

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

bleu patenté V sodique

BLEU PATENTE V
SODIQUE AZULTIS 2,5 %,

solution injectable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Solution colorante à usage diagnostique
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans l'indication : « le repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable ».

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, à savoir : « la visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques » et « l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux ».

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Selon avis d'experts, le BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) :

- a une place limitée dans la stratégie diagnostique du repérage du ganglion lymphatique sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. En l'absence de preuve d'un avantage diagnostique par rapport aux techniques actuellement utilisées, notamment les traceurs radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m et la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine. Et compte tenu de son profil de tolérance moins favorable, il est désormais principalement réservé à des situations particulières, telles que l'échec ou l'indisponibilité des techniques alternatives ;
- n'a plus de place en lymphologie. D'autres modalités de repérage lymphatique sont utilisées, notamment isotopiques, échographiques ou reposant sur la détection de la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine ;
- n'a plus de place pour l'examen des territoires vasculaires artériels en vue du placement de cathéters pour l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux. En pratique clinique, le guidage du placement des cathéters est réalisé par imagerie échographique. La détection de la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine peut être envisagée comme modalité de visualisation vasculaire.

Service médical rendu (SMR)	MODERE uniquement dans : « le repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. » INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations couvertes par l'indication AMM, à savoir : « la visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques » et « l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux. »
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable Pas de progrès par rapport aux alternatives thérapeutiques indiquées dans la détection du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. Compte tenu de l'absence de démonstration probante apportée par BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique), concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport à la spécialité de référence ou aux alternatives thérapeutiques utilisées dans la même indication. BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives thérapeutiques indiquées dans la détection du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques Sans objet. Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux Sans objet.
Population cible	La proportion de patientes pouvant se voir administrer du bleu patenté V sodique dans le périmètre retenu n'est pas connue. Néanmoins, le nombre de patients susceptibles de nécessiter la réalisation d'un examen pour le repérage du ganglion sentinelle, tous cancers confondus, est estimé à 41 000.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié le 8 décembre 2025 un poster rappelant les indications et les voies d'administration des principaux colorants disponibles à l'automne 2025 dans un tableau ⁹ .

Ce document qui peut être affiché dans les blocs opératoires a pour objectif de réduire le risque d'erreur médicamenteuse, à la suite de confusions entre certains colorants utilisés au bloc opératoire, plusieurs cas d'allergies graves ont été déclarés à l'ANSM.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	11
3.	Synthèse des données	11
3.1	Données disponibles	11
3.2	Synthèse des données d'efficacité et de tolérance	12
3.3	Profil de tolérance	19
3.4	Synthèse des données d'utilisation	20
3.5	Modification du parcours de soins	20
3.6	Programme d'études	21
4.	Discussion	21
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Place du médicament dans la stratégie diagnostique	21
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3	Service Médical Rendu	22
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5	Population cible	25
5.6	Demande de données	26
5.7	Autres recommandations de la Commission	26

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Cette spécialité est un générique de la spécialité de référence BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 % (bleu patenté V sodique), solution injectable, indiquée pour un usage diagnostique uniquement, pour le : – Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. – Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable. Pour rappel, la spécialité de référence BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 % (bleu patenté V sodique) a été radiée de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, à la demande du laboratoire, pour une exploitation en médicament non remboursable (avis du 05/09/2001). Par ailleurs, la spécialité de référence demeure inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans les indications et aux posologies de l'AMM, mais elle ne bénéficie pas d'un avis de la Commission de la transparence pour ces indications.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué pour : – le repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable ; – la visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques ; – l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux. »
DCI (code ATC)	bleu patenté V sodique (V04CX09)
Présentations concernées	BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable – 5 flacons en verre de 2 mL (CIP : 34009 551 047 1 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PROVEPHARM (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 06 novembre 2024 Date des rectificatifs et teneur : – 14 janvier 2025 : la rubrique 4 de l'annexe IIIB (notice) PGR (version 0.6, 05 septembre 2024) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH)
Posologie dans l'indication évaluée	Repérage du ganglion lymphatique sentinelle

	En général, après une anesthésie locale, 1 à 2 mL de BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable doivent être injectés par voie sous-cutanée autour de la tumeur ou dans l'aréole. Visualisation des vaisseaux lymphatiques En général, après une anesthésie locale, 0,5 à 2 mL de BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable doivent être injectés par voie sous-cutanée [...], une incision cutanée doit être pratiquée transversalement ou dans le sens du vaisseau lymphatique, et le vaisseau lymphatique repéré doit être exposé. Examen des territoires vasculaires artériels Jusqu'à 2 mL par voie intra-artérielle [...]. (Pour plus de précision, se référer au RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un colorant pour repérage vasculaire.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un produit de diagnostic, permettant la coloration en bleu du tégument et de la muqueuse des vaisseaux lymphatiques et/ou des artères de la zone traitée.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe et les Etats-Unis : aucune procédure d'évaluation n'est en cours.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 1er avril 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (Société Française de Médecine Vasculaire) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

2.1.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

Description de la maladie

Le cancer du sein est une tumeur maligne développée à partir des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas, la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Le cancer du sein se distingue en gravité et en modalités de prise en charge selon le phénotype tumoral.

L'atteinte ganglionnaire axillaire constitue un élément majeur de stadification et de décision thérapeutique. La diffusion lymphatique se fait de proche en proche, ce qui fonde le principe du ganglion sentinelle (GS), premier relais ganglionnaire drainant la tumeur.

Le principe du GS repose sur la progression ordonnée des cellules tumorales au sein du système lymphatique, sans saut de relais. Si le premier relais ganglionnaire est indemne de métastases, alors les relais en amont seront également sains.

L'exérèse du ganglion sentinelle consiste à retirer le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) situés auprès de la tumeur afin de vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de statuer si la tumeur primitive s'étend au-delà de l'organe concerné et de réserver le curage axillaire aux seules situations où un envahissement ganglionnaire est mis en évidence.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Au stade localisé du cancer du sein, l'objectif du traitement est curatif. Aux stades localement avancé ou métastatique, et malgré les traitements disponibles, il reste des pronostics défavorables, avec un retentissement sur la qualité de vie des patients¹.

Le curage axillaire, lorsqu'il est nécessaire, peut entraîner des complications, incluant lymphocèles précoces, lymphœdèmes tardifs, séquelles sensitives, motrices et esthétiques.

La technique du ganglion sentinelle permet d'éviter un curage extensif lorsque le GS est indemne, réduisant ainsi la morbidité liée au curage axillaire et contribuant à préserver la qualité de vie des patientes.

Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes en France, avec 61 214 cas estimés en 2023². Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 64 ans. Le cancer du sein représente 33 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme³. Avec 12 600 décès estimés en 2021 en France⁴, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Dans le cancer du sein, parmi les complications fréquentes du curage axillaire, les lymphœdèmes sont rapportés chez 25 à 30 % des patients. Avec la technique du ganglion sentinelle ce pourcentage est estimé à moins de 10 %^{4,5}.

¹ Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». *Seminars in Oncology* 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

² InCA. Panorama des cancers en France. Édition 2024. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>

³ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

⁴ Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649

⁵ Gebruers N, Verbelen H et al. Incidence and time path of lymphedema in sentinel node negative breast cancer patients: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96:1131–9

2.1.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

Certaines interventions chirurgicales nécessitent une visualisation précise des vaisseaux et ganglions lymphatiques afin de faciliter leur repérage avant une lymphographie ou au cours d'actes peropératoires.

La lymphographie est utilisée pour délimiter le drainage lymphatique, notamment lors de procédures chirurgicales telles que l'Axillary Reverse Mapping (ARM), réalisées au cours d'une biopsie du ganglion sentinelle ou d'une dissection ganglionnaire axillaire. Lors de ces interventions, la visualisation des vaisseaux lymphatiques permet d'identifier et de préserver les vaisseaux lymphatiques contribuant ainsi à réduire le risque de lymphœdème.

Le lymphœdème est l'une des complications les plus fréquentes après une chirurgie axillaire ou une modification du drainage lymphatique. Il se manifeste par un gonflement durable du bras, parfois douloureux, pouvant limiter la mobilité, et altérer la qualité de vie.

2.1.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

L'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux nécessite un positionnement précis du cathéter dans le territoire vasculaire ciblé. L'examen des vaisseaux artériels lors de la procédure vise à faciliter ce placement.

Un positionnement inadapté du cathéter peut réduire l'efficacité du traitement ou entraîner des complications locales. L'examen des vaisseaux permet de limiter ces risques.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

Dans le cancer du sein, la réalisation d'une exérèse sélective du GS permet, en fonction des résultats d'analyse anatomopathologique, d'éviter un curage ganglionnaire extensif. Le GS est la technique chirurgicale de référence du creux axillaire chez les patients sans atteinte ganglionnaire régionale détectée à l'examen clinique et à l'imagerie (stade Cn0)⁶, sous réserve d'un bilan clinique et d'imagerie du creux axillaire. Cette procédure chirurgicale axillaire peut être proposée pour des tumeurs unifocales ≤ 50 mm ou après réalisation d'une chirurgie mammaire antérieure (hors récidive). Pour les tumeurs multifocales ou multicentriques, une procédure du ganglion sentinelle peut être proposée en prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque de faux négatifs qui semble plus élevé, lié aux caractéristiques tumorales. Dans environ 70 % des cas lorsque la technique du GS est indiquée, le GS est indemne de cellule tumorale, le curage ganglionnaire est donc inutile et même délétère car il est responsable d'une morbidité non négligeable incluant des lymphocèles précoces et lymphœdèmes

⁶ Institut national du cancer (INCa). Traitements locorégionaux des cancers du sein infiltrants non métastatiques, 2022. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/traitements-locoregionaux-des-cancers-du-sein-infiltrants-non-metastatiques-synthese2>

tardifs, des séquelles sensibles et motrices et des séquelles esthétiques. Cette technique, dans ces indications définies, permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent (les 30 % restant), en cas d'envahissement ganglionnaire.

Le repérage du ganglion sentinelle repose sur l'utilisation de traceurs lymphotropes. En pratique, il repose principalement sur des traceurs radiopharmaceutiques à base de nanocolloïdes marqués au technétium 99m (méthode isotopique), associés ou non à des traceurs colorimétriques tels que le bleu patenté. La méthode isotopique donne lieu à une lymphoscintigraphie préopératoire permettant de visualiser le drainage lymphatique et d'identifier le ou les ganglions sentinelles. Ces deux techniques peuvent être utilisées seules ou en association, afin d'optimiser le repérage du ganglion sentinelle et de limiter le risque de faux négatifs. Des chocs anaphylactiques ont été cependant décrits avec le bleu patenté, ce qui a amené les équipes à progressivement abandonner cette méthode d'identification du GS^{7,8}, pour utiliser les nanocolloïdes radiomarqués au Technétium 99m seuls. En cas d'absence de visualisation du ganglion sentinelle à la lymphoscintigraphie (lymphoscintigraphie blanche), il est recommandé de rechercher un signal au bloc opératoire à l'aide de la sonde gamma, en l'absence de détection, une injection de bleu patenté peut être réalisée, sauf contre-indication allergique. Si le ganglion sentinelle n'est pas identifié malgré la double technique, un curage axillaire est recommandé⁶.

Dans les centres disposant d'un système de détection adapté, le repérage du ganglion sentinelle peut également être réalisé par fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine (ICG), nécessitant l'utilisation d'une caméra infrarouge dédiée.

2.2.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

La visualisation des vaisseaux lymphatiques peut être réalisée par lymphographie ou en peropératoire lors de certaines interventions chirurgicales lymphatiques, notamment la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping – ARM) ou le transfert de ganglions lymphatiques. Selon avis d'experts, l'utilisation du bleu patenté V sodique en lymphologie est considérée comme marginale. D'autres modalités de repérage lymphatique, notamment isotopiques, échographiques ou reposant sur l'utilisation de traceurs fluorescents tels que l'ICG sont utilisées.

2.2.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

L'examen des territoires vasculaires artériels en vue du placement de cathéters pour l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux repose sur des techniques d'imagerie permettant le repérage anatomique des structures vasculaires. En pratique clinique, le guidage du placement des cathéters est réalisé par imagerie échographique. L'utilisation de traceurs fluorescents tels que l'ICG peut être utilisée comme modalité de visualisation vasculaire lorsque cette technique est disponible.

⁷ M.V.M. Maranhao, D.K.A. Da Nobrega, C.E.C. Anunciação, et al. Allergic reaction to patent blue dye in breast surgery – case report Rev Bras Anesthesiol, 66 (2016), pp. 433-436

⁸ R.A. Haque, A. Wagner, J.A. Whisen, et al. Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol Allergy, 65 (2010), pp. 396-400

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autres produits de diagnostic				
BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 %, solution injectable (Bleu patenté V sodique) GUERBET	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels. Repérage du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable. »	Sans objet	Sans objet	Sans objet
INFRACYANINE 25 mg/10 mL, poudre et solvant pour solution injectable (vert d'indocyanine monopic) SERB	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué dans : – En oncologie : Le repérage peropératoire du ganglion sentinelle et la visualisation des voies lymphatiques en cas de cancer du sein [...] »	08/06/2022	Important	ASMR V par rapport aux médicaments radiopharmaceutiques indiqués dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.
Produits radiopharmaceutiques				
ROTOP-NanoHSA 0,5 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (nanocolloïde d'albumine humaine) ROTOP PHARMAKA GMBH	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Après radiomarquage à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (99mTc), les nanoparticules colloïdales d'albumine technétées sont utilisées pour : Administration sous-cutanée : – Lymphoscintigraphie pour la visualisation du système lymphatique et pour le diagnostic différentiel entre une obstruction veineuse ou lymphatique. – Détection des ganglions sentinelles dans le mélanome malin et le cancer du sein. »	01/04/2015	Important	ASMR V par rapport à NANOCOLL ou NANOCIS.
NANOCIS 0,24 mg, trousse pour préparation radiopharmaceutique (sulfure de rhénium colloïdal à marquer au 99mTc) CIS BIO INTERNATIONAL	Lymphographie pour la visualisation du système lymphatique régional : – Imagerie préopératoire et détection peropératoire des ganglions sentinelles des tumeurs suivantes : cancer du sein, mélanome, cancers de la vulve, du pénis, de la prostate, cancer épidermoïde de la tête et du cou. – Imagerie du flux lymphatique régional avant radiothérapie individualisée. – Imagerie du flux lymphatique pour le diagnostic de lymphœdème des extrémités. Exploration digestive (scintigraphie gastroesophagienne).	08/05/1994	Sans objet	Sans objet

➔ Traitements non-médicamenteux

Il existe des dispositifs médicaux indiqués dans la détection du ganglion sentinelle :

- LAZULYMPH 2,5 % (bleu patenté V sodique) du laboratoire AlaVia MEDS, indiqué pour la recherche intra opératoire des ganglions lymphatiques sentinelles dans le cancer du sein [...].
- PROVEDYE 0,5 % (bleu de méthylène) du laboratoire Provepharm, indiqué comme marqueur pour [...] et la visualisation du ganglion sentinelle en chirurgie oncologique.
- METHYBLUE 1 % (bleu de méthylène) du laboratoire AlaVia MEDS, indiqué dans [...] repérage du ganglion sentinelle lors de la chirurgie du cancer du sein [...].

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux moyens avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

À l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis des données issues de la littérature, identifiées à partir d'une recherche bibliographique, selon la méthodologie suivante :

Une recherche bibliographique exhaustive a été menée dans les bases de données Medline/PubMed et PMC (PubMed Central), Embase et Cochrane, en utilisant diverses combinaisons des mots-clés suivants : « bleu patenté », « bleu patenté V », « bleu disulfine », et d'autres termes de recherche identifiés au fur et à mesure, sans limite de date.

Les articles à davantage examiner ont été sélectionnés sur la base de leur titre et de leur résumé (lorsqu'il était disponible) afin de déterminer s'ils contenaient des informations pertinentes concernant l'indication repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces articles et d'autres articles pertinents identifiés en consultant les références citées ont ensuite été examinés en détail. Ce processus a été répété pour chaque nouvel article identifié jusqu'à ce qu'aucun autre article approprié ne soit trouvé. De plus, les principaux auteurs (premier et dernier auteurs) de chaque article ont fait l'objet de recherches bibliographiques complémentaires dans les bases de données susmentionnées afin de déterminer s'ils avaient publié d'autres articles pertinents non répertoriés précédemment. Une analyse des essais cliniques enregistrés sur clinicaltrials.gov a également été réalisée. Enfin, les recommandations de traitement pour la biopsie du ganglion sentinelle ont été systématiquement consultées afin d'identifier toute référence non répertoriée précédemment.

Une recherche bibliographique ad hoc a été menée, évaluant spécifiquement l'utilisation du bleu patenté à l'aide des descripteurs mentionnés précédemment pour ce composé, auxquels ont été ajoutés les critères de recherche « vaisseaux lymphatiques », « lymph », « artère » et « artériel » afin d'identifier son utilisation pour l'examen des vaisseaux lymphatiques et des zones artérielles.

3.2 Synthèse des données d'efficacité et de tolérance

3.2.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

Dans ce périmètre d'indication, les études cliniques fournies par le laboratoire étaient des données d'utilisation avec 7 études cliniques randomisées et 8 études observationnelles.

Seules, les études cliniques randomisées issues de la littérature, retenues par le laboratoire sont résumées ci-dessous :

3.2.1.1 Étude de Meyer-Rochow et al. 2003

Il s'agit d'un essai clinique randomisé mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade clinique I à II, visant à valider la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) et à comparer les performances du bleu patenté seul à celles d'une stratégie de triple modalité (TM) associant une lymphoscintigraphie (LSG) préopératoire, une détection peropératoire par sonde gamma et l'injection peropératoire de bleu patenté. L'objectif principal était de comparer la capacité de ces deux approches à identifier le ganglion sentinelle.

Cette étude monocentrique a été conduite entre décembre 1998 et décembre 2001, en Nouvelle-Zélande.

Les patientes incluses présentaient un cancer du sein confirmé par des examens radiologiques et cytologiques. Les patientes présentant une absence de masse mammaire palpable, des signes cliniques ou radiologiques de tumeur multifocale ou d'extension ganglionnaire, ainsi que les patientes enceintes, ayant bénéficié d'une chirurgie mammaire ou axillaire antérieure, ou inaptes à la chirurgie, étaient exclues.

Après l'identification et l'ablation du GS, un curage ganglionnaire axillaire a été effectué et envoyé séparément pour une évaluation histopathologique. L'histologie du GS a ensuite été validée par rapport à l'histologie de la dissection du ganglion axillaire.

Résultats

Un total de 104 patientes a été inclus dans l'étude, dont 63 dans le groupe bleu patenté seul et 41 dans le groupe triple modalité. Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge moyen et de taille tumorale moyenne. Une atteinte ganglionnaire a été observée chez 41 % des patientes du groupe BP et 56 % de celles du groupe TM. Une tumeur multifocale était rapportée chez 1 patiente (2 %) dans le groupe BP et chez 6 patientes (15 %) dans le groupe TM.

Un ganglion sentinelle a été identifié chez 90 % des patientes du groupe BP et chez 98 % des patientes du groupe TM ($p < 0,05$).

En comparaison aux résultats du curage ganglionnaire axillaire, la sensibilité était de 96 % dans le groupe BP et de 91 % dans le groupe TM. La précision était respectivement de 98 % et 95 %, et la spécificité était de 100 % dans les deux groupes. Le nombre de faux négatifs était de 1 dans le groupe BP et de deux dans le groupe TM.

3.2.1.2 Étude de Hung et al. 2005

Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce, visant à comparer l'utilisation du colorant BP seul à une technique combinée associant le colorant bleu et un marquage isotopique pour la détection du GS et la précision de la BGS.

Les patientes incluses présentaient un cancer du sein de taille inférieure à 3 cm. Étaient exclues les femmes âgées de plus de 70 ans, celles présentant des ganglions axillaires palpables, un cancer multicentrique, des antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire, ainsi que les femmes enceintes.

Les patientes ont été randomisées pour bénéficier soit d'une BGS réalisée à l'aide du colorant bleu seul, soit d'une technique combinée associant colorant bleu et marquage isotopique.

Après l'exérèse du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire axillaire était systématiquement réalisé et envoyé séparément pour une évaluation histopathologique. L'histologie du GS a ensuite été validée par rapport à l'histologie de la dissection du ganglion axillaire.

Le critère principal d'évaluation était le taux de détection du ganglion sentinelle.

Résultats

Un total de 123 patientes a été recruté, dont 118 ont été incluses dans l'analyse finale après exclusion de cinq patientes. 57 patientes ont été incluses dans le groupe bleu patenté seul et 61 dans le groupe technique combinée.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes, notamment en termes d'âge moyen, de taille tumorale, d'indice de masse corporelle, de nombre moyen de ganglions sentinelles prélevés, de statut ganglionnaire et de localisation tumorale.

Le taux de détection de la BGS était plus élevé avec la technique combinée qu'avec le colorant bleu seul (100 % contre 86 % ; $p = 0,002$), la précision de 100 % pour la technique combinée contre 98 % pour le colorant bleu et le taux de faux négatifs de 0 % contre 5 %.

3.2.1.3 Étude de Rodier et al. 2007

Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant précoce, visant à déterminer la voie d'injection optimale du radiotracer et du colorant bleu pour la détection du GS dans le cadre de procédures conservatrices du sein. L'étude comparait une injection péri-aréolaire à une injection péri-tumorale, la technique de référence reposant sur la détection peropératoire du GS par colorant bleu et/ou sonde gamma.

Cette étude, intitulée FRANSENODE, a été conduite entre octobre 2001 et janvier 2003.

Les patientes incluses présentaient un cancer du sein infiltrant classé T0–T1, sans atteinte ganglionnaire clinique (cN0). Les critères d'exclusion comprenaient la grossesse, le carcinome canalaire in situ, les tumeurs multicentriques, rétroaréolaires ou inflammatoires, la chimiothérapie néoadjuvante et le cancer du sein métastatique.

La randomisation était réalisée la veille de l'intervention, par blocs de huit, entre un groupe injection péri-tumorale (PT) et un groupe injection péri-aréolaire (PA), avec stratification par centre. La détection peropératoire du GS reposait sur l'identification de ganglions bleus, radioactifs ou les deux, à l'aide d'une dissection axillaire guidée par sonde gamma. Un curage axillaire n'était réalisé qu'en l'absence de GS détecté ou en cas de GS positif.

Le critère principal d'évaluation était le taux de détection du GS axillaire. Les critères secondaires comprenaient la récurrence locorégionale, la survie et la morbidité.

Résultats

Sur les 460 patientes initialement incluses, 10 ont été exclues en raison de problèmes techniques peropératoires liés à la sonde gamma. L'analyse a donc porté sur 449 patientes, dont 224 dans le groupe PT et 225 dans le groupe PA. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes.

Lors de la lymphoscintigraphie préopératoire, le taux global de détection du GS était de 78,2 % dans le groupe PT et de 85,2 % dans le groupe PA. En revanche, le taux de détection du GS axillaire par lymphoscintigraphie était significativement plus élevé dans le groupe PA (85,2 %) que dans le groupe PT (73,2 %) ; $p = 0,03$.

La détection peropératoire du GS par le colorant bleu et/ou la sonde gamma était élevée et similaire dans les deux groupes (99,1 %). Le taux de détection par colorant bleu seul et par sonde gamma seule était légèrement plus élevé dans le groupe PA (95,6 % et 98,2 %).

Concernant la tolérance, aucun effet indésirable peropératoire, notamment de type réaction anaphylactique liée au colorant bleu, n'a été rapporté. Aucune morbidité postopératoire ni récurrence axillaire n'a été observée au cours du suivi médian de 48,4 mois.

3.2.1.4 Étude de Gill et al. 2009 (SNAC)

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé multicentrique conduit en Australie et en Nouvelle-Zélande entre mai 2001 et mai 2005, évaluant l'impact d'une prise en charge axillaire basée sur la biopsie du GS sur la morbidité du bras chez des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce sans atteinte ganglionnaire clinique. L'étude comparait une stratégie fondée sur les résultats de la biopsie du GS (*Sentinel Node Biopsy Management* ; SNBM) à un curage ganglionnaire axillaire standard réalisé systématiquement après la biopsie (*Routine Axillary Clearance* ; RAC).

Les femmes incluses présentaient un cancer du sein unifocal ≤ 3 cm, sans adénopathie clinique, avec un statut de performance 0-1. Les principales exclusions concernaient les antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire ipsilatérale, la grossesse, une allergie au colorant bleu ou au radioisotope et la présence d'une maladie métastatique.

Les patientes ont été randomisées dans le groupe SNBM ou RAC. Toutes ont bénéficié d'une procédure de cartographie lymphatique, réalisée par une technique combinée (radioisotope, lymphoscintigraphie, sonde gamma et bleu patenté) ou par le bleu patenté seul. Dans le groupe SNBM, le curage axillaire était réalisé secondairement uniquement en cas de GS positif, tandis qu'il était systématique dans le groupe RAC.

La morbidité du bras était évaluée par la variation du volume du bras et par des échelles spécifiques rapportées par les patientes. Le critère principal était le pourcentage d'augmentation du volume du bras, calculé à partir de la moyenne des mesures à 6 et 12 mois par rapport à la valeur initiale.

Résultats

Au total, 1 088 patientes ont été incluses (544 dans chaque groupe). Les groupes étaient comparables en termes d'âge, de présentation clinique et de caractéristiques tumorales et chirurgicales. Le ganglion sentinelle a été identifié chez 95 % dans le groupe SNBM et 94 % dans le groupe RAC. Le bleu patenté a été utilisé dans 99 % des procédures, seul dans 11 % des cas et en association avec un radioisotope dans 89 % des cas. Trois réactions allergiques au bleu patenté ont été rapportées, sans issue fatale.

L'augmentation moyenne du volume du bras entre le début de l'étude et la moyenne des mesures à 6 et 12 mois était de 2,8 % dans le groupe SNBM et de 4,2 % dans le groupe RAC, soit une différence de 1,4 % en faveur du groupe SNBM ($p = 0,002$). La proportion de patientes présentant une

augmentation ≥ 15 % du volume du bras était de 4,2 % dans le groupe SNBM et de 6,9 % dans le groupe RAC. Les séromes et infections précoces étaient plus fréquents dans le groupe RAC. Les évaluations rapportées par les patientes montraient des scores plus favorables dans le groupe SNBM pour le gonflement, les symptômes et les dysfonctionnements, sans différence pour les incapacités.

3.2.1.5 Étude de van der Vorst et al. 2012

Il s'agit d'un essai clinique randomisé monocentrique évaluant l'intérêt d'ajouter le bleu patenté à une procédure de biopsie du ganglion sentinelle (BGS) utilisant l'imagerie de fluorescence dans le proche infrarouge (NIR) avec indocyanine verte (ICG) associée à un radioisotope (99mTc-nanocolloïde). La concordance entre fluorescence NIR, radioisotope et bleu patenté a été évaluée, et la possibilité de réaliser une BGS sans radioisotope a été explorée de manière préliminaire. Les patientes avaient un cancer du sein invasif ou un carcinome in situ à haut risque, avec des ganglions axillaires cliniquement négatifs (palpation et échographie). Les patientes enceintes, allaitantes ou allergiques à l'iode, aux crustacés ou à l'ICG étaient exclues.

Les patientes recevaient une injection péri-aréolaire de 99mTc-nanocolloïde la veille de l'intervention et une injection intradermique péri-aréolaire d'ICG avant l'opération. Elles étaient randomisées juste avant l'intervention pour recevoir ou non une injection de bleu.

Résultats

24 patientes ont été randomisées (12 avec bleu patenté, 12 sans). Au moins un ganglion sentinelle a été identifié chez 23/24 patientes, une patiente du groupe sans bleu n'a eu aucun GS détecté, y compris avec la sonde gamma. Au total, 19 GS ont été réséqués dans le groupe avec bleu et 18 dans le groupe sans bleu. Dans le groupe avec bleu, 100 % des GS étaient fluorescents, 89 % radioactifs et 84 % bleus ; dans le groupe sans bleu, 100 % des GS étaient fluorescents et 100 % radioactifs.

Aucun effet indésirable ni aucune complication postopératoire spécifique à la procédure de BGS n'a été observée.

3.2.1.6 Étude de Fattahi et al. 2014

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective randomisée menée entre février 2010 et décembre 2012 en Iran, visant à comparer deux colorants bleus (bleu patenté et bleu de méthylène) pour la détection du GS lors de la chirurgie du cancer du sein, et à évaluer leurs complications locales. Les patientes incluses présentaient un cancer du sein précoce sans atteinte ganglionnaire axillaire clinique. Étaient exclues les patientes atteintes de cancers T3, T4 ou inflammatoires, celles présentant des ganglions palpables, les femmes enceintes, les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante, ainsi que les hommes.

Toutes les patientes ont bénéficié d'une injection préopératoire péri-aréolaire de technétium-99m suivie d'une lymphoscintigraphie, puis d'une injection sous-aréolaire de colorant bleu en peropératoire. Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit le bleu patenté, soit le bleu de méthylène (156 patientes par groupe). Le ganglion sentinelle était identifié sur la base de la coloration bleue et/ou de la radioactivité.

Le critère principal d'évaluation était le taux de détection du GS. Les complications locales liées aux colorants constituaient un critère secondaire.

Résultats

Au total, 312 patientes ont été incluses. Les groupes étaient comparables en termes d'âge, de taille tumorale, d'IMC, de type histologique et de nombre de GS détectés. Le taux de détection dans le groupe bleu patenté était respectivement de 80,1 % avec le colorant seul et 92,9 % avec la technique combinée colorant + radioisotope. Une coloration bleue persistante de la peau a été observée chez 23,7 % des patientes du groupe bleu patenté et 14,1 % des patientes du groupe bleu de méthylène ($p = 0,03$, une inflammation locale a été détectée chez une patiente dans le groupe bleu patenté et 5 patientes dans le groupe bleu de méthylène).

Aucune nécrose cutanée n'a été rapportée et les complications locales ont évolué favorablement sans intervention chirurgicale.

3.2.1.7 Étude de Paulinelli et al. 2017

Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée au Brésil, comparant le bleu patenté et le bleu de méthylène pour l'identification du GS chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. L'objectif principal était de comparer le taux de détection et la précision des deux colorants.

Les patientes incluses devaient subir une biopsie du ganglion sentinelle ou un curage ganglionnaire axillaire. Le recrutement était réalisé indépendamment du stade clinique, des comorbidités ou des traitements antérieurs. Les patientes étaient randomisées pour recevoir soit le bleu patenté, soit le bleu de méthylène, injectés en péri-tumoral ou péri-aréolaire. Le GS était défini comme tout ganglion lymphatique coloré en bleu ou drainé par un vaisseau lymphatique bleu. Les ganglions cliniquement suspects n'étaient pas considérés comme des GS.

Le critère principal d'évaluation était le taux de détection du GS.

Résultats

Au total, 142 patientes ont été incluses ; 69 ont reçu le bleu patenté et 71 le bleu de méthylène. Les caractéristiques cliniques et tumorales étaient comparables entre les deux groupes.

Un GS a été identifié chez 68,1 % des patientes du groupe bleu patenté et chez 60,6 % de celles du groupe bleu de méthylène.

Qualité de vie

Sans objet.

3.2.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

Dans ce périmètre d'indication, seules des études observationnelles rétrospectives faisant état de l'utilisation du bleu patenté pour la visualisation des vaisseaux lymphatiques ont été retenues par le laboratoire.

Une description succincte de ces études est faite dans le tableau ci-dessous (tableau 1) :

Tableau 1 : Etudes faisant état de l'utilisation du bleu patenté pour la visualisation des vaisseaux lymphatiques

	Nombre de patients	Lieu/zone d'injection	Volume du bleu patenté administré	Lymphographie utilisée	Population	Type d'étude
Axillary Reverse Mapping - ARM						
Ponzone et al 2009	49	Bras ipsilatéral	1 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Ngui et al 2016	87	Bras supérieur	2 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Kuusk et al 2014	52	Intérieur du bras	1 à 2 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Rubio et al 2012	36	Bras ipsilatéral	3 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Transfert de ganglions lymphatiques du cancer du sein						
Isenborghs et al 2022	5	Veine épigastrique superficielle et pédicule circonflexe	ND	Non	Adulte	Rétrospective
Pons et al 2021	39	Lambeau ganglionnaire	0,2 mL	Oui	Adulte	Observationnelle prospective
Liu et al 2019	30	Plans sous-dermique et sous-cutané de la cuisse	ND	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Liposuccion						
Campisi et al 2017	146	Veines superficielles latérales/médiales aux principales veines superficielles au poignet/cheville	0,5 mL	Oui	Adulte	Rétrospective
Baumeister et al 2020	28	Sous-cutané entre les orteils	ND	Non	Adulte	Rétrospective
Fuites lymphatiques						
Watfa et al 2020	14	Intradermique - pied, genou, cuisse	2 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Bharathan et al 2018	6	Autour de la plaie à l'aîne	1 à 2 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Pagni et al 2009	40	Intradermique - aîne, pied	0,2 à 0,4 mL	Non	ND	Prospective non randomisée
Choong et al 2014	1	Intradermique - pied	1 mL	Non	Adulte	Étude de cas
Haaverstad et al 1996	5	Intradermique - pied	ND	Non	ND	Prospective non randomisée
Hariswamy et Lambrakis 2018	1	Intradermique - plaie à l'aîne	2 mL	Non	Adulte	Étude de cas
Setoyama et al 2000	1	Mélanome intradermique de la jambe	1 mL	Non	Adulte	Étude de cas
Anastomose lympho-veineuse						
Ayestaray et Attalah 2013	72	Information non disponible	Information non disponible	Non	ND	Rétrospectif
Ayestaray et al 2013	20	Sous-cutané - bras	1 à 2 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée

Biermann et al 2024	30	Intradermique - pied, main	0,2 mL	Oui	Adulte	Rétrospective
Di Taranto et al 2021	37	Intradermique - pied	Information non disponible	Oui	Adulte	Prospective non randomisée
Yasunaga et al 2021	18	Sous-cutané - genou, cheville	0,2 mL	Oui	Adulte	Prospective non randomisée
Martins De Carvalho et al 2022	1	ND	ND	Non	Adulte	Étude de cas
Yap et al 2009	1	Sous-cutané	0,2 mL	Non	Adulte	Étude de cas
Akita et al 2019	57	Lymphatiques afférents	0,05 mL	Oui	Adulte	Rétrospective
Campisi 2018	4000	Divers	ND	Non	ND	Rétrospective

Lymphocèle

Rao et al 2000	5	Sous-cutané - pied	0,25 mL	Non	Adulte	Prospective non randomisée
Boccardo et al 2014	16	ND	ND	Non	Adulte	Rétrospective
Longras et al 2021	-	Pied intradermique	ND	Non	ND	ND
Toyserkani et al 2016	8	Cheville	0,5 mL	Non	Adulte	Rétrospective
Tijerina et al 2011	300	ND	ND	Oui	Adulte	ND
Gómez-Ferrer Lozano 2019	-	Divers	ND	Oui	ND	Examen rétrospectif

ND : Information non disponible

Qualité de vie

Sans objet.

3.2.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

Dans ce périmètre d'indication, seules des études observationnelles rétrospectives faisant état de l'utilisation du bleu patenté pour l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux ont été retenues par le laboratoire.

Une description succincte de ces études est faite dans le tableau ci-dessous (tableau 2) :

Tableau 2 : Etudes faisant état de l'utilisation du bleu patenté pour l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

	Nombre de patients	Maladie	Mode d'administration et volume de bleu patenté administré	Type d'étude
Placement du cathéter				
Sheen et al 2021	1	Carcinome basocellulaire du nez	Artère temporale superficielle	Étude de cas
Saito et al 1995	1	Cancer du maxillaire	Artère temporale superficielle - 0,5 mL de 5 % BP	Étude de cas
Homma et al 2015	-	Cancer du sinus maxillaire	ND	Revue
Szabó et Kovács 1980	126	Cancer de la tête et du cou	ND	Rétrospective
Szabó 1985	373	Cancer de la tête et du cou	Intra-artériel - 0,5 à 1 ampoule	Rétrospective
Butler et al 1988	30	Tumeurs non hépatiques	Intra-artériel - 2 mL	Prospective non randomisée
Cartographie lymphatique				
Martijnse et al 2012	295	Cancer du rectum	Mésorectum ou directement dans l'artère mésentérique inférieure - 2 mL	Rétrospective
Boeckx et al 1976	10	Divers – transferts de lambeaux cutanés	ND	Études de cas
Évaluation de la perfusion				
Doughty et al 1996	28	Cancer du sein	Intra-artériel - 2 mL	Prospective
Pacetti et al 2006	10	Cancer du sein localement avancé	Artère mammaire interne ou thoracique latérale - 5 mL	Prospective non randomisée
Localisation tumorale				
Bouvier et al 2020	50	Tumeurs rénales	Artère tumorale	Prospective non randomisée
Évaluation de l'approvisionnement vasculaire				
Qanadli et al 1999	-	Ulcères sacrés	Intra-artériel - 0,5 mL	Description de la procédure

ND : Information non disponible

Qualité de vie

Sans objet.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance rapportées dans les études bibliographiques sont présentées en section 3.2.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR (version 0.6 du 05 septembre 2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.3.3 Données issues des PBRER

Sans objet.

3.3.4 Données issues du RCP

« Quel que soit le mode d'administration ou le dosage, un risque de réactions allergiques existe.

Le BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable peut provoquer des réactions allergiques immédiates légères ou graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, voire être fatales (choc anaphylactique). Ces réactions sont souvent imprévisibles, et surviennent plus généralement chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité au bleu patenté ou à des médicaments, aliments et/ou cosmétiques similaires contenant des colorants à base de triphénylméthane. Chez ces patients prédisposés, l'utilisation de ce médicament doit être envisagée avec beaucoup de prudence. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 sont recommandés en prémédication pour les patients présentant un risque de réactions dues à une intolérance (patients ayant des antécédents d'intolérance au BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable ou à des colorants triphénylméthanes similaires). Toutefois, ces mesures n'empêchent pas le développement d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

En cas de réaction allergique, il convient de vérifier que BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable, parmi tous les médicaments utilisés au cours de la chirurgie et de l'anesthésie générale, est effectivement responsable du développement de la réaction. Ce résultat est important pour l'opération suivante (par exemple, cancer du sein controlatéral).

En raison du risque de réaction grave, un traitement d'urgence doit être immédiatement disponible, en particulier chez les patients traités par bêta-bloquants pour lesquels l'épinéphrine et la perfusion vasculaire ne seraient pas suffisamment efficaces. Par conséquent, BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 %, solution injectable ne doit être administré que dans un établissement où un traitement approprié peut être assuré [...].

Après l'injection, une coloration bleutée de la peau, qui disparaîtra dans les 24 à 48 heures, peut être observée. En cas de stase lymphatique ou de maladies circulatoires, la coloration peut persister. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est une solution colorante à usage diagnostique qui n'exerce aucun effet pharmacodynamique systémique à visée thérapeutique. La demande d'inscription repose sur une recherche des données de la littérature. Le laboratoire n'a pas réalisé de développement pour sa spécialité.

Les données disponibles dans la littérature ne permettent pas d'établir, avec un niveau de preuve suffisant, un avantage diagnostique de BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % par rapport aux techniques actuellement utilisées, notamment les traceurs radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m ou la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine.

Par ailleurs, selon les avis d'experts, l'utilisation du bleu patenté a significativement diminué. Cette évolution s'explique principalement par :

- L'existence de méthodes alternatives disponibles et prises en charge ;
- le profil de tolérance du bleu patenté, caractérisé par un risque de réactions allergiques, y compris des chocs anaphylactiques.

En pratique clinique, son utilisation apparaît désormais restreinte à des situations particulières, notamment :

- dans certaines structures ne disposant pas de système de détection de fluorescence adapté ou d'un service de médecine nucléaire ;
- dans une stratégie de double détection, notamment en cas d'échec de la méthode isotopique (lymphoscintigraphie blanche), ou chez les patients ayant déjà bénéficié d'une chirurgie mammaire ou d'une irradiation, ou en cas de présence de lésions multifocales.

Dans ces cas exceptionnels, le bleu patenté peut parfois permettre d'éviter un curage axillaire chez certaines patientes.

Il est à noter qu'avec le développement de nouvelles techniques, notamment basées sur la détection de fluorescence, la place du bleu patenté devrait continuer à diminuer dans les années à venir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie diagnostique

5.1.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

Le BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) a une place limitée dans la stratégie diagnostique du repérage du ganglion lymphatique sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable. En l'absence de preuve d'un avantage diagnostique par rapport aux

techniques actuellement utilisées, notamment les traceurs radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m et la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine. Et compte tenu de son profil de tolérance moins favorable, il est désormais principalement réservé à des situations particulières, telles que l'échec ou l'indisponibilité des techniques alternatives (avis d'experts).

5.1.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

Selon avis d'experts, BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'a plus de place en lymphologie. D'autres modalités de repérage lymphatique sont utilisées, notamment isotopiques, échographiques ou reposant sur la détection de la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine.

5.1.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

Selon avis d'experts, BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'a plus de place pour l'examen des territoires vasculaires artériels en vue du placement de cathéters pour l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux. En pratique clinique, le guidage du placement des cathéters est réalisé par imagerie échographique. La détection de la fluorescence à l'aide du vert d'indocyanine peut être envisagée comme modalité de visualisation vasculaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

- ➔ Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des résultats de l'exploration.
- ➔ La spécialité BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est un médicament à visée diagnostique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré, en l'absence notamment de démonstration robuste sur les performances diagnostiques par rapport aux autres alternatives disponibles.
- ➔ Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.
- ➔ BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique 2,5 %) est une option dans le repérage per-opératoire du ganglion lymphatiques sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence élevée du cancer du sein et de l'intérêt d'éviter un curage ganglionnaire et ses séquelles, lorsque celui-ci n'est pas nécessaire ;
- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins,

BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique), solution injectable, est modéré uniquement dans : « le repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu, et à la posologie de l'AMM.

5.3.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

- Le caractère de gravité de l'affection est défini en fonction des raisons motivant l'exploration et les résultats obtenus.
- La spécialité BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est un médicament à visée diagnostique.
- La spécialité BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'ayant plus de place en lymphologie dans la stratégie diagnostique de la visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques, le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- Il existe des méthodes diagnostiques alternatives reposant notamment sur l'utilisation de radio-traceurs, de traceurs fluorescents tels que l'ICG ou la réalisation d'échographies.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité variable des situations cliniques justifiant la visualisation des vaisseaux lymphatiques, dépendant du contexte d'exploration et des résultats obtenus ;
- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie ;

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins,

BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est insuffisant au regard des alternatives disponibles dans : « la visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques. »

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ce périmètre d'indication de l'AMM.

5.3.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

- ➔ Le cancer est une affection grave qui engage le pronostic vital. Le niveau de gravité de l'affection varie selon la localisation et le stade du cancer au moment du diagnostic.
- ➔ La spécialité BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est un médicament à visée diagnostique.
- ➔ La spécialité BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'ayant plus de place pour l'examen des territoires vasculaires artériels en vue du placement de cathéters pour l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux, le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.
- ➔ Il existe des méthodes diagnostiques alternatives.
- ➔ BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'a pas de place dans la stratégie visant à examiner des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du niveau de gravité de l'affection qui varie selon la localisation et le stade du cancer au moment du diagnostic ;
- du besoin médical partiellement couvert mais avec persistance d'un besoin à disposer de nouveaux tests avec une démonstration des performances diagnostiques de meilleure qualité dans cette stratégie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la morbidité ou la qualité de vie par rapport aux techniques diagnostiques disponibles ;
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins,

BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) est insuffisant au regard des alternatives disponibles dans « l'examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux. »

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ce périmètre d'indication de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

Compte tenu de l'absence de démonstration probante apportée par BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique) concernant un éventuel avantage en termes de performance diagnostique par rapport à la spécialité de référence ou aux alternatives thérapeutiques utilisées dans la même indication, BLEU PATENTE V SODIQUE AZULTIS 2,5 % (bleu patenté V sodique), solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives thérapeutiques indiquées dans la détection du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable.

5.4.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

Sans objet.

5.4.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

Sans objet.

5.5 Population cible

5.5.1 Repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable

La population cible correspond au nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un examen pour le repérage du ganglion lymphatique sentinelle avant la biopsie du ganglion lymphatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein opérable.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la population cible n'a été retrouvée.

La population cible a été approchée à partir des données issues de la base nationale de données PMSI MCO, malgré les limites inhérentes à l'utilisation de ces bases de données.

Ainsi, l'analyse de ces bases a permis d'identifier sur l'année 2017, la réalisation chez 41 000 patients d'actes d'« examen anatomopathologique de pièces d'exérèse de ganglions lymphatiques sentinelles » (codes FCQX005, FCQX007, FCQX008).

Néanmoins, il s'agit d'une estimation large et surévaluée de la population cible, correspondant à l'ensemble des situations susceptibles de nécessiter une technique de repérage du ganglion sentinelle, car d'autres spécialités sont utilisées dans les mêmes indications et que cet acte peut concerner d'autres cancers que le cancer du sein. La proportion de patients pouvant effectivement se voir administrer du bleu patenté V sodique dans cette indication n'est pas connue.

5.5.2 Visualisation des vaisseaux lymphatiques avant la lymphographie et les opérations chirurgicales lymphatiques telles que la technique du ganglion du bras (Axillary Reverse Mapping - ARM) et le transfert de ganglions lymphatiques

Sans objet.

5.5.3 Examen des territoires vasculaires artériels pour faciliter le placement des cathéters en vue de l'administration intra-artérielle de médicaments anticancéreux

Sans objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié le 8 décembre 2025 un poster rappelant les indications et les voies d'administration des principaux colorants disponibles à l'automne 2025 dans un tableau⁹.

Ce document qui peut être affiché dans les blocs opératoires a pour objectif de réduire le risque d'erreur médicamenteuse, à la suite de confusions entre certains colorants utilisés au bloc opératoire, plusieurs cas d'allergies graves ont été déclarés à l'ANSM.

⁹ [Actualité - Erreurs d'identification de colorants utilisés au bloc opératoire : des rappels et un poster pour sécuriser leur administration - ANSM](#)