

AUDIT DES PRATIQUES DE L'UTILISATION DES COLORANTS CHIRURGICAUX ET ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

AUDIT OF PRACTICES OF THE USE OF SURGICAL DYES AND BUDGET IMPACT ANALYSIS

Auteurs : Clarisse BELLEGARDE¹, Marie RICHARD², Nadège VERNET³, Laurence CESSIO⁴, Delphine BOURIN⁵, Virginie CHASSEIGNE⁶

Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, 4 Rue du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes, France

¹**Auteur principal** : Clarisse BELLEGARDE, Interne en Pharmacie Hospitalière, Secteur Dispositifs Médicaux Stériles

Téléphone : 04 66 68 31 04 - E-mail : clarisse.bellegarde@hotmail.fr

² Interne en pharmacie Hospitalière, Services de Pharmacie, Secteur Dispositifs Médicaux Stériles

³Infirmier de bloc, Bloc Opératoire secteur Urologie, Digestif et Gynécologie

⁴Infirmier de bloc diplômé d'état, Bloc Opératoire secteur Urologie, Digestif et Gynécologie

⁵ Pharmacien Praticien Hospitalier, Services de Pharmacie, Secteur Dispositifs Médicaux Stériles

⁶**Auteur correspondant** : Virginie CHASSEIGNE, Pharmacien Praticien Hospitalier, Secteur Dispositifs Médicaux Stériles

Téléphone : 04 66 68 31 04 - E-mail : virginie.chasseigne@chu-nimes.fr

RESUME

Introduction-Objectifs

Plusieurs colorants chirurgicaux existent sur le marché, dispositif médical (DM) ou médicament (M), avec des indications, des voies, des modalités d'administration et des prix différents. Dans notre établissement, 4 colorants bleus sont référencés : 3 M et 1 DM. Une analyse des pratiques professionnelles a été réalisée pour harmoniser les besoins par indication et sécuriser le circuit.

Matériel et Méthodes

Un état des lieux des pratiques a été réalisé dans les services utilisateurs via une grille d'audit. Trois catégories de non-conformités (NC) ont été recensées : indication, modalité d'administration et voie d'administration. En parallèle, une analyse de coût a été effectuée pour évaluer l'impact financier d'une mise en conformité des pratiques.

Résultats

Les 4 colorants référencés sont utilisés dans 16 services. Parmi les 30 utilisations recensées, 14 (46.6%) ont présenté au moins une NC. Parmi les 33 NC observées, 76% concernent le carmin d'indigo. Les protocoles d'emploi ont été révisés, les dotations modifiées pour éviter les confusions et le personnel formé pour sécuriser les pratiques. Cette mise en conformité et un gain sur achat (11%) ont conduit à une économie prévisionnelle de 8000 € TTC / an.

Discussion/Conclusion

L'analyse de l'utilisation des colorants chirurgicaux a permis par une mise en conformité des pratiques de sécuriser leur utilisation tout en générant des économies pour l'établissement.

Mots clés : Colorant chirurgical, analyse des pratiques professionnelles, sécurisation des pratiques, analyse économique

ABSTRACT

Background

Several surgical dyes exist, either medical devices (MD) or drugs (D), with different indications, administration routes and modalities and cost. In our health facility, four dyes are referenced: three injectable D and one local route MD. An analysis of uses was carried out to harmonize needs according to indication, and to secure the circuit.

Material and methods

Evaluation of the current state of practices was carried out in the user services via a chart audit tool. Three non-conformity categories were created: indication, administration modality and pathway. In parallel, a cost analysis was performed to assess the financial impact of practice compliance.

Results

The four referenced dyes are used in 16 care services. Of the 30 indications listed, 14 (46.6%) had at least one misuse reported. Among the 33 misuses observed, 76.0% concerned carmine. The therapeutic use protocols have been revised, the endowments modified to avoid confusions and the health personnel trained to secure the practices. This practice compliance led to savings of 8000€ including tax per year.

Discussion

The practice analysis for the use of surgical dyes has improved safety, thus saving money.

Keywords: Surgical dyes, formative assessment, practices securing, economic analysis

I. INTRODUCTION

Plusieurs spécialités de colorants chirurgicaux existent dont le statut varie entre médicament (M) [1–3] et dispositif médical (DM) [4], chacune possédant des indications, des voies, des modalités d'administration et un prix différents. Ces colorants chirurgicaux sont bleus. Ils sont utilisés dans diverses spécialités médicales dans la majorité des cas à des fins diagnostiques [1,2,4] mais également, pour l'un d'entre eux, à des fins thérapeutiques [3]. En raison de la multitude de références présentes sur le marché : indigotine, bleu patenté V, bleu de Prusse, bleu de méthylène, de leur diverses modalités d'utilisation et indications, ainsi que de la diversité des utilisateurs, il est essentiel de sécuriser leur circuit, de l'approvisionnement à l'administration, au sein des établissements de santé. Dans notre CHU, quatre colorants bleus sont référencés : trois sont des médicaments (Indigotine, Bleu Patente, Chlorure de méthylthioninium) et un a le statut de dispositif médical (Bleu de méthylène).

1.1 Colorants bleus au statut médicament

1.1.1 Carmin d'indigo 0,8%

L'indigotine (carmin d'indigo) [1], est un médicament à usage diagnostique, utilisé depuis des années en chirurgie abdomino-pelvienne dans un premier temps hors AMM et depuis 2014 dans l'indication « détection per-opératoire des complications urétérales » [5,6]. Ce produit est présenté sous forme d'une ampoule de 40mg/5ml à injecter par voie intraveineuse uniquement.

Ce colorant permet, grâce à son mécanisme d'action, de visualiser très rapidement les voies urinaires en 5 à 15 minutes après l'injection et de détecter d'éventuelles lésions du tractus urinaire [7,8].

1.1.2 Le Bleu Patente V sodique 2,5%

Le bleu patenté [2] se présente sous la forme d'une ampoule de 2ml à 2,5% et possède l'AMM pour les indications suivantes : le repérage des vaisseaux lymphatiques par injection sous-cutanée et des territoires artériels par injection intra-artérielle, et l'identification du ganglion sentinelle avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable par voie sous-cutanée péri-tumorale ou péri-aréolaire. Les propriétés lymphotropiques du bleu patenté entraînent, après injection sous-cutanée, une coloration des vaisseaux et ganglions lymphatiques ce qui facilite leur repérage avant une lymphographie, ou une intervention chirurgicale. Ce colorant possède une élimination lente (24 à 48 heures) principalement dans les urines qu'il colore fortement mais aussi par la bile [9].

1.1.3 Chlorure de méthylthioninium

Le médicament à base de bleu de méthylène ou chlorure de méthylthioninium possède un rôle thérapeutique et n'a pas vocation à être utilisé en tant que colorant à proprement parlé. En effet il s'agit d'un antidote sous forme d'une solution injectable en ampoule de 5mg/ml dont l'indication est le traitement symptomatique aigu de la méthémoglobinémie induite par des

médicaments ou des produits chimiques. In vivo, à faible concentration, le chlorure de méthylthionium accélère la conversion de la méthémoglobine en hémoglobine. Il a été observé que le chlorure de méthylthionium colore les tissus de façon sélective. Après administration par voie intraveineuse, le chlorure de méthylthionium est rapidement absorbé par les tissus. La majeure partie de la dose est excrétée lentement dans les urines. En effet, la demi-vie estimée du chlorure de méthylthionium après administration intraveineuse est de 26,7 heures [10,11].

1.2 Colorant au statut de dispositif médical

1.2.1 Bleu de méthylène 0,5%

Le dispositif médical (DM) se présente sous la forme d'ampoule injectable de 10mg/2ml de bleu de méthylène et est indiqué dans l'aide à la visualisation lors de procédures chirurgicales telles que la délimitation des tissus et des pièces opératoires, le test d'étanchéité des sutures, la détection des fuites et la détection des fistules. Il ne peut pas être administré par voie intraveineuse sous-cutanée, intrathécale, intra-amniotique ou intraoculaire, mais s'utilise par voie locale ou orale après dilution. Le bleu de méthylène dilué est absorbé localement et sélectivement par les tissus qu'il colore [12,13].

1.3 Objectifs

Nous avons souhaité faire un état des lieux des pratiques concernant l'utilisation de l'ensemble des colorants bleus dans notre établissement suite à un évènement indésirable survenu au bloc opératoire. Les objectifs de ce travail ont été d'harmoniser les besoins par indication, de sécuriser les pratiques en évitant les confusions d'emploi et d'évaluer l'impact économique de ces changements de pratiques et du référencement éventuel d'un nouveau dispositif médical.

II. MATERIELS ET METHODES

Pour l'analyse, la pharmacie a décidé de réaliser un audit des pratiques professionnelles auprès des services utilisateurs de colorants. Les données ont été extraites du logiciel de gestion C-Page® (V208.000) pour identifier les services utilisateurs et les consommations annuelles du dispositif médical et des spécialités médicaments. Une grille d'audit a été établie (**Figure 1**). Cet audit déclaratif a été mené dans chaque service utilisateur où plusieurs professionnels de santé (médecins, infirmiers, cadre de santé...) ont été consultés. Il a permis de recenser de façon exhaustive les indications, les voies et les modalités d'administration des différents colorants bleus référencés au CHU. Après recueil des informations, une mesure des écarts entre la pratique réelle observée et la pratique attendue ou recommandée a été menée. Pour cela ont été comparées les indications, voies et modalités d'administration observées aux

bonnes pratiques issues des RCP des médicaments ou des indications du marquage CE. Les non-conformités observées ont été caractérisées en trois catégories : indications, modalités d'administration et voies d'administration.

En parallèle, une analyse d'impact budgétaire a été réalisée. Pour chaque spécialité DM ou M, le montant total (HT puis TTC) annuel a été calculé du point de vue de l'établissement de santé. Ce calcul a été réalisé sur la base des consommations en dose unitaire tous services confondus et en utilisant les prix négociés (€ 2019) par l'établissement (phase 1, état des lieux). L'impact économique a ensuite été calculé sur la base des consommations prévisionnelles en doses unitaires après mise en conformité des pratiques ainsi que des économies générées par le référencement d'un nouveau DM moins onéreux dans un contexte de changement de marché (phase 2).

	<i>Enregistrement</i>	<i>Doc. N° :</i> <i>EPHADM028</i> <i>Version : A</i> <i>Date : 25/02/2019</i>
	<i>Analyse des pratiques professionnelles</i> <i>« colorants bleus »</i>	<i>Page : 1 / 1</i>

Libellé service/UF : Date :
 Personne audité(e) (nom /fonction) :
 Libellé colorant bleu/code produit :

- Mode de stockage : HS/PV Si PV, précisez localisation et dotation :
- Consommations annuelles :

Indication(s)	Conformité (O/N)	Modalité(s) d'administration	Conformité (O/N)	Voie(s) d'administration	Conformité (O/N)	Référentiel

Remarques :

Figure 1 : Fiche d'audit des professionnels de santé

III. RESULTATS

3.1. Analyse des pratiques professionnelles

3.1.1. Services utilisateurs et personnels audités

Les 4 colorants chirurgicaux référencés, le carmin d'indigo ou indigotine, le bleu patenté, le chlorure de méthylthioninium et le bleu de méthylène sont utilisés dans 16 services : 6 blocs, 3 réanimations, 6 services de médecine et l'endoscopie (**Tableau I**). Au total, 19 personnels de soins dont 3 médecins, 2 cadres de santé, 6 IBODE et 8 IDE ont été audités.

3.1.2. Non-conformités d'utilisation

Parmi les 30 utilisations recensées, 14 (47%) ont relevé au moins une non-conformité (8 services concernés). Certaines utilisations (n=5, 17%) ont présenté des non-conformités dans les trois critères d'évaluation, à savoir, indication, voie et modalité d'administration. Au total 33 non-conformités ont été trouvées et ont concerné uniquement les médicaments. A l'inverse, le DM a toujours été utilisé dans le respect des indications, modalités et voies d'administration mais était sous-utilisé car non présent en dotation dans les services (notamment au bloc opératoire). Si l'on considère les non-conformités par spécialité, le carmin d'indigo a été responsable de 76% des non-conformités, contre 18% pour le Chlorure de méthylthioninium et 6% pour le bleu patenté (**Tableau II**).

Toutes spécialités confondues, parmi les non-conformités relevées, 42% (14/33) ont concerné des indications hors AMM. Notons que :

- Le carmin indigo a été utilisé pour visualiser des trajets de fistules, ou des perforations de la sphère gynéco-urinaire ou digestive, pour réaliser des tests d'étanchéité notamment en gynécologie lors de la réalisation d'épreuves au bleu pour vérifier la perméabilité des trompes,
- Le chlorure de méthylthioninium a été utilisé en tant qu'agent diagnostic de fuites urinaires ou en soins de bouche en cas de mucites importantes.

Les non-conformités relatives aux erreurs de voie d'administration ont représenté 42% (14/33) des non-conformités, comme par exemple :

- Le carmin d'indigo a été administré en local ou *per os* à la place de l'intraveineux,
- Le bleu patenté a été administré en local à la place d'intra-artérielle ou sous-cutanée péritumorale ou périaréolaire,
- Le chlorure de méthylthioninium a été administré en local à la place de la voie intraveineuse.

Enfin, 15% (5/33) des non-conformités ont concerné les modalités d'administration, par exemple :

- Le carmin d'indigo a parfois été dilué dans des solutions non testées par le laboratoire le commercialisant, et pour lesquelles aucune donnée dans la littérature n'a été retrouvée. La compatibilité physico-chimique n'a donc pas été toujours validée.

3.2. Analyse d'impact budgétaire

Les prix unitaires des 4 colorants référencés dans notre établissement sont très variables et la TVA est différente selon que le colorant ait le statut de médicament (2,1%) ou dispositif médical (20%). Les consommations annuelles des 4 colorants bleus représentent 28 397,4€ TTC (phase 1, état des lieux).

Suite à l'analyse des pratiques, une mise en conformité de ces dernières entraînant la garantie du bon usage des colorants (le bon choix du colorant, à la bonne concentration et au bon volume) a permis de quantifier un volume prévisionnel de consommations annuelles (phase 2). En parallèle, un changement de marché sur le colorant dispositif médical a permis un gain sur achat de 11%. Ainsi en phase 2, le montant prévisionnel lié aux consommations de colorants s'élève à 20 477,8€ soit une économie annuelle de 7919,6€ (soit 28% du budget colorants bleu de l'établissement) (**Tableau III**).

3.3. Sécurisation des pratiques

Un plan d'action d'amélioration de la qualité des soins a été mis en place afin d'éviter des non-conformités et de sécuriser les pratiques. En collaboration avec les équipes de soins, les protocoles d'emploi et les dotations en service de soins ont été révisés et un changement des pratiques a été organisé par formation/information du personnel des services concernés. Les protocoles d'emploi ont été diffusés dans chaque service utilisateur ainsi que sur la plateforme qualité via l'intranet du CHU (exemple au bloc opératoire en **Tableau IV**).

Un travail pluridisciplinaire entre la pharmacie et les différents services utilisateurs a permis d'optimiser la dotation en colorants et les emplacements de stockage afin d'éviter les confusions. Le carmin d'indigo a été supprimé dans 3 services, le bleu patenté d'un service et le chlorure de méthylthionimium a été supprimé dans 2 services (**Tableau I**).

Tableau I : Services utilisateurs des colorants chirurgicaux et comparaison des disponibilités des colorants avant et après mise en conformité des pratiques.

<i>Services utilisateurs</i>	Carmin d'indigo	Bleu Patenté	Chlorure de méthylthioninium	Bleu de méthylène
Bloc digestif	X			O
Bloc urologie	X O			O
Bloc gynécologie	X O	X O		O
Bloc obstétrical				X O
Bloc ORL	X			O
Bloc vasculaire *		X		
Endoscopie	X			O
Service d'urologie			X	O
Service de chirurgie digestive				X O
Service d'oncologie médicale **			X	
Service d'ORL				X O
Service d'ORL de l'Institut de Cancérologie du Gard				X O
Service de pneumologie				X O
Réanimation médicale			X O	X O
Réanimation chirurgicale				X O
Réanimation Unité de Surveillance Continue				X O

 : Colorants ayant le statut médicament  : Colorant ayant le statut dispositif médical

X : Disponibilité du ou des colorant(s) avant étude

O : Disponibilité du ou des colorant(s) après étude

* : arrêt de l'utilisation d'un colorant bleu hors AMM, alternative pour un stylo marqueur des trajets vasculaires

** : utilisation hors AMM, alternative par une autre spécialité que les colorants bleus chirurgicaux

Tableau II : Non-conformités (NC) retrouvées par spécialité.

Non Conformités (n=33)	Carmin d'indigo	Bleu Patenté	Chlorure de méthylthioninium	Bleu de méthylène	Total
Indication	11(33%)	1(3%)	2(6%)	0(0%)	42%
Modalités d'administration	3(10%)	0(0%)	2(6%)	0(0%)	16%
Voie d'administration	11(33%)	1(3%)	2(6%)	0(0%)	42%
Total	76%	6%	18%	0%	100%

Tableau III : Analyse du coût des colorants bleus avant/après mise en conformité des pratiques.

		Carmin d'indigo	Bleu Patenté	Chlorure de méthylthioninium	Bleu de méthylène
Phase 1 (état des lieux)	Tarif (PUHT)	27€	32€	49€	10,0€
	Consommations (unités/an)	785 dont 380 (au bloc opératoire)	85	75	19
	Total (TTC)*	21 640,1€	2 777,1€	3 752,2€	228,0€
	Total (TTC)*	28 397,4 €			
Phase 2 (prévisionnel suite mise en conformité des pratiques)	Tarif (PUHT) nouveau marché	27€	32€	49€	8,9€
	Consommations prévisionnelles	405	75	52	399
	Total (TTC)*	11 1764,6€	2 450,4 €	2 601,5€	4 261,3€
	TOTAL (TTC)*	20 477,8€			
Total économies prévisionnelles		7919,6€			

* TVA = 20% pour le DM et 2,10% pour les médicaments

Tableau IV : Protocole d'emploi révisé des colorants bleu au bloc opératoire.

Indications :

		Provedye® 10mg/2ml (Bleu de méthylène)	Bleu patenté V sodique 2,5%	Carmyne® 40mg/5ml (Carmin Indigo)
STOCKAGE		Arsenal central (6302)	Arsenal Gynéco (6307)	Arsenal central (6302)
Bloc digestif	Trajet fistule, étanchéité, suture, kyste, stomie	Administration locale → 1 ampoule dans 200ml de NaCl 0,9%		
	Cholédochotomie	Administration locale avec une seringue de 20 mL via le cathéter de cholangiographie → 1 ampoule dans 50mL-200mL de NaCl 0,9% ou → 1 ampoule mélangée dans une solution de 50mL de produit de contraste		
	Hernie hiatale si doute sur perforation oesophagienne	Administration locale via sonde gastrique → 1 ampoule dans 200ml de NaCl 0,9%		
Bloc urologie	Repérage du méat urinaire, visualisation reins/uretères			Administration IV lente avec utilisation d'un filtre de 0,45 µm → 1 ampoule non diluée
	Néphro Lithotomie Per Cutanée	Administration intravésicale → 1 ampoule dans 200ml de NaCl 0,9%		
	Fistule vésico vaginales	Administration intravésicale → 1 ampoule dans 200ml de NaCl 0,9%		
Bloc gynécologie	Visualisation perforation vessie	Administration intravésicale → 1 ampoule dans 250ml de NaCl 0,9%		
	Visualisation perforation uretères			Administration IV lente avec utilisation d'un filtre de 0,45 µm → 1 ampoule non diluée
	Epreuve au bleu (perméabilité des trompes)	Administration locale via sonde vésicale CH8 ou CH6 ou seringue épreuve au bleu (plateau) → 1 ampoule dans 200ml de NaCl 0,9%		
	Repérage ganglions sentinelles		Administration voie sous-cutané, péritumorale ou péri-aréolaire → 1 ampoule de 2ml sans dilution	
Bloc ORL	Trajet fistule (ex : oreille)	Administration locale avec petit cathéter → Quelques gouttes de l'ampoule non diluée		

IV. DISCUSSION

L'analyse des pratiques professionnelles de l'utilisation des colorants bleus dans notre établissement a révélé un taux de non-conformités approchant les 50% en se basant sur l'évaluation du respect des indications AMM/marquage CE, des modalités et voies d'administration. L'utilisation du carmin d'indigo représentait à lui seul 76% des non-conformités. La consommation limitée dans certaines indications et services, la méconnaissance de l'ensemble des spécialités référencées dans l'établissement ainsi que l'absence de protocole d'utilisation peuvent expliquer ces résultats. Il s'est avéré que le choix du colorant repose souvent sur l'expérience des utilisateurs. Les spécialités disponibles sur le marché sont multiples (indigotine, bleu patenté, bleu de Prusse, bleu de méthylène) avec des modalités d'administration diverses (IV, SC, collyre, administration locale) et l'information et la formation au bon usage de ces produits est souvent insuffisante. Chaque colorant présente de potentiels risques lors d'une utilisation hors AMM ou hors marquage CE et les données de la littérature dans ces cas particuliers sont très faibles. Afin de sécuriser les pratiques, une mise en conformité de ces dernières a été réalisée par le travail collaboratif de la pharmacie et des personnels de soins des services concernés par les non-conformités. La rédaction puis diffusion des protocoles d'utilisation des colorants bleus par affichage et mise en ligne sur l'intranet a permis de former/informer le personnel avec une bonne acceptabilité de la part du personnel de soin. Les quantités en dotation ont été réévaluées et la localisation dans les armoires, notamment au bloc opératoire repensée pour éviter au maximum le risque de confusion. L'analyse d'impact budgétaire montre une économie annuelle de l'ordre de 8000€TTC ce qui représente 28% du budget des colorants bleus. Cependant une des limites de cette étude réside dans le fait que la phase 2 est basée sur des consommations prévisionnelles et donc un impact budgétaire prévisionnel qui ne reflète pas la vie réelle.

Une nouvelle évaluation des pratiques professionnelles est prévue dans un an basée sur les mêmes critères de recueil pour s'assurer du suivi des actions correctives. De même, le suivi des consommations et des dépenses associées fera l'objet d'une nouvelle analyse.

L'analyse des pratiques d'utilisation de ces colorants chirurgicaux a permis de sensibiliser le personnel médical et paramédical à leur bon usage grâce aux informations dispensées. Ces échanges pluridisciplinaires ont renforcé la sécurisation de l'utilisation des colorants chirurgicaux et les connaissances de l'ensemble des personnels soignants et de l'équipe pharmaceutique tout en générant des économies pour l'établissement.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'ensemble des équipes et services ayant participé à l'évaluation pour leur contribution, et leur implication.

LIENS D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt pour cette étude.

REFERENCES

1. Document RCP VIDAL. CARMYNE CARMIN D'INDIGO 40 mg/5 mL, solution injectable. 12 août 2013;14 [en ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]
2. Document RCP VIDAL. BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 POUR CENT, solution injectable. 19 mars 2019;11 [en ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]
3. Document RCP VIDAL. PROVEBLUE CHLORURE DE METHYLTHIONINIUM 5mg/ml, solution injectable. 2012 [en ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]
4. Notice d'utilisation. PROVEDYE BLEU DE METHYLENE 0,5%, solution stérile. 2015[en ligne] Disponible sur : <https://www.medac.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]
5. Avis de la HAS. CARMYNE 40 mg / 5 ml, injectable solution, Laboratoire SERB, Clinical Report MA-IC-01 [en ligne] Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]
6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents, CPMP/EWP/1119/98/Rev.1. 23 July 2009 [en ligne] Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/> [consulté le 13 janvier 2021]
7. Lee Z, Kaplan J, Giusto L, Eun D. Prevention of iatrogenic ureteral injuries during robotic gynecologic surgery: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1 mai 2016;214(5):566-71.
8. Abboudi H, Ahmed K, Royle J, Khan MS, Dasgupta P, N'Dow J. Ureteric injury: a challenging condition to diagnose and manage. *Nat Rev Urol* févr 2013;10(2):108-15.
9. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* sept 2006;99(2):203-8.
10. Ng BKW, Cameron AJD. The role of methylene blue in serotonin syndrome: a systematic review. *Psychosomatics* juin 2010;51(3):194-200.
11. Prasad R, Singh R, Mishra OP, Pandey M. Dapsone induced methemoglobinemia : Intermittent vs continuous intravenous methylene blue therapy. *Indian J Pediatr* mars 2008;75(3):245-7.
12. PROVEDYE®, Provepharm internal data, Clinical evaluation DT 001-681 [en ligne] Disponible sur : <https://www.medac.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]

13. APHP, Le journal de la Commission du médicament et des dispositifs médicaux n°34, Juillet 2016 [en ligne] Disponible sur : <http://ageps.aphp.fr/> [consulté le 13 janvier 2021]