toujours d'obtenir les informations quant à l'atteinte ganglionnaire métastatique. **Le standard actuellement préconisé reste la réalisation d'une biopsie** en remplacement du PET Scanner ou d'une IRM.

Cette méthode de détection se décompose en deux phases distinctes :

- Détection isotopique :
 - En médecine nucléaire : administration d'un radiotracteur (99mTechnetium (99mTc)) et lymphoscintigraphie⁸ 2h après l'injection ;
- Détection colorimétrique :
 - Au bloc opératoire : injection du bleu patenté lors de l'intervention chirurgicale.

La double détection permet d'obtenir des résultats satisfaisants avec :

- Taux de détection des GS : 97, 8% ;
- Taux de détection bilatérale des GS : 76,5% ;
- Taux de faux négatif des GS : 8%. [37]

Cependant, bien que cette méthode soit très efficace, elle induit un certain nombre de contraintes organisationnelles, financières et sécuritaires. D'autres méthodes d'identification par fluorescence pourraient pallier ce problème.

La première utilisation de l'ICG pour l'identification des GS remonte à la fin des années 90 en raison de ses capacités de liaison aux glycoprotéines présentes dans les vaisseaux lymphatiques. À l'époque, il est uniquement employé en tant que colorant avec une injection péri-aréolaire, conférant des résultats de détection aux alentours de 73,8%. Ce n'est qu'en 2004 que ses propriétés physico-chimiques seront enfin exploitées grâce à l'utilisation d'une caméra infra-rouge, permettant d'observer les caractéristiques fluorescentes du produit.

Dès lors, plusieurs chirurgiens se sont intéressés à l'utilisation de la fluorescence dans le dépistage du cancer du sein. L'objectif était de réaliser des études comparatives entre le taux de détection des GS avec l'ICG versus la méthode isotopique.

La première étude pilote est lancée en 2009 sur 30 patientes atteintes d'un cancer du sein avec des résultats prometteurs : 1 GS identifié chez 29 patientes avec l'utilisation de l'ICG.

[38]

En 2014, l'analyse de 15 études (total : 1362 patientes) a permis de mettre en exergue la faible différence relative aux taux de détection des deux techniques :

- Taux de détection par ICG : 97,2% ; taux de détection des GS positifs : 93,3%
- Taux de détection par radio-isotope : 97% ; taux de détection des GS positifs : 90% [39]

Entre 2013 et 2014, 40 patientes présentant un cancer du sein ont eu une détection du GS par injection isotopique en médecine nucléaire et une autre injection en péri-aréolaire d'ICG. Le taux de concordance de détection des GS axillaires a ensuite été examiné. Sur 53 GS prélevés, 48 étaient positifs à l'ICG soit un taux de détection équivalent à 90,6% contre 100% pour la méthode isotopique. [40]

En 2015, un taux de détection de 100% a été apprécié dans une étude menée sur 168 patientes avec la méthode de l'ICG. [41]

De Mars à Septembre 2018, une expérience a été menée sur 38 patientes à l'Hôpital de Saint Louis : 21 ont participé à une détection isotopique couplée à l'ICG, avec un taux de détection pour l'ICG seul de 97% et combiné de 100%. La détection des GS sur les 17 autres patientes a été réalisé au bleu et ICG, le taux de détection de l'ICG seul était quant à lui de 94%. [42]

En 2019, un essai clinique prospectif monocentrique a cherché également à mettre en évidence cette différence. Sur 205 GS prélevés, on a observé un pourcentage de détection pour l'injection de 99mTc et d'ICG respectivement de 93 et 96. La totalité des ganglions macrométastatiques ont été détectés par l'ICG. La sensibilité de l'ICG était donc de 100%. De plus, le temps médian de l'intervention, plus précisément de l'incision cutanée au prélèvement des GS était de l'ordre de 14 minutes, un gain de temps remarquable. [43]

En conclusion, ces études ont démontré un bon **taux de détection presque équivalent entre les deux méthodes**. Cependant, l'usage de l'ICG suscite encore quelques interrogations en termes de fiabilité. Certains aspects restent en suspens, par exemple, une minorité de chercheurs mettent en garde sur l'influence d'un IMC trop élevé chez les patientes avec la technique de l'ICG. En revanche, une plus grande partie affirme qu'il n'y aurait aucun lien entre le poids et la détection des GS par un système de fluorescence. [44] [45]

Pour autant, ces remarques n'ont pas empêché la récente obtention de l'AMM pour cette indication. La détection du GS dans le cancer du sein par fluorescence a été reconnue comme étant une technique efficace, prometteuse et sûre. Qu'en est-il pour le cancer du col de l'utérus ?

Le cancer du col de l'utérus et de l'endomètre

Le cancer du col de l'utérus se place au onzième rang des cancers chez la femme. La lymphadénectomie pelvienne, aussi appelée curage pelvien, permet de fournir des informations sur le pronostic et d'influencer les décisions de traitement quant à cette maladie. Pour faire simple, elle correspond au retrait de l'ensemble des tissus ganglionnaires.

En revanche, les études actuelles n'ont pas démontré un réel bénéfice thérapeutique, d'autant plus que la lymphadénectomie entraîne une morbidité importante.

La biopsie du ganglion lymphatique sentinelle pelvien permet en premier lieu de vérifier si celui-ci est touché par des cellules cancéreuses.

La prise en charge de ce cancer suscite des débats relatifs à l'évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire. Celui-ci constitue un critère décisionnel majeur de traitement. C'est pourquoi, la référence pour la stadification ganglionnaire dans ce type de cancer reste le curage pelvien.

Pour le repérage des GS, la technique actuellement utilisée est la même que pour la détection des GS mammaires (méthode isotopique couplée à l'injection du bleu patenté). Tout comme elle, les avantages et les inconvénients sont les mêmes. **La fluorescence serait donc une nouvelle fois, une méthode alternative**, étudiée au cours de plusieurs recherches expérimentales.

Le taux de détection des GS a été évalué au cours de plusieurs études et les résultats suivants ont été obtenus dans l'une d'entre elle :

- 77,8% pour le colorant au bleu ;
- 80,9 % pour le technétium-99m ;
- 86,3 % pour la combinaison colorant bleu/technétium-99m ;
- 92,4 % pour l'ICG seul ;
- 96,7 % pour l'ICG/colorant bleu ;
- 100 % pour l'ICG/technétium-99m. [\[46\]](#)

Ici, les taux de ganglions lymphatiques positifs variaient entre 5,2% et 34,4% avec une moyenne de 20,1%. De plus, les analyses ont mis en avant des sensibilités quasiment égales entre les différents traceurs.

Une autre étude réalisée sur 163 patientes confirme également un nombre significativement plus élevé de GS pour l'ICG de 97% contre 47% pour le bleu. [\[47\]](#)

Au final, **la meilleure méthode de diagnostic identifiée correspondrait à la méthode couplée, bien que les résultats obtenus avec l'ICG seul restent très intéressants.**

L'étude prospective randomisée internationale SENTICOL III vise à valider la technique du GS par injection de l'ICG en montrant que cette technique n'a pas d'incidence sur la survie sans récurrence par rapport au curage pelvien. [\[48\]](#)

Selon une méta-analyse, cette méthode combinée ne présente visiblement aucune différence significative concernant les taux de détection des GS.

Les recherches du Dr. Vésale ont aussi mis en lumière des résultats prometteurs avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 88% et une valeur prédictive positive de 91%. [49]

À travers cette revue de la littérature, l'ICG apparaît comme un traceur prometteur et pourrait s'imposer rapidement comme la nouvelle méthode de référence dans la cartographie des GS pelviens. Le fait que son utilisation soit reconnue depuis peu dans l'indication des cancers du sein incite à penser qu'il ne s'agit que d'une question de temps pour que l'AMM soit validée dans le cadre des cancers du col de l'utérus. Intéressons-nous à une dernière spécialité dans laquelle l'ICG pourrait être standardisé, la chirurgie pulmonaire.

3. Chirurgie pulmonaire

Le cancer pulmonaire se situe au troisième rang des cancers incidents. Il se place respectivement au deuxième et troisième rang des cancers chez l'homme et la femme. [50]

Le dépistage de cette pathologie se réalise à travers des examens de diagnostic tels que :

- Une cytologie ;
- Une radiographie du thorax ;
- Un scanner thoracique ;
- Une bronchoscopie⁹.

En cas de tumeur détectée, le chirurgien a le choix entre plusieurs interventions en fonction des configurations de la tumeur :

- Wedge : une petite partie est retirée ;
- Segmentectomie : un ou plusieurs segments sont enlevés ;
- Lobectomie : un lobe entier est supprimé ;
- Pneumonectomie : un poumon entier est supprimé. [51]

Pour rappel anatomique, les poumons sont constitués de lobes individuels qui eux même sont sectionnés en plusieurs segments. La lobectomie nécessite l'ablation d'une importante quantité de tissu pulmonaire bien qu'une partie soit saine, et malgré cela, ce choix est le plus fréquent. L'alternative potentielle correspondrait à la segmentectomie. En effet, si la tumeur est localisée sur un des segments, il sera possible d'enlever uniquement

le segment concerné pour garder un maximum de tissu pulmonaire. Seulement voilà, les lignes de tissus qui séparent chaque segment dans le lobe sont très difficiles à visualiser.

Afin de répondre à cette problématique, certains praticiens utilisent la fluorescence pour la détection du plan inter-segmentaire.

En 2015, une étude d'efficacité pendant un mois a relevé que sur 22 segmentectomies, toutes avaient pu être réalisées grâce à l'usage de la fluorescence, **limitant ainsi la perte de tissu pulmonaire**. L'identification des plans inter-segmentaires a été facilitée par cette technique et son utilité a été approuvée par les analyses pathologiques.

Entre cette même année et 2017, une autre étude portée sur la réalisation, de cette fois ci, 90 segmentectomies avec la méthode de l'ICG a été menée. Des limites de fluorescence bien définies ont été détectées dans 95,6% des cas (pour les 4 autres cas, les difficultés de visualisation ont été justifiées en raison de problèmes techniques survenus au cours de l'intervention et d'un emphysème grave pour l'un d'entre eux). Ces résultats auront attesté l'efficacité de cette méthode pour la vérification du plan inter-segmentaire. [52]

Ainsi, étant donné qu'une segmentectomie représente une alternative intéressante en comparaison avec une lobectomie standard, l'usage de l'ICG pour la détection des segments représenterait un avantage indéniable dans le traitement des différentes maladies pulmonaires.

Au regard de cette partie, le potentiel de l'ICG a pu être mis en avant dans différentes disciplines chirurgicales grâce aux études réalisées au cours de ces dernières années. **Un bilan général** des observations de cette méthode en comparaison avec les techniques habituelles sera résumé dans le tableau ci-après.

	Techniques conventionnelles	Fluorescence
+	<ul style="list-style-type: none"> Taux élevé de détection avec la méthode isotopique couplée au bleu Obtention d'une image pré-opératoire Détection des GS par isotope radioactif : 100% Taux de faux négatif < 8% Coût du bleu patenté (20 €) 	<ul style="list-style-type: none"> Résultats obtenus très bons Simplification de l'organisation Allègement du parcours de la patiente Réduction du risque d'allergies croisées Coût de l'ICG (66 €/flacon 10mL) Risque allergique ICG (1/100 000 cas) Obtention de l'AMM pour GS mammaires.
-	<ul style="list-style-type: none"> Coût de la double détection : lymphoscintigraphie + interprétation (+350€/patient) et sonde sentinelle (10 000 €) Durée des procédures Accès à un service de médecine nucléaire Exposition à des isotopes radioactifs Douleurs liées à l'injection de l'isotope Risque allergique (0,34%)> latex, ATB Absence de visualisation transcutanée Tatouage cutané à cause du bleu Taux de détection du bleu seul : 85% 	<ul style="list-style-type: none"> Matériel spécifique dédié à l'usage de la fluorescence Manque de données De nombreuses études mais peu d'études randomisées contrôlées Manque de connaissance sur les dosages / site d'injection pour les GS pelviens Pas de protocole déterminé pour les GS pelviens IMC>40 pourrait avoir une incidence sur le taux de détection des GS
+	<ul style="list-style-type: none"> Techniques pré-opératoires efficaces Plusieurs possibilités de vérification à disposition des chirurgiens lors des interventions de résection (ex : beignet lors d'une résection mécanique, test au bleu de méthylène, bulle d'air) Moindre coût pour les méthodes d'observation 	<ul style="list-style-type: none"> Bon résultat du test de fuite Simplification de l'organisation Technique per-opératoire efficace <ul style="list-style-type: none"> Affinité de l'ICG avec les tissus tumoraux Meilleure résection en marge saine et visualisation des zones tumorales Grande sensibilité de la détection de petites lésions non vues par les techniques d'imagerie courante
-	<ul style="list-style-type: none"> Résultats insuffisants des tests de fuite Difficulté de visualisation des petites lésions cancéreuses Coût des techniques per-opératoires Exposition à des isotopes radioactifs Techniques per-opératoires subjectives Difficulté pour : <ul style="list-style-type: none"> La détection des métastases La préservation des tissus sains 	<ul style="list-style-type: none"> Matériel spécifique dédié à l'usage de la fluorescence Stade précoce d'application de l'ICG en chirurgie colorectale Absence d'études contrôlées et randomisées prospectives Aucune directive au sujet de la posologie, le site et la période d'observation de l'injection
+	<ul style="list-style-type: none"> Examens de diagnostic exhaustifs Retrait plus conséquent de la masse tumorale potentielle : marge plus que convenable 	<ul style="list-style-type: none"> Résultats obtenus très bons Allègement du parcours patient Vérification de la distribution d'une artère avant sa section Vérification de la vascularisation persistante du poumon Distinction entre les veines segmentaires ou inter-segmentaires Marge de tissu sain bien meilleure
-	<ul style="list-style-type: none"> Aucune aide pour la visualisation des segments des lobes des poumons Privilégier les lobectomies à d'autres interventions moins invasives Perte du tissu pulmonaire sain 	<ul style="list-style-type: none"> Matériel spécifique dédié à l'usage de la fluorescence Durée médiane de la coloration intensive par l'ICG : 90 secondes, quelle que soit la méthode d'injection Absence d'études randomisées

Tableau 1 : Comparaison des techniques conventionnelles utilisées versus fluorescence

En conclusion, cette revue de la littérature aura permis l'élaboration d'un tableau de comparaison entre les méthodes conventionnelles et les techniques de visualisation par fluorescence en guise d'alternative.

Après étude des faits, nous pouvons déjà avoir un bref aperçu des éléments apparaissant comme des opportunités dans le cadre de la chirurgie guidée par fluorescence :

- Les résultats sont plus objectifs ;
- La technique est moins invasive, plus sûre pour le patient ;
- Le parcours du patient est allégé et l'organisation simplifiée.

Mais aussi des freins dont :

- La nécessité d'un matériel spécifique et coûteux ;
- Le manque d'études contrôlées dans certaines applications ;
- La non clarification des protocoles destinés à l'usage de la fluorescence ;
- L'absence d'AMM.

Ainsi, afin de savoir comment l'utilisation de la fluorescence pourrait être standardisée (en raison de l'aide précieuse qu'elle apporte aux chirurgiens et des bénéfices engendrés pour les patients), une étude de terrain sera effectuée auprès des utilisateurs du système ainsi que des entreprises commercialisant la technologie.

En parallèle, les réponses obtenues pourront également éclairer les raisons pour lesquelles cette méthode nécessite du temps pour être reconnue malgré des résultats concluants.

PARTIE 2 : CONTEXTE ET MÉTHODOLOGIE

I. Objet de l'étude

L'objectif de l'étude de terrain réside dans le fait de **standardiser la place de la fluorescence en cœliochirurgie oncologique**. À travers cette enquête, nous tenterons de répondre aux questions identifiées lors de la première partie.

Pour le moment, nous avons pu identifier :

- Le contexte dans lequel la fluorescence a été utilisée petit à petit en médecine ;
- Le cadre réglementaire auquel l'usage de l'ICG est reconnu ou non ;
- Les différentes applications approuvées ;
- Les applications envisagées en chirurgie oncologique ;
- Les enjeux pour les chirurgiens et les patients de cette nouvelle méthode.

Plusieurs problématiques ont alors émergé de ces informations. L'objectif de cette enquête sera donc d'y répondre ou tout du moins de les éclaircir au maximum.

II. Choix de la méthodologie

A. Méthode qualitative

Afin d'évaluer comment l'usage de la fluorescence pourrait être standardisé dans plusieurs disciplines, la **méthode de l'entretien** a été sélectionnée. Il s'agit d'une méthode de recherche qualitative avec laquelle des données informatives sont récoltées. Leurs analyses ont pour objectif de relever des résultats en cohérence ou non avec nos suppositions.

Selon la phase de recherche, l'utilisation de l'entretien diverge.

La première a pour but de/d' :

- Etablir l'objet de l'étude avec plus de précision ;
- Récolter des données réutilisables et vérifiables ;
- Repérer des éléments sans réponses ;
- Formuler une problématique.

Cette étape correspond aux éléments trouvés lors de la revue de la littérature, c'est ce que l'on nomme l'entretien exploratoire. Une fois celle-ci réalisée, un entretien plus approfondi

pourra être envisagé afin de vérifier l'hypothèse de départ, c'est précisément ce type d'entretien que nous allons mettre en avant dans cette partie, à savoir **l'entretien principal**. [53]

S'ajoute à cela, la technique de **l'observation**. Cette méthode a pour ambition le recueil de données verbales et non verbales à des fins d'analyses. Elle consiste, pour l'enquêteur, à faire partie du contexte dans lequel le comportement d'un individu est étudié.

B. Types d'entretien et d'observation

Un tableau des caractéristiques des méthodes choisies a été réalisé afin de mettre en avant leurs avantages et leurs inconvénients. [54]

	Entretien semi-directif	Observation participante
Population	Commerciaux/ Ingénieurs d'application	Chirurgiens / IBODES / Cadres de bloc / Anesthésistes
Objectifs	Poser des questions pré-définies qui, selon les réponses, pourront découler sur d'autres interrogations.	Observer une situation particulière au cours de laquelle une participation est possible à des fins d'interaction et de questionnement
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Permet à la personne interrogée d'exprimer son point de vue • Naissance de nouvelles hypothèses 	<ul style="list-style-type: none"> • Liberté d'expression • Apporter un questionnement qui peut délivrer des informations supplémentaires
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison des résultats difficile • Analyse statistique compliquée • Limite de temps 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparaison des résultats difficile • Analyse statistique compliquée • L'observateur peut modifier le comportement de la personne observée.

Tableau 2 : Comparaison des différents types d'entretiens

Au vue des éléments repérés, le type d'entretien qui semblait le plus pertinent dans le cadre de cette étude était le **semi-directif**.

Il repose sur des interrogations formulées mais ouvertes. Ainsi, il est donc possible de poser des nouvelles questions au fur et à mesure de l'avancée de l'entretien. De ce fait, l'interviewé peut s'exprimer librement tout en répondant aux questions de l'étude. Cette particularité permet entre autre de soulever certains aspects non explorés initialement. Il y a toutefois un inconvénient à cette méthode : le fait que des comparaisons entre les réponses obtenues peuvent se révéler difficiles en raison de la divergence des questions

posées. L'enjeu sera d'adapter les futurs entretiens en fonction des nouvelles problématiques et de recentrer parfois l'échange sur le sujet principal.

D'un autre côté, la technique de l'**observation participante** apparaissait aussi comme étant intéressante. La grande différence avec une observation classique est de pouvoir interagir avec la personne concernée pour lui poser des questions. Elle permet de laisser libre court à l'interviewé de s'exprimer sur un thème sans contrainte particulière. Ainsi, son avis peut être clairement explicité, sans être biaisé, du fait qu'une série de questions ne soit pas anticipée.

Une vigilance particulière devait être de rigueur étant donné la possibilité d'entraîner une modification du comportement de l'individu en raison d'une intervention externe. De plus, tout comme avec la méthode de l'entretien semi-directif, la comparaison des résultats s'avèrerait d'autant plus compliquée.

Ainsi, deux méthodes ont pu être sélectionnées en fonction des populations étudiées. Un guide a été élaboré pour structurer les questions à poser aux professionnels des entreprises commercialisant le module de fluorescence. (Annexe 1)

III. Populations étudiées

A. Chirugiens

Comme nous avons pu le remarquer, la fluorescence apparaît comme étant une aide précieuse en chirurgie oncologique; c'est pourquoi, un entretien à destination des chirurgiens devait être initié.

Pour que cette étude soit représentative, il semblait pertinent d'interroger des chirurgiens de diverses spécialités en fonction des applications auxquelles la fluorescence pourrait prétendre.

Interroger les professionnels disposant d'un système de fluorescence dans leur établissement était donc primordial afin de recueillir leur avis quant à ce sujet.

Néanmoins, certains chirurgiens ne disposaient pas encore du module permettant de faire évoluer leur colonne vidéo de cœlioscopie avec un système de fluorescence compatible. En accord avec la société Arthrex, nous avons mis à disposition cette fonctionnalité dès lors que les équipes chirurgicales exprimaient un intérêt pour cette option et souhaitaient l'acquérir dans un futur plus ou moins proche.

B. Commerciaux et ingénieurs d'application

Au cours de cet écrit, les différences entre les techniques conventionnelles de visualisation et la fluorescence ont été abordées. Il semblait donc intéressant de se questionner sur la place de ce module sur le marché. Pour cette raison, des commerciaux et ingénieurs d'application de différentes entreprises ont été sollicités.

IV. Recueil de données

Le recueil des données pour les chirurgiens a été rendu possible grâce à :

- La mise en place d'essais de matériel au bloc opératoire pour l'acquisition du module de fluorescence ;
- L'assistance opératoire en tant qu'ingénieur d'application ;
- L'organisation de rendez-vous en consultation ;

Afin d'obtenir une vision un peu plus exhaustive, plusieurs chirurgiens de différentes spécialités ont été observés et interrogés, comme exprimé sur le tableau ci-dessous :

Chirurgiens	Spécialité	Etablissement	Région
Che	Gynécologie	Hôpital Femmes Mères et Enfants	Bron
Ger	Gynécologie	Hôpital de la Croix Rousse	Lyon
Bil/Bui/Cha	Digestive	Hôpital Robert Schuman	Metz
Mer	Gynécologie	Hôpital Robert Schuman	Metz
Pro/Ber/Arn	Digestive	Polyclinique du Beaujolais	Arnas
Sar/Bru/Les	Digestive	Hôpital Emile Roux	Puy-En-Velay
Dre	Pneumologie	Hôpital Louis Pradel	Lyon
Mar/Mog	Digestive	Centre Hospitalier Alpes-Leman	Alpes-Leman
Kou/Sar	Digestive	Hôpital Universitaire de Mercy	Metz-Thionville

Tableau 3 : Chirurgiens ayant participé aux entretiens de recherche

De plus, l'immersion au sein des établissements a permis également de recueillir l'avis du personnel du bloc opératoire (cadres de bloc, IBODES, anesthésistes, ect). Ils ont donc été intégrés aux résultats de l'analyse portée sur les chirurgiens.

Concernant les entretiens avec les commerciaux et ingénieurs d'application, la prise de contact a été réalisée par l'intermédiaire du réseau professionnel LinkedIn.

À chaque reprise :

- Une présentation du master et du sujet de mémoire étaient évoqués ;
- Une vérification du lien entre le sujet de l'étude et le rôle du commercial au sein de sa société était réalisée ;
- Une transparence sur les questions avant l'entretien était de mise en raison du conflit d'intérêt concurrentiel potentiel.

Entreprises	Durée de l'entretien
Arthrex	45 min
Storz	40 min
Stryker	25 min
Medtronic	25 min
Fluoptics	35 min

Tableau 4 : Entreprises ayant participé aux entretiens de recherche

V. Méthode d'analyse des données

Afin d'analyser les données recueillies, l'enregistrement des entretiens a été réalisé, puis ré-écouté et retranscrit par écrit à chaque reprise. Un exemple d'entretien est perceptible en *Annexe 2* et aussi en *Annexe 3*.

Concernant les chirurgiens, la stratégie de la prise de note a été nécessaire pour lister l'ensemble des éléments et remarques cités lors des observations participantes.

Une fois la totalité des entretiens menés, les sujets récurrents et remarques communes ont pu être rassemblés en thématiques pour répondre à la problématique.

PARTIE 3 : RESULTATS D'ANALYSES

À l'issue de cette enquête de terrain, plusieurs points ont pu être relevés, à savoir :

- L'attractivité liée à l'usage de la fluorescence ;
- Les coûts et les contraintes liés à l'acquisition du module de fluorescence ;
- La sûreté des gestes chirurgicaux pour les praticiens ;
- Les bénéfices engendrés pour les patients ;
- Les freins technologiques et réglementaires.

Scinder en deux parties l'analyse des résultats des populations étudiées était nécessaire car des éléments différents ont été abordés selon la fonction des personnes interrogées. Les sujets ont ensuite été regroupés en thématiques principales.

I. Résultats d'analyses des commerciaux

Bien que la fluorescence soit un module proposé depuis plusieurs années sur les colonnes vidéos cœlioscopiques, l'ensemble des commerciaux interrogés s'accordent à dire que sa **montée en flèche sur le marché est pour le moins récente**.

A. Une récente montée sur le marché

1. Un module attractif pour les chirurgiens...

Selon la commerciale de chez **Storz**, son ascension dans les blocs opératoires a été accélérée par la sortie du robot Da Vinci de l'entreprise Intuitive Surgical : *« Je dirai que ça fait peut être 7 ans que l'on propose le module de fluorescence sur nos colonnes, mais Storz a été dans les premiers à sortir cette option. La demande des chirurgiens concernant la fluorescence, c'est nouveau, même si elle existe depuis longtemps. À mon avis, la demande est réapparue avec la sortie du robot Da Vinci qui intègre la fluorescence. Lorsque cette nouvelle technologie est arrivée sur le marché, les chirurgiens se sont dit « Ah mais en fait c'est trop bien la fluo, finalement, on peut l'avoir sur nos colonnes de cœlio ». D'autant plus que la majorité des établissements n'ont pas les moyens d'investir dans un robot à un million, le module de fluorescence était plus facile à acquérir sur les colonnes vidéos, donc, en second choix, ils se sont tournés vers cette possibilité là. Nous, on a remis ce module en avant depuis seulement 2 ans mais avant on le vendait très peu parce que ça ne les intéressait pas vraiment, puis la roue a tourné ».*

Cette remarque d'une récente entrée sur le marché a par ailleurs été appuyée par l'ingénieur d'application de chez **Arthrex** : « À la base, Arthrex était une société exclusivement basée sur le secteur de la chirurgie orthopédique mini-invasive. Puis, étant toujours en recherche d'innovation et de développement, on a commercialisé notre propre système de vidéo arthroscopique avec toutes les consoles permettant de résecter, prélever et irriguer. Notre qualité d'image étant très appréciée par nos clients, on s'est dit qu'on pourrait très bien proposer notre système à la chirurgie générale pour étendre notre activité, en ajoutant simplement un insufflateur pour rendre notre colonne multidisciplinaire. Au début, c'était assez fastidieux puisqu'on nous collait l'image d'entreprise spécialisée dans l'orthopédie, alors faire valoir notre place auprès des digestifs, des gynécologues, des neurologues etc. ce n'était pas gagné ! Depuis quelques années, notre qualité d'image est aujourd'hui reconnue comme étant l'une des meilleures sur le marché ! Mais, pour convaincre cette nouvelle population, il a fallu que l'on s'adapte à leur demande et on a très vite été rattrapé par la demande de la fluorescence. »

Concernant **Medtronic**, son avis sur la question est similaire : « La fluorescence commence vraiment à gagner du terrain un peu partout car elle peut être une aide précieuse à la décision pour les chirurgiens lors de leurs gestes chirurgicaux. Il y a plusieurs années, on avait déjà de belles perspectives pour la fluo, mais on ne disposait pas des technologies permettant d'exploiter ses caractéristiques. Maintenant qu'on est capable de proposer des technologies pour, et que de plus en plus d'études témoignent en faveur de cette possibilité, ce n'est pas étonnant que la demande augmente. »

Au regard de ces informations, on comprend donc tout de suite que **cette nouvelle technologie émane principalement de la demande des chirurgiens, confortée par celle des acheteurs**, dicit « C'est rapidement devenu essentiel, bien que la plupart des établissements soit plutôt intéressé par l'aspect marketing et attractif de cette nouveauté et non pas par ce que celle-ci peut apporter d'un point de vue médical. » (**Storz**)

Cette observation a été appuyée par le commercial de chez **Stryker** : « Lorsque l'on souhaite vendre un équipement, c'est surtout aux ingénieurs biomédicaux que l'on doit s'adresser, en revanche, ce sont les chirurgiens que l'on doit convaincre. Ils diront tous qu'ils souhaitent attirer des nouveaux chirurgiens et garder les leurs (...) parce qu'à tout moment, ils peuvent partir dans un autre établissement... Et ça, c'est mauvais pour leur business, parce que rappelons-nous : le médical c'est un business. »

2. ... Mais également pour les patients

Celui-ci ci complète également son discours en expliquant que **cette technologie n'est pas intéressante uniquement pour les chirurgiens mais bel et bien pour les patients** : « *En revanche, ça peut faire venir d'autres chirurgiens, voir même certains patients, car on est face à une augmentation des informations communiquées auprès des patients. Quelqu'un qui se fera opérer sera intéressé par le chirurgien, sa technique et même la technologie utilisée pour le soigner.* »

De même, pour reprendre les mots du commercial de chez **Medtronic** : « *Les établissements communiquent beaucoup sur leurs derniers investissements, ils veulent mettre en avant leur attrait pour la nouveauté et attirer plus de monde, personnels et patients confondus. Les patients ont maintenant une visibilité assez étendue sur les services d'un hôpital, ils peuvent donc facilement accéder aux informations. Pour prendre un exemple, travaillant dans le domaine médical, si je dois me faire opérer je choisirai l'endroit en fonction du chirurgien et de sa technique. Ce sont des questions qu'on ne se posait peut-être pas avant, mais maintenant on est beaucoup plus informé donc on peut se permettre en tant que patient, de faire la fine bouche, même si tout le monde ne raisonne pas de cette façon.* »

Storz confirme également cette remarque : « *Lorsque l'on travaille dans le milieu de la santé, on se renseigne beaucoup sur ce qu'il y a de meilleur sur le marché, un parce que ça nous intéresse et deux, parce qu'à tout moment, on peut devenir un patient. Quand on voit beaucoup d'interventions, on se dit : ça pourrait être nous sur la table, c'est logique que l'on souhaite la meilleure prise en charge possible et la fluo apporte clairement quelque chose dans cet aspect là.* »

3. Une concurrence toujours plus rude...

En mettant de côté un instant le module de fluorescence, les colonnes vidéos coelioscopiques représentent un standard dans de multiples spécialités chirurgicales, plus particulièrement en France.

Les commerciaux interrogés possèdent le même avis sur **ce marché, de plus en plus concurrencé** :

« *Arthrex est rentré dans un domaine dans lequel la concurrence était rude, c'était un nouveau marché pour nous, mais absolument pas pour d'autres entreprises* » (**Arthrex**) ;

« Storz commercialise des colonnes vidéos depuis des dizaines d'années, on est présent partout dans de nombreux établissements de par notre image de marque. On est perçu comme les spécialistes dans ce domaine, mais c'est vrai qu'à une époque, les processus d'achats étaient moins longs, mais maintenant la concurrence est bien présente » (Storz) ;

« L'achat des équipements pour le bloc, ce n'est plus ce que c'était, entre le public, le privé, les centrales d'achats et les concurrents... c'est devenu très compliqué et surtout long. On doit attendre entre 6 mois et 1 an pour signer un contrat. Les hôpitaux ont un panel de choix énorme. En moyenne, on fait tester le produit sur une durée de 2 à 3 semaines, mais pour les concurrents c'est la même chose. Donc il suffit juste que l'établissement en question souhaite faire concourir 5 labo différents pour un appel d'offre et tout de suite les délais vont être conséquents. » (Stryker)

4. ...D'autant plus depuis l'arrivée de la fluorescence

L'arrivée de la fluorescence en option n'a donc pas facilité cette situation mais l'a au contraire rendue plus coriace : « On nous demandait surtout un système ergonomique avec une bonne qualité d'image. Les techniques vidéo à l'époque c'était de la HD, maintenant on est passé à la 4K, donc ça montre bien que l'on s'est amélioré. Les clients sont devenus de plus en plus exigeants, ils recherchent toujours le dernier truc i-tec. C'est là dessus qu'on va jouer pour se différencier. Par exemple, sur notre module de fluo, on propose plusieurs modes de visualisation, avec une variation des couleurs selon les préférences, un mode monochromatique et la possibilité de réaliser les interventions en 3D combinée à la fluo, si ça ce n'est pas du i-tec !», affirme la commerciale de chez Storz.

« Aujourd'hui, la majeure partie des entreprises qui commercialisent des colonnes vidéos doivent proposer la fluorescence parce que ça tend à se standardiser. Pour se différencier, on a tous nos petits trucs en plus. Par exemple, Arthrex propose un système qui permet de jouer sur l'intensité lumineuse de la fluo sans pour autant influencer sur la luminosité de l'image en elle-même. Ça peut paraître banal, mais c'est clairement une caractéristique qui nous démarque car nous sommes les seuls sur le marché à pouvoir le faire. Quel intérêt ? Et bien comme les protocoles d'injection ne sont pas encore validés, chacun fait un peu à sa guise. On sait que la dose maximale d'injection correspond à la totalité du flacon de l'ICG, alors parfois, certains chirurgiens décident d'injecter la totalité du produit c'est-à-dire 25cc alors que seulement 3cc seront nécessaire. Les conséquences ? On aura une image toute verte et pas franchement interprétable, notamment pour la détection des GS. Du coup on peut jouer sur les paramètres et modifier l'image pour qu'elle soit plus parlante. », ajoute l'ingénieur d'application d'Arthrex.

B. Un investissement conséquent

1. Pour les ingénieurs biomédicaux...

Bien que les technologies permettant de retransmettre la fluorescence semblent de plus en plus gagner du terrain au sein des établissements de santé, certains d'entre eux demeurent en marge, en raison du **coût important en terme d'investissement**. Pour reprendre les mots de la commerciale de chez **Storz** : « *Tous les établissements n'ont pas le même budget ni les mêmes attentes. Sur des projets de colonnes vidéos, le ratio de colonnes de fluo vendues par notre société est de 2/6 bien qu'on la fasse essayer presque à chaque fois. C'est juste que pour des chirurgiens ce n'est pas une nécessité profonde, ce qui arrange bien les acheteurs.* »

En effet, lors de cette étude de terrain, plusieurs ingénieurs biomédicaux rencontrés ont affirmé ne pas disposer du budget nécessaire pour l'acquisition d'un module qui n'était pas une nécessité en soit pour l'équipe médicale. Toutefois, les perspectives d'une évolution dans les prochaines années étaient souvent évoquées dans le cas où la fluorescence serait une demande de la part des chirurgiens dont les bénéfices apportés seraient réellement prouvés.

Arthrex appuie ce phénomène « d'établissements en marge » pour un autre motif, celui du changement et notamment des **différences de générations** : « *Certains chirurgiens ne sont pas en quête d'innovation. Déjà le passage de la laparotomie à la cœlioscopie, ce n'est pas si vieux, ce qui explique pourquoi des anciens chirurgiens continuent à pratiquer certaines interventions en laparo comme les hernies ou les appendicites. Ça dépend des écoles et surtout des générations. Ceux qui auront appris depuis toujours avec des colonnes seront potentiellement plus enclins aux nouvelles technologies comme la fluorescence. Après on ne peut pas en faire une généralité, c'est plus une question de personnalité à vrai dire. Il y a des années, lorsque tous les laboratoires se sont mis à proposer de la 4K à la place de la HD, (ce qui à la base devait être un plus pour tous les utilisateurs), on s'est retrouvé en face de chirurgiens qui ne souhaitaient pas cette amélioration. On avait parfois des remarques de types : « l'image est trop nette » , « ça fait mal aux yeux à cause des détails », des trucs qui nous paraissent aberrants puisqu'il s'agissait juste d'une amélioration. Pourtant, à une échelle plus large, ça a été la même chose pour toutes les innovations et pas que dans le médical, portables, téléphones, tout est devenu différent et tout paraît compliqué. D'où l'importance de proposer un système ergonomique où les habitudes de chacun ne changent pas brutalement pour satisfaire tout le monde. Mais malgré cela, certains ne changeront probablement jamais d'avis. Je pense que c'est la nouvelle génération de chirurgiens qu'il faut convaincre pour*

que la fluorescence soit installée partout. Le problème, c'est qu'en tant que jeunes chirurgiens, ils n'ont pas forcément le même poids que des plus anciens... »

Enfin, selon l'ensemble des commerciaux, **le prix demeure tout de même l'inconvénient majeur** à l'acquisition de ce module :

« Le prix, c'est le seul inconvénient. En fait, ce système nécessite un investissement mais c'est surtout que la fluo c'est de l'infra-rouge alors que les dispositifs classiques sont en lumière blanche, donc il faut revoir toute la chaîne de l'image et proposer des dispositifs qui puissent capter l'infra-rouge et c'est pour cette raison que c'est plus cher. » (Storz)

« En moyenne, le prix d'une colonne avec la fonctionnalité de la fluorescence est quasiment doublé puisqu'il faut acheter le module, de nouvelles optiques, une nouvelle tête de caméra et ça, ça représente un coût assez important pour l'établissement » (Arthrex)

« On ne peut pas faire évoluer le produit sans le prix. Pour être honnête, on est encore loin des machines de type scanner ou IRM, on ne dépasse pas les 100 000 euros non plus, on oscille plutôt entre 60 000 et 90 000 euros... Alors oui, ça représente un coût en comparaison avec une colonne vidéo classique, mais si on en croit les études, c'est un investissement vite rentabilisé ». (Stryker)

2. ...Mais rentable pour l'établissement

Cette notion d'investissement rentabilisé vient du fait que **les méthodes de visualisation par fluorescence viendraient progressivement remplacer certaines techniques conventionnelles** mises en place. En effet, celles-ci représentent un coût énorme pour les établissements. Les tarifs sont établis selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Par exemple, le prix d'une scintigraphie peut varier entre 100 et 550 euros, 1000 euros pour le forfait technique et 90 euros pour l'analyse réalisée par le professionnel. Cet examen est directement pris en charge par le centre dans lequel il est réalisé. [55] *« Pour détecter des métastases, les patients passent par un service de médecine nucléaire. Les examens médicaux dans ce domaine, ça coûte un bras monstre. Je ne veux pas vous dire de bêtise mais il me semble que ça tourne aux alentours de 400 euros par examen. Donc si on prend l'exemple du cancer du sein, qui est certainement l'un des cancers auxquels les femmes sont le plus sujettes, vous imaginez le coût total sur une année ? Alors qu'à contrario, une fois le module de fluo acquis, il n'y a que l'injection de l'ICG à prendre en compte. Entre 400 euros et 60, le calcul est vite fait. D'autant plus que l'ICG pourrait avoir un code LPPR dans un futur proche. » (Medtronic)* Pour être clair, la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) définit les produits considérés comme importants dans la prise en charge

thérapeutique globale et dont l'utilité médicale a été démontrée. Dans le cas échéant, le coût du produit sera alors pris en charge par l'Assurance maladie. [56]

D'un autre côté, la fluorescence présenterait également un avantage financier en raison de la **réduction du temps opératoire et du risque de complications chirurgicales**, telles que le confirment les études observées lors de la revue de la littérature ainsi que les retours des commerciaux :

« C'est une aide visuelle, donc plus les conditions sont optimales pour le chirurgien, plus il ira vite. » (Storz) « Ça limite les complications post-op donc moins de risque de reprise, c'est-à-dire de ré-opérer le patient, donc moins de coût. » (Medtronic)

De plus, une étude sur le taux de fuite anastomotique a révélé que les complications dépendaient du segment à anastomoser. En moyenne, le risque pouvait aller jusqu'à 21%. Cela signifie que dans certains segments, la vascularisation est plus difficile à assurer. En chirurgie digestive, c'est une complication redoutée par l'ensemble des établissements de santé dans le Monde, avec des dépenses estimées entre 1,6 et 5 millions d'euros par an, c'est à dire 40 000 € environ par patient [57] : « Toutes les interventions représentent un coût pour les établissements. Je parlais tout à l'heure du robot Da Vinci, et bien c'est quelque chose de difficilement rentable puisque ça multiplie par je ne sais combien le coût d'une intervention classique. En revanche, on dit aussi que son utilisation réduit le temps de prise en charge du patient, donc à voir avec celui qui fait les calculs. En réalité si les établissements sont prêts à mettre le prix c'est aussi parce qu'il y a des bénéfices et certainement des économies à en tirer d'un autre côté. Le fait d'assurer au chirurgien une technique plus sûre, notamment dans la vérification de l'anastomose avec la fluo pourra réduire le temps de l'intervention, le suivi post-op et le risque de reprise chirurgicale » (Storz)

Le coût supplémentaire de cette option peut également être moindre si les établissements possèdent d'ores et déjà une colonne vidéo d'une des entreprises qui proposent la fluorescence. Il s'agira dans ce cas d'un upgrade de l'ancienne version, ce que nous explique Arthrex : « On a pas mal d'établissements qui nous contactent pour faire évoluer leur colonne quelques années après leur achat initial parce qu'ils n'avaient pas le budget avant. En plus, c'est plus facile à mettre en place, car les IBODES sont déjà formés à l'utilisation générale de la colonne. C'est également moins cher pour les établissements car ils n'achètent pas une colonne complète mais seulement l'option. Ils ont donc déjà amorti leur premier achat, alors la pilule passe plus facilement. »

Enfin, entre 2011 et 2020, la Ligue contre le cancer a versé plus de 365 millions d'euros à la recherche en cancérologie en France, laissant sous entendre une capacité de financement conséquente dans ce domaine d'activité. [58] Il serait donc envisageable que ce module fasse l'objet de donations financières si son intérêt en chirurgie oncologique devenait incontestable légalement parlant. En ce début d'année 2022, une aide financière a été attribuée à l'hôpital Emile Roux par cette même association pour l'acquisition d'une colonne fluorescente.

Il n'est aussi pas rare que certains centres hospitaliers reçoivent des aides de la part de Business Angels, notamment lorsqu'il s'agit d'une thématique forte telle que celle du cancer. Finalement, ces processus faciliteraient l'accès à cette technologie et témoigneraient en faveur d'une standardisation de cette nouvelle méthode de visualisation.

———— CONCLUSION INTERMÉDIAIRE ————

Ainsi, l'analyse portée sur les entretiens réalisés avec les différents commerciaux et ingénieurs d'application, nous aura permis de comprendre le **caractère relativement nouveau du module de fluorescence**. Après plusieurs années de recherche et de développement, les laboratoires sont maintenant à même de commercialiser un dispositif efficient et pertinent pour les utilisateurs souhaitant utiliser cette option sur les colonnes vidéos coelioscopiques. Les nombreuses études réalisées quant au potentiel de l'utilisation de la fluorescence ont permis aux chirurgiens de comprendre le réel intérêt de cette option. Selon certains commerciaux, ce n'est plus aux entreprises qu'il incombe de faire changer les choses. La commerciale de chez **Storz** s'est exprimée à juste titre au sujet des mesures à mettre en place pour accélérer l'automatisation des procédures sous fluorescence : « *Au niveau des mesures que l'on pourrait prendre en tant que société, franchement, je ne sais pas du tout. On fait le matériel permettant de bien voir, alors c'est aux chirurgiens et aux chercheurs de faire le reste.* »

Ensuite, la stratégie des établissements de santé repose sur le fait de proposer une **option innovante et attractive**, aussi bien pour les professionnels de santé que pour les patients. **L'investissement de ce type d'équipement représente un coût non négligeable mais paraît vite rentabilisé** au vu des raisons citées préalablement. Malgré cela, l'ensemble des commerciaux s'accordent à dire que **le prix demeure le frein principal** dans l'acquisition de ce module dans la majeure partie des établissements.

Le plus ancien leader, Storz, a constaté une difficulté supplémentaire d'accroissement de leur portefeuille client, non pas en raison d'une faible demande, mais d'**une forte présence sur le marché**. Les clients recherchent aujourd'hui le meilleur produit à moindre coût.

Chaque année, l'Assemblée Nationale vote l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) ainsi que la répartition de l'ONDAM hospitalier. En France, 3,53% du PIB sont destinés aux hôpitaux. L'ONDAM utilise 41% de son enveloppe pour les établissements de santé. En 2020, le budget annuel alloué aux hôpitaux publics en France était de l'ordre de 83 milliards d'euros.

Il incombe ensuite à l'assurance maladie, qui finance en moyenne 77% du budget d'un hôpital, la distribution d'une enveloppe aux 17 Agences Régionales de Santé (ARS). Sous forme de dotations régionales, l'ARS finance les hôpitaux de sa région et attribue un budget de fonctionnement. [59]

La totalité du budget reste cependant inégalement réparti au sein des établissements.

En moyenne :

- 2/3 sont attribués aux ressources humaines ;
- 27% couvrent les besoins médicaux et pharmaceutiques ;
- Moins de 10% financent l'amortissement, les provisions et les frais financiers.

Classé 21^{ème} parmi les pays investissant le plus dans les nouveaux dispositifs de santé, les hôpitaux français manquent de moyens. [59]

Suite à une forte volonté des chirurgiens, certains établissements ont donc pris le parti d'investir dans un module qui n'a pas encore « fait ses preuves » d'un point de vue légal et réglementaire. Toutefois, la situation semble être sur la bonne voie depuis la récente validation de l'ICG dans la détection des GS en région axillaire. Cette première avancée ne s'explique pas sans raison, car la gynécologie a été la première discipline à s'intéresser au potentiel de la fluorescence en oncologie.

Ainsi, les entretiens réalisés nous auront permis de mettre en avant le caractère émergent et concurrencé de cette nouvelle technologie. Si on en croit les dires des commerciaux et ingénieurs d'application, d'ici « quelques années », entre « 5 à 10 ans », la fluorescence sera « systématique sur certaines interventions », « essentielle », et « utilisée dès lors que ses caractéristiques seront pertinentes pour assurer un meilleur geste aux chirurgiens » en coelioscopie oncologique. (Arthrex, Storz, Storz, Medtronic). Intéressons-nous à présent au point de vue des utilisateurs du système : les chirurgiens.

II. Résultats d'analyses des chirurgiens

A. La fluorescence, un module prometteur pour tout le monde

1. Une pluridisciplinarité de plus en plus évidente

Chirurgie gynécologique

Au cours de ce mémoire, nous avons pu mettre en évidence l'**aspect multidisciplinaire** de la méthode de visualisation par fluorescence. Certaines applications sont reconnues et d'autres tendent à le devenir. Lorsque l'on se penche sur l'avis des chirurgiens quant aux applications principales, ceux-ci s'accordent à dire que la standardisation de cette méthode est **beaucoup plus avancée en gynécologie** : « *Pour les spécialités qui utilisent le plus la fluorescence ? Je dirais plutôt en gynécologie avec les ganglions pelviens et ganglions du sein. Ganglions pelviens ça ne va tarder à devenir systématique, c'est en tout cas ce dont j'entends le plus parler. Il me semble que pour les seins la méthode est actée depuis peu.* » (Dr. Cha)

Ce constat est partagé par l'ensemble des participants à l'étude, en raison des avancées réglementaires pour l'indication de la détection des GS dans cette discipline : « *La fluo pour le sein a obtenu l'AMM mais n'est pas rentrée dans les recommandations, alors que pour les ganglions pelviens c'est rentré dans les réglementations mais ça n'a pas l'AMM, on n'est pas à l'abri d'avoir une belle évolution bientôt dans ce domaine avec les études en cours.* » (Dr. Ge) En effet, la Base de Données Publique des Médicaments a récemment admis l'ICG pour une indication oncologique en gynécologie, à savoir, le repérage per-opératoire du GS et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein. [60]

Cette remarque n'est pas étonnante car nous avons vu que les **chirurgiens gynécologues ont été les précurseurs dans l'utilisation de l'ICG**, bien que les caractéristiques du produit n'aient pas été exploitées pendant plusieurs années : « *À la base, l'ICG était surtout utilisée pour les angiographies du fond d'oeil. Mais historiquement, les gynécologues ont été les premiers à vouloir l'utiliser pour la détection des ganglions à la place du bleu, puis petit à petit ça s'est étendu à d'autres disciplines. Donc ça paraît normal qu'aujourd'hui, après des années, la gynécologie soit la discipline la plus avancée d'un point de vue réglementaire grâce aux nombreuses études réalisées et je suis persuadé que ce n'est qu'un début.* » (Dr. Bil)

En effet, la réglementation en faveur de cette nouvelle indication semble de bonne augure pour les autres disciplines dont l'usage de l'ICG pourrait être pertinent.

Chirurgie digestive

Aussi, le fait que le module de fluorescence soit de plus en plus demandé du côté des gynécologues a permis aux chirurgiens d'autres spécialités de découvrir également cette option, comme le confirme le **Dr. Cha**, chirurgien digestif : « *L'achat d'une colonne de fluorescence était initialement prévue pour les gynécologues et pour les digestifs, une colonne classique. Mais pendant les essais de matériel, on a pu la tester sur des côlons et c'est vrai que c'était intéressant. Au début, j'avais juste vu pas mal d'études à ce sujet mais en pratique je ne l'avais pas encore fait. Mais là c'est vrai que ça permet une vérification supplémentaire, donc on a demandé à la direction si c'était éventuellement possible de prétendre à deux colonnes de fluorescence parce qu'on a tous les quatre testés et approuvés.* »

Dès lors qu'un établissement était doté d'une colonne permettant la fluorescence, tous les chirurgiens digestifs interrogés s'accordaient à dire qu'ils l'utilisaient systématiquement pour certaines interventions notamment lorsqu'il s'agissait de résection : « *C'est rentré dans les moeurs maintenant, colectomie égale fluo* » (**Dr. Pro**) , « *Je ne m'en passerai pas pour les colectomies* ». (**Dr. Mar**), « *À chaque fois qu'il y a un rétablissement colorectal, on vérifie la perfusion avec la fluo* » (**Dr. Koo**). Ainsi, bien que la fluorescence ne soit pas encore certifiée comme étant une technique pouvant substituer les méthodes conventionnelles à la chirurgie digestive oncologique, **son utilisation devient de plus en plus systématique.**

Chirurgie pulmonaire

Côté thoracique, les constats sont les mêmes. Depuis l'achat d'une colonne de fluorescence à l'hôpital Louis Pradel, les chirurgiens ne cessent d'utiliser cette option. Le cadre du bloc opératoire a affirmé que **tous les chirurgiens réalisaient à présent des segmentectomies avec l'injection de l'ICG.**

Chirurgie hépatique

En chirurgie hépatique, l'ICG peut permettre la visualisation des différents segments du foie mais aussi de ses métastases, tel en témoigne un chirurgien du centre Emile Roux : « *C'est la première fois que j'utilise la fluorescence pour la visualisation des voies biliaires et c'est bluffant. Après, dans notre service, on sera plutôt amené à l'utiliser pour vérifier l'anastomose lors des colectomies ou pour la détection des métastases hépatiques. En hépato, la fluo a aussi énormément d'intérêt.* » (**Dr. Les**) Cette technique permet en effet de détecter les métastases du foie, mais nécessite une injection précoce (48h avant l'intervention). Plusieurs professeurs,

notamment Eric Vuibert, mènent des études expérimentales sur l'intérêt de ce type de technologie pour prouver encore une fois, la qualité de cette nouvelle méthode.

Chirurgie urologique

D'autres disciplines pourraient également laisser place à la fluorescence, notamment l'urologie. Ce point a été abordé avec un des chirurgiens de l'Hôpital Robert Schuman : « *Je pense que l'on devrait profiter de cette période d'essais pour les URO. Mon épouse m'a parlé des études de l'ICG sur la visualisation de l'uretère. Apparemment les résultats sont satisfaisants donc si une intervention le permet, elle aimerait beaucoup essayer.* » En effet, certaines études ont démontré que la fluorescence pourrait être une aide visuelle de la vascularisation de l'uretère lors de greffe rénale. Elle pourrait aussi être intéressante dans la détection des cellules tumorales de la vessie. Cependant, cette méthode nécessite une préparation spécifique, à savoir : la pose d'une sonde urinaire une heure avant le geste de résection de la vessie, avec remplissage de la vessie du produit hervix ®. [61]

2. Une technique plus sûre pour les chirurgiens

Pour rappel, l'objet de cette étude de terrain auprès des chirurgiens était de comprendre comment la fluorescence pouvait les aider lors de leurs actes chirurgicaux. **Légitimer sa standardisation passera forcément par le fait de prouver son réel intérêt tant pour les opérateurs que pour les patients.**

Chirurgie digestive

Comme expliqué précédemment, cette enquête a été réalisée dans des établissements qui disposaient de cette option et sur d'autres qui l'essayaient mais n'en étaient pas encore propriétaires. De façon à comprendre le réel atout de cette technologie, un exemple pourrait être pris en compte :

Au dernier jour d'un essai, avant que la colonne vidéo dotée du module de fluorescence ne reparte, le chef de service d'un établissement a demandé la prolongation de la mise en service du matériel car il avait plusieurs colectomies à réaliser et qu'il ne se voyait pas opérer sans cette fonctionnalité : « *La fluorescence apporte une réelle plus-value. Avec la fluorescence on arrive à s'assurer de l'anastomose et c'est un soulagement car ça réduit considérablement le risque de devoir ré-opérer le patient pour une reprise.* » (Dr. Ber)

Finalement, les retours globaux de cette enquête montre que les chirurgiens interrogés possèdent le même avis quant à l'intérêt de la fluorescence pour la vérification de la bonne vascularisation lors de résection : « *Ce que l'on redoute le plus lors de ce type d'intervention, c'est la fuite liée à une mauvaise anastomose. Au fur et à mesure, des nouvelles techniques ont vu le jour nous permettant d'assurer cette étape, telles que l'insufflation d'air trans-anal et l'injection au bleu (...) c'est assez rapide à mettre en place puisque dans la première on remplit au niveau du bassin une solution saline et dans la seconde on injecte le colorant.* (analyses visuelles : bulles apparaissent / tâches bleues recouvrent l'anastomose). *Ces méthodes font partie des recommandations mais l'efficacité n'est pas assurée pour autant. Le risque zéro est impossible en chirurgie, il y a tellement de paramètres à prendre en compte au delà de l'acte chirurgical, donc plus on a de moyens à notre disposition, plus on va réduire les risques. On se base principalement sur les résultats d'examens pré-opératoires et sur ce qu'on voit pendant l'opération avec les méthodes conventionnelles. Avec la fluorescence, on vient ajouter une autre technique.* » (Dr. Bil)

Cette nouvelle méthode est d'autant plus appréciée en raison de l'évaluation visuelle du flux sanguin dans les vaisseaux. L'ICG se liant à l'albumine, protéine dans le sang, tout le système vascularisé apparaît fluorescent. En première conclusion, si on se réfère à cette étude de terrain, **la chirurgie guidée par fluorescence permet une évaluation plus objective en comparaison avec les méthodes dites conventionnelles.**

Concernant l'identification de la lésion tumorale, celle-ci reste encore controversée pour différentes raisons que nous aborderons dans la partie B de cette analyse. Un des chirurgiens interrogés préconise une injection en deux temps :

Technique observée :

- Suppression des adhérences
- Identification tumorale suite à l'injection d'ICG (3cc)
- Résection / Anastomose
- Vérification du beignet sur l'appareil d'auto-suture
- Vérification de l'anastomose avec injection d'ICG (3cc)

Chirurgie gynécologique

En chirurgie gynécologique, les méthodes conventionnelles permettant la détection des GS dans le diagnostic du cancer, obtiennent des résultats très satisfaisants selon l'ensemble des chirurgiens. Pour diverses raisons, notamment les contre-indications liées à la méthode colorimétrique, le colorant initialement utilisé lors de ce type de procédure a été

remplacé par l'ICG. Lorsque les propriétés fluorescentes de ce produit ont pu être exploitées, plusieurs études ont démontré un taux de détection significativement plus élevé concernant la détection bilatérale des GS, tel que le confirme un chirurgien de l'Hôpital Femme Mère et Enfant de Lyon : « *La méthode couplée obtient de très bons résultats dans la détection des GS unilatérale, mais si on s'intéresse à la détection bilatérale, c'est l'ICG avec lequel on obtient de meilleures chances de détection, grâce à ses caractéristiques fluorescentes. Et pour réaliser une analyse en service d'anatomopathologie, l'atteinte ganglionnaire doit être évaluée des deux côtés, d'où la nécessité de prélever au moins deux GS.* »

En résumé, la chirurgie guidée par la fluorescence se révèle être une **aide précieuse à la prise de décision en temps réel**. Elle est perçue comme un réel avantage de la part des chirurgiens dans la visualisation de phénomènes biologiques invisibles à l'oeil nu, facilitant ainsi l'acte chirurgical et l'expérience patient.

3. Une meilleure expérience patient

Chirurgie digestive

Les différents arguments avancés lors de la partie au sujet de la sûreté chirurgicale assurée par la fluorescence en chirurgie digestive témoignent en faveur d'une meilleure expérience pour le patient. Identifier clairement la lésion tumorale par le biais d'un système fluorescent permet ainsi :

- Une meilleure résection en marge saine ;
- Une identification plus précise (en raison des contrastes visuels perceptibles) ;
- Une réduction du temps de l'intervention, c'est-à-dire une anesthésie moins longue ;

Tous ces éléments permettent d'**assurer de meilleures chances de rétablissement pour le patient**. En parallèle, assurer l'anastomose avec une nouvelle méthode réduit considérablement le risque de fuite et donc les complications post-opératoires pour les patients.

Chirurgie gynécologique

D'un premier abord, la technique du GS représentait déjà une réelle révolution dans le diagnostic du cancer gynécologique en comparaison avec le curage axillaire ou pelvien. Initialement et ce pendant des années, le retrait d'un maximum de ganglions était

préconisé. Cette procédure engendrait des facteurs de morbidité importants tels que des douleurs chroniques, une limitation du mouvement de l'épaule dans le cas d'un curage axillaire, un risque de lymphoedème plus conséquent et des conséquences parfois neurologiques sur les patientes. La découverte du système lymphatique a permis de réduire considérablement ces facteurs depuis que l'exérèse systématique de toute la chaîne ganglionnaire n'est plus recommandée. Après des années de recherche, les résultats ont démontré que cette méthode n'entraînait pas des résultats significativement supérieurs à l'extraction d'un seul ganglion.

En réalité, seul le GS permet de fournir une information sur le caractère de la maladie car il s'agit du premier ganglion du système lymphatique, c'est à dire, celui qui reçoit le drainage à partir d'une tumeur. Il permet principalement de filtrer les cellules cancéreuses et d'éviter leur prolifération, c'est pourquoi, sa seule analyse est nécessaire. Après cette constatation, l'enjeu reposait donc sur son identification. Les techniques actuellement mises en place sont efficaces et reconnues, cependant elles représentent certains inconvénients, comme énoncés lors de la revue de la littérature et confirmés par les entretiens menés auprès des chirurgiens. Le risque de survenue de chocs anaphylactiques lors de la recherche du GS par le bleu a été source de débat pendant longtemps mais a permis l'émergence de nouvelles méthodes d'identification par l'intermédiaire d'autres colorants.

L'utilisation de l'ICG en guise de remplacement au bleu a été légitimée assez rapidement en raison des faibles contre-indications et effets indésirables mentionnés. Plus tard, ses capacités fluorescentes ont apporté un regard nouveau sur la méthode couplée et ont permis de la remettre en question.

En plus d'**obtenir des résultats significativement équivalents, voir même meilleurs, dans le cas d'une détection bilatérale**, les bienfaits de cette technique guidée par la fluorescence pour les patientes peuvent aussi être soulignés :

- « *Le problème avec ces méthodes, c'est qu'elles sont coûteuses et invasives. Ça nécessite un marquage radio-isotopique en pré-opératoire qui est loin d'être indolore et l'injection du bleu en per-opératoire et donc une hospitalisation contrairement à la méthode de l'ICG* » (Dr. Mer)
- « *Ce type d'intervention peut être réalisé en ambulatoire* » ; (Dr. Ger)
- « *La patiente n'a pas à subir l'injection en service nucléaire, ça lui évite d'être exposée à des rayonnements radio-actifs et de prolonger son hospitalisation* » ; (Dr. Ger)
- « *Le risque d'allergie au bleu est plus fréquent qu'avec l'ICG* » (Dr. Che)

- « L'ICG ne contient pas d'iode, donc le risque d'allergie croisée est quasiment nul. Si on se réfère à plusieurs études, il n'y a eu aucun effet indésirable grave constaté, alors qu'avec le bleu, il y a déjà eu certains cas de décès. » (Dr. Ger)

Chirurgie pulmonaire

« Il est possible de vivre sans problème avec un seul poumon, mais on ne naît pas et nous ne sommes pas tous égaux face à ça, préserver un maximum de tissu pulmonaire est la clé pour permettre au patient de maintenir une vie relativement normale. » (IBODE de l'Hôpital Louis Pradel)

Une plus grande capacité pulmonaire permet d'acheminer plus rapidement l'oxygène dans le corps. Un acte chirurgical visant à retirer une partie du poumon entraînera donc une réduction de cette capacité et donc du confort de vie pour le patient.

L'avancée technologique de la coelioscopie a d'ores et déjà permis de rendre moins invasive ce type d'intervention. Avant, lorsqu'une lobectomie devait être réalisée, celle-ci s'effectuait à ciel ouvert. Dorénavant, on privilégie davantage la coelioscopie permettant d'assurer un rétablissement plus rapide pour les patients.

L'opération consiste à réséquer la tumeur et ses extensions. Lorsqu'une tumeur est localisée dans un lobe pulmonaire, une lobectomie est classiquement réalisée. Une segmentectomie, acte moins invasif, peut être effectuée pour préserver un maximum de tissu pulmonaire et n'enlever que la zone touchée par le cancer. Toutefois, cette autre approche présente une difficulté : le fait de ne pas pouvoir identifier les plans inter-segmentaires.

Comme expliqué lors de la contextualisation, l'ICG peut être administrée pour vérifier la vascularisation. Le fait de ligaturer un segment irrigué correspond donc à un arrêt de cette vascularisation. En pratique, cela signifie que l'ICG ne pourra pas se fixer sur les protéines présentes naturellement dans le sang, puisque le segment ne sera plus approvisionné.

Par la biais de cette information, on comprend donc tout de suite le rôle que pourrait avoir la fluorescence : « Grâce à la fluorescence, on peut visualiser précisément le segment à retirer » (Dr. Dre). En effet, après la ligature de l'artère segmentaire, le poumon apparaît de façon fluorescente à l'exception du segment isolé puisqu'il n'est pas vascularisé : « C'est une vraie révolution dans notre service car on peut opérer les patients tout en retirant les parties atteintes et en préservant au maximum les parties saines. » (IBODE de l'Hôpital Louis Pradel)

Globalement, la technologie utilisant la fluorescence **permet la préservation des tissus sains, la réduction des complications post-opératoires et donc d'une durée d'hospitalisation**. Néanmoins, son utilisation au sein des blocs opératoires est encore controversée car certaines zones d'ombre restent à éclaircir...

B. Quelques zones d'ombre

1. Au sujet des protocoles...

Chirurgie gynécologique

En chirurgie gynécologique, l'intérêt de l'ICG a été souligné à mainte reprise. Néanmoins, certains chirurgiens sont parfois déçus de la méthode de fluorescence et pour cause : **ils ne parviennent pas à trouver les GS et sont perturbés par l'omniprésence du vert ou son absence**. La raison de cette échec peut s'expliquer assez facilement selon un des chirurgiens de l'Hôpital de la Croix Rousse : malgré un nombre important d'études réalisées, il n'y a toujours « *pas d'indication dans le cadre de la visualisation des GS pour les cancers pelviens d'un point de vue protocolaire* ». (Dr. Ger)

En effet, lors de cette enquête de terrain, différentes techniques ont pu être observées, présentées ci-dessous.

Technique numéro 1 : Dr. Ger

- Site : double injection à 3h et à 9h, une en profondeur (2cm) et une superficielle (1mm) au niveau du col de l'utérus
- Délai : 15 min avant la cœlioscopie
- Quantité : 4cc double dilué au total

Technique numéro 2 : Dr. Mer

- Site : double injection à 3h et 9h en profondeur (2cm) et une superficielle (1mm) au niveau du col de l'utérus
- Délai : 25 min avant la cœlioscopie
- Quantité : 10cc au total

Technique numéro 3 : Dr. Che

- Site : quadruple injection à 2h, 4h, 8h et 11h en profondeur (2cm) au niveau du col de l'utérus
- Délai : 25 min avant la cœlioscopie
- Quantité : 4cc au total

Ces observations permettent de mettre en lumière les différences des sites d'injection, des quantités d'ICG et des délais requis. **Il n'est donc pas étonnant qu'en fonction de la variabilité de ces paramètres, la visualisation des GS soit influencée** tel qu'en témoigne le **Dr. Ger** : *« l'ICG ne reste pas confiné aux GS, il faut disséquer rapidement le rétropéritoine pour identifier et prélever les GS. La durée de l'intervention ne doit pas excéder 30 min, au delà, l'image sera biaisée puisque l'ICG se propagera sur les autres ganglions de la chaîne lymphatique. »*

En revanche, depuis la validation de la HAS pour l'utilisation de l'ICG dans le cancer du sein, un protocole a pu être communiqué, permettant aux chirurgiens d'obtenir des bons résultats.

Technique validée :

- Site : injection par voie sous-cutanée dans la zone péri-aréolaire suivi d'un massage du sein pendant quelques minutes après l'injection
- Délai : 10 min avant le début de la chirurgie
- Quantité : 2 à 4cc d'une solution à 2,5mg/mL
- Dosage : 1 mL de solution reconstituée contient 2,5 mg de vert d'indocyanine. La dose totale injectée ne doit pas dépasser 0,5 mg/kg.

Chirurgie pulmonaire

Concernant la détection des plans inter-segmentaires, **aucun protocole n'a été communiqué**. Cependant, les conséquences de cette information manquante ne sont pas aussi handicapantes que pour la chirurgie gynécologique. Une fois le segment contenant la tumeur déterminé et l'approvisionnement en sang de celui-ci sectionné, l'ICG peut être administré et la fluorescence observée.

En principe, les paramètres sélectionnés lors de cette enquête (site, délai, quantité) ont été réciproquement les mêmes. La différence observée a été sur la méthode chirurgicale une fois le vert d'indocyanine administré. Selon les IBODES de l'Hôpital Louis Pradel : *« chaque chirurgien a sa méthode, ses réglages, ses petites habitudes »*. En effet, sur certaines colonnes vidéo, il est possible de modifier les paramètres de la fluorescence, notamment les couleurs, l'intensité, les contrastes, etc.

Technique numéro 1 : **Dr Dre**

- Après injection de l'ICG, activation du mode fluorescent sur la colonne vidéo ;
- Marquage à l'électrode du contour de la tumeur ;
- Arrêt du module de fluorescence ;
- Extraction du segment atteint, délimité par le marquage préalablement réalisé.

Technique numéro 2 :

- Après injection de l'ICG, activation du mode fluorescent sur la colonne vidéo ;
- Extraction du segment atteint, délimité par la fluorescence.

Dans les deux cas, l'ICG facilitait la détection des segments et donc le retrait de la lésion tumorale tout en gardant un maximum de tissu sain. Cette particularité est aussi utilisée dans le cas d'hépatectomies, mais de la même façon aucun protocole n'a encore été décrété.

Chirurgie digestive

En chirurgie digestive, la vascularisation des vaisseaux est facilement perceptible en quelques minutes après l'injection de l'ICG. L'évaluation de la vascularisation représente un enjeu essentiel auquel la fluorescence se prête très bien. Les retours des chirurgiens sur cette caractéristique principale sont très positifs et prometteurs. Les plus enthousiastes estiment qu'il s'agit d'une méthode de visualisation bien plus objective, une minorité de réfractaires sont positionnés, au contraire, sur l'aspect d'**une interprétation subjective**. À ce propos, **le degré d'intensité de la fluorescence suscite aussi des interrogations pour l'interprétation de la vascularisation**.

2. Au sujet de l'intensité du vert...

En effet, l'intensité de la fluorescence est un paramètre à prendre en compte. Un rayonnement « *moins vert* », « *moins intense* », serait-il le reflet d'une vascularisation défailante ? C'est la question que se pose la plupart des chirurgiens interrogés.

L'intensité reflétée peut dépendre de plusieurs paramètres :

- L'injection du fluorochrome (quantité, délai, site, solvant) ;
- La longueur d'onde de la source de lumière ;
- La technologie utilisée et donc la sensibilité du détecteur ;
- La distance entre le capteur et la surface à observer ;
- L'environnement extérieur (lumière extérieure).

Au vue de cette diversité de facteurs, il paraît difficile de déduire une relation de causalité rapide et évidente. Pour pallier ce problème, les entreprises qui commercialisent ce type de technologie ont élaboré des stratégies différentes.

Certaines proposent la fonctionnalité de pouvoir jouer sur l'intensité lumineuse de la fluorescence afin de contrecarrer les problèmes éventuels de sous-dosage/sur-dosage (Arthrex).

D'autres tentent de créer un système de quantification du vert en pourcentages (Elevisión® de chez Medtronic), le but étant d'évaluer et de déterminer à partir de quel pourcentage de perfusion, la zone est bien vascularisée.

Il existe aussi **le problème de l'auto-fluorescence qu'émettent certains organes exposés à une longueur d'onde spécifique**. Lorsque l'ICG est injecté, les capteurs de fluorescence de la technologie utilisée seront plus sensibles à la retransmission de la fluorescence émise par la molécule que par l'auto-fluorescence. Néanmoins, une trop faible quantité d'ICG pourrait faire pencher la balance de l'autre côté. Ce phénomène pourrait donc « brouiller » le champ visuel lors d'une intervention chirurgicale. De plus, la profondeur de pénétration du vert oscillant entre 10 et 20mm, un détecteur sensible est nécessaire pour une efficacité visuelle.

3. Au sujet de l'agent de contraste...

L'ICG est un produit commercialisé depuis de nombreuses années dans le domaine médical. En pharmacie, la commande de ce produit n'est pas un frein du fait qu'il soit utilisé en ophtalmologie, cependant **sa présence au sein des blocs ne rassure pas les anesthésistes**.

Dans la majeure partie des cas, c'est un produit injecté par voie intraveineuse. La responsabilité d'injection relève donc de l'anesthésiste. Par mesure de précaution, il arrive que certains d'entre eux s'opposent à l'injection de ce produit sous prétexte qu'ils ne le connaissent pas. Un anesthésiste n'aura pas les mêmes préoccupations, ni les mêmes responsabilités envers le patient qu'un chirurgien. En effet, l'opérateur se préoccupera davantage des bénéfices engendrés pendant l'intervention pour le patient, à contrario d'un anesthésiste, qui sera plus attentif aux effets des produits pouvant interagir avec le patient.

Cette constatation démontre **la réelle importance de transparence sur la composition du produit et son interaction avec l'homme**. Lorsque la personne responsable de l'injection dispose de toutes les informations nécessaires quant à l'usage du produit (mode d'administration, élimination, dosage, effets indésirables, contre-indication, etc.), la situation est moins tendue. Grâce aux nombreuses études réalisées, les informations essentielles sont aujourd'hui disponibles, même si certains émettent encore quelques réserves car le produit ne dispose pas de l'AMM pour toutes les indications auxquelles l'ICG prétend.

Pour terminer, certains chirurgiens interrogés ont souligné le fait que l'ICG ne soit pas un produit « *cible pour les cellules tumorales* » (**Dr. Fri**). En effet, ce colorant possède une affinité particulière avec certaines lésions tumorales, mais il n'est pas pour autant spécifique à celles-ci. Comme nous avons pu le voir, **l'ICG peut servir à l'identification d'autres éléments, pouvant ainsi biaiser l'interprétation visuelle**. Prochainement, la **naissance de nouveaux traceurs** pourront résoudre cette problématique : « *L'ICG est très bien pour identifier les zones vascularisées, vérifier l'anastomose lors de résection et en gynécologie pour la détection des GS, mais d'autres produits pourraient être encore plus pertinents à l'avenir pour identifier les cellules tumorales. (...) Avec l'ICG ça fonctionne bien pour voir les tumeurs du foie ou même du côlon mais pas pour toutes. J'ai entendu parlé de plusieurs entreprises qui cherchaient à développer des produits plus spécifiques en comparaison avec l'ICG.* » (**Dr. Sar**)

———— CONCLUSION DE L'ANALYSE ————

En conclusion de cette deuxième analyse, **le champ des possibles de la fluorescence semble de plus en plus vaste**. Un bon nombre de disciplines chirurgicales tendent à tirer profit des avantages de la visualisation sous fluorescence. Cette nouvelle méthode apparaît comme étant **une véritable aide pour le chirurgien et avantageuse pour le patient**. Une technologie qui pourrait être assimilée au « **troisième oeil du chirurgien** » de plus en plus appréciée, de plus en plus recherchée.

Il existe encore **quelques zones d'ombre** à éclaircir avant de convaincre les plus indécis, et entraîner une standardisation de la méthode.

Les études menées jusqu'à présent n'ont pas été réalisées dans un cadre réglementaire spécifique et ne prennent pas en compte tous les paramètres tels que le taux de survie des patients par exemple. En règle générale, les études visant à prouver l'efficacité thérapeutique (ou diagnostic dans notre cas) sont des processus longs qui nécessitent

plusieurs années de recherches pour obtenir une validation de la HAS. **La validation de l'ICG dans les divers domaines d'applications cités sera la première étape du changement des méthodes conventionnelles en chirurgie oncologique.** La deuxième étape s'articulerait autour du ciblage spécifique des cellules cancéreuses par le biais de nouveaux traceurs.

Le développement d'agents fluorescents à ciblage moléculaire aura un rôle à jouer prépondérant dans ce domaine. Les progrès réalisés en Europe et surtout aux Etats-Unis ont d'ores et déjà permis l'élaboration de pistes intéressantes.

À l'heure d'aujourd'hui, l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques concernant la chirurgie guidée par fluorescence est assez limité en raison d'un marché qui n'est pas encore réellement déterminé.

En prenant en compte les freins à savoir : les coûts, le temps nécessaire à la fabrication d'une nouvelle molécule et les difficultés d'approbation par les organismes compétents, on comprend alors la réticence des laboratoires à s'intéresser à la confection d'une nouvelle molécule. Une entreprise française nommée Fluoptics se penche sur cette question en investissant d'une part, dans le développement d'une technologie guidée par la fluorescence, et de l'autre dans la recherche de nouveaux traceurs fluorescents.

Dans le cadre d'une enquête complémentaire aux analyses réalisées, un entretien a été mené avec un membre de cette entreprise.

III. Complément d'enquête

Une technologie de fluorescence utilisée à ciel ouvert pour d'autres applications

Nous nous sommes jusqu'alors cantonnés au module de fluorescence disponible sur les colonnes vidéos, mais certaines entreprises commercialisent des dispositifs permettant d'utiliser la fluorescence via d'autres technologies, c'est le cas de **Fluoptics** : « *Fluoptics est une entreprise qui développe et commercialise des dispositifs médicaux depuis 2009, notamment des systèmes d'imagerie par fluorescence en temps réel. Ce sont des systèmes utilisés pour des procédures chirurgicales en ouvert qui permettent d'avoir une visualisation en temps réel des vaisseaux sanguins, lymphatiques ou de certains organes par fluorescence. La société existe depuis bientôt 13 ans, créée à partir d'un projet au centre de recherches CEA Leti à Grenoble, les premières années étaient beaucoup tournées vers de la recherche pré-clinique pour comprendre et démontrer*

de l'intérêt de la technologie en chirurgie. Le premier système clinique a été commercialisé par la suite en 2014. »

Tout comme les colonnes vidéos coelioscopiques, **la technologie de fluorescence en laparotomie est un module relativement nouveau**, relevant encore de l'innovation : *« Les chirurgiens commencent peu à peu à s'y intéresser selon les preuves cliniques émergentes. Il y a forcément une évolution dans le temps pour certaines indications plus que d'autres, car les chirurgiens échangent beaucoup entre eux et partagent leurs bonnes pratiques. Je ne suis pas sûre qu'il y ait une grande différence de demandes entre les anciennes et nouvelles générations pour ce qui est des nouvelles technologies dans le médical, ils ont seulement différentes approches face à elles. »* Bien que l'ingénieur d'application n'évoque pas de liens entre les divergences générationnelles des chirurgiens, elle fait part des différences de personnalités et du manque d'études randomisées : *« Les plus gros freins sont le manque de preuves cliniques pour assurer aux chirurgiens que des résultats significatifs peuvent être réalisés. Mais également la volonté et la motivation des chirurgiens. Certains chirurgiens peuvent être à l'aise avec leur pratique actuelle dont ils connaissent les résultats et auxquels ils sont habitués depuis des années et ne veulent pas changer pour de nouvelles pratiques. »*

En fait, *« L'attrait pour la fluorescence passe principalement par l'intérêt qu'elle a dans des disciplines. C'est très dépendant du chirurgien et de la discipline. »*

Les avantages de ce type de technologie sont variés et en adéquation avec les retours des commerciaux des autres sociétés :

- Apporter *« une aide visuelle, qui est un sens très parlant pour l'être humain »* ;
- Permettre de *« mieux compléter l'imagerie pré-opératoire »* ;
- *« Eviter l'injection d'un produit radioactif en le remplaçant par un produit de contraste »* ;
- Mettre à disposition un système *« user friendly, ergonomique, qui fonctionne avec une simple caméra »* et *« non invasif, contrairement à des sondes qui peuvent entrer en contact direct avec le patient »*.

Proposer l'usage de la fluorescence dans un autre contexte que la coelioscopie a permis d'ouvrir un champ d'application encore plus large : *« Nos domaines d'utilisation des systèmes s'étendent sur les chirurgies thyroïdiennes, plastiques et reconstructrices, lymphatiques, gynécologiques ou encore hépatiques et digestives. »*

Concernant la chirurgie thyroïdienne, la thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou. Si celle-ci ne fonctionne plus correctement, il existe deux possibilités : soit des hormones sont produites en excès (hyperthyroïdie) soit pas assez (hypothyroïdie).

Il existe différents traitements de ces pathologies, telles que des hormones de synthèse permettant la reproduction de l'hormone T4 ou des antithyroïdiens afin de contrecarrer la surproduction d'hormones. À côté, l'iode radioactive peut également être prescrite dans le but d'éliminer la présence de cellules cancéreuses de la thyroïde.

Bien souvent, la chirurgie est indiquée lorsque les nodules cancéreux ou pré-cancéreux sont perceptibles ou lorsque le goitre devient gênant en raison de son volume.

Chaque année, 10 000 cas de cancers de la thyroïde sont diagnostiqués en France, et 45 000 personnes subissent une thyroïdectomie¹⁰. [62] Il peut s'agir d'une ablation totale ou partielle de la glande. Ce geste chirurgical présente des risques de complications post-opératoires (lésions involontaires, nerfs vocaux endommagés, fatigue vocale, hypocalcémie).

Ces complications sont majoritairement dues à un traumatisme des glandes parathyroïdes, difficilement visibles lors de la chirurgie en raison de leur petite taille et du fait qu'elles soient masquées par la glande principale.

C'est précisément sur cette problématique que la fluorescence a son importance : « *Avec la découverte de la fluorescence naturelle des glandes parathyroïdes, un grand intérêt a été soulevé pour cette discipline. Cela ouvre la porte à de nombreuses possibilités. Certains de nos organes émettent naturellement de la fluorescence, une fois excités à la bonne longueur d'onde. Les glandes parathyroïdes en font partie. Cela signifie que lorsqu'on utilise le système, il n'y a pas besoin d'injection de produit pour capter leur émission. Cependant, tous les systèmes ne sont pas optimisés pour détecter les signaux des glandes parathyroïdes (qui ont un très faible signal) contrairement au système de ma société. Certains amas cellulaires tumoraux sont également auto-fluorescents au niveau de la thyroïde.* ».

Visualiser en temps réel les glandes parathyroïdes grâce à un phénomène d'auto-fluorescence naturelle permet ainsi de sécuriser les interventions en chirurgie thyroïdienne et limiter les risques post-opératoires pour le patient. De plus, il est également possible avec cette solution de vérifier la vascularisation des glandes par l'injection cette fois-ci de l'ICG. Toutefois, l'auto-fluorescence des glandes parathyroïdes et la fluorescence

de l'ICG ont des intensités complètement différentes : « Avec un système comme le nôtre qui est optimisé pour les para, elles apparaissent comme les points les plus fluorescents à l'image. Lorsqu'on injecte le vert, l'image est saturée en raison de l'intensité du signal. Il faut donc ajuster la sensibilité de la caméra pour permettre une bonne visualisation du vert. Effectivement, à ce moment là, on ne peut plus du tout voir l'auto-fluorescence des para à l'image, seulement le vert. Donc lorsque le vert se répand, on observe qu'il se propage dans les petits vaisseaux qui vascularisent les para et ces dernières s'illuminent. »

Chirurgie plastique et reconstructrice

Le système de chez Fluoptics peut également être utilisé dans « les procédures de reconstruction du sein après un cancer. » C'est précisément dans cette discipline, **la phase de chirurgie reconstructrice après mastectomie, où les systèmes de l'entreprise sont commercialisés partout dans le monde** : « On fait ce qu'on appelle des reconstructions par lambeaux libres, c'est-à-dire qu'on prélève un morceau de peau et de graisse sur le patient (généralement le bas du ventre un peu gras), avec cela on prélève une artère et une veine. On vient « recoller » ensemble ce morceau et la peau du sein à reconstruire, en rattachant l'artère et la veine à une artère et une veine du sein. Ici, la fluo peut nous donner une première indication avant de finir de prélever le lambeau, on injecte et on regarde. Si une partie du lambeau ne s'allume pas, c'est qu'elle n'a pas été vascularisée. Dans ce cas on découpe de nouveau le lambeau pour ne pas que cette partie crée une nécrose au niveau du sein. C'est un peu le même principe une fois que le lambeau est placé sur le sein, on vérifie que la perfusion est bonne en injectant le vert ».

Jusqu'à présent, nous avons observé la pertinence de ce type de technologie en chirurgie gynécologique, digestive et pulmonaire, mais le champ d'application de la fluorescence semble de plus en plus diversifié. L'utilisation quotidienne du système au Centre de Lutte contre le Cancer, Léon Bérard, pour le repérage des métastases hépatiques, témoigne encore plus de cet aspect multidisciplinaire. [63]

Cette analyse complémentaire permet de mettre en évidence une autre approche, d'un point de vue technologique et méthodologique. En plus de s'intéresser à l'auto-fluorescence naturelle des tissus, **une recherche active au niveau de traceurs fluorescents** est également de mise.

D'un point de vue concurrentiel, seulement deux entreprises similaires se sont intéressées à ce potentiel. Une entreprise japonaise, très présente dans son lieu d'origine mais qui tend à s'exporter en Europe, ainsi qu'une société Canadienne ayant pour cible les Etats-Unis.

Ainsi, pour anticiper les nouveaux acteurs émergents, Fluoptics a ouvert une filiale aux Etats-Unis en 2014, lui permettant d'attaquer un marché direct en accélérant les processus de réglementation.

Pour le moment, la technologie de Fluoptics est installée dans 15 pays du Monde au nombre de 70 appareils, dont 80% à l'export.

En conclusion de ce complément d'enquête, les perspectives d'évolution de la chirurgie guidée par fluorescence sont conséquentes. Les résultats obtenus tout au long de cette investigation auront permis de comprendre l'intérêt de la fluorescence en chirurgie oncologique.

La chirurgie guidée par fluorescence tendrait donc à devenir systématique pour certaines interventions. La standardisation de cette nouvelle méthode pourrait ainsi être envisageable, mais seulement dans les prochaines années, en raison des différents freins relevés tout au long de ce mémoire.

PARTIE 4 : RECOMMANDATIONS

Ce travail aura permis d'établir divers axes de recommandations afin de répondre à la problématique initiale : *Comment standardiser l'usage de la fluorescence en cœliochirurgie oncologique ?*

Une partie de ces recommandations sera adressée aux établissements de santé et à ses membres ainsi qu'aux entreprises commercialisant les technologies de chirurgie guidées par fluorescence.

I. Recommandations à destination des établissements

A. Inciter le partage du savoir et des ressources

1. Collaboration entre les établissements

Pour rappel, la cœliochirurgie guidée par fluorescence est une méthode perçue comme étant émergente pour un bon nombre de professionnels. En raison de contraintes budgétaires de la part des établissements de santé et de la non reconnaissance d'un point de vue médico-légal pour les chirurgiens, sa présence dans les blocs opératoires n'est pas encore standardisée.

Mettre à disposition ce type de technologie à un plus grand nombre d'opérateurs est un enjeu fondamental dans le « faire-valoir » de la fluorescence.

Il existe à l'heure actuelle deux contextes favorisant la collaboration et le partage des ressources entre les différents établissements :

- Les Groupements de Coopération Sanitaire (GCS) ;
- Les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT).

D'un premier abord, les GCS permettent de mutualiser les moyens de toute nature, notamment humains, matériels et financiers entre les établissements membres. Cette mise en commun peut également s'adresser aux fonctions administrative, logistique, médico-technique, ainsi qu'aux activités d'enseignement et de recherche. [64] En 2010, l'ARS comptabilisait 347 GCS répartis dans 26 régions, laissant imaginer la grandeur du réseau. [65] Concernant les GHT, ils organisent la complémentarité des établissements de santé. Leur objectif est de favoriser la coopération et la mutualisation des achats, des équipes médicales et la répartition des activités au sein d'un même GHT. Ces groupements sont

des leviers intéressants. Il suffirait qu'un établissement soit doté d'une technologie fluorescente pour que des chirurgiens de divers centres hospitaliers puissent en bénéficier. Cette circulation permettrait ainsi le partage d'expériences et d'expertises entre les professionnels.

La constitution d'un réseau solide de professionnels, de tous horizons, investis dans cette démarche pourrait favoriser d'autant plus ces échanges à une plus grande échelle. La ISFGS (International Society for Fluorescence Guided Surgery) s'est précisément donnée cette mission, par la création d'une plateforme dédiée aux personnes intéressées par la fluorescence en chirurgie.

2. Création d'un réseau de professionnels investis

La ISFGS est une organisation à but non lucratif dédiée à l'avancement mondial de la chirurgie guidée par la fluorescence, dans le domaine de la pratique, l'éducation, la recherche fondamentale et clinique.

Les objectifs principaux de la ISFGS se divisent en 3 axes majeurs :

- Connecter l'ensemble des professionnels ayant un attrait pour la fluorescence en chirurgie ;
- Mettre à disposition des programmes éducatifs accessibles par le monde entier ;
- Développer une terminologie consensuelle dans le domaine. [66]

Les membres faisant partie de l'association peuvent être de divers horizons et corps de métiers (chirurgiens, chercheurs, infirmiers, laboratoires, ingénieurs biomédicaux, etc.), à partir du moment où ils éprouvent un intérêt pour la fluorescence.

Aujourd'hui, les membres consultatifs sont au nombre de 33 et sont répartis dans tous les pays du monde :

- 16 chirurgiens d'Amérique du Nord
- 2 chirurgiens d'Amérique du Sud ;
- 3 chirurgiens d'Asie ;
- 1 chirurgien d'Australie ;
- 11 chirurgiens d'Europe. [67]

Ils ont accès aux recherches, technologies et connaissances relatives à la fluorescence. Ensemble, ils peuvent échanger sur leurs expériences et leurs recherches en cours, ce qui contribue à l'élaboration de protocoles, d'études, d'analyses, et de ce fait, à l'évolution de

cette nouvelle pratique. Ils ont accès à un système de communication en interne (annuaire Find-a-Surgeon) et sont invités à des événements et programmes éducatifs inédits.

Véritable outil international d'information sur les applications possibles de la fluorescence en chirurgie, la ISFGS relaie : articles scientifiques originaux, articles de synthèses et éditoriaux, publications de manuels d'auteurs et contenus multimédias. Cette société publie également des articles dans sa propre revue scientifique nommée *Fluorescence Guided Surgery* et organise des conférences et webinaire afin d'encourager la recherche et la pratique dans ce domaine.

Sa distribution multicanal via ses réseaux sociaux et son site internet font d'elle, une société omniprésente. De plus, aucun abonnement n'est nécessaire pour bénéficier des ressources, offrant donc une accessibilité aux personnes les plus intéressées, ou encore dubitatives.

La ISFGS est perçue comme une société savante sur laquelle les chirurgiens peuvent compter dans l'élaboration de leur protocole. À travers les expérimentations d'experts, elle a récemment mis au point un tableau de dosage et de temporisation sur la façon d'utiliser l'ICG selon 15 procédures. (Annexe 4) Elle représente ainsi une opportunité certaine, dans la mesure où un maximum d'informations sont rassemblées sur une seule et même plateforme.

L'objectif serait de communiquer davantage auprès des chirurgiens sur cette société et les pousser à devenir membre. Pour le moment, le conseil consultatif est majoritairement constitué de chirurgiens étrangers, or les processus de réglementations et les exigences sont différents, fastidieux et longs à obtenir, d'un pays à un autre.

Ainsi, plus cette plateforme sera agrémentée, plus la pertinence de cette nouvelle technique pourra être prouvée. Le regroupement des différentes connaissances permettra de mettre en avant les résultats obtenus en faveur ou non de la fluorescence, et surtout d'apporter des éléments de preuves, éléments relativement manquants pour le moment.

3. Participation à des événements

L'échange de connaissances et le partage du savoir sont donc des éléments essentiels dans la mise en place de cette nouvelle technique de chirurgie au bloc opératoire.

Dans un premier temps, faire partie d'un groupe sensible à cette évolution semble être une situation favorable, tout comme le fait de participer également à certains événements tels que des congrès médicaux où les professionnels peuvent expliquer leur travaux de recherche et/ou les fabricants de technologies ont la possibilité de présenter leur matériel.

D'un point de vue plus général, participer à ce type d'événements permet aux intéressés de se rassembler autour de divers sujets, notamment des nouvelles technologies présentes sur le marché jusqu'aux études actuellement en cours par exemple.

On peut citer quelques exemples d'événements tels que :

- Le congrès de la Société Française de Chirurgie Endoscopie (SFCE) ;
- Le congrès de la Société Française de Chirurgie Oncologique (SFCO) ;
- Le congrès de l'Association Française de Chirurgie (AFC) ;
- Les Journées Nationales de Chirurgie Ambulatoire ;
- Le congrès mondial de l'Association Hépato-Pancréato-Biliaire Internationale (IHBP) ;
- Le congrès de l'European Association for Endoscopic Surgery (EAES) ;

où la chirurgie guidée par fluorescence pourrait être, et est parfois même déjà un sujet abordé au cours de certains modules.

Le congrès annuel et international de la Chirurgie Guidée par Fluorescence, quant à lui, consacre l'entièreté de ses présentations à l'usage de la fluorescence en chirurgie et ce, depuis quelques années.

À ce type d'événements, chirurgiens, professeurs, infirmiers, laboratoires et toutes personnes issues d'un corps de métier plus ou moins éloigné peuvent y participer. L'enjeu principal réside encore une fois dans la diffusion des connaissances, du savoir-faire et des pratiques des individus en matière de fluorescence, pour améliorer les pratiques conventionnelles avec une méthode plus sûre, efficace et moins invasive pour le patient.

Pour résumer, les congrès semblent être des moyens de communication efficaces permettant de rassembler des personnes issues de différentes régions du monde. Parler de la fluorescence en chirurgie à travers des recherches menées dans certains établissements pourraient bien éveiller chez les plus sceptiques une volonté d'essayer le module et de constater par eux-mêmes son utilité. Néanmoins, pour que les présentations aient une véritable ampleur, les résultats obtenus devront être dignes d'une certaine fiabilité d'interprétation selon les conditions dans lesquelles les études auront été réalisées.

B. Apporter des éléments de preuves

1. Réalisation d'études cliniques

Etape indispensable et cruciale pour témoigner de la crédibilité de la méthode, des études cliniques doivent être réalisées.

Il a souvent été question de mentionner la nécessité « d'essais randomisés contrôlés ». Il s'agit d'une étude expérimentale dans laquelle un traitement et/ou une intervention est comparé à un autre traitement, à une absence de traitement ou à un placebo. Elle est utilisée depuis tout temps dans le domaine scientifique.

En principe, sa fiabilité et la qualité de sa randomisation assurent des résultats interprétables et comparables, tout en limitant au maximum les biais de sélection, d'information et de confusion.

En médecine, les études randomisées contrôlées sont considérées comme les meilleures méthodes d'évaluation d'effets d'approches thérapeutiques/diagnostic.

Réaliser des études cliniques permettra donc de fournir des preuves aussi bien quantitatives que qualitatives.

Toutefois, la réalisation d'une étude clinique dans un cadre réglementaire précis est composée de plusieurs étapes longues et fastidieuses. Dans un premier temps, la structuration de l'objet de l'étude doit être mentionnée. Il s'agit d'une phase préparatoire permettant de mettre en lumière les problématiques auxquelles l'étude doit pouvoir répondre. Au cours de cette partie, une hypothèse est formulée de manière à orienter le protocole de recherche dans la création d'un dossier. Ce même dossier est ensuite soumis à deux autorités compétentes, décisionnaires dans l'autorisation d'investigation clinique.

Cette approbation est délivrée par le CPP et l'ANSM.

Le CPP a pour rôle de protéger les participants de l'étude en garantissant la pertinence du projet de recherche et de la sécurité pour les patients. Quant à l'ANSM, elle se charge de vérifier la méthode sélectionnée ainsi que le protocole de l'étude. À tout instant, elle est en mesure de modifier, suspendre et même interdire la continuité de la recherche en fonction de ses propres critères de jugement. [68]

En résumé, il s'agit en quelque sorte de la combinaison entre une évaluation scientifique et éthique où différents critères sont abordés comme mentionnés dans le tableau ci-après.

Scientifique	Ethique
<ul style="list-style-type: none"> • Le respect des exigences en matière de sécurité et de performance • Le rapport bénéfice/risque pour les participants • Le respect lié à la fabrication du DM • Le protocole d'investigation • Le dossier technique 	<ul style="list-style-type: none"> • La notion d'information et de consentement • Le recrutement des patients • La protection des données des patients • Le degré de qualification et de compétences de l'investigateur • Le site d'investigation • L'assurance du promoteur

Tableau 5 : Eléments évalués lors de l'autorisation d'investigation clinique

Une fois ces critères remplis et les autorisations réglementaires obtenues, l'essai peut débuter. Celui-ci se décompose ensuite en plusieurs phases de test pour l'évaluation et la comparaison des différents paramètres.

Dans le cadre des études au sujet de la chirurgie guidée par fluorescence, les zones d'ombre repérées lors de l'étude de terrain devraient être éclaircies, afin de définir :

- Les domaines de consensus et de non-consensus ;
- La dose d'ICG à administrer (minimale et maximale) ;
- L'importance de la concentration d'ICG à administrer ;
- L'importance du moment de l'administration de l'ICG ;
- La méthode d'injection de l'ICG ;
- L'influence de la fluorescence sur le coût global des soins péri et post-opératoires ;
- Le rapport coût/bénéfice des nouvelles méthodes ;
- L'influence de facteurs individuels avec l'ICG ;
- Les contre-indications du produit ;
- Le taux de fuite anastomotique lors des résections ;
- Le taux de résection en marge saine dans tous les domaines ;
- Le taux de faux négatif et le taux de survie pour la détection des GS ;
- Et bien d'autres critères ...

En parallèle, une procédure d'encadrement est mise en place afin de recenser les événements indésirables, notamment ceux ayant un intérêt particulier selon le protocole de l'étude clinique.

Au sein des établissements de santé, la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) s'occupe de l'organisation de la recherche à travers cinq axes :

- Organisation, surveillance et coordination de la recherche ;
- Conception des protocoles, gestion et analyse des données ;
- Investigation ;
- Coordination territoriale ;
- Préparation, conservation et mise à disposition des ressources biologiques.

Ces missions sont mises en place par diverses structures telles que des Groupements Inter-régionaux de Recherche Clinique et d'Innovation (GIRCI), des Délégations de Recherche Clinique et de l'innovation (DRCI) ou encore des Centre d'Investigation Clinique (CIC). [69]

Grâce à ces différents éléments, les résultats obtenus lors des études conduites au sein des établissements pourront être utilisés à des fins de preuves car elles auront été réalisées dans un cadre réglementaire certifié. Les données recueillies et les procédures opérationnelles pourront ainsi être standardisées et les protocoles clarifiés. Dans ce contexte, les nouvelles indications de l'ICG pourraient naître et permettre aux établissements de prétendre à un financement supplémentaire du fait de la nécessité de cette nouvelle technologie.

2. Aides financières et codification

Nous avons pu constater la hauteur conséquente des dépenses en matière de soins et de santé. Au fur et à mesure, le budget alloué aux établissements s'est accru en raison de l'émergence des technologies révolutionnaires mais aussi onéreuses des fabricants de dispositifs médicaux.

L'innovation d'un point de vue technologique en médecine est au coeur des enjeux actuels de santé.

La réalisation d'études cliniques visant à légitimer la place d'une nouvelle technologie peut être un moyen de prétendre à des financements.

Par exemple, le forfait innovation délivré par les ministres responsables de la Santé et de la Sécurité sociale, est un dispositif de prise en charge permettant de faciliter l'accès aux établissements à des nouvelles technologies.

Pour être éligible, le dispositif en question doit respecter seulement deux critères :

- Qu'il soit innovant et bénéfique pour le patient ;
- Que l'objet d'étude clinique ou médico-économique soit pertinent.

Au vu de l'étude de terrain réalisée, le module de fluorescence en chirurgie semble correspondre à ces attentes car des données nécessaires à l'obtention de l'AMM pour certaines indications sont encore manquantes et que les avantages d'un point de vue économique ont été évoqués mais pas encore certifiés.

Le dossier d'éligibilité doit être déposé sur la plateforme en ligne Sésame. La procédure d'instruction de la réalisation du dossier jusqu'à sa soumission est disponible en [Annexe 5](#). En moyenne, le temps pour obtenir la validation de la part de l'HAS est estimé à environ six mois. [\[70\]](#)

De plus, avec la validation réglementaire de l'apport de la fluorescence en chirurgie oncologique, **les budgets annuels attribués aux différents établissements par les ARS pourront être ré-évalués une nouvelle fois.**

Pour rappel, l'ampleur de l'enveloppe financière est déterminée selon le degré d'activité de l'établissement en question. Ceux dont les soins pratiqués se résument à des petits gestes chirurgicaux ne pourront pas prétendre au même budget que les plus gros centres. En résumé, plus l'établissement dispose d'une activité importante, plus il recevra une enveloppe conséquente, c'est le principe de la tarification à l'activité (T2A). À noter que cette année, l'ONDAM a été rehaussé de plus de 500 millions d'euros. [\[71\]](#)

Ainsi, les hôpitaux et cliniques dans lesquels la chirurgie oncologique est une pratique courante pour les professionnels auront certainement plus de facilités à acquérir cette nouvelle technologie, sans compter l'émergence de donations de la part d'associations ou de business angels.

En effet, **il est également envisageable pour les établissements de percevoir un financement à travers des donations.**

La Ligue Nationale contre le cancer a par ailleurs déjà contribué à l'achat du module de fluorescence dans plusieurs régions de France. On pourrait donc imaginer que d'autres associations participent à cet achat, telles que *France Côlon*, dont la volonté est de

permettre aux patients atteints d'un cancer du côlon de revendiquer « le droit à une meilleure prise en charge médicale sur tout le territoire et le droit aux traitements innovants », [72] ou encore *De l'Air!*, qui s'engage auprès des personnes ayant un cancer du poumon dans le soutien « du parcours de soins, des avancées thérapeutiques et technologiques, des soignants et des chercheurs » [73]

Pour terminer sur les aides financières, **certains programmes financent des innovations permettant de réaliser un diagnostic** ou ayant un enjeu thérapeutique ou de dépistage pour les patients, tels que le Programme de Soutien aux Technologies Innovantes (PSTIC). L'innovation en question doit pour cela répondre à un besoin médical, tel que la fluorescence pour la détection des cellules tumorales, la perception d'une meilleure marge saine, ou la vérification de la bonne vascularisation.

Toutefois, le PSTIC ne peut intervenir qu'avant la validation par la HAS. Si la technologie a déjà été évaluée ou est en cours d'évaluation par la HAS, celle-ci ne sera pas éligible au PSTIC. Il paraît donc un peu tard pour les établissements de bénéficier de ce programme à l'heure actuelle, mais le potentiel d'utilisation de la fluorescence reste encore énorme et inexploré dans d'autres disciplines chirurgicales. [74]

D'un autre côté, à une plus petite échelle d'investissement, il se pourrait qu'en raison de l'intérêt évident de la fluorescence en chirurgie, le produit de contraste utilisé, à savoir **l'ICG, soit prochainement éligible à un code LPPR**, dispensant le coût pour l'établissement de celui-ci, grâce à sa prise en charge par l'Assurance maladie.

En conclusion de cette dernière partie, il ne s'agit pas réellement d'une recommandation à destination des établissements de santé mais plutôt d'une conséquence des préconisations précédentes. Promouvoir la pratique de la chirurgie guidée par fluorescence auprès des chirurgiens, les encouragera à réaliser des études menées dans un cadre réglementaire, afin de fournir des résultats fiables pour les autorités. Une fois le caractère pertinent de cette technique relevé, les contraintes financières associées pourront être ainsi ré-évaluées.

II. Recommandations à destination des entreprises

A. Accompagner les professionnels de santé

1. Présentation du matériel

L'un des problèmes relevé au cours de cet écrit a été la non accessibilité de la technologie, pour des raisons de coût ou même d'intérêt de la part des établissements de santé. Si on s'intéresse au marché des colonnes vidéos coelioscopiques, celui-ci connaîtra une croissance étonnante d'ici 2029 selon le rapport d'étude de marché spécialisé dans ce domaine. [75] Le processus d'achat de ce type d'équipement nécessite des mises à disposition de la part des entreprises, pendant une période de temps donnée. Ainsi, les professionnels peuvent donc les tester, les comparer et sélectionner la colonne vidéo correspondant le mieux à leurs attentes d'un point de vue global.

Dans ce cas, **les laboratoires devront se montrer opportunistes en proposant l'option de fluorescence**, dès lors qu'ils en disposent, après avoir obtenu l'accord de l'ingénieur biomédical de l'établissement pour cet essai.

Pendant cette phase de test, il incombe au fabricant d'être présent sur site lors des essais de matériel pour les accompagner dans l'usage de cette nouvelle technologie et les convaincre de son utilité.

Ensuite, les entreprises ont également un rôle à jouer concernant les chirurgiens souhaitant participer à l'évaluation de la méthode mais qui ne peuvent pas encore prétendre à son acquisition.

Mettre à disposition ce module afin de permettre aux professionnels de réaliser des études cliniques pourrait représenter des avantages certains, d'un côté comme de l'autre. Le chirurgien pourrait témoigner de la nécessité du matériel dans certaines indications, apporter de nouveaux éléments et l'entreprise pourrait bénéficier de la « publicité » engendrée. Il s'agirait en quelque sorte d'un partenariat permettant de mettre en lumière l'entreprise et d'accélérer en même temps le processus de validation de la méthode.

Inciter les entreprises à proposer leur matériel, même à des établissements ne possédant pas le budget, apparaît comme étant un pas de plus vers l'appréhension, l'acceptation et surtout la standardisation de cette nouvelle méthode de visualisation.

2. Participation à des événements

Ensuite, toute société cherchant à vendre une nouvelle technologie se doit de **participer à des événements** pour communiquer à ce sujet. Cette recommandation ne s'adresse donc pas uniquement aux professionnels de santé comme nous avons pu l'évoquer auparavant, mais aussi aux laboratoires.

Il existe des congrès où les technologies médicales sont mises en avant tels que SantExpo, ViV Healthtech, City Healthcare et pleins d'autres.

Il s'agit d'une opportunité d'échange entre les professionnels à ne pas négliger. Après plusieurs années de recherche et de développement, les technologies de chirurgie guidée par fluorescence sont maintenant considérées comme mûres. Pour autant, certaines entreprises s'accordent à dire que leur aspect optimal pourrait être encore et toujours davantage développé.

B. Investir en recherche et développement

1. Améliorations technologiques

Lors de cette enquête, l'interprétation de l'image retransmise sous fluorescence s'est parfois avérée ambiguë. En effet, l'intensité du degré de fluorescence semble susciter quelques interrogations, notamment dans la vérification de l'anastomose ou de la bonne vascularisation par exemple. **Développer un système de quantification de l'ICG** pour évaluer le pourcentage de perfusion, en fonction de sa diffusion dans les tissus, serait un moyen de rassurer le geste du chirurgien.

De plus, même si cette technique de visualisation paraît plus objective en comparaison avec certaines méthodes conventionnelles, rappelons qu'il ne s'agit que d'une interprétation visuelle. Le fait de quantifier cette information confortera la fiabilité de l'observation.

Ensuite, pourquoi ne pas **proposer des systèmes dont la longueur d'onde du faisceau lumineux puisse être modifiée** ? Cela permettrait de combiner le repérage des tissus auto-fluorescents avec celui de l'ICG.

En sus, au vue de l'émergence de la recherche sur les nouveaux marqueurs fluorescents à ciblage spécifique, les entreprises devront adapter leur technologie pour pouvoir en bénéficier.

2. Création de nouveaux marqueurs

Pour reprendre le cas de l'entreprise Fluoptics, depuis 2009, plusieurs campagnes de levées de fonds ont été réalisées dans le but d'obtenir de l'endettement auprès des banques mais aussi de financer une partie du programme de recherche de l'entreprise.

Ce pôle est d'une importance capitale pour Fluoptics car selon la créatrice, « *les traceurs disponibles aujourd'hui sont des produits qui circulent dans le corps, notamment dans le système lymphatique et veineux, mais à l'avenir ce seront les traceurs aux capacités de ciblage tumoral qui pourront faire valoir la nécessité d'une chirurgie guidée par la fluorescence* ».

L'ICG représente une avancée considérable en chirurgie, mais en raison de son absence de spécificité dans le ciblage tumoral, il pourrait très vite être rattrapé par la **création d'autres produits de contrastes plus spécifiques**.

Les agents de contraste fluorescents spécifiques des tumeurs peuvent se répartir en deux grandes catégories selon les chercheurs Debie et Hernot : [76]

- Les agents activables :
Ils utilisent les caractéristiques de l'environnement tumoral (c'est à dire l'acidité ou encore le caractère enzymatique), et les propriétés du colorant en lui même ou de l'anticorps. Ainsi, le phénomène de fluorescence peut être induit uniquement lorsque la cible tumorale est atteinte.
- Les agents fluorescents permanents :
Ils comprennent différentes molécules de ciblage (telles que les anticorps, les peptides ou les petites molécules par exemple). Selon certaines études cliniques, les anticorps monoclonaux représentent une meilleure alternative en chirurgie oncologique : « *les conjugués anticorps-colorant peuvent combiner la spécificité tumorale de l'anticorps avec des performances de fluorescence optimales* ». Cette constatation est en réalité le fruit d'une vingtaine d'années de travaux en immunophotodétection¹¹.

Deux revues récentes ont confirmé cette hypothèse sur des souris de laboratoires, mais la transposition à l'homme des résultats, reste encore compliqué en raison d'un paramètre : la taille de l'organisme humain. Celui-ci a un véritable impact sur les performances d'imagerie. Grâce à la petite taille des souris, tous les nodules fluorescents peuvent être détectés

contrairement à la détection des nodules plus profonds chez l'homme car le rayonnement fluorescent ne peut seulement traverser les tissus d'épaisseur d'environ de 10 à 15mm.

Pour l'instant, les anticorps privilégiés dans le cadre de cette recherche expérimentale sont ceux dont les cibles sont :

- Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A)
- Le récepteur des facteurs épidermiques de croissance (EGFR)
- L'antigène carcionembryonnaire (ACE)

Ces cibles étant exprimées chez un grand nombre de patients, le besoin d'une évaluation préalable chez chacun d'entre eux n'était donc pas nécessaire.

Le VEGF-A a été testé dans le cadre de la détection des métastases péritonéales des cancers colorectaux chez 7 patients et des cellules cancéreuses du sein chez 20 patientes. Néanmoins, les résultats obtenus n'ont pas été concluants pour deux raisons :

- Le taux élevé de faux positifs ;
- Le manque d'évaluation per-opératoire des marges chirurgicales.

Quant au EGFR, il a été utilisé pour la visualisation des adénocarcinomes pancréatiques et des glioblastomes¹² chez respectivement 14 et 3 patients.

Pour l'ACE, celui-ci est pratiquement exprimé dans tous les cancers digestifs, du sein et des tumeurs pulmonaires. Les individus atteints d'un cancer possèdent une forte expression d'ACE au niveau tumoral, d'où la pertinence de ce conjugué.

Tant pour le EGFR et l'ACE, un signal fluorescent spécifique de la tumeur a pu être observé au cours de diverses études visant à prouver leur intérêt. Les délais d'injection sélectionnés lors des études ont montré des variations allant de 1 à 5 jours, tout comme la quantité administrée oscillant entre 5 et 10 milligrammes.

Comme pour l'utilisation de l'ICG, une clarification des protocoles est primordiale. Le temps nécessaire à la recherche et au développement de ces nouvelles molécules ainsi qu'à la technologie associée, risque de prendre plusieurs années. Certains laboratoires s'attèlent déjà à la tâche car il s'agit d'un véritable défi autour duquel ils doivent se concentrer s'ils ne souhaitent pas être rattrapés par la concurrence.

CONCLUSION

Dans un monde où l'émergence des technologies et innovations en matière de santé est exponentielle, « *Permettre aux chirurgiens de mieux soigner leurs patients* » est un enjeu majeur autour duquel plusieurs entreprises tentent de tirer leur épingle du jeu.

En oncologie, bien que les techniques d'imagerie en pré-opératoire soient efficaces pour repérer les lésions cancéreuses, elles présentent un certain nombre de désavantages notamment en termes de coûts et d'organisation. La nécessité d'un service de médecine nucléaire et l'exposition à des rayons X sont des méthodes invasives ne permettant pas pour autant, une évaluation en temps réel pour le chirurgien lors d'une résection chirurgicale.

En effet, en per-opératoire, il ne peut se fier qu'à sa propre expertise de la situation, à ses connaissances et aux moyens subjectifs mis à sa disposition pour opérer.

L'objectif de ce mémoire était donc de démontrer comment la chirurgie guidée par fluorescence pourrait améliorer le quotidien des professionnels et contribuer à une meilleure prise en charge du patient.

Cet écrit aura permis de mettre en évidence comment l'utilisation de la fluorescence en chirurgie oncologique pourrait être standardisée, notamment en raison de son réel intérêt, visuel pour les chirurgiens, économique pour les établissements de santé, et sécuritaire pour les patients. Néanmoins, les contraintes réglementaires liées à la non obtention de l'AMM pour certaines indications ralentissent la garantie de cette légitimité.

Il incombe aux établissements de santé, et plus précisément aux utilisateurs du système, ainsi qu'aux entreprises qui le commercialisent, de faire évoluer les choses. Les observations réalisées lors de l'élaboration de la revue de la littérature, couplée à l'étude de terrain, ont permis de mettre en évidence des recommandations à l'égard des populations interrogées.

Les préconisations adressées aux établissements visent à encourager le partage des ressources, et donc dans ce cadre, du matériel permettant de pratiquer la chirurgie guidée par fluorescence. Elles encouragent également l'échange des connaissances et du savoir entre les chirurgiens, des plus convaincus aux plus sceptiques. Participer à certains

événements d'envergure nationale et même mondiale pourrait être un moyen de communiquer davantage sur le caractère concluant des résultats obtenus jusqu'à présent avec cette méthode. Ces différentes stratégies pourraient pousser les chirurgiens à communiquer plus à ce sujet, et faire naître en eux, la volonté de créer un véritable réseau d'échange. Pour les plus désireux de légitimer cette nouvelle technique de visualisation, des études cliniques devront être réalisées afin d'apporter des éléments de preuves dans l'efficacité de cette technique. Cette démarche permettra de clarifier les protocoles et d'obtenir la validation réglementaire de l'ICG dans d'autres indications.

D'un autre côté, les recommandations à destination des entreprises résident dans l'accompagnement et la mise à disposition de la technologie auprès des établissements de santé. Des améliorations technologiques devront aussi être réalisées afin de confirmer l'objectivité de la méthode.

Pour l'instant, la chirurgie guidée par fluorescence est en plein essor. Elle commence de plus en plus à se démocratiser au sein des blocs opératoires. Les résultats obtenus lors de l'enquête de terrain témoignent en faveur de la standardisation de cette méthode dans diverses spécialités telles que la gynécologie, le digestif et viscéral, la thoracique, l'endocrinologie, etc.

Néanmoins, il se pourrait que l'utilisation de l'ICG devienne obsolète avant même d'obtenir sa validation réglementaire en raison de la naissance de nouveaux marqueurs. Les entreprises devront donc adapter leur technologie pour que celle-ci puisse être compatible. Se positionner sur ce secteur en investissant en recherche et développement pourrait également être un axe stratégique de la part des entreprises.

En conclusion, l'usage actuel de la fluorescence en coelochirurgie n'en est qu'à ses débuts et tant à s'implanter dans les années à venir. La découverte de marqueurs fluorescents spécifiques à ciblage tumoral ouvre un large champ des possibles encore inexploré. La société Hemerion Therapeutiques peut notamment être prise en exemple. Elle tire profit de ces nouveaux marqueurs à des fins thérapeutiques dans le traitement du cancer du cerveau et du glioblastome.

Bien plus qu'une aide au diagnostic, cette technique pourrait très prochainement apporter une plus-value thérapeutique, faisant de la fluorescence, une approche révolutionnaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J Fade, maître de conférence et physicien à l'institut physique de Renne, Youtube , Espace des Sciences, **La fluorescence, phénomène optique aux nombreuses applications** - Publication le 25/08/2015 - Consulté de 17/12/2021
- [2] S Sermondaz, Science et avenir, **La fluorescence des plantes révélée par des clichés incroyables**, https://www.sciencesetavenir.fr/nature-environnement/plantes-et-vegetaux/en-images-la-fluorescence-des-plantes-revelee-par-des-cliches-incroyables_110442#animatedModal - Publication le 09/02/2017- Consulté le 17/12/2021
- [3] H Morin, Article, Le Monde, **La fluorescence d'une méduse primée**, https://www.lemonde.fr/planete/article/2008/10/09/prix-nobel-la-fluorescence-d-une-meduse-primee_1105007_3244.html - Publication le 09/10/2005 - Consulté le 18/12/2021
- [4] Le Figaro, Journal, Espace santé, **Hervix 85 mg, poudre et solvant pour solution intravésicale, boîte de 1 flacon de poudre + seringue préremplie de 50 ml**, <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/3007170-hexvix-85mg-pdr-solv-1>, - Consulté le 18/12/2021
- [5] Vidal, L'intelligence médicale au service du soin, Substance active 5-aminolévulinique, **Acide 5-aminolévulinique : mécanisme d'action**, <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-5-aminolevulinique-23012.html> - Publication le 11/06/2014 - Consulté le 18/12/2021
- [6] Base de données publiques des médicaments, **Fluoresceine sodique faure 10 pour cent, solution injectable, Résumé des caractéristiques du produit**, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63485289&typedoc=R> - Mise à jour le 03/07/2019 - Consulté le 18/12/2021
- [7] ANSM, **Résumé des caractéristiques du produit**, <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0254832.htm> - Mise à jour le 21/08/2017 - Consulté le 20/12/2021
- [8] C Giraudeau, Extrait d'archive ouverte de l'université de Lorraine, **Indocyanine Green : fluorophore ou photosensibilisateur ? : possibilités réglementaires pour une mise à disposition en usage thérapeutique**, <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01898450> - Dernière modification le 24/11/2020 - Consulté le 20/12/2021
- [9] C Giraudeau, Sciences pharmaceutiques, Thèse, **Indocyanine Green : fluorophore ou photosensibilisateur ? Possibilités réglementaires pour une mise à disposition en usage thérapeutique** - Consulté le 02/01/2022
- [10] Rédacteurs de l'Encyclopaedia Britannica, Article, **Ephraim McDowell, médecin américain et pionnier de la chirurgie**, <https://www.britannica.com/biography/Ephraim-McDowell> - Consulté le 02/01/2022
- [11] G Schlogel, Histoire des Sciences médicales, **Raoul Palmer et l'aventure cœliochirurgicale de 1940 à 1995**, <https://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1996x030x002/HSMx1996x030x002x0281.pdf>, Tome 3, n°2, p.281-287 - Publication en 1996 - Consulté le 20/12/2021

[12] M Tonutti et al, Postgraduate Medical Journal, **The role of technology in minimally invasive surgery: state of the art, recent developments and future directions**, Volume 93, n°1097, p. 159-167 - Consulté le 20/12/2021

[13] P-L Choukroun, **L'histoire de la chirurgie du silex à nos jours**, 3ème édition. Paris : Editions du Dauphin, p. 224 - Publication en 2013 - Consulté le 20/12/2021

[14] Assurance maladie, Article, **Comment se déroule une cœlioscopie (ou laparoscopie) ?** <https://www.ameli.fr/assure/sante/examen/exploration/deroulement-coelioscopie#:~:text=La%20c%C5%93lioscopie%20> - Publication 03/01/2022 - Consulté le 10/01/2022

[15] B Braun, Site internet, **Vidéo 3D : et la cœlioscopie gagne en profondeur**, <https://www.bbraun.fr/fr/entreprise/actualites/2019/2eme-trimestre/video-3d-coelioscopie.html> - Publication le 09/07/2019 - Consulté le 20/12/2022

[16] Haute Autorité de Santé, Avis de la commission : **INFRACYANINE 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon en verre de 25 mg et 1 ampoule en verre de 10 ml**, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031841.pdf>, p. 1 à 3 - Publication le 13/04/2005 - Consulté le 20/12/2022

[17] Dr J Mones, Institut de la Macula, Innovating Eye Care, **Angiographie au vert d'indocyanine**, <http://www.institutmacula.com/fr/procedimiento/angiografia-amb-verd-dindocianina/> - Publication le 25/03/2013 - Consulté le 20/12/2021

[18] Dr I Jurgens, ICR, Traitements et tests de diagnostic, **Angiographie avec fluorescence et avec vert d'indocyanine**, <https://icrcat.com/fr/traitements-et-tests-de-diagnostic/angiographie-fluorescente-vert-indocyanine-2/> - Publication le 21/06/2021 - Consulté le 22/12/2021

[19] Pr Bernatta, **Le débit cardiaque**, http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_3854.pdf - Consulté le 22/12/2021

[20] P Bizouarn, Y Blanloeil, JE de la Coussaye, Conférence d'actualisation, **Méthodes de mesure du débit cardiaque en réanimation**, http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca96/html/ca96_027/27.htm - Publication en 1996 - Consulté le 22/12/2021

[21] Haute Autorité de Santé, Avis de la commission : **INFRACYANINE 25 mg/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable Boîte de 1 flacon en verre de 25 mg et 1 ampoule en verre de 10 ml**, <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031841.pdf>, p. 4 à 7 - Publication le 13/04/2005 - Consulté le 20/12/2021

[22] Pr. N Halkic, E. Ultry, E. Melloul et N. Demartines, CHUV, Service de chirurgie viscérale, **Hépatobiliaire et pancréas**, <https://www.chuv.ch/fr/chirurgie-viscerale/chv-home/patients-et-familles/hepatobiliaire-et-pancreas> - Mise à jour le 06/09/2021 - Consulté le 20/12/2021

[23] Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse, **Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC)**, <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/carcinome-hepatocellulaire.html#:~:text=Le%20carcinome%20h%C3%A9patocellulaire%20> - Mise à jour le 07/10/2014 - Consulté le 21/12/2021

[24] Dr. E Vibert, Centre Hépato-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse, **L'Hépatectomie**, <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/interventions/hepatectomie.html#:~:text=Le%20terme%20d'h%C3%A9patectomie%20est,malignes%20pimitives%20et%20m%C3%A9tastases%20h%C3%A9patiques> - Publication le 15/06/2016 - Consulté le 21/12/2021

[25] D Martin, D Roulin, Y Takamune, N Demartines, N Halkic, Revue médicale Suisse, **Chirurgie : Bilan préopératoire de l'hépatectomie majeure**, <https://www.revmed.ch/revue-medical-suisse/2016/revue-medical-suisse-523/bilan-preoperatoire-de-l-hepatectomie-majeure> - Mise à jour le 05/10/2014 - Consulté le 21/12/2021

[26] P Grosclaude, N Bossard, L Remontet et al. **Survie des patients atteints de cancer en France : étude des registres du réseau Francim**, Springer-Verlag, 2007. p. 406 - Consulté le 22/12/2021

[27] HL Jun, WR Keun, MC Kook et al, Journal of Surgical Oncology, **Feasibility of laparoscopic sentinel basin dissection for limited resection in early gastric cancer**, V 98, n°5, p 331-35, Publication en 2008 - Consulté le 22/12/2021

[28] Archive HAL : Thèse G Barabino, **La chirurgie digestive oncologique aidée par la fluorescence**, Jean Monnet, Saint-Etienne, NNT : 2015CTET006T, HAL - Publication le 26/06/2017 - Consulté le 22/12/2021

[29] E Vargas, C Ginesta, Cancer colorectal, **Fluorescence du vert d'indocyanine dans le cancer colorectal**, <https://www.intechopen.com/chapters/73883> - Publication le 03/11/2020 - Consulté le 03/01/2022

[30] J. Cao, ZL Shen, YJ Ye, S Wang, National Library of Medicine, Abstract, **Application de l'imagerie par fluorescence du vert d'indocyanine dans la chirurgie du cancer colorectal**, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31630499/> - Publication le 25/10/2009 - Consulté le 03/01/2022

[31] Hôpitaux Universitaires Genève, Service de chirurgie thoracique et endocrinienne, Brochure, **La chirurgie pulmonaire, des réponses à vos questions**, https://www.hug.ch/sites/interhug/files/documents/chirurgie_pulmonaire.pdf Publication le 06/2018 - Consulté le 03/01/2022

[32] Hospices Civils de Lyon, Site internet, **Cancer de l'estomac**, <https://www.chu-lyon.fr/cancer-de-lestomac#:~:text=Le%20cancer%20de%20l'estomac,9.000%20nouveaux%20cas%20par%20an> - Mise à jour le 27/07/2021 - Consulté le 05/01/2022

[33] H Joubert, Dr G Belleannée, Pr A de Mascarel, Société Française de Gastro-Entérologie, Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif, **Cancer de l'estomac (cancer gastrique)**, <https://www.snfge.org/content/cancer-de-lestomac-cancer-gastrique> - Mise à jour le 03/2018 - Consulté le 05/01/2022

[34] Dr G Barabino, Chirurgie Viscérale et Digestive, **Gastrectomies**, <https://www.chirurgie-viscerale-saint-etienne.com/gastrectomie/> - Consulté le 05/01/2022

[35] Diagnostic Green, Résumé d'une étude clinique, **La sécurité oncologique et la précision du marquage au colorant fluorescent vert d'indocyanine dans la sécurisation de la marge de résection proximale lors d'une gastrectomie distale totalement laparoscopique pour cancer gastrique : une étude comparative rétrospective**, <https://diagnosticgreen.com/am/news/the-oncologic-safety-and-accuracy-of-indocyanine-green-fluorescent-dye/> - Publication en 2020, Consulté le 05/01/2022

[36] E Cohen, A Bricou, J Boujenah, E Barranger, Science Direct, Gynécologie Obstétrique et Fertilité, **Mise au point sur les méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein**, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297958915003525>, V.44, n°1, p.35-42 - Publication le 01/2016 - Consulté le 06/01/2022

[37] Raimond E, Graesslin O, Youtube, Séance Académie de Chirurgie Nationale, **Le vert d'indocyanine peut-il remplacer la double détection du GS ?** - Publication le 28/05/2016 - Consulté le 06/01/2022

[38] C. Mazouni, M. Abbaci, A. Conversano, M. Koual, F. de Leeuw, N. Leymarie, M. Laplace, La Lettre du Sénologue, **La chirurgie axillaire du cancer du sein: nouveaux traceurs**, <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/25203.pdf>, n°75 - Publication en 2017 - Consulté le 05/01/2022

[39] AM Purushotham, AD Douek, M Novel, **Techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer : a systematic review**, Lancet Oncol15(8):e351-62, n° 75 - Publication en 2014 - Consulté le 05/01/2022

[40] Y Guenane, M. Gorj, V Nguyen, M Revol, S Mazouz-Dorval, Résumé d'une étude clinique, **Évaluation du vert d'Indocyanine versus Technétium dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein**, <https://www.em-consulte.com/article/1064177/evaluation-du-vert-d-indocyanine-versus-technetium> - Publication en 2016, Consulté le 15/01/2022

[41] Toh U, Iwakuma N, Mishima M, Okabe M, Nakagawa S, Akagi, Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG), **Fluorescence real-time imaging in breast cancer** - Publication le 09/2015 - Consulté le 15/01/2022

[42] E Marchand, H Lorphelin, C Mimoun, M Perrin, M Mezzadri, H Corte, E Bourstyn, L Cahen-Doidy, Hôpitaux Universitaires de Saint-Louis Lariboisière Fernand-Widal, **Nouvelles techniques d'imagerie du ganglion sentinelle**, https://centre-maladies-sein-saint-louis.org/formations/seno_2018/vendredi%20pdf/Nouvelles%20techniques%20d%E2%80%99imagerie%20du%20Ganglion%20Sentinelle.pdf - Consulté le 15/01/2022

[43] C NGO, S Sharifzadehgan, C Lecurieux-Lafayette, H Belhouari, D Rousseau, H Bonsang-Kitzis, L Crouillebois, S Oudard, F Lecuru, R-T Elaidi, Résumé d'une étude clinique, **Vert d'indocyanine et biopsie du ganglion sentinelle: évaluation prospective du taux de détection et de la toxicité dans le cancer du sein précoce**, <http://medias.sfspm.org/Marseille-2019/AbstractPDF/6a380f82-b0de-81c4-291a-5d2cada6a22e/> - Consulté le 15/01/2022

[44] EM Grischke, C Röhm, M Hahn et al. **ICG fluorescence technique for detection of sentinel lymph nodes in breast cancer : results of a prospective open-label clinical trial**, Geburtshilfe Frauenheilkd - Publication en 2015 - Consulté le 18/01/2022

- [45] D Samorani, T Fogacci, I Panzini et al. **The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer : a prospective study** - Publication en 2015, Consulté le 18/01/2022
- [46] H Nagar, N Wietek, RJ Goodall, W Hughes, M Schmidt Hansen, J Morrison, Revue de la base de données de Cochrane des revues systématiques, **Biopsie du ganglion sentinelle dans le diagnostic de l'atteinte des ganglions lymphatiques dans le cancer de l'endomètre**, <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013021.pub2/abstract/fr> - Publication le 09/06/2021 - Consulté le 18/01/2022
- [47] D Koli, M Frumovitz et al. Univadis, Résumé d'une étude clinique, **Cancer utérin/du col de l'utérus : le colorant vert s'avère plus efficace dans la cartographie des GLS**, <https://www.univadis.fr/viewarticle/cancer-uterin-du-col-de-l-uterus-le-colorant-vert-s-avere-plus-efficace-dans-la-cartographie-des-gls-627351>, Publication le 21/08/2018 - Consulté le 18/01/2022
- [48] Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Article, **Cancérologie gynécologique : une technique innovante expérimentée grâce au robot chirurgical**, <https://www.chu-poitiers.fr/cancerologie-gynecologique-une-technique-innovante-experimentee-grace-au-robot-chirurgical/> - Publication le 08/09/2016 - Consulté le 19/01/2022
- [49] E Vesale, H Azaïs, M Nikpayam, H Belghiti, C Uzan et G Canlorbe, Protocole de l'utilisation de l'ICG pour la détection des GS chez une patiente, **Détection du ganglion sentinelle pelvien au vert d'indocyanine**, <https://www.gyneco-online.com/video/detection-du-ganglion-sentinelle-pelvien-au-vert-dindocyanine> - Consulté le 18/01/2022
- [50] Institut National du Cancer, Le cancer du poumon, **Le cancer du poumon en chiffres**, <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> - Mise à jour le 23/03/2021 - Consulté le 18/01/2022
- [51] F Nicodème, Symposium infirmières, chirurgie thoracique et oncologique pulmonaire, **Les différents types de chirurgie pulmonaire oncologique**, https://iucpq.qc.ca/sites/default/files/dr_nicodeme_les_differeents_types_de_chirurgie_pulmonaire.pdf - Publication le 19/10/2019 - Consulté le 15/01/2022
- [52] VG Pischik, A Kovalenko, Résumé d'une étude clinique, Journal of Thoracic Disease, **Le rôle de la fluorescence verte d'indocyanine pour l'identification du plan intersegmentaire lors des segmentectomies de chirurgie thoracoscopique assistée par vidéo**, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258641/> - Publication le 11/2018 - Consulté le 16/01/2022
- [53] G Claude, Scribbr, **Les types d'entretien : directif, semi-directif ou non directif**, <https://www.scribbr.fr/methodologie/entretien-recherche/> - Publication le 25/10/2019 - Mise à jour le 24/03/2021 - Consulté le 20/01/2022
- [54] G Claude, Scribbr, **L'entretien semi-directif : définition, caractéristiques et étapes**, <https://www.scribbr.fr/methodologie/entretien-semi-directif/> - Publication le 30/10/2019 - Consulté le 20/01/2022

[55] Médecine Nucléaire Paris Sud, Hôpital Privé d'Anthony, Site internet, Rubrique : prendre RDV, **Documents à apporter**, <https://medecinenucleaire-parissud.com/?Prendre-RDV#:~:text=Les%20m%C3%A9decins%20nucl%C3%A9aires%20sont%20en,intellectuel%20pour%20un%20Pet%20Scan> - Consulté le 15/02/2022

[56] VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin, **Que signifie l'acronyme LPPR ?**, <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/regles-bon-usage-parapharmacie/lppr.html>, Mise à jour le 08/03/2022 - Consulté le 12/03/2022

[57] E Vargas et C Ginesta, Article scientifique, Présentation des métriques de chapitre, **Fluorescence du vert d'indocyanine dans le cancer colorectal**, <https://www.intechopen.com/chapters/73883> - Publication le 03/10/2020 - Consulté le 03/01/2022

[58] La Ligue contre le cancer, Notre soutien à la recherche, **Le financement et la stratégie du soutien à la recherche**, https://www.ligue-cancer.net/article/34865_le-financement-et-la-strategie-du-soutien-la-recherche#:~:text=La%20Ligue%20contre%20le%20cancer%20est%20le%20premier%20financier%20associatif,de%20365%20millions%20d'euros - Mise à jour le 17/06/2021 - Consulté le 06/01/2022

[59] C Dogo, Pour l'Eco, Politique économique, **Dans les entrailles budgétaires de l'hôpital public**, <https://www.pourleco.com/politique-economique/dans-les-entrailles-budgetaires-de-lhopital-public> - Publication le 23/04/2020 - Consulté le 15/03/2022

[60] Base de données publiques des médicaments, Infracyanine 25mg/10mL, poudre et solvant pour solution injectable, **Résumé des caractéristiques du produit**, <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65910283&typedoc=R> - Mise à jour le 22/09/2021 - Consulté le 06/01/2022

[61] Urologie Lyon Caluire, **La fluorescence Hervix pour la détection des tumeurs de vessie**, <https://www.urologie-lyon.com/la-fluorescence-hexvix-pour-la-detection-des-tumeurs-de-vessie> - Consulté le 06/01/2022

[62] Fluoptics, **Thyroïde quels sont les risques de la chirurgie ?**, <https://fluoptics.com/thyroide-les-risques-de-la-chirurgie/> - Publication le 05/02/2019 - Consulté le 06/01/2022

[63] O Allard, C Revil, S Paix, B Cower, Interview, TéléGrenoble, Class'Affaires, Le club de l'économie en Isère, **Fluoptics : Entreprise spécialisée dans la fluorescence pour l'aide à la chirurgie** - Publication le 16/02/2016 - Consulté le 16/01/2022

[64] Ministère du travail de l'emploi et de la santé, **Le Groupement de coopération sanitaire, Fiche pédagogique HPST, Les GCS de moyens**, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_hpst_-_le_groupement_de_cooperation_sanitaire-3.pdf - Consulté le 20/02/2022

[65] Direction Générale de l'Offre de Soins, Rapport, **Rapport au Parlement sur les recompositions de l'offre hospitalière 2012-2014**, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/recompositions_offre_hospitaliere_2012-2014_-_rapport_parlement.pdf - Consulté le 25/02/2022

[66] ISFGS, À propos de nous, Site officiel, **Bienvenue à la Société internationale de chirurgie guidée par fluorescence**, <https://isfgs.org/about-us/> - Consulté le 08/02/2022

- [67] ISFGS, **Conseil consultatif**, <https://isfgs.org/about-us/advisory-board/> - Consulté le 20/03/2022
- [68] ILV Executive Education, Accueil Institut Léonard De Vinci, Articles, **Quelles sont les étapes de mise en place d'une étude clinique ?** <https://www.ilv.fr/quelles-sont-les-etapes-de-mise-en-place-dune-etude-clinique/> - Publication le 14/01/2019 - Consulté le 02/04/2022
- [69] Ministère des Solidarités et de la Santé, Direction générale de l'offre de soins, Site internet, Système de santé et médico-social, Recherche et innovation, L'innovation et la recherche clinique, **L'organisation de la recherche clinique**, <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/l-organisation-de-la-recherche-clinique> - Mise à jour le 23/02/2022 - Consulté le 08/04/2022
- [70] HAS, Article, **Forfait innovation**, Conditions d'éligibilité, Procédure d'inscription, https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035788/fr/forfait-innovation - Publication le 05/02/2020 - Consulté le 08/04/2022
- [71] MC Renault, Le Figaro, Article, Rubrique économie, **Des rallonges financières pour l'hôpital**, hypothèses macroéconomiques». <https://www.lefigaro.fr/conjoncture/des-rallonges-financieres-pour-l-hopital-20211108> - Publication le 08/11/2021 - Consulté le 08/04/2022
- [72] Association France Côlon, Site internet, **L'association France Côlon**, <https://www.france-colon.fr/fr/association-france-colon.html> - Publication en 2014 - Consulté le 08/04/2022
- [73] Mon réseau cancer du poumon, Site internet, Rubrique Associations Partenaires, **Asso De l'Air!**, <https://www.monreseau-cancerdupoumon.com/association> - Consulté le 08/04/2022
- [74] Ministère des Solidarités et de la Santé, DGOS, **Programme de soutien aux techniques innovantes coûteuses ou non (PSTIC)**, L'innovation au sens du présent programme, <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/article/programme-de-soutien-aux-techniques-innovantes-couteuses-ou-non-pstic>, Mise à jour le 03/03/2022 - Consulté le 08/04/2022
- [75] J Austin, Jeunes Express, **Marché des colonnes vidéo de chirurgie mini-invasive Tendances à la hausse, demandes et croissance de la production 2022 à 2030**, <https://jeunesexpress.ca/press-release/243873/marche-des-colonnes-video-de-chirurgie-mini-invasive-tendances-a-la-hausse-demandes-et-croissance-de-la-production-2022-a-2030/> - Publication le 22/03/2022 - Consulté le 11/04/2022
- [76] A Pèlerin, M Gutowsk, F Cailler, ecp sciences, Article, **Les anticorps, outils de choix pour la chirurgie guidée par fluorescence**, <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full.html/2019/12/msc190230/msc190230.html#R9>, Med Sci, V 35, n°12, p.1066 - 1071 - Publication en ligne le 06/01/2020 - Consulté le 11/04/2022

ANNEXES

Annexe 1 : Guide d'entretien adressé aux commerciaux / ingénieurs d'application

Bonjour, je tenais à vous remercier de m'accorder de votre temps aujourd'hui pour répondre à quelques unes de mes questions. Pour rappel, je suis étudiante en dernière année de Master à ILIS et je prépare actuellement un mémoire de fin d'études sur la chirurgie guidée par fluorescence, notamment avec les colonnes vidéos coelioscopiques.

Cet entretien est composé de 11 questions dont le temps reste à définir en fonction de vos réponses.

1. Pour commencer, est ce que vous pouvez vous présenter, me parler de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?
2. Depuis combien de temps proposez-vous des colonnes adaptées au module de fluorescence au sein de votre entreprise ?
3. Si vous deviez donner un pourcentage en France concernant la demande du module de fluorescence, de combien serait-il ? Avez-vous remarqué une évolution dans le temps ?
4. Selon vous, quels sont les principaux avantages de ce type de système ?
5. Quels sont également les principaux inconvénients de ce module ?
6. Dans quelles disciplines chirurgicales pensez-vous que la fluorescence a le plus d'attrait ?
7. Connaissez-vous les freins qu'il existe pour l'utilisation de la fluorescence en substitution aux techniques conventionnelles ?
8. D'un point de vue financier, que représente le module de fluorescence en comparaison à une colonne classique ?
9. Comment faites-vous face à l'accroissement du marché ?
10. Y'a t-il une formation spécifique aux utilisateurs ?
11. Pensez vous que la coelioscopie sous fluorescence tend à devenir un automatisme dans certaines disciplines ? Si oui, dans quelles mesures pourrions-nous accélérer ce processus ?

Annexe 2 : Entretien réalisé avec une commerciale de Karl Storz

Pour commencer, pouvez-vous vous présenter, me parler de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?

Je suis Justine Duca, commerciale depuis 1 an chez Storz. En bref, je m'occupe de tout ce qui concerne l'endoscopie chirurgicale, donc ça inclut la vidéo. J'ai atterri là de manière inopinée et je suis ravie de commencer chez Storz ma première expérience professionnelle.

Depuis combien de temps Karl Storz commercialise des colonnes vidéos ?

Storz commercialise des colonnes vidéos depuis des dizaines d'années, on est présent partout dans de nombreux établissements de par notre image de marque, on est perçu comme les spécialistes dans ce domaine, mais c'est vrai qu'à une époque, les processus d'achat étaient moins longs mais maintenant la concurrence est bien présente.

Et les systèmes adaptés au module de fluorescence ?

C'est une bonne question, ça commence à faire pas mal de temps.. Je dirai peut-être 7 ans. Mais de ce que je sais, Storz a été dans les premiers à sortir la fluorescence.

Si vous deviez donner un pourcentage en France concernant la demande du module de fluorescence de combien serait-il ? Avez-vous remarqué une évolution dans le temps ?

Alors là... Aucune idée. La demande des chirurgiens concernant la fluorescence, c'est nouveau, même si elle existe depuis longtemps. En fait, si tu veux mon avis, la demande est réapparue avec la sortie du robot Da Vinci qui intègre la fluorescence. Lorsque cette nouvelle technologie est arrivée les chirurgiens se sont dit « Ah mais en fait c'est trop bien la fluo finalement on peut l'avoir sur nos colonnes de coelio ». C'est pourquoi, nous, on a remis ce module en avant depuis 2 ans maintenant mais avant on le vendait beaucoup moins parce que ça ne les intéressait pas. Donc de ce que j'ai compris, comme la majorité des établissements ne peuvent pas acquérir un robot, le module de fluorescence était plus facile à acquérir pour les établissements sur les colonnes vidéos, donc en second choix ils se sont tournés vers cette possibilité là. D'autant plus que la rentabilité avec le robot c'est compliqué... Après, tu me diras : le but du robot ce n'est pas d'être rentable mais d'être à 0. Il ne faut pas trop opérer, il ne faut pas, pas assez opérer, pfiou quel casse tête. En tout cas, pour répondre à ta question, plus le temps passe, plus il y a de la demande. Tous les établissements n'ont pas le même budget ni les mêmes attentes. Sur des projets de

colonnes vidéos, le ratio de colonnes de fluo vendues par notre société est de deux sur six, bien qu'on la fasse essayer presque à chaque fois. C'est juste que pour des chirurgiens ce n'est pas une nécessité profonde, ce qui arrange bien les acheteurs.

Ca dépend des secteurs mais j'imagine que ça dépend aussi des disciplines chirurgicales non ? Dans lesquelles pensez-vous que la fluorescence a le plus d'attrait ?

Alors quand je dis « ça dépend des secteurs » c'est dans le sens où le renouvellement de l'équipement n'est pas le même partout. Parfois certains établissements vont être partisans du fait de pouvoir utiliser la fluorescence, mais un achat ne sera pas à l'ordre du jour alors que dans d'autres établissements ça sera optionnel et finalement ils vont anticiper et l'acheter d'avance pour faire un peu vitrine chez eux et attirer d'autres chirurgiens. En fait, c'est rapidement devenu essentiel, bien que la plupart des établissements soit plutôt intéressée par l'aspect marketing et attractif de cette nouveauté et non pas par ce que celle-ci peut apporter d'un point de vue médical. Pour les spécialités, je dirai plutôt en gynécologie avec les ganglions pelviens et ganglions du sein aussi. Ganglions pelviens ça va très très bientôt devenir systématique, c'est en tout cas ce dont j'entends le plus parler. Et après pour tout ce qui est vasculaire, pour tout ce qui est segment, mais aussi en chirurgie digestive et thoracique avec les cancers du colon par exemple.

Quels sont les principaux avantages de ce module selon vos retours ?

Et bien, ça dépend des spécialités justement ! De ce que j'entends, pour les digestifs, ça leur permet vraiment d'être rassurés de la bonne vascularisation et de l'anastomose lors de résection donc c'est une vraie aide visuelle selon eux. En gynécologie ça réduit le parcours patient et ça permet aussi visuellement d'identifier de façon claire les ganglions sentinelles. Donc au niveau des avantages pour le chirurgien je dirai que ça lui procure une aide visuelle et lui permet de réaliser des gestes plus sereinement. D'un point de vue plus personnel, lorsqu'on travaille dans le milieu de la santé, on se renseigne beaucoup sur ce qu'il y a de meilleur sur le marché, de un parce que ça nous intéresse et de deux parce qu'à tout moment : on peut devenir un patient. Quand on voit beaucoup d'interventions, on se dit : ça pourrait être nous sur la table, c'est logique que l'on souhaite la meilleure prise en charge possible et la fluo apporte clairement quelque chose dans cet aspect là. Ça serait légitime de vouloir la meilleure technologie pour être opéré et la fluorescence, c'est pertinent pour les chirurgiens mais aussi pour les patients.

Quels sont également les principaux inconvénients de ce module ?

Le prix, c'est le seul inconvénient. En fait, ce système nécessite un investissement mais c'est surtout que la fluo c'est de l'infra-rouge, alors que les dispositifs classiques sont en lumière blanche, alors il faut revoir toute la chaîne et proposer des dispositifs qui puissent capter l'infra-rouge donc c'est plus cher.

N'y a-t-il pas une notion d'équipement rentabilisé ?

Toutes les interventions représentent un coût pour les établissements. Je parlais tout à l'heure du robot Da Vinci, et bien c'est quelque chose de difficilement rentable puisque ça multiplie par je ne sais combien le coût d'une intervention classique. En revanche, on dit aussi que son utilisation réduit le temps de prise en charge du patient, donc à voir avec celui qui fait les calculs! En réalité si les établissements sont prêts à mettre le prix, c'est aussi parce qu'il y a des bénéfices et certainement des économies à en tirer d'un autre côté. Le fait d'assurer au chirurgien une technique plus sûre, notamment dans la vérification de l'anastomose avec la fluo pourra réduire le temps de l'intervention, le suivi post-op et le risque de reprise chirurgicale. C'est une aide visuelle, donc plus les conditions sont optimales pour le chirurgien, plus il ira vite.

Et d'un point de vue réglementaire et législatif ?...

Bah à première vue je dirai la non validation par l'AMM. Mais ce n'est qu'une question de temps et ça n'empêche en rien les chirurgiens de l'utiliser quand même pour se rassurer lors de leurs gestes. Déjà le produit en lui même a l'AMM, seules les techniques chirurgicales ne l'ont pas. ET ENCORE, puisque depuis peu la fluorescence pour le sein avec l'ICG a obtenu l'AMM.

Comment faites-vous face à l'accroissement du marché ?

Au début on nous demandait surtout un système ergonomique avec une bonne qualité d'image. Les techniques vidéo à l'époque c'était de la HD maintenant, on est passé à la 4K, donc ça montre bien que l'on s'est amélioré. Les clients sont devenus de plus en plus exigeants, ils recherchent toujours le dernier truc i-tec. C'est là dessus qu'on va jouer pour se différencier. Par exemple, sur notre module de fluo, on propose plusieurs modes de visualisation, avec une variation des couleurs selon les préférences, un mode monochromatique et la possibilité de réaliser les interventions en 3D combinée à la fluo, si ça ce n'est pas du i-tec !

Y a-t-il une formation spécifique aux utilisateurs pour la fluorescence ?

Comme pour toutes mises en services, tout le matériel que je vends, que ce soit vidéo ou pas, je fais une mise en service. Après c'est vrai qu'au niveau de la formation c'est très rapide. Par contre, pour tout ce qui concerne l'administration du produit, site d'injection etc. ce n'est absolument pas du ressort du fabricant... enfin de la société je veux dire. C'est vrai, on peut très bien conseiller, mais d'un point de vue réglementaire, c'est le chirurgien qui a ses protocoles, sa littérature, la notice de la molécule. Nous, on n'a rien à faire là dedans, on explique comment enclencher la fluorescence avec nos appareils mais notre rôle s'arrête là. Parfois, je montre des protocoles à des chirurgiens, je leur dis : voilà tel docteur utilise telle procédure, tel moyen si vous le souhaitez... Mais bien souvent, chacun à sa méthode et je ne m'immisce pas là dedans.

Pensez-vous que la coelioscopie sous fluorescence tend à devenir un automatisme dans certaines disciplines ? Si oui, dans quelles mesures pourrions-nous accélérer ce processus ?

Oui, dans les années à venir, après, au niveau des mesures que l'on pourrait prendre, franchement je ne sais pas du tout. On fait le matériel qui permet de bien voir alors c'est aux chirurgiens et aux chercheurs de faire le reste. Pour l'instant, ce n'est pas encore un automatisme étant donné que c'est une technique nouvelle et que tous les chirurgiens ne savent pas encore l'utiliser. Il faut également les patients adéquats à la fluo parce qu'ils ne font pas de la fluo sur n'importe quelle intervention. C'est sur des interventions spécifiques. J'estime donc que d'ici 5 à 10 ans, la fluo sera systématique sur certaines interventions notamment en oncologie digestive et gynécologique. »

Annexe 3 : Entretien réalisé avec un ingénieur d'application de Fluoptics

Pour commencer, est ce que vous pouvez me parler de ce que vous faites dans la vie, de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ? Au vue de nos précédents échanges vous travaillez avec des systèmes en lien avec la fluorescence, n'est ce pas ? Pouvez-vous m'en dire plus à ce sujet ?

Je suis ingénieur d'applications cliniques chez Fluoptics. C'est une entreprise qui développe et commercialise des dispositifs médicaux depuis 2009. Notamment des systèmes d'imagerie par fluorescence en temps réel. Ce sont des systèmes utilisés pour des procédures chirurgicales en ouvert qui permettent d'avoir une visualisation en temps réel des vaisseaux sanguins, lymphatiques ou de certains organes par fluorescence. Cela apporte une aide complémentaire au chirurgien qui lui permet d'ajuster sa pratique afin de réduire les risques post-opératoires pour les patients. Nos domaines d'utilisation des systèmes s'étendent sur les chirurgies thyroïdiennes, plastiques et reconstructrices, lymphatiques, gynécologiques ou encore hépatiques et digestives. Mon rôle est de faire le lien entre les chirurgiens et l'entreprise en étant présente d'un point de vue technique et clinique pour leur présenter le système, les former, les suivre, mais également les écouter pour améliorer la technologie dans leur pratique.

Depuis combien de temps, l'entreprise dans laquelle vous travaillez commercialise des systèmes en lien avec la fluorescence ?

Ça va faire maintenant 13ans que la société existe, créée à partir d'un projet au centre de recherche CEA Leti à Grenoble, les premières années étaient beaucoup tournées vers de la recherche pré-clinique pour comprendre et démontrer de l'intérêt de la technologie en chirurgie. Le premier système clinique a été commercialisé par la suite en 2014.

Si vous deviez donner un pourcentage en France concernant la demande du module de fluorescence en chirurgie, de combien serait-il ? Avez-vous remarqué une évolution dans le temps ? Un changement peut-être entre les anciennes générations et les nouvelles / entre les établissements ?

C'est compliqué de répondre à ces questions étant donné que je ne suis pas dans le domaine depuis très longtemps. Ce que je peux dire c'est que c'est une technologie qui relève encore de l'innovation, donc les chirurgiens commencent peu à peu à s'y intéresser selon les preuves cliniques qui émergent. Il y a forcément une évolution dans le temps

pour certaines indications plus que d'autres car les chirurgiens échangent beaucoup entre eux et partagent leurs bonnes pratiques. À mon avis, je ne suis pas sûre qu'il y ait une grande différence de demandes ou autres entre les anciennes et nouvelles générations pour ce qui est des nouvelles technologies dans le médical. Je dirais qu'ils ont seulement différentes approches face à elles.

*Dans quelles disciplines chirurgicales pensez-vous que la fluorescence a le plus d'attrait ?
Savez-vous pourquoi ?*

Je pense que l'attrait de la fluorescence passe principalement par l'intérêt qu'elle a dans des disciplines. Cela est très dépendant du chirurgien et de la discipline. Mais travaillant surtout sur la chirurgie thyroïdienne je ne pourrais pas objectivement dire si la fluo a plus d'intérêt en thyroïde qu'en plastique par exemple. La seule chose que je peux dire c'est qu'effectivement l'utilisation en thyroïde de la fluo est récente au vu de la découverte de la fluorescence naturelle des glandes parathyroïdes. Ce qui fait qu'un grand intérêt a été soulevé pour cette discipline, car cela ouvre la porte à de nombreuses possibilités pour diminuer les risques post-opératoires.

Si je comprends bien, il n'y a pas besoin de l'injection d'un produit de contraste ?

Oui, il y a certains de nos organes qui émettent naturellement de la fluorescence une fois excités à la bonne longueur d'onde. Les glandes parathyroïdes en font partie donc lorsqu'on utilise le système il n'y a effectivement pas besoin d'injection de produit pour capter leur émission. Certains amas cellulaires tumoraux sont également autofluorescents au niveau de la thyroïde et la thyroïde elle-même. Cependant, tous les systèmes ne sont pas optimisés pour détecter les signaux des glandes parathyroïdes (qui ont un très faible signal) contrairement au système de ma société !

N'y a-t-il pas des problèmes d'interprétation au sujet de l'intensité retransmise de la fluorescence ? C'est un problème évoqué dans la vérification de la bonne vascularisation du colon, est-ce le cas aussi pour cette discipline ?

L'autofluorescence des para et la fluorescence du vert ont des intensités très différentes. L'autofluo a un signal très faible par rapport au vert. Avec un système comme le nôtre qui est optimisé pour les para, elles apparaissent comme les points les plus fluorescents à l'image, lorsqu'on injecte le vert, l'image est donc saturée en raison de l'intensité du signal. Il faut donc ajuster la sensibilité de la caméra pour permettre une bonne

visualisation du vert. Effectivement, à ce moment là, on ne peut plus du tout voir l'auto fluorescence des para à l'image, seulement le vert. Donc lorsque le vert se répand, on observe qu'il se propage dans les petits vaisseaux qui vascularisent les para et ces dernières s'illuminent (si elle sont bien vascularisées, sinon elles restent noires à l'écran).

Par contre, cette illumination n'est pas du tout de la même intensité à l'image que leur autofluorescence et c'est cette intensité qui peut être subjective car elle peut apparaître plutôt grise et on peut avoir un doute sur sa vascu. Cependant les signaux observés ne sont plus de l'autofluorescence car on est passé à des signaux beaucoup trop élevés.

Vous avez évoqué l'intérêt de la fluorescence en chirurgie reconstructrice, pouvez-vous m'en dire plus à ce sujet ?

Elle peut être utile dans des procédures comme des reconstructions du sein après un cancer. On fait ce qu'on appelle des reconstructions par lambeaux libres : on prélève un morceau de peau et de graisse sur le patient (généralement le bas du ventre un peu graisseux) avec cela on prélève une artère et une veine. On vient « recoller » ensemble ce morceau et la peau du sein à reconstruire en rattachant l'artère et la veine à une artère et une veine du sein. Ici la fluo peut nous donner une première indication avant de finir de prélever le lambeau, on injecte et on regarde si une partie du lambeau ne s'allume pas ,c'est qu'elle a été dévascularisée. Dans ce cas on découpe de nouveau le lambeau pour ne pas que cette partie crée une nécrose au niveau du sein. C'est un peu le même principe une fois que le lambeau est placé sur le sein, on vérifie que la perfusion est bonne en injectant le vert.

Selon vous quels sont les principaux avantages de ce type de système ? Quels sont également les principaux inconvénients ?

Les principaux avantages sont que la fluo apporte une solution :

- Visuelle, qui est un sens très parlant pour un être humain ;
- En temps réel, qui permet de mieux compléter l'imagerie pré-opératoire ;
- Moins risqué pour le patient (cela peut éviter l'injection de produit radioactif dans la chirurgie du sein en le remplaçant par un produit de contraste fluorescent) ;
- Facile, avec une simple caméra, notamment ergonomique et user friendly pour les systèmes de ma société ;
- Qui fonctionne, avec un réel intérêt pour la gestion post-opératoire des patients ;

- Non invasive, contrairement à des sondes qui peuvent entrer en contact direct avec le patient ce qui crée forcément plus de risques ;
- Pas dangereuse, pour les systèmes de ma société, nous utilisons des composants qui ne comportent pas de risques pour les utilisateurs ou patients.

Les inconvénients :

- Certains systèmes sur le marché utilisent des composants un peu plus dangereux pour les utilisateurs (des lasers de classe élevée pour lesquelles on conseille le port de lunettes de protection).

Connaissez-vous les freins qu'il existe pour l'utilisation de la fluorescence en substitution aux techniques conventionnelles ?

Les plus gros freins sont le manque de preuves cliniques pour assurer aux chirurgiens que des résultats significatifs peuvent être réalisés. Mais également la volonté et la motivation des chirurgiens. Certains chirurgiens peuvent être à l'aise avec leur pratique actuelle dont ils connaissent les résultats et auxquels ils sont habitués depuis des années et ne veulent pas changer pour de nouvelles pratiques.

D'un point de vue financier, sans parler de prix, s'agit-il d'un investissement conséquent mais rentable pour l'établissement ?

Objectivement, il y a des études en cours pour prouver l'intérêt socio-économique de ce type de système pour l'hôpital.

Annexe 4 : Tableau récapitulatif sur la façon d'utiliser l'ICG selon la ISFGS

 DOSING AND TIMING CHART ON HOW TO USE INDOCYANINE GREEN (ICG) BY PROCEDURE								
PROCEDURE	PURPOSE	INJECTION TYPE	USUAL DOSAGE	INJECTION TIME	FIRST ICG DETECTION	ICG DURATION	CAMERA REQUIREMENTS	NOTES
Cholecystectomy	Bile duct visualization	Intravenous	0.05 mg/kg or 2.5 mL	Recommended: At least 45 min before procedure	After Calot triangle is exposed	Remains visible during surgery	Laparoscope, NIR camera	Reflux maneuver Visualize cystic duct
Colorectal Resection	Perfusion assessment	Intravenous	3 - 3.5 mL + 10 cc saline flush	Intraoperatively	30 - 60 sec after injection	Arterial & venous phase, min	Laparoscope, or handheld NIR camera	Evaluate resection margin
Liver Segmentation	Visualize liver segments	Positive staining technique: inject into portal branch	0.025 - 0.25 mg/mL (0.25 - 2.5 mg/10mL)	Prior to hepatic dissection	Several seconds after injection	Remains stable during surgery	Laparoscope, or handheld near infrared (NIR) camera	Portal branch punctured under ultrasound- guidance
		Negative staining technique: Intravenous	2.5 mg per body	After closure of portal pedicle	Several sec after injection	Remains stable during surgery	Laparoscope, or handheld NIR camera	Clamp liver segment
Liver Cancer	Visualization of primary & metastatic liver tumors	Intravenous	0.5 mg/kg	2-7 days before surgery	Real time during hepatectomy procedures	Remains stable during surgery	Laparoscope, or handheld NIR camera	Hepatocellular carcinoma shows cancerous fluorescence signals. Metastatic tumors show rim fluorescence signals
Esophagectomy	Gastric conduit perfusion evaluation	Intravenous	3 mL + 10cc saline flush	Intraoperatively	30-60 sec after injection	Arterial & venous phase: min	Laparoscope, or handheld NIR camera	Evaluate perfusion of anastomotic margins

Version: September 6, 2021 © ISFGS

PROCEDURE	PURPOSE	INJECTION TYPE	USUAL DOSAGE	INJECTION TIME	FIRST ICG DETECTION	ICG DURATION	CAMERA REQUIREMENTS	NOTES
Ureter Localization	Visualization of ureters	Cystoscopic-guided retrograde intraureteral ICG	2.5mg/mL 2mL per ureter	Prior to pelvic dissection	During pelvic dissection	Remains stable during surgery	Laparoscope or handheld NIR camera	Ureteral catheter advanced or tip into orifice
Thyroidectomy	Visualization of parathyroid glands	Intravenous	0.2 - 1 mL + 10cc saline flush	After thyroid gland dissection		Min	Open procedure	Check perfusion of parathyroid glands
Parathyroid-ectomy	Visualization of parathyroid adenomas	Intravenous	0.2 - 1 mL + 10cc saline flush	After identification of suspected parathyroid adenoma	30 sec	Min	Open procedure	Adenoma identification
Colorectal & Gastrointestinal Carcinoma	Visualization of lymphatic drainage & SNL	Peritumoral area	0.5 - 1 mL on each tumor quadrant	Preoperatively or intraoperatively	Abdominal cavity visualized	Remains stable during surgery; Slowly diffuses through lymphatics	Laparoscope or handheld NIR camera	Esophageal LN mapping: create & inject into bleb to prevent too deep injection. Gastric LN mapping during gastrectomy: peritumoral injection 24 hrs prior for lymphadenectomy, intraoperative injection for SLN mapping
Lymphedema	Lymph vessel evaluation	Subcutaneous into bilateral interdigit hand or foot	0.1 -0.2 mL (2.5 mg/mL)	At time of lymph vessel evaluation	Min after	Hrs	Handheld or on free arm NIR camera	

PROCEDURE	PURPOSE	INJECTION TYPE	USUAL DOSAGE	INJECTION TIME	FIRST ICG DETECTION	ICG DURATION	CAMERA REQUIREMENTS	NOTES
Cervical/ Endometrial Cancer	Visualize lymphatic drainage & SNL	Cervical submucosa and deep into stroma (1cc each)	1mL at quadrants 3 and 9 (2.5 mg/mL)	Prior to dissection & insertion of uterine manipulator	At start of procedure	Remains stable during surgery; Slowly diffuses through lymphatics	Laparoscope, or handheld NIR camera	Total 4cc
Vulvar Cancer	Visualize lymphatic drainage & SNL	Peritumoral	1 mL	At start of procedure	Min after injection	Remains stable during surgery; Slowly diffuses through lymphatics	Handheld NIR camera	
Breast Cancer	Visualization of lymphatic drainage & SNL	Subcutaneous into periareolar region in each quadrant	1 mL (2.5mg/mL)	At start of procedure	5-10 min after injection	Remains stable during surgery; Slowly diffuses through lymphatics	Laparoscope, or handheld NIR camera	
Immediate Breast Reconstruction	Mastectomy skin perfusion assessment	Intravenous	3 mL (2.5 mg/mL) + 10 cc saline flush	Before, during and after reconstruction	45 sec after injection	Arterial & venous phase. Mins	Handheld or on free arm NIR camera	Adjunct to clinical assessment
Melanoma	Identification of SNL	Intradermal	0.1 -0.2 mL (2.5 mg/mL)	5 min prior to manipulation of skin site	Skin: immediate Node: 5 -10 min	Hrs	Handheld or on free arm NIR camera	Inject ICG prior to local anesthetic injection

Annexe 5 : Procédure de la réalisation du dossier pour le Forfait innovation

Forfait innovation – Procédure d'instruction



La prise en charge thérapeutique du **cancer** nécessite dans la plupart des cas, l'ablation d'une zone tumorale par un acte chirurgical. La résection totale de cette lésion influence donc grandement le pronostic vital du patient. En raison de cet enjeu majeur, de nouveaux outils d'aide à la visualisation et au diagnostic ont pu voir le jour. Dans ce contexte, la chirurgie guidée par **fluorescence** est présentée ici comme un méthode alternative aux techniques conventionnelles. Néanmoins, malgré des premiers résultats très positifs et un engouement certain autour de cette méthode de **visualisation**, la standardisation de cette technique n'a pas encore eu lieu.

Afin de comprendre comment cette nouvelle approche pourrait être standardiser, une étude de terrain a été réalisée auprès des utilisateurs du système et des fabricants. Ensuite, des recommandations visant à standardiser cette approche ont pu être formulées.

Encourager le partage des **ressources**, l'échange du savoir et la communication entre les chirurgiens, font partie des actions à mettre en place dès que possible. Dans le futur, la réalisation **d'études** plus approfondies permettra de légitimer cette méthode grâce aux résultats obtenus sur le long terme. En parallèle, les entreprises devront continuer leur **accompagnement** auprès des établissements de santé et investir en recherche et développement, notamment en ce qui concerne l'émergence des nouveaux traceurs fluorescents plus spécifiques dans le ciblage des cellules tumorales.

Mots clés : cancer, fluorescence, visualisation, ressources, études, accompagnement.

The therapeutic management of **cancer** requires, in most cases, the removal of a tumor area by surgery. The total resection of this lesion therefore greatly influences the patient's vital prognosis. Because of this major challenge, new tools to assist visualization and diagnosis have been developed. In this context, **fluorescence** guided surgery is presented here as an alternative method to conventional techniques. Nevertheless, despite very positive first results and a craze around this **visualization** method, the standardization of this technique has not yet taken place.

In order to understand how this new approach could be standardized, a field study was carried out with users of the system and manufacturers. Then, recommendations to standardize this approach could be formulated.

Encouraging **resource** sharing, knowledge exchange and communication between surgeons are among the actions to be implemented as soon as possible. In the future, more in-depth **studies** will allow this method to be legitimized thanks to the results obtained over the long term. At the same time, companies will have to continue their **support** to health institutions and invest in research and development, especially regarding the emergence of new fluorescent tracers that are more specific in the targeting of tumor cells.

Key words: cancer, fluorescence, visualization, resources, studies, support.