

Université de Montréal

Le rôle de l'angiographie au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique

Par

Annie Le-Nguyen, MD

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)
en Sciences biomédicales, option Médecine expérimentale

Avril 2021

© Annie Le-Nguyen, 2021

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Le rôle de l'angiographie au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique

Présenté par :

Annie Le-Nguyen, MD

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Dre Mai-Kim Gervais, MD

Président-rapporteur

Dr Nelson Piché, MD, M. Sc.

Directeur de recherche

Dr Christophe Faure, MD

Codirecteur

Dre Herawaty Sebjang, MD

Membre du jury

Résumé

Le rôle de l'angiographie au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique

L'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine (ICG-FA) est une technologie d'imagerie non-invasive ayant été validée pour évaluer la perfusion tissulaire, pour délimiter l'anatomie des voies biliaires extra-hépatiques et pour localiser les ganglions et les vaisseaux lymphatiques. Depuis les années 2000, son utilisation connaît une expansion dans diverses spécialités chirurgicales incluant la chirurgie pédiatrique. Ce mémoire explore les indications actuelles de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en pédiatrie et son introduction lors de résections intestinales pédiatriques à l'aide d'un essai clinique prospectif de faisabilité.

Alors que l'utilisation de l'ICG-FA est bien définie en chirurgie adulte, cette technologie demeure peu utilisée en pédiatrie. Une revue systématique avec synthèse narrative portant sur l'utilisation de la technologie en contexte périopératoire chez la population pédiatrique a été menée. La majorité des articles étaient des études de cas et des séries de cas (n=36 ; 56%). Aucun effet indésirable relié au vert d'indocyanine n'a été rapporté. Le risque de biais de sélection et d'information était élevé. Les résultats de la revue systématique indiquent que bien que les indications demeurent limitées en pédiatrie, un intérêt important pour la technologie est noté à travers l'augmentation du nombre de publications sur le sujet.

L'ICG-FA est un outil fréquemment utilisé en chirurgie colorectale adulte pour évaluer la vascularisation intestinale. Un essai clinique prospectif de phase II a été mené afin d'établir la faisabilité et l'impact de l'utilisation de l'ICG-FA lors de chirurgies pédiatriques d'urgence et électives nécessitant une résection intestinale. Les résultats de l'étude prouvent que l'introduction de la technologie est faisable, sécuritaire et simple. Par ailleurs, 95% des membres de l'équipe chirurgicale considèrent la technologie sécuritaire.

Mots-clés : angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine, indocyanine, chirurgie pédiatrique, chirurgie colorectale, ischémie intestinale, résection intestinale, SPY, perfusion tissulaire

Abstract

The role of indocyanine green angiography in pediatric surgery

Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) is a validated non-invasive imaging technology used to evaluate tissue perfusion, delineate biliary anatomy, and localize lymph nodes and lymphatic vessels. Since the 2000s, its use has grown in various surgical subspecialties including pediatric surgery. This thesis explores the current ICG-FA indications in pediatric surgical subspecialties and its introduction in pediatric bowel resections by the mean of a prospective feasibility clinical trial.

While ICG-FA is well established in adult surgery, the technology remains sparsely used in pediatric surgery. A systematic review with narrative synthesis on the perioperative ICG-FA use in the pediatric population was conducted. Most articles were case reports and case series (n=36; 56%). No adverse event related to ICG occurred. Risk of selection and information biases was high. The results show that pediatric applications of ICG remain currently limited, but significant interest in the technology is seen with the rising number of publications on the subject.

ICG-FA is a frequently used tool in adult colorectal surgery to determine intestinal perfusion. A prospective Phase II clinical trial was conducted to establish the feasibility and impact of ICG-FA use during emergency and elective pediatric surgeries requiring bowel resection. The study results indicate that the introduction of the technology is feasible, safe, and simple. They show that 95% of the surgical team agreed that ICG-FA was safe.

Keywords: indocyanine green fluorescence angiography, indocyanine, pediatric surgery, colorectal surgery, intestinal ischemia, intestinal resection, SPY, tissue perfusion

Table des matières

Résumé	5
Abstract	7
Table des matières	9
Liste des tableaux	13
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements	18
Rôle de l'étudiante.....	19
Introduction	21
Chapitre 1 – Le vert d'indocyanine	23
1.1 Contexte historique	23
1.2 Le vert d'indocyanine : propriétés de base et pharmacocinétique	23
1.2.1 Stabilité, spectres d'absorption et d'émission de fluorescence	26
1.3 Effets secondaires et contre-indications	28
1.4 Différentes formes d'ICG acceptées par Santé Canada	29
Chapitre 2 – Indications cliniques du vert d'indocyanine.....	31
2.1 Mesures quantitatives	31
2.1.1 Fonction cardiaque	31
2.1.2 Fonction hépatique	31
2.1.2.1 Soins intensifs	34
2.1.2.2 Résection hépatique.....	35
2.1.2.3 Transplantation hépatique	35
2.2 Angiographie par fluorescence.....	35

2.2.1 Ophtalmologie	38
2.2.2 Perfusion tissulaire	39
2.2.2.1 Neurochirurgie	39
2.2.2.2 Chirurgie cardiaque	40
2.2.2.3 Chirurgie vasculaire	41
2.2.2.4 Chirurgie colorectale	41
2.2.2.5 Chirurgie plastique	43
2.2.3 Anatomie chirurgicale	43
2.2.3.1 Voies biliaires et tumeurs hépatiques	43
2.2.3.2 Vaisseaux lymphatiques	44
2.2.3.3 Uretères	44
2.2.4 Chirurgie oncologique	45
2.2.5 Coûts et bénéfices de l'ICG-FA	47
Chapitre 3 – Manuscrit 1 – Revue systématique et synthèse narrative	49
3.1 Description du travail	49
Chapitre 4 – L'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique	77
4.1 Chirurgie intestinale pédiatrique et ses défis.....	77
4.1.1 Fuites anastomotiques	78
4.2 Méthodes pour évaluer la perfusion intestinale en chirurgie colorectale pédiatrique	79
4.2.1 Oxymétrie de pouls	80
4.2.2 Spectroscopie	82
4.2.3 Doppler	84
4.2.4 Fluorescéine	84
4.2.5 Résumé	85

4.3 Études précédentes sur le vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique.....	85
4.4 Entérocolite nécrosante	86
Chapitre 5 – Manuscrit 2 – L’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine pour les résections intestinales pédiatriques : un premier essai clinique prospectif à méthodes mixtes	89
5.1 Rationnel du projet de recherche sur l’angiographie au vert d’indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique	89
Chapitre 6 – Discussion.....	123
6.1 Discussion générale.....	123
6.1.1 Retour sur le projet de recherche.....	124
6.1.1.2 Hypothèse de recherche	124
6.2 Limites du projet de recherche clinique	126
6.2.1 Conception de l’étude.....	126
6.2.2 Recrutement des patients.....	127
6.2.3 Limites inhérentes à l’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine en chirurgie pédiatrique.....	128
6.3 Suites du projet.....	129
6.3.1 Essai clinique randomisé.....	129
6.3.1.1 Méthode Delphi.....	129
Chapitre 7 – Conclusion	131
Références bibliographiques	133

Liste des tableaux

Tableau 1. –	Classification des effets secondaires du vert d'indocyanine	28
Tableau 2. –	Produits de vert d'indocyanine commercialisés au Canada	29
Tableau 3. –	Élimination du vert d'indocyanine	33
Tableau 4. –	Résumé des différentes technologies d'imagerie utilisant l'ICG	37
Tableau 5. –	Indications de l'angiographie au vert d'indocyanine en ophtalmologie	39
Tableau 6. –	Facteurs de risque de fuite anastomotique en chirurgie colorectale adulte	79
Tableau 7. –	Doses suggérées pour le vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique par Shafy et al.	86

Liste des figures

Figure 1. –	Structure chimique du vert d'indocyanine	24
Figure 2. –	Cinétique de Michaelis-Menten	26
Figure 3. –	Variations du spectre d'absorption du vert d'indocyanine (nanomètres) selon la concentration plasmatique (micromoles)	27
Figure 4. –	Émission de fluorescence	27
Figure 5. –	Estimation du flot sanguin hépatique par l'équation de Fick	32
Figure 6. –	Mécanisme d'excitation de l'ICG	36
Figure 7. –	Exemples de types de dispositif d'imagerie	38

Liste des sigles et abréviations

Cl-ICG	ICG clearance (clairance du vert d'indocyanine)
Da	Daltons
DL50	Dose létale 50
FDA	Food and Drug Administration
Kg	Kilogramme
Hb	Hémoglobine
HbO ₂	Oxyhémoglobine
ICG	Indocyanine green (vert d'indocyanine)
ICG-FA	Indocyanine green fluorescence angiography (angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine)
ICG-PDR	Plasma disappearance rate of ICG
ICG-R15	ICG retention rate after 15 minutes (taux de rétention d'ICG après 15 minutes)
Mg	Milligrammes
Min	Minutes
Nm	Nanomètres
UV	Ultraviolet

Remerciements

Je remercie mon directeur de mémoire, **Dr Nelson Piché**, qui m'a guidée à travers le Programme de Cliniciens-Chercheurs de l'Université de Montréal. Vous avez été un directeur de recherche attentionné et dévoué. Merci pour votre patience, votre expertise, votre esprit critique, votre confiance et votre temps. Le support que vous m'avez offert durant les dernières années est inestimable et je me trouve choyée de pouvoir compter sur un directeur de recherche comme vous.

Il est essentiel de remercier également le **Dr Christophe Faure**, mon co-directeur de recherche, qui m'a offert son expertise, ses précieux conseils et son temps lors de l'élaboration de mes projets de recherche, de mes articles scientifiques et de la rédaction de ce mémoire.

À l'ensemble des chirurgiens pédiatriques du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), aux moniteurs cliniques en chirurgie pédiatrique (Shahzad, Shin, Maeve, James, et Kristen) et au personnel du bloc opératoire, **merci** pour votre patience et pour votre ouverture face au projet de recherche clinique ayant duré plus d'un an au CHUSJ. Votre participation a été essentielle à la réalisation de cet essai clinique. Poursuivre ma formation au sein de votre équipe sera un réel privilège.

Je suis énormément reconnaissante de faire partie d'un programme de Chirurgie générale dirigé par le **Dr Pierre Dubé** qui supporte considérablement les résidents désirant poursuivre une carrière en recherche. Merci Dr Dubé pour votre dévouement et votre implication incommensurable auprès de vos résidents. Je remercie également le Programme de Cliniciens-Chercheurs (PCC) de l'Université de Montréal et le **Dr Dang Nguyen** (directeur) de m'avoir permis de développer mes compétences scientifiques en recherche dans le cadre d'un projet innovateur chez la population chirurgicale pédiatrique.

Finalement, à mes parents **Thi Hong** et **Huu Binh**, à mon frère **Alexandre**, à **Antoine** et à mes précieux amis, merci pour votre accompagnement et votre soutien inconditionnel

Rôle de l'étudiante

Tout le matériel écrit de ce mémoire a été rédigé par la candidate à la maîtrise (Annie Le-Nguyen). De façon conforme aux pratiques habituelles, les directeur et co-directeur de recherche de l'étudiante ont participé à la révision critique du manuscrit. La conception de chacune des études et l'analyse des résultats de ce mémoire ont été réalisées par la candidate. En ce qui concerne l'essai clinique présenté dans ce mémoire, la candidate s'est chargée d'obtenir la lettre de non-objection à Santé-Canada, de la rédaction de tous les formulaires et de tous les consentements liés à l'étude, de la soumission entière du projet de recherche au Comité d'éthique de la recherche au CHU Sainte-Justine, du recrutement de la majorité des participants inclus dans l'étude clinique, de la formation des équipes cliniques pour le projet, de la collecte de données et de l'analyse de celles-ci, ainsi que de la coordination avec l'industrie pour obtenir le matériel de recherche. Tous les articles scientifiques retenus pour ce mémoire ont été rédigés par la candidate avec une contribution usuelle des co-auteurs.

Introduction

L'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine (ICG-FA) est une technologie d'imagerie qui permet, entre autres, une évaluation peropératoire de la perfusion sanguine dans différents types de chirurgie par l'entremise d'un système d'imagerie proche de l'infra-rouge et d'une injection de vert d'indocyanine. Depuis son perfectionnement au début des années 2000, cet outil peropératoire connaît une croissance exponentielle (1, 2). Les récentes études cliniques chez l'adulte démontrent le fort potentiel de cette technologie pour guider les chirurgiens dans leurs décisions peropératoires et ainsi, améliorer les résultats post-opératoires. En pédiatrie, la littérature est éparse et moins claire concernant les indications cliniques de l'ICG-FA.

Ce mémoire porte sur le rôle actuel de l'angiographie au vert d'indocyanine dans la population pédiatrique. L'objectif est d'y recueillir l'ensemble des données pertinentes à propos de l'ICG-FA et d'analyser les domaines chirurgicaux pédiatriques où son utilisation serait bénéfique. Un essai clinique de phase II avec Santé Canada a été réalisé pour évaluer la faisabilité de l'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine durant les résections intestinales pédiatriques. Ce présent mémoire est rédigé par articles et est séparé en 5 chapitres.

Le **Chapitre 1** du mémoire présente les propriétés de la molécule du vert d'indocyanine (ICG). Une mise en contexte historique et un survol de son utilisation sont présentés. Une section couvre les effets secondaires et les contre-indications de l'ICG. Les différentes formulations de vert d'indocyanine acceptées par Santé Canada sont présentées. Ces données sont utiles pour comprendre l'évolution de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine et son utilisation au fil des années.

Le **Chapitre 2** traite exclusivement des indications cliniques du vert d'indocyanine, principalement chez la population adulte. Les premières utilisations cliniques de l'ICG pour mesurer de façon quantitative les fonctions d'organes sont présentées. Le chapitre met l'accent sur l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en abordant les études-clés qui démontrent son utilité en clinique.

Le **Chapitre 3** contient le manuscrit intégral prêt pour soumission de la revue systématique portant sur l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique.

Le **Chapitre 4** aborde une mise en contexte de l'utilisation de l'ICG-FA spécifiquement lors de chirurgies colorectales *pédiatriques*. Les défis propres à la chirurgie colorectale pédiatrique sont exposés. Le chapitre explore les autres méthodes actuellement mises sur le marché pour objectiver la perfusion intestinale en chirurgie colorectale. Il met en évidence la littérature actuelle concernant l'utilisation de l'ICG-FA en chirurgie colorectale *pédiatrique*. Il introduit le projet de recherche clinique présenté dans le Chapitre 5.

Le **Chapitre 5** présente le deuxième manuscrit intégral et original, prêt pour soumission, à propos d'un essai clinique prospectif à méthodes mixtes visant à démontrer la faisabilité de l'angiographie au vert d'indocyanine dans les résections intestinales pédiatriques.

Le **Chapitre 6** comprend une discussion des résultats de ce mémoire, et en définitive, le **Chapitre 7** conclura ce mémoire.

Chapitre 1 – Le vert d’indocyanine

1.1 Contexte historique

Le vert d’indocyanine (ICG) est une molécule ayant initialement été développée par les laboratoires de recherche Kodak comme colorant pour la photographie lors de la Deuxième Guerre mondiale (3). Dès 1956, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis octroie l'autorisation pour son utilisation à des fins clinique et de recherche chez les humains (4). En 1957, le vert d’indocyanine est utilisé pour la première fois en médecine lors d’études de courbes de dilution de colorant pour déterminer le débit cardiaque à la clinique Mayo (Rochester, Minnesota, États-Unis) (5). À ses débuts, les principales indications de l’ICG se limitaient aux mesures quantitatives des fonctions cardiaque et hépatique. Dans les années 70, la découverte des propriétés fluorescentes du vert d’indocyanine en font une molécule idéale pour l’angiographie et permet ainsi d’élargir ses indications au domaine de l’ophtalmologie (6). Toutefois, la mauvaise résolution des caméras infrarouges de l’époque ainsi que les images fixes retardent l’implantation à large échelle de l’ICG-FA. Ce n’est environ qu’une dizaine d’années plus tard que les avancées technologiques permettent l’acceptation et le développement considérable de l’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine (7).

1.2 Le vert d’indocyanine : propriétés de base et pharmacocinétique

Le vert d’indocyanine (ICG) est un colorant tricarbocyanide hydrosoluble doté d’un poids moléculaire s’élevant à 751.4 Daltons (Da) (Figure 1) (4). Deux parties polycycliques (benzoindotricarbocyanine) lipophiles liées par une chaîne de carbone constituent la molécule (3). Chacune des parties polycycliques est composée d’un groupe sulfate qui confère les propriétés amphiphiles, c’est-à-dire à la fois hydrophobe et hydrophile, au vert d’indocyanine (Figure 1) (3). L’ICG est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée contenant 25 milligrammes (mg) de vert d’indocyanine et moins de 5% d’iodure de sodium (1). À l’instar de la majorité des colorants à base de carbocyanine, le vert d’indocyanine tend vers la formation d’agrégats aux dépens de sa propre concentration et de la nature du solvant (3). En conditions idéales, le vert d’indocyanine doit être dissous dans une solution aqueuse afin de minimiser le phénomène d’agrégation (8). Sur

le plan pharmacologique, l'ICG n'est pas considéré comme une molécule active et ne possède donc aucune activité thérapeutique (9).

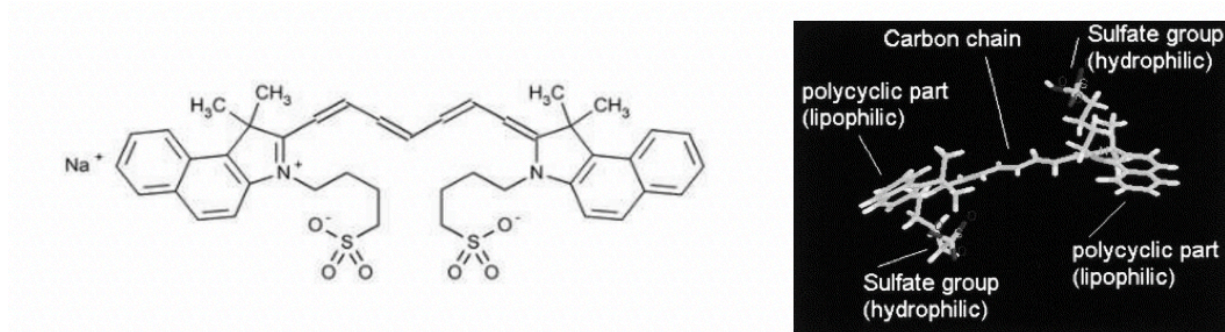


Figure 1. – Structure chimique du vert d'indocyanine

La formule brute est 1H-Benz[e]indolium,2-[7[1,3-dihydro-1,1-diméthyl-3-(4-sulfobutyl)-2H-benz[e]indol-2-ylidène]-1,3,5-heptatriényl]-1,1-diméthyl-3-(4-sulfobutyl)hydroxide.

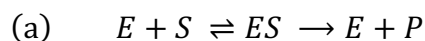
Source : Desmettre et al., 2000 (3). Licence d'autorisation obtenue avec Rightslink.

Le vert d'indocyanine possède une importante affinité avec les protéines plasmatiques telles que l'albumine et les lipoprotéines α et β (4). Une fois injecté de façon intraveineuse, la liaison préférentielle de l'ICG aux protéines plasmatiques à près de 98% induit une stabilisation chimique de la molécule (10). Cette stabilité et le volumineux poids moléculaire de l'ICG sont deux caractéristiques qui permettent la dispersion minimale de l'agent fluorescent dans l'interstice et un maintien prolongé du composé dans l'espace intravasculaire jusqu'à son absorption hépatique et son excrétion quasi-exclusivement biliaire (11). Puisque le vert d'indocyanine ne rejoint pas de façon significative la circulation extra-hépatique ni entéro-hépatique, le risque de néphrotoxicité est inexistant. Les absorptions rénale, périphérique et cérébro-spinale de l'ICG sont négligeables (4). Quant à l'ICG sous forme libre (2%), l'enzyme glutathione S-transferase se charge de son transport dans la bile (8). Certaines indications telles que la lymphographie requièrent une injection interstitielle (sous-cutanée) du vert d'indocyanine. Dans ces cas, l'ICG est capté par la lymphe et entre dans un système circulatoire avant de poursuivre une voie d'excrétion similaire à celle suivant une injection intraveineuse (4).

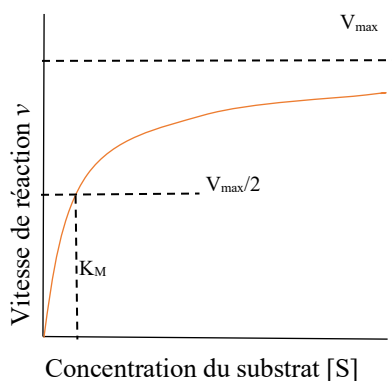
La réaction de décomposition du vert d'indocyanine mène à la création de molécules d'oxygène singulet qui se lient aux produits de dégradation et qui se dissocient en composés carbonylés à faible potentiel toxique (8). Après une injection intraveineuse d'ICG, les études animales chez la

souris, le rat et le lapin démontrent des doses létales 50 (DL50) comprises entre 60-80 mg/kg, 50-70 mg/kg et 50-80 mg/kg, respectivement (1, 9). Lorsque calibrées avec la surface corporelle, ces doses létales représentent 2,4 à 13 fois la dose maximale décrite chez l'humain de 2 mg/kg (9). Le vert d'indocyanine est considéré relativement non-toxique puisqu'aucun métabolite n'est connu. (4).

L'élimination du vert d'indocyanine suit la cinétique enzymatique standard de Michaelis-Menten (Figure 2) (12). La vitesse maximale de retrait s'élève à 3.6 mg/kg/min (4). La capacité d'absorption des hépatocytes est un point limitant à l'élimination de l'ICG qui se voit réduite chez les patients atteints de cirrhose et de d'autres pathologies hépatiques (13). Le vert d'indocyanine peut tout de même être utilisé chez ces patients pour mesurer l'excrétion hépatique et la fonction hépatocellulaire (4). En 1977, les études menées par Flower et Hocheimer ont estimé la demi-vie du vert d'indocyanine à 3-4 minutes (1). Les études subséquentes en spectrophotométrie de Hollins et al. (1987) et de Ott et al. (1994) ont rapporté une clairance plasmatique plutôt d'allure biphasique caractérisée par une phase initiale rapide avec une demi-vie de 3-4 minutes et une deuxième phase à moindre dose avec une demi-vie d'une heure (14, 15). Le taux de clairance de l'ICG du compartiment vasculaire est estimé à 18-24%/minute et après 20 minutes, moins de 4% de l'ICG demeure intra-plasmatique (9). À dose de 0.5 mg/kg, la clairance plasmatique de l'ICG semble plus marquée chez les femmes comparativement aux hommes, mais cette différence n'est pas significative (9).



(b)
$$v = \frac{v_{max} [S]}{K_M + [S]}$$



(c)

Figure 2. – Cinétique de Michaelis-Menten

v : vitesse de réaction, K_M : constante de Michaelis, v_{max} : vitesse maximale atteinte par le système, $[S]$: concentration du substrat

(a) Une enzyme E se lie à un substrat S pour former un complexe enzyme-substrat ES, qui réagit ensuite irréversiblement pour générer un produit P et pour libérer l'enzyme E. (b) Équation de Michaelis-Menten. (c) Graphique démontrant l'équation de Michaelis-Menten prédisant la vélocité de réaction en fonction de la concentration du substrat (12).

1.2.1 Stabilité, spectres d'absorption et d'émission de fluorescence

La molécule du vert d'indocyanine est stable sous forme de poudre et devient instable lorsque dissoute (9). La dégradation de la molécule est accélérée par la lumière (selon l'intensité et le type) et l'exposition à des températures élevées (16). L'entreposage de l'agent de contraste s'effectue à une température entre 20-25°C. L'ICG doit être utilisé en moins de 6 à 10 heures après sa dilution, car en solution aqueuse, l'ICG forme des agrégats dont la proportion s'élève aux dépens de la concentration (1). Une fois injectée, la molécule se stabilise à nouveau en se liant aux protéines plasmatiques.

Le vert d'indocyanine est une molécule fluorochrome c'est-à-dire qu'elle possède la capacité d'absorber l'énergie provenant d'une source lumineuse et de la transformer en lumière fluorescente. La concentration de la solution de vert d'indocyanine et la nature du solvant ont un

impact important sur les propriétés d'absorption de l'ICG (17). Lorsque dissous en solution aqueuse, le pic d'absorption se situe dans le spectre proche de l'infra-rouge à 806 nanomètres (nm) ce qui permet une visualisation des tissus en profondeur et confère un net avantage pour la détection de structures vasculaires par rapport à d'autres molécules telles que la fluorescéine (17). Immédiatement après l'injection intraveineuse du produit, sa liaison préférentielle aux protéines plasmatiques ainsi que son interaction avec les surfactants micellaires et les couches de biphospholipides produisent un déplacement du spectre d'absorption initial. Le vert d'indocyanine émet alors une fluorescence à une longueur d'onde légèrement plus longue avec une émission maximale rapportée à 830 nm (Figure 3) (18). La Figure 4 démontre la variation d'émission de fluorescence liée à l'interaction spécifique entre l'ICG et les phospholipides.

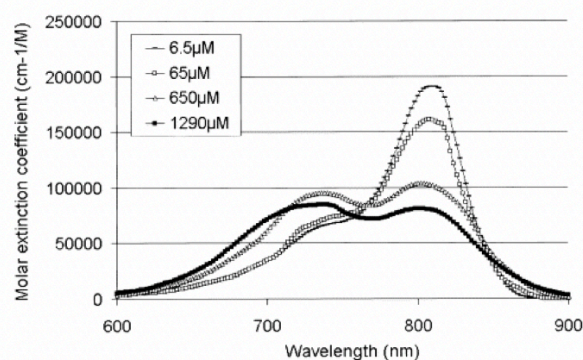


Figure 3. – Variations du spectre d'absorption du vert d'indocyanine (nanomètres) selon la concentration plasmatique (micromoles)

Source : Desmettre et al., 2000 (3). Licence d'autorisation obtenue avec RightsLink.

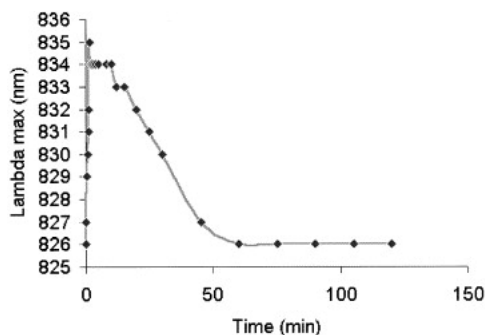


Figure 4. – Émission de fluorescence

Déplacement du pic d'émission de la fluorescence après l'injection. Les modifications des propriétés de la fluorescence, comme entre autres l'intensité de la fluorescence, expliquent ce déplacement après l'interaction du vert d'indocyanine avec les phospholipides.

Source : Desmettre et al., 2000 (3). Licence d'autorisation obtenue avec RightsLink.

1.3 Effets secondaires et contre-indications

L'incidence des effets indésirables du vert d'indocyanine est estimée à 1/42 000 patients (19). Le Tableau 1 illustre les effets secondaires rapportés (20, 21).

Tableau 1. – Classification des effets secondaires du vert d'indocyanine

	Légers	Modérés	Sévères
Incidence	0.15%	0.2%	0.05%
Effets secondaires	Nausées Vomissements Prurit	Urticaire Syncope Fièvre Paralysie nerveuse	Bronchospasme Laryngospasme Anaphylaxie

La présence concomitante d'une allergie à l'iode est la seule contre-indication absolue à l'utilisation du vert d'indocyanine (9). Une série incluant 240 000 injections intraveineuses d'ICG a observé des effets indésirables chez 4 patients tels que de l'urticaire (n=1) et des réactions anaphylactiques (n=3) (22). Une décoloration cutanée de quelques semaines peut survenir à la suite d'une injection sous-cutanée (23). Un seul décès de cause anaphylactique secondaire à l'injection de vert d'indocyanine a été signalé durant un cathétérisme cardiaque (9).

Son utilisation chez les patients avec thyrotoxicose est fortement déconseillée compte tenu de la faible quantité d'iodure de sodium que contient l'ICG (24). Une interaction entre le vert d'indocyanine et les préparations contenant du sodium bisulfite telles que l'héparine réduit le pic d'absorption sérique de l'ICG : leur utilisation concomitante est déconseillée (9). La monographie de l'agent de contraste SPY Agent Green (Stryker, Michigan, États-Unis) suggère d'éviter les études de captation d'iode radioactif au minimum une semaine après l'utilisation de l'ICG (9).

Aucune étude animale ni clinique n'a démontré la sécurité de l'utilisation du vert d'indocyanine chez les femmes enceintes. Les effets tératogènes de la molécule et l'excrétion dans le lait maternel de l'agent demeurent inconnus (9). L'utilisation du vert d'indocyanine est non recommandée pour le moment chez cette sous-population.

1.4 Différentes formes d'ICG acceptées par Santé Canada

Au Canada, le vert d'indocyanine est disponible sous différentes préparations pharmaceutiques. L'ajout d'iodure de sodium à la fin du processus de fabrication permet la cristallisation de la préparation et l'amélioration de la solubilité (25). Jusqu'à maintenant, trois produits de vert d'indocyanine sont approuvés par Santé Canada. Le Tableau 2 permet une comparaison (9, 26, 27). Au Canada, seul l'agent commercialisé par Stryker (SPY Agent Green, Michigan, États-Unis) peut être utilisé pour ses propriétés fluorescentes dans d'autres domaines que l'ophtalmologie. Cependant, la sécurité chez l'enfant n'a pas été pas établie pour le SPY Agent Green (Stryker, Michigan, États-Unis) contrairement à l'IC-GREEN (Akorn, Illinois, États-Unis) et à l'Indocyanine Green for Injection (Seaford Pharmaceuticals, Ontario, Canada) (9). De ce fait, puisque le SPY Agent Green peut être utilisé pour déterminer la perfusion intestinale chez la population adulte mais non pédiatrique, cet agent a fait l'objet d'une demande de lettre de non-objection à Santé-Canada pour l'essai clinique présenté dans le Chapitre 5.

Tableau 2. – Produits de vert d'indocyanine commercialisés au Canada

Nom (compagnie)	IC-Green (Akorn) (26)	Indocyanine Green for Injection (Seaford Pharmaceuticals) (27)	SPY Agent Green (Stryker) (9)
Dose, format	Poudre lyophilisée pour injection / 25 mg < 5% iodure de sodium		
Indications	Détermination du débit cardiaque et de la fonction hépatique. Angiographie ophtalmologique.	Détermination du débit et de la fonction cardiaques et du débit hépatique. Angiographie ophtalmologique.	Imagerie de la circulation sanguine et de la perfusion des tissus et des organes lors de : chirurgies vasculaire, digestive, de transplantation, gynéco- oncologique et plastique. Visualisation de l'arbre biliaire.
Utilisation pédiatrique	Sécurité et efficacité prouvées chez l'enfant.	Sécurité et efficacité prouvées chez l'enfant.	L'innocuité et l'efficacité dans la population pédiatrique n'ont pas été démonstrées.

Chapitre 2 – Indications cliniques du vert d'indocyanine

Le chapitre suivant aborde les utilisations cliniques actuelles de la molécule du vert d'indocyanine. Il est divisé en deux catégories d'utilisation : les mesures quantitatives traditionnelles et l'angiographie par fluorescence.

2.1 Mesures quantitatives

2.1.1 Fonction cardiaque

Dès 1959, le vert d'indocyanine a été utilisé par l'équipe de Fox et al. à la clinique Mayo (Rochester, Minnesota, États-Unis) dans des études de courbes dilution afin de mesurer le débit cardiaque (5). Leurs travaux de laboratoire ont démontré une diminution significative du temps de procédure de cathétérisme cardiaque et plusieurs bénéfices par rapport aux autres colorants (28).

Les doses recommandées du vert d'indocyanine pour les courbes de dilution cardiaque sont de 5 mg, 2.5 mg et 1.25 mg pour les adultes, les enfants et les nouveau-nés, respectivement (27). Un cathétérisme cardiaque diagnostique nécessite en moyenne 5 dilutions. Depuis les années 90, la spectrophotométrie pulsée est utilisée afin de mesurer la concentration sérique du vert d'indocyanine de façon non-invasive (29, 30). Elle permet d'estimer le débit cardiaque (29) et le volume sanguin (31) au bloc opératoire.

2.1.2 Fonction hépatique

La fonction hépatique est mesurée de routine par différents tests sanguins statiques tels que les aminotransférases sériques, la bilirubine, la phosphatase alcaline, l'albumine et le temps de prothrombine. Ils peuvent s'avérer normaux chez des patients avec maladies hépatiques avancées et anormaux lorsque des maladies extra-hépatiques sont en cause. Pour augmenter la précision de l'estimation de la fonction hépatique, des tests spécialisés dynamiques ont été développés. Le vert d'indocyanine est une molécule idéale pour évaluer la fonction et le débit hépatiques puisqu'elle voyage principalement dans le compartiment intravasculaire et que son excrétion est exclusivement

hépatique (32). L'élimination du vert d'indocyanine dépend du flot sanguin, de l'absorption des hépatocytes et de l'excrétion biliaire (15).

La capacité du foie à éliminer l'ICG est supérieure à la capacité d'infusion du colorant : un état de stabilité est atteint en une heure alors que le taux d'élimination devient équivalent au taux d'infusion (3). À ce moment, le débit sanguin hépatique peut être estimé par l'équation de Fick (Figure 5), où le taux de clairance hépatique de l'ICG est considéré à 100% puisque l'effet de premier passage hépatique est majeur et où l'ICG_{h_v} est considéré nul. Ceci tend à sous-estimer le débit sanguin hépatique, car la mesure réelle de ICG_{h_v} est typiquement un peu plus élevée que zéro. L'estimation de la fonction hépatique par l'équation de Fick est moins fiable chez les patients cirrhotiques vu leur extraction réduite d'ICG.

$$\text{Flot sanguin hépatique estimé} = R \div ([ICG_a] - [ICG_{h_v}])$$

Figure 5. – Estimation du flot sanguin hépatique par l'équation de Fick

Où R équivaut au taux de retrait hépatique de l'ICG, ICG_a et ICG_{h_v} correspondent aux concentrations d'ICG dans l'artère hépatique et dans la veine porte ainsi que dans la veine hépatique, respectivement (33).

Récemment, des méthodes non-invasives utilisant le vert d'indocyanine ont été développées : l'**ICG-PDR** (*plasma disappearance rate of ICG*), le **CI-ICG** (*ICG clearance*) et l'**ICG-R15** (*ICG retention rate after 15 minutes*) (Tableau 3). Comparativement aux analyses classiques de la concentration d'ICG exigeant plusieurs prélèvements et l'insertion d'un cathéter fémoral, ces nouvelles méthodes mesurent l'élimination de l'ICG après une injection intraveineuse de l'agent (0.5 mg/kg). L'ICG-PDR (*plasma disappearance rate*) est le pourcentage d'ICG éliminé en 1 minute après l'injection d'un bolus d'ICG tandis que l'ICG-R15 (*retention rate at 15 minutes*) calcule la rétention d'ICG durant les 15 premières minutes après l'injection d'un bolus.

Tableau 3. – Élimination du vert d'indocyanine

	ICG-PDR (Plasma disappearance rate of ICG)	CI-ICG (ICG clearance)	ICG-R15 (ICG retention rate after 15 minutes)
Calcul	$\ln 2/t_{1/2} \times 100$	$Vd_{\text{circ}} \times \text{PDR}$	$[\text{ICG}_{t=15}]/[\text{ICG}_{t=0}] \times 100$
Valeurs normales	18-25 %/min	500-750 mL/min	0-10%

Vd_{circ} : volume de distribution du colorant

Source: Levesque et al., 2015 (34).

Depuis l'introduction il y a une quinzaine d'années d'un appareil pour mesurer l'élimination du vert d'indocyanine par spectrophotométrie (LiMON®, Pulsion Medical System, Munich, Allemagne), le test de rétention de l'ICG est devenu sécuritaire, rapide, reproductible et non-invasif (34). Un capteur placé sur le doigt et relié à un moniteur de fonction hépatique permet la mesure continue de l'ICG-PDR (*plasma disappearance rate of ICG*) après l'injection d'un bolus de vert d'indocyanine. Cette technique peut être réalisée au chevet du patient et réduit le nombre de prélèvements sanguins requis pour mesurer la fonction hépatique (34).

Le vert d'indocyanine est un test dynamique qui dépend du débit sanguin hépatique et qui peut donc être perturbé par des facteurs externes comme la présence d'une thrombose artérielle, d'hypertension portale ou d'un faible débit cardiaque. Le cycle circadien a un impact sur l'élimination de l'ICG: l'élimination est plus élevée la nuit et à son plus faible à 14 heures (35). Les changements de posture et l'exercice (36), la nourriture (37) et les médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et N-acétylcystéine) (38, 39) sont d'autres éléments à considérer lors de l'interprétation des résultats. La bilirubine est un inhibiteur compétitif du récepteur de l'ICG au niveau des hépatocytes. Une concentration de bilirubine supérieure à 51 $\mu\text{mol/L}$ s'accompagne d'une réduction de 10-20% des valeurs d'ICG (40).

De nos jours, l'élimination de l'ICG est un test dynamique et valide pour évaluer la capacité fonctionnelle du foie. Les études ont démontré son utilité à déterminer le pronostic et le diagnostic de patients gravement malades et à évaluer le potentiel de résection en chirurgie hépatique (41-43). En pratique, la mesure de l'élimination du vert d'indocyanine dans ce contexte est surtout utilisée en Asie, particulièrement au Japon, contrairement aux pays occidentaux où la classification de

Child-Pugh et le score de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) prédominent encore à ce jour (44). Au cours des dernières années, les méthodes d'analyse non-invasives et faciles d'utilisation ont permis le développement des paramètres cinétiques de l'ICG lors de résections hépatiques, surtout en Asie et en particulier lors de chirurgies majeures pour carcinome hépatocellulaire chez des patients cirrhotiques. Lors de greffes hépatiques, la valeur pronostique de l'ICG est limitée par plusieurs facteurs confondants impliqués dans le métabolisme de l'ICG après la greffe (45). Une obstruction biliaire peut mener à des valeurs faussement basses d'ICG-R15 et d'ICG-PDR et subséquemment, diagnostiquer à tort un greffon comme étant dysfonctionnel (46, 47). Par ailleurs, aucun consensus n'existe sur la valeur limite en-de-ça de laquelle une dysfonction précoce du greffon est détectable (46). Les études démontrant l'utilité de l'ICG pour déterminer la morbidité et la mortalité lors de résections hépatiques proviennent surtout d'études rétrospectives monocentriques comportant un faible nombre de patients (47). Peu d'études ont été réalisées dans les pays occidentaux où la plupart des résections hépatiques sont réalisées pour les métastases hépatiques de cancer colorectal chez des patients non-cirrhotiques (34). D'autres études évaluant la précision de l'ICG-PDR lors de résections hépatiques pour ces différentes indications sont requises.

2.1.2.1 Soins intensifs

L'élimination du vert d'indocyanine est considérée comme un marqueur de la perfusion hépatosplanchnique ayant une valeur pronostique (48). Une étude rétrospective de 336 patients critiques a démontré des valeurs d'ICG-PDR significativement plus basses chez les patients décédés comparativement aux survivants (6,4%/minute versus 16,5%/min, $p < 0,001$) (48). Les auteurs notent que l'ICG-PDR semble plus spécifique que la bilirubine retrouvée dans les scores pronostiques utilisés aux soins intensifs tels que le SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) et le SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). En effet, les courbes ROC (receiver operating characteristic) démontrent une aire sous la courbe de 0,831 pour l'ICG-PDR versus 0,782 pour la bilirubine sérique ($p < 0,06$). Dans le même ordre d'idées, Kimura et al. ont démontré que la survie des patients en choc septique pouvait être prédite par les changements séquentiels du taux d'élimination de l'ICG (49). La constante du taux d'élimination d'ICG peut identifier les atteintes hépatiques réversibles chez un patient en choc septique. Une augmentation de cette constante entre

24 et 120 heures après le début du choc septique était associée à une meilleure survie alors que les patients avec des valeurs stables ou diminuées étaient décédés (49).

2.1.2.2 Résection hépatique

Les avancées en chirurgie hépatobiliaire et en soins périopératoires ont permis de réduire les risques d'insuffisance hépatique suivant une hépatectomie. Néanmoins, la détection et le traitement précoces d'insuffisance hépatique post-opératoire demeurent importants. L'ICG-PDR et l'ICG-R15 ont été utilisées pour mesurer la fonction hépatique durant la période périopératoire de résections hépatiques majeures. En 2005, un algorithme décisionnel basé sur l'ICG-R15 (critères de Makuuchi) a été développé par Imamura et al. pour déterminer la sécurité d'une résection hépatique (40). Les auteurs suggèrent qu'un ICG-R15 < 10% peut prédire que l'hépatectomie partielle sera tolérée par le patient (40). Chez les patients atteints de cirrhose, l'ICG-R15 est plus élevé, car l'absorption des hépatocytes est réduite et le transport d'ICG de la circulation systémique au foie est diminué par le faible débit sanguin hépatique (40).

2.1.2.3 Transplantation hépatique

L'ICG pourrait jouer un rôle potentiel en greffe hépatique pour optimiser la dose post-opératoire de tacrolimus (50). Des études ont démontré l'amélioration de la prédiction de survie des patients atteints de cirrhose avancée avec l'ajout de la mesure d'ICG au score de MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) (46).

2.2 Angiographie par fluorescence

Basée sur les propriétés fluorescentes du vert d'indocyanine, l'angiographie au vert d'indocyanine permet de visualiser la perfusion tissulaire, de repérer les voies biliaires extra-hépatiques et de localiser les ganglions et les vaisseaux lymphatiques. Selon l'indication, le vert d'indocyanine est administré par voie intraveineuse (centrale ou périphérique) ou interstitielle (9). La molécule est excitée par une lumière externe près de l'infra-rouge et la fluorescence émise est visible à 832 nm sur un moniteur (Figure 6) (1).

Différents dispositifs d'imagerie sont disponibles sur le marché pour visualiser la fluorescence de l'ICG (Tableau 5). Leurs composantes de base sont similaires : ils requièrent une source de lumière externe pour exciter la molécule d'ICG et des filtres optiques pour améliorer le contraste entre la fluorescence et la lumière de fond (9). Selon le type d'appareil, l'ICG-FA peut être utilisée lors de chirurgies ouvertes, par laparoscopie et par robot (Figure 6). L'appareil PinPoint (Stryker, Michigan, États-Unis) utilisé lors des chirurgies laparoscopiques est similaire à celui utilisé lors des chirurgies ouvertes, mais ne permet pas de quantifier la fluorescence (9). En ophtalmologie, les dispositifs d'imagerie diffèrent de ceux fréquemment utilisés lors de procédures ouvertes ou par laparoscopie : l'ophtalmoscope intègre la technologie de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine (SPECTRALIS, Heidelberg Engineering inc, Carlsbad, Californie, États-Unis) (51).

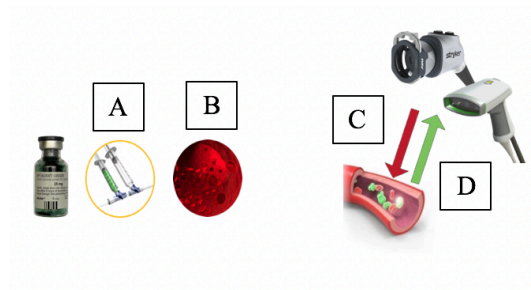


Figure 6. – Mécanisme d'excitation de l'ICG

(a) Injection IV de l'ICG. (b) Liaison à l'albumine dans le sang. (c) Lumière d'excitation externe. (d) Signal fluorescent de l'ICG.

Source : Stryker, communication personnelle.

Tableau 4. – Résumé des différentes technologies d'imagerie utilisant l'ICG

Instrument	Type de chirurgie	Source d'excitation		Fluorescence		Distance de travail (cm)	Zone de visualisation (cm ²)
		Type de source	Longueur d'onde d'excitation λ_e (nm)	Type de caméra	Temps d'intégration (ms)		
FDPM imager (University of Texas Health Science Center)	Ouvert	Laser	785	DCC intensifié	50-800	< 76.2	< 900
Mini-FLARE (Beth Israel Deaconess Hospital)	Ouvert	LED	760	DCC	0.1-8000	10-32	12 x 9
SPY (Stryker)	Ouvert, laparoscopie	Laser	806	DCC	Vidéo en temps réel	30	7.6 x 5 19 x 12.7
Photodynamic eye (Hamamatsu Photonics K.K)	Ouvert	LED	760	DCC	NS	20	10 x 6.7
HyperEye Medical System (Mizuho Medical Innovation)	Ouvert	LED	760-780	DCC	NS	NS	NS
FLUOBEAM (FluoOptics)	Ouvert	Laser	750	DCC	1-1000	15-25	2.2 x 1.5 ad 20 x 14
IC-View (Pulsion Medical)	Ouvert	Laser	780	DCC	NS	NS	NS
Visual Navigator (SH System)	Ouvert	LED	740	DCC	NS	NS	NS
Leica FL800 (Leica)	Microscope	Xenon	700-800	DCC	NS	NS	NS
INFRARED 800 (Zeiss)	Microscope	Xenon	700-780	DCC	NS	NS	NS
FIREFLY (Intuitive Surgical)	Robot da Vinci	Laser	806	DCC	NS	NS	NS
Laparoscopic near-infrared fluorescence system (Karl Storz)	Laparoscopie	Xenon	NS	DCC	NS	NS	NS

DCC : dispositif à couplage de charge ; NS : non spécifié

Adapté de Zhu et al., 2015 (52).

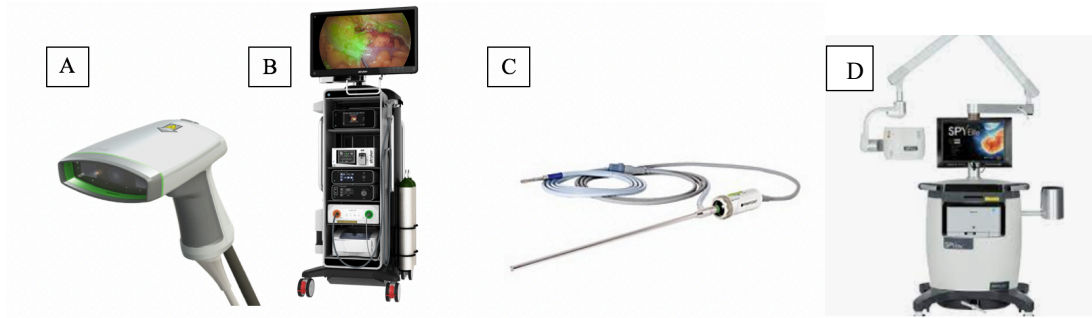


Figure 7. – Exemples de types de dispositif d'imagerie

(a) SPY-PHI (Portable Handheld Imaging). (b) et (d) SPY Elite. (c) SPY PinPoint.

Source : Stryker, communication personnelle.

2.2.1 Ophtalmologie

En 1970, l'équipe de Kogure et al. a inauguré l'utilisation du vert d'indocyanine en angiographie pour étudier le fond d'œil de singes (53). Les études subséquentes de Flower et Hocheimer (1972) ont mené au développement d'une caméra adaptée avec des filtres barrières et des sources d'excitation particulières permettant une visualisation simultanée de l'angiographie à la fluorescéine et celle au vert d'indocyanine (6). Toutefois, la résolution de l'image est non-optimale : elle empêche la visualisation des capillaires de la choroïde et limite le développement de la technologie en ophtalmologie (54, 55). Quelques années plus tard, un système amélioré développé par Tokoro et Hayashi ravive l'intérêt pour l'ICG-FA (56). En 1992, la technologie connaît un essor et une meilleure acceptation auprès des cliniciens lorsque Yannuzzi et al. mettent en place un système d'imagerie à haute résolution digitale couplé à des caméras vidéos infra-rouges (7).

L'angiographie à la fluorescéine est similaire à celle au vert d'indocyanine et permet aussi le diagnostic d'anomalies de la rétine. À la suite d'une injection intraveineuse, la vascularisation de la rétine et de la choroïde est visualisée à 490 nanomètres. Comparativement à la fluorescéine, les caractéristiques physiques du vert d'indocyanine lui confèrent de nets avantages dont une pénétration plus profonde dans les couches de la rétine grâce à l'utilisation de longueurs d'ondes près de l'infra-rouge ainsi qu'une visualisation de la fluorescence à travers des substances telles que la mélanine, le pigment xanthophylle, le liquide sérosanguin et les exsudats lipidiques (21). Le poids moléculaire élevé de l'ICG et sa liaison préférentielle aux protéines plasmatiques sont des

particularités permettant le maintien prolongé du composé dans les capillaires de la choroïde (57). Puisque la fluorescéine possède un poids moléculaire de 376 Daltons et qu'elle se lie aux protéines à 80% (57), le contraste de fluorescence est moindre lorsque comparé à celui visualisé avec l'ICG.

Pour le fond d'œil, la dose recommandée de vert d'indocyanine est de 25 mg dissous dans 5 ml de solvant (21). Le tableau ci-dessous comporte les indications actuelles de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en ophtalmologie (Tableau 5).

Tableau 5. – Indications de l'angiographie au vert d'indocyanine en ophtalmologie

Indications	
Néovascularisation choroïdienne (58)	Surtout chez les patients avec dégénérescence maculaire reliée à l'âge (forme exsudative)
Vasculopathie polypoïdale idiopathique de la choroïde (58)	
Mélanomes choroïdiens (58)	
Hémangiomes de la choroïde (58)	Permet de différencier des autres tumeurs intra-oculaires
Choroïdite (58)	Lésions visualisées par des endroits hypofluorescents
Choriorétinopathie (59)	
Maladie de Stargardt (60)	Pour évaluer les zones atrophiques et différencier de l'atrophie de la dégénérescence maculaire reliée à l'âge (forme sèche)

2.2.2 Perfusion tissulaire

2.2.2.1 Neurochirurgie

En neurochirurgie, puisque la majorité des chirurgies s'effectuent sous microscope, l'introduction de l'ICG-FA s'est avérée simple. Les malformations artérioveineuses ainsi que les fistules et les anévrismes cérébraux sont des indications chirurgicales typiques où l'angiographie au vert d'indocyanine est utile pour confirmer l'occlusion de malformations vasculaires, la perméabilité des collatérales et la revascularisation. L'angiographie post-opératoire classique peut déceler des anomalies, mais leurs découvertes sont généralement tardives et les conséquences, comme l'ischémie cérébrale, sont alors déjà néfastes pour le patient. Le développement d'une méthode peropératoire pour évaluer la vascularisation suscite un grand intérêt dans cette spécialité.

En 2003, Raabe et al. ont publié la première expérience de l'ICG-FA lors de chirurgies d'anévrismes cérébraux (61). Dans cette étude, l'intégration de la technologie dans le microscope a permis d'évaluer la perméabilité des vaisseaux en temps réel et a modifié la conduite chirurgicale dans 9% des cas. L'angiographie par soustraction numérique est une technique par fluoroscopie pouvant être utilisée pendant ou après l'opération et représente l'étalon d'or pour confirmer une occlusion anévrismale. Toutefois, le délai de temps requis pour l'installation (15-45 minutes) et les complications associées limitent son utilisation (61). La résolution de l'angiographie par soustraction numérique ne permet pas une définition optimale des vaisseaux de moins de 1 mm pouvant être cruciaux pour la vascularisation des ganglions de la base et du tronc cérébral (1, 62). Raabe et al. ont démontré que les résultats de l'ICG-FA correspondaient à ceux de l'angiographie par soustraction numérique dans 90% des cas (61). L'angiographie par soustraction numérique demeure utile pour détecter les malformations artérioveineuses résiduelles lors de chirurgies pour anévrismes géants, complexes ou profonds, car l'interprétation de l'angiographie par fluorescence est limitée dans ces cas (1, 63).

Depuis l'arrivée de l'ICG-FA en neurochirurgie, plusieurs études ont souligné la pertinence de l'intégration de la technologie dans la prise en charge microchirurgicale des anévrismes cérébraux (1, 62, 64, 65). Elle est fréquemment utilisée dans la maladie de Moyamoya pour évaluer la perméabilité des micro-anastomoses extra- et intracrâniennes durant les chirurgies de revascularisation (64).

2.2.2.2 Chirurgie cardiaque

Les pontages aortocoronariens figurent parmi les chirurgies cardiaques les plus pratiquées et sont associés avec un taux d'échec non négligeable de 8% en période post-opératoire immédiate, pouvant s'élever jusqu'à 30% un an après l'opération (66). Depuis 2005, le vert d'indocyanine est approuvé par la Food and Drug Administration pour l'angiographie cardiaque (1). L'évaluation peropératoire de la perméabilité d'un pontage aortocoronarien peut être effectuée selon deux méthodes. Une première méthode indirecte mesure la perfusion myocardique à l'aide d'une courbe d'intensité de la fluorescence en fonction du temps (66). L'autre méthode repose sur la visualisation directe de la lumière du pontage avec la fluorescence (67). Balacumaraswami et al. ont démontré que l'ICG-FA a permis une révision chirurgicale immédiate de 4% des pontages aortocoronariens

de leur cohorte de 200 patients incluant 533 pontages (68). Une étude randomisée comparant l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine à la mesure du temps de transit (TTFM) chez 156 patients subissant des pontages aortocoronariens n'a pas montré de différence significative entre les 2 groupes quant aux résultats post-opératoires et ce, jusqu'à 1 an après la procédure (69). L'ICG-FA est donc comparable à la mesure du temps de transit, une méthode couramment utilisée pour l'évaluation peropératoire de la perméabilité des pontages.

2.2.2.3 Chirurgie vasculaire

En chirurgie vasculaire, l'ICG-FA peut être utilisée pour l'évaluation peropératoire de la perméabilité des pontages, le diagnostic de maladie artérielle périphérique occlusive et de maladie de Raynaud et la prédiction de guérison de plaie après une amputation majeure (1). La technologie est rapide et facile d'utilisation tel que démontré par les résultats préliminaires de Unno et al. où environ trente secondes étaient nécessaires afin de colorer l'artère du membre inférieur (70). Or, les études animales de Wuestenfeld et al. ont montré que l'ICG-FA était inférieure au laser Doppler (étalon d'or) pour évaluer la perfusion des pattes arrières de souris puisque seule la perfusion superficielle était perçue et que les collatérales dans la couche musculaire n'étaient pas visibles (71). L'ICG-FA s'est montrée utile dans le traitement de varices par sclérothérapie où la fluorescence permettait de surveiller en temps réel l'expansion de l'agent sclérosant dans les vaisseaux sanguins (72).

2.2.2.4 Chirurgie colorectale

Les fuites anastomotiques figurent parmi les complications les plus redoutées en chirurgie digestive et leur incidence s'élève jusqu'à 19.2% (73). Le succès d'une anastomose digestive repose sur plusieurs facteurs dont un apport sanguin adéquat (74). Pour évaluer la vascularisation d'une anastomose intestinale et pour remédier à la nature subjective du jugement clinique, des outils ont été développés tels que le Doppler, l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine, l'angiographie à la fluorescéine et l'oxymétrie de pouls (11). Le Chapitre 4 de ce mémoire détaille ces méthodes.

Une étude de cohorte rétrospective a démontré que l'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine a réduit le taux de révision chirurgicale pour fuite anastomotique de 60% lors de procédures pour cancer colorectal (75). Dans cette même étude, 14,2% des résections intestinales se sont avérées plus extensives avec l'ICG-FA alors que dans 2% des cas, la technologie a réduit la longueur d'intestin réséquée. Leurs analyses de sous-groupe ont révélé un avantage chez les patients de plus de 70 ans chez qui le taux de révisions chirurgicales pour fuite était moindre avec la technologie (4,3% versus 11,9%, $p=0,04$). Un résultat positif similaire a été retrouvé chez les patients avec anastomoses à la main où le taux de révision était de seulement 1,2% avec l'ICG-FA comparativement à 8,5% dans le groupe contrôle ($p=0,03$) (75).

Boni et al. ont décrit leur expérience avec l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine durant 38 chirurgies colorectales par laparoscopie (76). Ils rapportent l'utilité de la technologie pour définir l'endroit de résection intestinale après la division du mésentère (76). Aucune fuite anastomotique ni complication n'ont été rapportées. En 2016, l'étude multicentrique PILLAR2, publiée dans le *Journal of the American College of Surgeons*, a prouvé l'utilité et la faisabilité de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine pour l'évaluation peropératoire de la perfusion colorectale (77). Dans cette étude impliquant 11 centres aux États-Unis et 147 patients, l'utilisation de la technologie a entraîné la modification du plan chirurgical chez 11 patients (8%) et aucune fuite anastomotique n'est survenue chez ces derniers (77). Une fois l'anastomose colorectale basse complétée, l'appareil PINPOINT utilisé lors des chirurgies laparoscopiques peut être inséré dans l'anus à l'aide d'un introducteur afin d'évaluer par approche endoluminale la perfusion des segments proximal et distal (77). En 2015, Kim et al. ont étudié le rôle de l'outil pour les chirurgies robotiques pour cancer du rectum chez 436 patients consécutifs (78). La technologie a été utile pour confirmer une perfusion adéquate dans 13 cas où cliniquement, la vascularisation était douteuse. Par ailleurs, le taux de fuite anastomotique était supérieur chez le groupe de patients sans ICG (5,4% versus 0,8%, $p=0,031$) (78). De récentes revues systématiques avec méta-analyse portant sur l'ICG-FA ont démontré une diminution significative des risques de fuite anastomotique, de réopération et de complications post-opératoires pour les patients subissant une chirurgie pour cancer colorectal (79-81).

Malgré l'intérêt pour cette technologie en chirurgie colorectale, plusieurs facteurs confondants doivent être pris en compte lors de l'analyse des résultats de ces études. Puisqu'il s'agit d'études descriptives, elles sont à haut risque de biais de performance et de sélection.

2.2.2.5 Chirurgie plastique

En chirurgie plastique, de nombreuses études ont documenté l'utilité de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine dans les chirurgies de reconstruction (11, 82, 83). Elle permet de planifier l'incision en identifiant les zones perfusées par les perforantes, de vérifier la perfusion du lambeau pendant et après la dissection ainsi que de confirmer la perméabilité des anastomoses artérielles et veineuses (11). Par ailleurs, l'ICG-FA permet aussi de visualiser la vascularisation du mamelon lors de mastectomies préservant le complexe aréolo-mamelonnaire et d'évaluer les risques de nécrose du mamelon en période post-opératoire (84).

2.2.3 Anatomie chirurgicale

2.2.3.1 Voies biliaires et tumeurs hépatiques

L'excrétion du vert d'indocyanine par les voies biliaires permet d'utiliser la fluorescence pour définir l'anatomie biliaire. Les traumatismes du cholédoque sont de redoutables complications lors de cholécystectomies et leur incidence est estimée de 0.4 à 0.7% (85). En 2010, Ishizawa et al. ont décrit la première utilisation de l'ICG-FA pour identifier l'anatomie biliaire durant la dissection du triangle de Calot lors de cholécystectomies par laparoscopie (86). L'injection intraveineuse du vert d'indocyanine doit être effectuée 30 à 45 minutes avant la procédure afin de permettre la migration du produit (9). Une étude rétrospective de 1389 patients subissant une cholécystectomie par laparoscopie incluant 400 patients ayant bénéficié de l'ICG-FA a démontré une diminution significative du temps opératoire, du taux de conversion en laparotomie et de la durée d'hospitalisation dans le groupe avec ICG (87). Une deuxième étude a démontré une meilleure visualisation du canal hépatique commun (53% versus 21%, $p = 0,001$) et du cholédoque (79 versus 47%, $p = 0,006$) à l'aide de l'ICG-FA (88). Une récente revue systématique avec méta-analyse a montré un moindre taux de traumatismes de voies biliaires chez les patients subissant une

cholécystectomie par laparoscopie avec ICG-FA comparativement à ceux n'ayant pas bénéficié de la technologie (0/10 000 versus 32/10 000, respectivement) (89).

Récemment, l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine a été utilisée afin de localiser les tumeurs hépatiques. Cette nouvelle utilisation clinique est particulièrement utile en chirurgie minimalement invasive où la palpation des lésions n'est pas possible. Une dose unique (généralement 0.5 mg/kg) de vert d'indocyanine utilisée pour les tests de fonction hépatiques est injectée dans les 7 à 14 jours précédant la chirurgie selon les études (90, 91). Une étude prospective monocentrique a démontré différents motifs de fluorescence selon le type de lésion (92). Les carcinomes hépatocellulaires présentaient une fluorescence homogène lorsque les lésions étaient bien différenciées et un halo lorsqu'elles étaient peu différenciées. Les métastases hépatiques apparaissaient aussi comme un halo de fluorescence. L'ICG-FA a montré une meilleure sensibilité pour détecter de plus petites lésions hépatiques (ad 2 mm) comparativement aux méthodes usuelles, mais la technologie est limitée par la profondeur (< 8 mm) (91).

2.2.3.2 Vaisseaux lymphatiques

La visualisation du réseau lymphatique représente un défi de par le petit diamètre des vaisseaux lymphatiques. La lymphoscintigraphie utilise des radiotraceurs et est présentement l'imagerie de choix pour le diagnostic de lymphœdème. Récemment, l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine est devenue une alternative répandue pour diagnostiquer les lymphœdèmes et pour cartographier les vaisseaux lymphatiques (93). Elle permet de mesurer la sévérité du lymphœdème, de localiser les endroits où les lymphatiques sont perméables et de guider le plan de traitement subséquent (94). L'injection se fait habituellement de façon intradermique entre les orteils ou les doigts selon la zone étudiée (95). Rapidement après l'injection, les motifs linéaires sont perçus et peuvent être marqués directement sur la peau du patient. L'utilisation de l'ICG-FA dans ce contexte s'est avérée utile lors de chirurgies avec anastomoses lymphatico-veineuses (96).

2.2.3.3 Uretères

Les traumatismes urétéraux peuvent survenir jusqu'à 10% lors de chirurgies abdomino-pelviennes (97). Selon certaines études, l'installation préopératoire de tuteurs urétéraux ne réduit pas

l'incidence de traumatisme iatrogénique de l'uretère (97). L'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine est une méthode alternative pour repérer les uretères qui se prête bien à une utilisation lors de chirurgies par laparoscopie. Le vert d'indocyanine est soit injecté de façon intraveineuse pour définir la perfusion et la viabilité des uretères durant les chirurgies urétérales ou de façon intraurétérale pour bien définir le trajet de l'uretère. L'ICG est alors injecté dans un cathéter placé à l'intérieur de l'uretère à l'aide d'une cystoscopie rigide et 12,5 mg est injecté de façon pulsatile en retirant lentement le cathéter (98). La fluorescence demeure visible pour une période de 6 heures. Une étude rétrospective de 61 patients ayant eu des cystectomies radicales ouvertes a confirmé l'utilité de l'ICG injecté de façon intraveineuse. La technologie a permis de bien évaluer la vascularisation des uretères avant l'anastomose urétéro-entérique et a diminué le risque de sténose anastomotique de 13,5% (p=0,08) (99). Ces résultats concordent avec deux autres études publiées qui n'ont rapporté aucune sténose anastomotique avec l'utilisation de l'ICG comparativement à 10,6% (p=0,02) et 7,5% (p=0,01) de sténoses post-opératoires chez les groupes n'ayant pas eu recours à la technologie (100, 101). Toutefois, aucune étude clinique n'a démontré une réduction des traumatismes de l'uretère avec l'utilisation de la technologie lors de chirurgies non-urologiques (102).

2.2.4 Chirurgie oncologique

2.2.4.1 Ganglions sentinelles lymphatiques

La biopsie du ganglion sentinelle consiste à l'exérèse des premiers ganglions drainant une tumeur. Leur identification permet de déterminer le pronostic du patient et le besoin de traitement adjuvant dans plusieurs spécialités chirurgicales.

En cancer du sein, la technique du ganglion sentinelle est bien établie depuis plus de 20 ans afin d'évaluer l'atteinte ganglionnaire de l'aisselle. Actuellement, la technique standard de détection s'effectue avec un radiotracer, le technétium 99m, et nécessite une coordination avec la médecine nucléaire (103). Le vert d'indocyanine a été introduit en 2005 pour évaluer l'atteinte des ganglions axillaires en cancer du sein et la majorité des études subséquentes démontrent un avenir prometteur (104). La dose recommandée pour la procédure est de 1,25 à 2,5 mg de vert d'indocyanine injecté de façon intradermique au niveau périaréolaire (105). Une étude prospective récente de 70 patients

comparant le vert d'indocyanine au bleu de méthylène pour la biopsie du ganglion sentinelle en cancer du sein a démontré un meilleur taux de détection (100% versus 93%, $p < 0,05$) et un plus faible taux de faux négatifs avec l'ICG (106). D'autres études subséquentes corroborent ces résultats et montrent un taux de détection plus élevé pour l'ICG comparativement au radiotracer standard (107, 108). Jusqu'à maintenant, malgré le fait que les résultats des études démontrent un avenir prometteur pour l'ICG pour la détection de ganglion sentinelle en cancer du sein, aucune étude randomisée contrôlée n'a comparé l'ICG à la méthode d'identification double (technétium et bleu de méthylène). Puisque l'ICG demeure une technique récente et malgré la non-infériorité de l'ICG par rapport à la technique double prouvée par une étude publiée en 2021, sa supériorité reste à définir par la conduite d'un essai clinique randomisé (109).

Depuis 2011, la technique du ganglion sentinelle est recommandée par l'ESMO – ESGO – ESTRO (*European Societies of Medical Oncology, Gynaecological Oncology, Radiology and Oncology*) pour les cancers de l'endomètre et du col de l'utérus (110). La technique de cartographie lymphatique pour les cancers utérins implique une injection d'agent de contraste au niveau du col de l'utérus. Le Memorial Sloan Kettering (New York, États-Unis) ont élaboré un protocole (111, 112) nécessitant des injections superficielles (1-3 mm) de 1,25 mg de vert d'indocyanine dans le col de l'utérus à 3 heures et 9 heures suivies d'injections profondes (1-3 cm) aux mêmes endroits. Après l'injection, 15 à 60 minutes sont nécessaires pour détecter l'ICG (113). Une étude multicentrique randomisée de phase III (étude FILM) a été publiée en 2018 et avait pour objectif de déterminer la supériorité du vert d'indocyanine au bleu d'isosulfan pour la détection des ganglions sentinelles chez les femmes avec cancers utérin de stade I ($n=176$) (114). Les patientes étaient randomisées en 2 groupes et recevaient soit le colorant bleu suivi de l'ICG ou le contraire. Les résultats de l'étude ont prouvé la non-infériorité du vert d'indocyanine comparativement au bleu d'isosulfan pour l'identification des ganglions sentinelles ($p < 0,0001$). Tous les ganglions métastatiques ont été réséqués avec l'ICG, mais 1/3 auraient été manqués si seul le bleu d'isosulfan avait été utilisé. La détection des ganglions sentinelles bilatéraux est supérieure avec l'ICG (81% versus 32%, $p < 0,0001$). La sensibilité accrue de l'ICG à détecter des ganglions peut conduire à l'exérèse de troncs lymphatiques ou de tissu adipeux confondus pour des ganglions. De plus, le vert d'indocyanine tend à capter les ganglions à distance et non seulement les « vrais » ganglions sentinelles. Une deuxième étude de cohorte multicentrique et prospective (étude FIRES) de 385

patients a démontré que l'ICG et que le système d'imagerie intégré au robot da Vinci a une sensibilité de 97% et une valeur prédictive négative de 99,6% pour la détection de la maladie métastatique dans les ganglions sentinelles (115). Cette technologie permet même de détecter des micrométastases < 2 mm d'un cancer de l'endomètre (113).

En ce qui concerne les mélanomes, le drainage lymphatique peut être aberrant et une cartographie lymphatique préopératoire est souvent nécessaire afin de planifier la chirurgie et d'identifier les bassins de drainage. Les études comparant le vert d'indocyanine au radiocolloïde usuel se sont avérées inefficaces vu la pénétration limitée des caméras infra-rouges à 2-3 mm (69). La technologie semble prometteuse dans d'autres types de néoplasie où le nombre de ganglions métastatiques est un important facteur pronostic tels que les cancers de l'œsophage (116), de l'estomac (117) et colorectal (118). Il est important de noter que dans les cas de cancer de l'estomac, l'injection d'ICG s'effectue en endoscopie une journée avant la chirurgie dans la sous-muqueuse aux quatre points cardinaux autour de la tumeur primaire (0.625 mg d'ICG par injection) (119).

2.2.5 Coûts et bénéfices de l'ICG-FA

Peu d'études de coût-efficacité portant sur l'utilisation de l'ICG-FA ont été réalisées et ces dernières portent surtout sur les chirurgies mammaires. Une étude rétrospective publiée en 2019 réalisée chez 126 patients avec reconstruction mammaire immédiate a conclu à une épargne nette de 185 753\$ en réduisant le taux de nécrose cutanée de 12,4% à 6,3% (120). Selon leur analyse coût-efficacité, le nombre de cas utilisant l'ICG-FA de routine devrait s'élever à 100 pour y voir un réel bénéfice budgétaire. Dans une autre analyse de coûts par Kanuri et al., ils ont conclu que l'utilisation de routine de l'ICG-FA chez toute reconstruction avec prothèse post-mastectomie n'est pas avantageuse, mais peut être rentable chez les patients ayant de haut risque de nécrose cutanée comme les fumeurs et les obèses (121). Chatterjee et al. ont démontré que l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine était rentable lorsque le taux de complications lors de reconstructions mammaires autologues était supérieur ou égal à 4% (122).

Chapitre 3 – Manuscrit 1 – Revue systématique et synthèse narrative

3.1 Description du travail

L'article suivant est une revue systématique avec synthèse narrative portant sur l'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en contexte périopératoire pédiatrique. Le projet a été réalisé dans l'optique de faire une revue extensive de la littérature afin de développer le projet de recherche clinique (présenté dans le chapitre 5).

L'article scientifique est prêt pour soumission.

The Use of Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Pediatric Surgery: A Systematic Review and Narrative Analysis.

Brief title: Fluorescence Angiography in Pediatric Surgery.

Annie Le-Nguyen MD^a, Maeve O'Neill Trudeau MD CM MPH^b, Philippe Dodin^c, Mark R Keezer MDCM PhD^d, Christophe Faure MD^e, Nelson Piché MD MSc FRCPC^b

^aDivision of General Surgery, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bDivision of Pediatric Surgery, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada

^cCentre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada

^dDepartment of Neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Canada; Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, Canada; School of Public Health of the Université de Montréal, Montreal, Canada.

^eDivision of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada

***Correspondence address** : Dr. Nelson Piché, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, office 7914, Montréal, Quebec, H3T 1C5, Canada, nelson.piche.hsj@ssss.gouv.qc.ca, (1) 514-345-4931 (ext 4915)

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

SUMMARY

Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) is a validated non-invasive imaging technique used to assess tissue vascularization and guide intraoperative decisions in many surgical fields. While this technology is well established in adult surgery, it remains sparsely used in pediatric surgery. Our aim was to systematically review and provide an overview of all available evidence on the perioperative use of indocyanine green fluorescence angiography in pediatric surgical patients. We conducted a systematic review with narrative synthesis in conformity with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) guidelines to identify articles describing the perioperative use of ICG-FA in the pediatric population. Our original study presents an extensive literature review of ICG-FA use in all types of pediatric surgeries by means of a rigorous methodology and provides a risk of bias assessment for every included study with a detailed author analysis on the subject. Our results show that pediatric applications of ICG remain currently limited, but there is an overall important increase in emerging clinical applications of ICG-FA. Larger, controlled clinical studies are required to determine and standardize the adequate dose of ICG and timing of administration for various indications in children.

Keywords: colorectal anastomosis, pediatric surgery, indocyanine green, fluorescence angiography, intraoperative assessment, perfusion

ABBREVIATIONS

ICG	Indocyanine green
ICG-FA	Indocyanine green fluorescence angiography
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

INTRODUCTION

Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) is an imaging technology that allows real-time visualization of tissue perfusion.¹ With a half-life of 3 to 5 minutes, ICG allows repeated injections during a procedure.¹ Adverse events have been reported in 1 out of 42,000 patients and include anaphylactic reactions in patients with iodine allergy, making this a contraindication for ICG use.² Initially, this dye was intended for use in ophthalmic angiography, cardiac output measurements, and hepatic function studies.³ In the early 2000s, the interest in ICG-FA importantly increased. Current surgical applications in adults include tumor detection, assessment of flap perfusion, and fluorescence imaging of tissue and organ perfusion in colorectal and hepatobiliary surgeries.¹ Recently, the use of indocyanine green fluorescence angiography in the pediatric population has rapidly gained in popularity. We performed a systematic review and narrative synthesis of the literature to capture and analyze all available evidence on the use of ICG-FA in pediatric surgical patients. The objective of this review was to determine if current data support its use.

METHODS

We conducted a comprehensive systematic review in conformity with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines.⁴ Institutional review board approval was not necessary. Before data extraction, we registered our systematic review protocol with PROSPERO (ID number CRD42020151981). Six electronic databases were systematically searched in December 2019 with an updated search on January 14th, 2021: PubMed (NLM), Medline (Ovid), All EBM Reviews (Ovid), EMBASE (Ovid), PsycINFO (Ovid), and CINAHL COMPLETE (EBSCO). The search strategy was designed in collaboration with a senior hospital librarian (PD) to identify all relevant articles reporting the use of ICG-FA in the pediatric population. There was no restriction to time, language, study subjects, and type of articles. References of included articles were hand-searched to identify additional relevant studies.

Study selection and data extraction

Two authors (ALN and MOT) independently screened all titles and abstracts. When potentially relevant, the two authors independently screened all full texts to decide which articles to include in the final review.

Any disagreements were resolved by consensus or with the help of the senior author (NP). Studies were included in the analysis if they: (1) included patients less than 18 years of age and (2) focused on the perioperative use of ICG-FA. We excluded reviews, letters to the editors, editorials, commentaries, abstracts, animal and adult studies, as well as ophthalmological surgical articles. Articles that included both pediatric and adult patients were included when the mean or median age was < 18 years old, or when enough data on pediatric patients allowed a separate analysis.

We classified studies as descriptive studies and analytic studies. Descriptive studies included case series and case reports whereas analytic studies were defined as cohort studies with a comparison group and experimental studies (e.g. randomized controlled trials).⁵

Study quality assessment

We developed a risk of bias tool based on the Newcastle-Ottawa⁶, Methodological quality and synthesis of case series and case reports⁷, and MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) tools.⁸ Additional support from an epidemiology expert (MRK) was obtained for selecting criteria and developing the risk of bias tool (See Table 1). Two reviewers (ALN and MOT) independently evaluated the risk of bias of every included study and reported them as high, low, or unclear (Table 2). Disagreements were solved by consensus.

Statistical analysis

We did not perform a meta-analysis given the important heterogeneity of included studies. However, narrative synthesis is presented to guide clinicians with the current pediatric surgical indications and doses of indocyanine green angiography.

RESULTS

The selection process of articles and reasons for study exclusion are reported in a PRISMA flowchart (Figure 1). A total of 937 articles were retrieved through the initial database search, and 93 were additionally identified in January 2021. One study was included after hand-searching references.⁹ Sixty-

four articles, including 664 pediatric patients, from 2003 to 2020 met the inclusion criteria for narrative synthesis in our systematic review. Case reports and case series represented 38% and 19% of included studies, respectively. The remaining 43% were retrospective and prospective studies with no randomized controlled trials. Table 3 presents an outcome summary.

Study quality

The risk of bias assessment can be found in Table 2. Overall, the quality of evidence supporting the use of ICG-FA in surgical pediatric patients was predominantly of low or unknown risk. An important number of included studies (n=37; 58%) were at high risk of selection bias as none of them were randomized and allocation of intervention was based on the surgeon's choice. Data collection was mentioned as prospective in only 13/64 studies.¹⁰⁻¹⁴ While outcomes were generally appropriate for the study aim, 80% of included studies were at high or unclear risk of information biases either because outcomes were not objectively assessed or blinding of surgeons to the intervention was not possible. Follow-ups were inconsistently reported making it difficult to assess whether the intervention was beneficial or not in the long-term. Statistical analyses were not conducted in 40/64 studies and power calculations were lacking in all studies.

Narrative synthesis of the results

1. Techniques

Most ICG-FA indications used a peripheral vein injection (n=29; 45%). However, chylothorax and lymphatic/venous procedures¹⁵⁻²⁵ required subcutaneous ICG injections, and varicocelectomies^{10,26} needed direct injections into the ipsilateral testicle. Indocyanine green dose and injection timing varied according to surgical teams and indications and were adequately reported in only 29/64 (45%) studies. Other studies either overlooked stating the patient's weight, administration route, or ICG dilution making it difficult to generalize results. Injections were done intraoperatively except for specific indications including surgical procedures for primary²⁷ and metastatic^{14,28-30} hepatoblastoma and biliary atresia¹³ as well as cholecystectomies^{10,12,31,32} for which ICG was injected from 18 hours to 72 hours before the surgery.

2. Application of ICG by pediatric surgical specialty

In pediatric surgery and pediatric urology, ICG-FA indications included cholecystectomy (n=8)^{10-12,31-35}, primary and metastatic hepatoblastoma (n=6)^{14,27-30,36}, varicocelelectomy (n=5)^{10,12,26,33,37}, nephrectomy (n=5)^{10,32,33,37,38}, chylous leaks and ascites (n=4)^{15-17,24}, colorectal procedures including cloacal, anorectal malformation, and Hirschsprung reconstructions, intestinal resection for volvulus, as well as stoma closure (n=4)^{9,35,39,40}, hepatocellular carcinoma (n=1)⁴¹, abdominal mass excision (n=1)¹⁰, and tracheoesophageal fistula (n=1).⁴² Pediatric neurosurgeons used ICG-FA in patients with Moyamoya disease to evaluate the anatomy and confirm patency of their surgical anastomoses (n=4).⁴³⁻⁴⁶ Tumor detection (n=3)⁴⁷⁻⁴⁹, arteriovenous malformations (n=2)^{50,51}, cerebral mycotic aneurysm (n=1)⁵², and intracranial pial arteriovenous fistula (n=1)⁵³ were other neurosurgical indications. In pediatric cardiac surgery, ICG-FA was used for congenital cardiac surgeries (n=3)⁵⁴⁻⁵⁶ and post-operative chylothorax (n=2).^{19,20} Reported indications in pediatric plastic surgery were lymphatic and venous malformations (n=8)^{18,21-23,25,57-59} and tissue perfusion (n=3).⁶⁰⁻⁶² Orthopedics indications were rare and included trauma surgeries (n=2)^{63,64} and rotationplasty for patients with femoral sarcoma (n=1).⁶⁵

3. Benefits of ICG-FA

Indocyanine green appears mostly beneficial in the pediatric population for delineating vascular, lymphatic and hepatobiliary structures. A total of 57 pediatric studies (89%) reported potential benefits and successful outcomes with the use of ICG-FA. Shafy et al.³⁵ published a retrospective review of their general use of ICG-FA over a 2-year period, and confirmed safety of repeated injections in children (n=8; 8%). After ICG was introduced, Esposito et al.³¹ observed a decrease in operative time by a mean of 17 minutes in a 25-year retrospective study on laparoscopic cholecystectomies. ICG-FA can also confirm vascular anastomosis patency in children.^{10,31,66} In pediatric colorectal surgery, Rentea et al.⁹ reported a change in the operative plan with ICG use in 4/12 (33%) patients undergoing surgery for anorectal malformations, cloaca, and Hirschsprung disease. In these four cases, the vascular supply of tissues seemed well perfused on macroscopic inspection, but the use of ICG-FA demonstrated a poorly perfused proximal bowel which led to additional surgical steps including further resection (n=2), splenic flexure

mobilization (n=1), and colostomy (n=1). Overall, an early dehiscence of the anoplasty occurred in one patient (8%) who received intraoperative vasopressors; the remaining patients had an uneventful postoperative course. For patients who are critically ill and require lymphatic imaging, ICG-FA may represent a potential alternative because it can be performed at the patient's bedside.²⁰ Furthermore, ICG-FA seems promising in pediatric surgical oncology. It has been reported useful for detecting pediatric tumors such as primary hepatoblastoma with or without lung and peritoneal metastases, even more when the surgery is performed by thoracoscopy and tactile sensation is not possible.^{14,27-29} During Kasai procedures for biliary atresia, indocyanine green was helpful to detect bile leaks which may reduce postoperative morbidity and potentially have an impact on the postoperative normalization of hyperbilirubinemia of the patient.¹³ Two studies have also observed the fluorescence in patient's postoperative stools, and although this remains at an experimental stage, they found it useful to evaluate bile excretion¹³ and bowel function.⁴⁰ Assessment of skin flap vascularity in pediatric autologous ear reconstruction with ICG showed a decrease in surgical revisions.⁶¹

4. Limitations of ICG-FA

Equipment access and associated costs are the main limitations of indocyanine green fluorescence angiography. While most studies found ICG useful during cholecystectomies, Bryant et al.³⁴ has described a case of gallbladder duplication during which intraoperative use of ICG did not provide adequate information for dissection. Although the author does not specify the timing of injection, this possibly reflects the importance of ICG administration 3 to 7 hours before surgery to achieve adequate bile duct-to-liver fluorescence detection.⁶⁷ Detection of fluorescence may also be limited by depth and size. Some studies reported that the detection of hepatoblastoma metastases was limited by size (< 1.2 mm)²⁹ and distance from the surface (> 3 mm)²⁷ of the parenchyma. One Japanese study including 250 fluorescence-positive resected lung lesions for metastatic hepatoblastoma revealed 29 false positive pulmonary lesions which were active alveolar cells and thromboses on pathological analysis.¹⁴ Another study has successfully detected hepatoblastoma pulmonary metastases of 1.2 mm at a depth of 6 mm from the lung surface.²⁹ For lymphatic imaging, authors have also reported a limit of less than 1-2 cm in the depth of lymphatic vessels visualisation.^{18,22,24} While most fluorescence lymphatic imaging were successful¹⁵, ICG-

FA failed to demonstrate the chylous leak in a patient who underwent a lymphatic imaging for a postoperative chylothorax. The authors hypothesized that the ICG transport toward the thorax was prevented by the high central venous pressure or lymphatics obstruction.²⁰

5. Adverse events associated with ICG

The reported incidence of adverse events is 1 out of 42 000 patients and most common reactions include urticaria, hypotension, syncope, and vasovagal reaction.² In our review, no adverse events related to indocyanine green injection occurred in every full-text screened article. Tan et al.²⁰, on the other hand, described a 5-week-old patient with hypoplastic left heart syndrome who failed conservative management for bilateral chylothorax after a Norwood procedure and underwent a bedside lymphatic imaging using ICG-FA on postoperative day 18. Fluorescence lymphoscintigraphy allowed visualization of the proximal lymphatic drainage and helped to guide surgical treatment, but a few days later, the patient's clinical condition deteriorated as the abdominal ascites worsened and comfort care was offered.²⁰ As chylothorax is a serious complication with high mortality rates, there were no adverse events associated with the ICG-FA and the patient's death was not considered related to ICG.

DISCUSSION

Our review and narrative synthesis on the perioperative use of indocyanine green fluorescence angiography in pediatric patients included a total of 64 articles with 664 patients. It contains all articles relevant to the surgical use of ICG-FA in pediatrics and may serve as a reference guide for pediatric clinicians. Based on our results, ICG-FA technology is a promising surgical tool and appears safe for usage in pediatric patients. However, small sample sizes and types of included articles highlight the lack of robust evidence supporting the use of indocyanine green fluorescence angiography in the pediatric population.

There was remarkable heterogeneity across included studies. Indications, dose, and outcomes of indocyanine green fluorescence angiography were extremely variable. This made comparability between articles limited and quantitative analysis not possible in our study. Fluorescence interpretation was

subjective in all of the included articles which made it difficult to compare, analyze, and draw conclusions from their results. Current published studies were of low-grade evidence and did not have a prospective calculation of study sample size.

We found that the doses and administration method of indocyanine green varied depending on surgical indications. While patients' demographic and clinical factors were generally well presented, only 24 (38%) studies adequately mentioned the dose of indocyanine green. Other articles were either missing the weight of the patient or inconsistently reported the given dose amongst patients. In the United States, the suggested dose for tissue perfusion assessment is imprecise, ranging from 1.25 to 5 mg for children older than 1 month of age.² For hepatobiliary anatomy visualization, 2.5 mg of the fluorescent agent is recommended for patients from 12 to 17 years old. In Europe, ICG dose recommendations are also vague and only focus on original ICG indications (ophthalmologic angiography, cardiac and hepatic function studies).⁶⁸ This wide dose range may lead to inaccurate dose of indocyanine green in children which can be either too high or insufficient, both compromising the fluorescence imaging. Conversely, Shafy and al.³⁵ have suggested ICG dosing guidelines based on a retrospective review of their dosing practices over a 2-year period. Dosing examples for fluorescence-guided oncology surgeries with ICG were also provided by Goldstein et al.⁶⁹ However, no phase I clinical trial has been conducted to test safety and adequate dose in children. There is, therefore, no consensus on the dose and timing of indocyanine green injection even in similar indications.

ICG-FA technology provides detailed anatomical and perfusion real-time assessment for different types of surgeries, but its interpretation remains subjective as there is no threshold for adequate perfusion in both adults and children. The SPY-Q software (Stryker, United States) is a postprocessing imaging analysis software which allows an objective quantification of the fluorescence and assessment of perfusion kinetics. However, no threshold value for necrosis has been previously determined.⁷⁰ A retrospective study of 90 consecutive patients undergoing esophagectomy with gastric conduit reconstruction used an arbitrary value of 75% to position their anastomosis and showed a reduction of 20% of anastomotic leaks.⁸⁸ In a Japanese prospective clinical trial of 70 consecutive adult patients undergoing a

reconstructed gastric tube during esophagectomy, the authors reported that perfusion of the gastric tube anastomosis is sufficient if fluorescence appears within 60 seconds of the injection.⁷¹ Time to fluorescence is quantitative measure that has been studied and may be promising for correlation with tissue ischemia in the future.

Alternatives to indocyanine green fluorescence angiography have been reported in the literature, but ICG-FA appears superior. Doppler, fluorescein angiography, laser fluorescence angiography, pulse oximetry, laser tissue blood flowmetry, near-infrared spectroscopy are methods that have been reviewed.^{72,73} ICG-FA tissue penetration is up to 10 mm⁷⁴ which allows better visualization of deeper vessels and creates an advantage over other analogous substances such as fluorescein.¹ Its selective binding to plasma proteins reduces the leak from the circulation making this molecule ideal for angiography.⁷² Another advantage is its quick hepatic clearance rate that allows repeated injections during a procedure.¹

Whereas pediatric surgical indications for the use of ICG-FA remain scant, it is a frequently used and valid technology in adults. In 2015, a prospective multicenter clinical trial assessed the use of ICG-FA during left colectomies and anterior resection and observed a modification of the surgical plan in 11 patients (8%).⁷⁵ No anastomotic leak occurred in these patients. Multiple other studies demonstrated the potential benefits of this fluorescent agent including intraoperative decision improvement, decreased rate of postoperative complications⁷⁶, and avoiding stomas⁷⁵. In surgical oncology, ICG-FA is mainly used to improve identification of tumors and lymph nodes. In breast cancer, the fluorescence has a similar detection rate for sentinel lymph node compared to the current combination of radioactive technetium-99m and lymphazuran blue.⁷⁴ Recent studies have proven the ability of the ICG-FA to guide lymph node dissections and sentinel lymph nodes harvestings for metastatic melanoma, papillary thyroid microcarcinoma, and early ovarian cancer.¹ ICG-FA can also be applied to the identification of ureters which can be very challenging in complex gynecological and colorectal cancer surgeries.⁷⁷ Indocyanine green fluorescence angiography is also frequently used for adult reconstructive surgeries to facilitate intraoperative assessment of flap viability and anastomosis perfusion.⁷⁸

In the past years, indocyanine green fluorescence imaging has gained popularity in the pediatric population. After Lau and al.'s first overview of ICG applications in Pediatric Surgery in 2009, two other reviews have been published.^{66,69,79} Goldstein et al.⁶⁹ focused on the evolving applications in surgical oncology which still seem experimental, but promising for delineating tumor margins, localizing metastases, protecting important structures around the tumor, and assisting reconstruction. Paraboschi et al.⁷⁹ have published a systematic review including 21 studies on fluorescein sodium and indocyanine green imaging in pediatric surgery. Compared to our study, they included fluorescence imaging studies at large, excluded neurosurgical, vascular, ENT, and orthopedic articles, and their last search was in January 2020. These reviews confirm the growing interest in ICG-FA in pediatric surgical specialties but compared to our review, none of them critically assessed the risk of bias of published studies. Our systematic review and narrative synthesis include the highest number of published articles (n=64), a rigorous methodology and risk of bias assessment.

Results of this systematic review were mainly limited by the quality of available evidence. While 13/64 studies were prospective, they did not have a randomized allocation which may lead to bias. Most included articles were either case reports or case series (n=36; 56%). Known limitations of the nature of these articles are the limited ability to generalize, retrospective design, and publication bias. Unpublished articles and abstracts were excluded. We recognize that including articles with mean or median age less than 18 years old is a limitation in our study. However, only 16% (10/64) of included studies combined an adult and pediatric population. Another limitation is that meta-analysis was not performed due to the important heterogeneity of the articles.

CONCLUSION

This systematic review and narrative synthesis bring together all relevant articles on the use of indocyanine green fluorescence angiography in pediatric patients. Indocyanine green fluorescence angiography is a safe surgical technology when used in the pediatric population. Pediatric applications of ICG currently remain limited, but there is an overall important increase in clinical applications of ICG-FA. Larger, controlled clinical studies are required to determine and standardize the adequate dose of ICG

and timing of administration for various indications in children. Multicentric collaboration will likely be needed to accomplish this. The Delphi technique could be applied to gain consensus on indications and doses of ICG -FA in pediatric surgical specialties and improve data comparison.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank our library technicians, Mélanie Durocher and Daniel Desrochers, for assistance with the articles search.

REFERENCES

1. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;2012:940585.
2. Spy agent green (product monograph). 2018. at https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048972.PDF.)
3. Porcu EP, Salis A, Gavini E, et al. Indocyanine green delivery systems for tumour detection and treatments. *Biotechnol Adv* 2016;34:768-89.
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The prisma statement. *Int J Surg* 2010;8:336-41.
5. Rothman KJ, Lash TL, Vanderweele TJ, Haneuse S. *Modern epidemiology*. Fourth edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021.
6. The newcastle-ottawa scale (nos) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2019. (Accessed 2020-08-11, at http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.)
7. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med* 2018;23:60-3.
8. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003;73:712-6.
9. Rentea RM, Halleran DR, Ahmad H, et al. Preliminary use of indocyanine green fluorescence angiography and value in predicting the vascular supply of tissues needed to perform cloacal, anorectal malformation, and hirschsprung reconstructions. *Eur J Pediatr Surg* 2020;30:505-11.
10. Esposito C, Del Conte F, Cerulo M, et al. Clinical application and technical standardization of indocyanine green (icg) fluorescence imaging in pediatric minimally invasive surgery. *Pediatr Surg Int* 2019;35:1043-50.
11. Calabro KA, Harmon CM, Vali K. Fluorescent cholangiography in laparoscopic cholecystectomy and the use in pediatric patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30:586-9.
12. Guillen G, Lopez-Fernandez S, Molino JA, et al. [pilot experience with indocyanine green navigation in pediatric surgery]. *Cir Pediatr* 2019;32:121-7.
13. Hirayama Y, Iinuma Y, Yokoyama N, et al. Near-infrared fluorescence cholangiography with indocyanine green for biliary atresia. Real-time imaging during the kasai procedure: A pilot study. *Pediatr Surg Int* 2015;31:1177-82.
14. Kitagawa N SM, Mochizuki K, Usui H, et al. Navigation using indocyanine green fluorescence imaging for hepatoblastoma pulmonary metastases surgery. *Pediatric Surgery International* 2015;31:407-11.
15. Chang TI, Chen YS, Huang SC. Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography to detect chylous leakage sites after congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:739-40.
16. Mihara M, Hara H, Shibasaki J, et al. Indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis for generalized lymphatic dysplasia with pleural effusion and ascites in neonates. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1111-22.
17. Otake K, Uchida K, Inoue M, et al. Use of computed tomography-lymphangiography with direct injection of water-soluble contrast medium to identify the origin of chylous ascites. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:90-3.
18. Kato M, Watanabe S, Iida T, Watanabe A. Flow pattern classification in lymphatic malformations by indocyanine green lymphography. *Plast Reconstr Surg* 2019;143:558e-64e.

19. Kato MN K, Ko Y, Kinami H, et al. The use of indocyanine green lymphography for the treatment of postoperative chylothorax with lipiodol lymphangiography in a 2-year-old child. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2017;23:46-9.
20. Tan IC, Balaguru D, Rasmussen JC, et al. Investigational lymphatic imaging at the bedside in a pediatric postoperative chylothorax patient. *Pediatr Cardiol* 2014;35:1295-300.
21. Greives MR, Aldrich MB, Sevick-Muraca EM, Rasmussen JC. Near-infrared fluorescence lymphatic imaging of a toddler with congenital lymphedema. *Pediatrics* 2017;139.
22. Ishikawa K, Sasaki S, Furukawa H, et al. Preliminary experience with intraoperative near-infrared fluorescence imaging in percutaneous sclerotherapy of soft-tissue venous malformations. *Dermatol Surg* 2013;39:907-12.
23. Ogata F, Narushima M, Mihara M, et al. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;59:180-4.
24. Shibasaki J, Hara H, Mihara M, et al. Evaluation of lymphatic dysplasia in patients with congenital pleural effusion and ascites using indocyanine green lymphography. *J Pediatr* 2014;164:1116-20 e1.
25. Shirota C, Hinoki A, Takahashi M, et al. New navigation surgery for resection of lymphatic malformations using indocyanine green fluorescence imaging. *Am J Case Rep* 2017;18:529-31.
26. Esposito C, Turra F, Del Conte F, et al. Indocyanine green fluorescence lymphography: A new technique to perform lymphatic sparing laparoscopic palomo varicocelelectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:564-7.
27. Yamamichi T, Oue T, Yonekura T, et al. Clinical application of indocyanine green (icg) fluorescent imaging of hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2015;50:833-6.
28. Chen-Yoshikawa TF, Hatano E, Yoshizawa A, Date H. Clinical application of projection mapping technology for surgical resection of lung metastasis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;25:1010-1.
29. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, et al. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int* 2019;35:551-7.
30. Takahashi N, Yamada Y, Hoshino K, et al. Living donor liver re-transplantation for recurrent hepatoblastoma in the liver graft following complete eradication of peritoneal metastases under indocyanine green fluorescence imaging. *Cancers (Basel)* 2019;11.
31. Esposito C, Corcione F, Settini A, et al. Twenty-five year experience with laparoscopic cholecystectomy in the pediatric population-from 10 mm clips to indocyanine green fluorescence technology: Long-term results and technical considerations. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:1185-91.
32. Fernandez-Bautista B, Mata DP, Parente A, et al. First experience with fluorescence in pediatric laparoscopy. *European J Pediatr Surg Rep* 2019;7:e43-e6.
33. Esposito C, Settini A, Del Conte F, et al. Image-guided pediatric surgery using indocyanine green (icg) fluorescence in laparoscopic and robotic surgery. *Frontiers in pediatrics* 2020;8:314.
34. Bryant MK, Marulanda K, Phillips MR. Laparoscopic double cholecystectomy in a pediatric patient for gallbladder duplication : An unusual case of biliary anatomy. *The American surgeon* 2020;86:1531-4.
35. Shafy SZ, Hakim M, Lynch S, et al. Fluorescence imaging using indocyanine green dye in the pediatric population. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* 2020;25:309-13.
36. Mitani Y, Kubota A, Ueno M, et al. Real-time identification of hepatoblastoma using a near infrared imaging with indocyanine green. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2014;2:180-3.

37. Esposito C, Coppola V, Del Conte F, et al. Near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green (icg): Emerging applications in pediatric urology. *Journal of pediatric urology* 2020;16:700-7.
38. Herz D, Dajusta D, Ching C, Mcleod D. Segmental arterial mapping during pediatric robot-assisted laparoscopic heminephrectomy: A descriptive series. *Journal of pediatric urology* 2016;12:266.e1-6.
39. Iinuma Y, Hirayama Y, Yokoyama N, et al. Intraoperative near-infrared indocyanine green fluorescence angiography (nir-icg ag) can predict delayed small bowel stricture after ischemic intestinal injury: Report of a case. *J Pediatr Surg* 2013;48:1123-8.
40. Yada K, Migita M, Nakamura R, et al. Indocyanine green fluorescence during pediatric stoma closure. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2020;61:4.
41. Chung PHY, Chok KSH, Wong KKY. Indocyanine green fluorescence-assisted laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in a pre-adolescent girl: A case report. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 2020;26:342-4.
42. Shiotsuki R, Uchida H, Tanaka Y, et al. Novel thoracoscopic navigation surgery for neonatal chylothorax using indocyanine-green fluorescent lymphography. *Journal of Pediatric Surgery* 2018;53:1246-9.
43. Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, et al. Surgical anatomy and preservation of the middle meningeal artery during bypass surgery for moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:29-36.
44. Horie N, Fukuda Y, Izumo T, et al. Indocyanine green videoangiography for assessment of postoperative hyperperfusion in moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2014;156:919-26.
45. Tanabe N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, et al. Indocyanine green visualization of middle meningeal artery before craniotomy during surgical revascularization for moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159:567-75.
46. Ambekar S, Babu A, Pandey P, Devi IB. Intraoperative assessment of sta-mca bypass patency using near-infrared indocyanine green video-angiography: A preliminary study. *Neurol India* 2012;60:604-7.
47. Kim DL, Cohen-Gadol AA. Indocyanine-green videoangiogram to assess collateral circulation before arterial sacrifice for management of complex vascular and neoplastic lesions: Technical note. *World Neurosurg* 2013;79:404.e1-6.
48. Tsuzuki S, Aihara Y, Eguchi S, et al. Application of indocyanine green (icg) fluorescence for endoscopic biopsy of intraventricular tumors. *Childs Nerv Syst* 2014;30:723-6.
49. Asayama B, Sato K, Fukui T, et al. Skull bone tumor resection with intraoperative indocyanine green fluorescence imaging: A series of four surgical cases. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management* 2017;9:8-13.
50. Ueba T, Abe H, Matsumoto J, et al. Efficacy of indocyanine green videography and real-time evaluation by flow 800 in the resection of a spinal cord hemangioblastoma in a child: Case report. *J Neurosurg Pediatrics* 2012;9:428-31.
51. Takagi Y, Kikuta KI, Nozaki K, et al. Detection of a residual nidus by surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in a child with a cerebral arteriovenous malformation - case report. *J Neurosurg* 2007;107:416-8.
52. Nossek E, Chalif DJ, Buciu R, et al. Intraoperative angiography for arteriovenous malformation resection in the prone and lateral positions, using upper extremity arterial access. *Oper Neurosurg* 2017;13:352-60.
53. Sugimoto T, Park YS, Nakagawa I, et al. Effectiveness of intraoperative indocyanine green videoangiography in direct surgical treatment of pediatric intracranial pial arteriovenous fistula. *J Neurosurg Pediatr* 2015;15:55-9.

54. Kogon B, Fernandez J, Kanter K, et al. The role of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:632-6.
55. Pourmoghadam KK, Bunnell APM, O'brien MC, Decampoli WM. Avoiding coronary injury in congenital heart surgery by laser-assisted indocyanine green dye imaging. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014;5:326-9.
56. Vogt PR, Bauer EP, Graves K. Novadaq spy intraoperative imaging system--current status. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:49-51.
57. Cheng M-H, Liu TT-F. Lymphedema microsurgery improved outcomes of pediatric primary extremity lymphedema. *Microsurgery* 2020;40.
58. Drobot A, Ganam S, Karra N, et al. Resection of an axillary macrocystic lymphatic malformation in a 14-year-old girl using intraoperative indocyanine green lymphography. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020.
59. Kaneshi Y, Shibasaki J, Aida N, et al. Indocyanine green lymphography for congenital lymphatic dysplasia with tuberous sclerosis complex: A case report. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2020;62:234-6.
60. Hinchcliff KM, Yao A, Taub PJ. Laser-assisted indocyanine green imaging to assess perfusion of scalp closure in an infant. *J Craniofac Surg* 2013;24:2004-6.
61. Martins DB, Farias-Eisner G, Mandelbaum RS, et al. Intraoperative indocyanine green laser angiography in pediatric autologous ear reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4:e709.
62. Tomioka YK, Narushima M, Yamashita S, et al. Foot web space transfer for congenital syndactyly. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020;8:e3292.
63. Cleveland A, Abdelgawad A, Cook J, Pirela-Cruz M. Use of indocyanine green fluorescent dye video angiography in orthopaedic trauma: A pilot study. *J Surg Orthop Adv* 2013;22:310-5.
64. Connolly PH, Meltzer AJ, Spector JA, Schneider DB. Indocyanine green angiography aids in prediction of limb salvage in vascular trauma. *Annals of Vascular Surgery* 2015;29:1453.e1-4.
65. Aung T, Heidekrueger PI, Geis S, et al. A novel indication for indocyanine green (icg): Intraoperative monitoring of limb and sciatic nerve perfusion during rotationplasty for sarcoma patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2019;70:441-7.
66. Lau CT, Au DM, Wong KKY. Application of indocyanine green in pediatric surgery. *Pediatr Surg Int* 2019;35:1035-41.
67. Boogerd LSF, Handgraaf HJM, Huurman VaL, et al. The best approach for laparoscopic fluorescence cholangiography: Overview of the literature and optimization of dose and dosing time. *Surg Innov* 2017;24:386-96.
68. Diagnostic Green (product monograph). (Accessed 2021-01-29, at <https://diagnosticgreen.com/row/wp-content/uploads/sites/2/2019/08/Spain-PIL.pdf>.)
69. Goldstein SD, Heaton TE, Bondoc A, et al. Evolving applications of fluorescence guided surgery in pediatric surgical oncology: A practical guide for surgeons. *J Pediatr Surg* 2020.
70. Newman MI, Jack MC, Samson MC. Spy-q analysis toolkit values potentially predict mastectomy flap necrosis. *Ann Plast Surg* 2013;70:595-8.
71. Kumagai Y, Hatano S, Sobajima J, et al. Indocyanine green fluorescence angiography of the reconstructed gastric tube during esophagectomy: Efficacy of the 90-second rule. *Dis Esophagus* 2018;31.
72. Urbanavicius L, Pattyn P, De Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:59-69.

73. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, et al. Intraoperative laser angiography using the spy system: Review of the literature and recommendations for use. *Ann Surg Innov Res* 2013;7:1.
74. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer* 2005;12:211-5.
75. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (pillar ii): A multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2015;220:82-92 e1.
76. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Hoer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: A noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:1025-30.
77. Park H, Farnam RW. Novel use of indocyanine green for intraoperative, real-time localization of ureter during robot-assisted excision of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:S69.
78. Holm C, Mayr M, Hofer E, et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated near-infrared angiography: A preliminary study. *Microsurgery* 2009;29:509-14.
79. Paraboschi I, De Coppi P, Stoyanov D, et al. Fluorescence imaging in pediatric surgery: State-of-the-art and future perspectives. *J Pediatr Surg* 2020.
80. Bada-Bosch I, Mata DP, De La Torre M, et al. Laparoscopic partial splenectomy assisted by fluorescence in a 13-year-old girl. *European J Pediatr Surg Rep* 2020;8:e81-e5.
81. Esposito C, Soria-Gondek A, Castagnetti M, et al. Laparoscopic or robotic deroofing guided by indocyanine green fluorescence and perirenal fat tissue wadding technique of pediatric simple renal cysts. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30:471-6.
82. Fung CH, Lau CT, Wong KKY. Indocyanine green fluorescence-guided pulmonary wedge resection in a child: A case report. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 2020;26:345-7.
83. Kato M, Watanabe S, Iida T, et al. Peri-orbital lymphangioma treated by lymphatic-venous anastomosis with indocyanine green lymphography analysis. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports* 2017;23:9-14.
84. Nossek E, Setton A, Chalif DJ. Trapping and resection of cortical mca mycotic aneurysm in eloquent area. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160:579-82.
85. Sanchez Fernandez C, Choque Cuba B, Rivero-Garvia M, et al. Combined microsurgical fluorescence for optimizing resection in refractory empyema and cerebritis. *Child's Nervous System* 2020;36.
86. Yanagi Y, Yoshimaru K, Matsuura T, et al. The outcome of real-time evaluation of biliary flow using near-infrared fluorescence cholangiography with indocyanine green in biliary atresia surgery. *J Pediatr Surg* 2019;54:2574-8.
87. Yokoyama S, Nakaoka T. Successful use of intraoperative icg fluorescence lymphography and fibrin sealant with pga felt for refractory chylous ascites in an infant: A novel procedure. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2020;62:862-3.
88. Campbell C, Reames MK, Robinson M, Symanowski J, Salo JC. Conduit Vascular Evaluation is Associated with Reduction in Anastomotic Leak After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2015;19(5):806-12.

Table 1. Risk of bias assessment tool.

Criteria of risk of bias assessment tool	
Selection	Q1 Is there a clearly stated research objective or question? Q2 Are the demographic and clinical factors of patients clearly described? Q3 Is the sample representative of the population of interest?
Data collection	Q4 Were data collected prospectively? Q5 Were outcomes appropriate for the study aim? Q6 Were outcomes objectively assessed? Q7 Was the follow-up period appropriate to the study aim?
Case ascertainment	Q8 Was the dosage and type of indocyanine green specified? Q9 Were there sufficient information to allow detailed appraisal of the evidence?
Statistical analysis	Q10 Were adequate statistical analyses to the study design performed? (Are potential confounders adequately controlled for?)
If comparative study...	Q11 Was there an adequate clearly defined control group? Q12 Were both comparative cohorts equivalent?

Table 2. Risk of bias of included studies.

First author, year	Selection			Data collection				Case ascertain-ment		Stats	If comparative study...	
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12
Ambekar 2012 ⁴⁶											N/A	N/A
Asayama 2017 ⁴⁹	N/A										N/A	N/A
Aung 2018 ⁶⁵	N/A										N/A	N/A
Bada-Bosch 2020 ⁸⁰	N/A										N/A	N/A
Bryant 2020 ³⁴	N/A										N/A	N/A
Calabro 2019 ¹¹											N/A	N/A
Chang 2014 ¹⁵	N/A										N/A	N/A
Chen-Yoshikawa 2017 ²⁸	N/A										N/A	N/A
Cheng 2020 ⁵⁷											N/A	N/A
Chung 2020 ⁴¹	N/A										N/A	N/A
Cleveland 2013 ⁶³	N/A										N/A	N/A
Connolly 2015 ⁶⁵	N/A										N/A	N/A
Drobot 2020 ⁵⁸	N/A										N/A	N/A
Esposito 2019 ¹⁰											N/A	N/A
Esposito 2019 ³¹												
Esposito 2019 ²⁶											N/A	N/A
Esposito 2020 ³⁷												
Esposito 2020 ³³											N/A	N/A
Esposito 2020 ⁸¹											N/A	N/A
Fernandez-Bautista 2019 ³²	N/A										N/A	N/A
Fung 2020 ⁸²	N/A										N/A	N/A
Greives 2017 ²¹	N/A										N/A	N/A
Guillen 2019 ¹²												
Herz 2016 ³⁸											N/A	N/A
Hinchcliff 2013 ⁶⁰	N/A										N/A	N/A
Hirayama 2015 ¹³											N/A	N/A
Horie 2014 ⁴⁴											N/A	N/A
Hori 2015 ⁴³											N/A	N/A
Iinuma 2013 ³⁹	N/A										N/A	N/A
Ishikawa 2013 ²²											N/A	N/A
Kaneshi 2020 ⁵⁹	N/A										N/A	N/A
Kato 2017 ¹⁹	N/A										N/A	N/A
Kato 2017 ⁸³	N/A										N/A	N/A
Kato 2019 ¹⁸											N/A	N/A
Kim 2013 ⁴⁷	N/A										N/A	N/A
Kitagawa 2015 ¹⁴											N/A	N/A
Kogon 2009 ⁵⁴											N/A	N/A
Martins 2016 ⁶¹												
Mihara 2015 ¹⁶											N/A	N/A
Mitani 2014 ³⁶	N/A										N/A	N/A
Nossek 2017 ⁸⁴	N/A										N/A	N/A
Ogata 2007 ²³	N/A										N/A	N/A
Otake 2015 ¹⁷	N/A										N/A	N/A
Pourmoghadam 2013 ⁵⁵	N/A										N/A	N/A
Rentea 2020 ⁹											N/A	N/A
Sanchez-Fernandez 2020 ⁸⁵	N/A										N/A	N/A
Shafy 2020 ³⁵											N/A	N/A
Shibasaki 2014 ²⁴											N/A	N/A
Shirota 2017 ²⁵	N/A										N/A	N/A
Shirotsuki 2018 ⁴²											N/A	N/A
Souzaki 2019 ²⁹											N/A	N/A
Sugimoto 2015 ⁵³	N/A										N/A	N/A
Tan 2014 ²⁰	N/A										N/A	N/A
Tanabe 2017 ⁴⁵											N/A	N/A
Takagi 2007 ⁵¹	N/A										N/A	N/A
Takahashi 2019 ³⁰	N/A										N/A	N/A
Tomioka 2020 ⁶²	N/A										N/A	N/A
Tsuzuki 2013 ⁴⁸	N/A										N/A	N/A
Ueba 2012 ⁵⁰	N/A										N/A	N/A
Vogt 2003 ⁵⁶											N/A	N/A

Yada 2020 ⁴⁰	N/A												
Yamamichi 2015 ²⁷													
Yanagi 2019 ⁸⁶													
Yokoyama 2020 ⁸⁷	N/A												

Table 3. Study outcome summary separated in different surgical specialties.

First author, year	Study design (data collection)	Indication (Country)	Number children/ adults	Age	ICG dose, route administration, timing	Outcomes
Pediatric surgery (n=29)						
Bada-Bosch 2020 ⁸⁰	Descriptive study	Splenic cyst (Spain)	1	13y	0.2 mg/kg IV, intraoperatively	Guides laparoscopic partial splenectomy
Bryant 2020 ⁸⁴	Descriptive study	Gallbladder duplication (United States)	1	17y	Not specified	Not able to provide adequate details to assist in dissection
Calabro 2019 ¹¹	Descriptive study (prospective)	Lap cholecystectomy (United States)	31	6-18y	2.5 mg IV, intraoperatively before surgical incision	Useful for Calot triangle dissection
Chang 2014 ¹⁵	Descriptive study	Post-operative chylothorax (Taiwan)	1	3m	2 ml of Diagnogreen 0.5% SC, bilateral inguinal	Successful visualization of leak
Chen-Yoshikawa 2017 ²⁸	Descriptive study	Hepatoblastoma lung metastasis (Japan)	1	3y	0.5 mg/kg ICG IV, 24h pre-op	2y without recurrence
Chung 2020 ⁴¹	Descriptive study	Hepatocellular carcinoma (China)	1	9y	0.5 mg/kg ICG IV, 24h pre-op	Useful for laparoscopic hepatectomy – identification of tumor, adequate resection margins
Esposito 2019 ¹⁰	Descriptive study (ambispective)	Pediatric minimally invasive procedures (Italy)	46	8-18y	Depends on procedure: 0.3-0.5 mg/kg IV (abdominal procedures), 6 mg intra-testicular (varicocelelectomy)	Success for lap procedures: cholecystectomy, varicocelelectomy, abdominal mass excision, nephrectomy
Esposito, 2019 ³¹	Descriptive study (retrospective)	Lap cholecystectomy (Italy)	215*	5-17y	0.4 mg/kg IV, 18h pre-op	Lower average operative time with ICG and quicker to view critical view of safety
Esposito 2020 ³³	Descriptive study (ambispective)	Varicocelelectomy, nephrectomy, renal cyst deroofing, cholecystectomy, lymphoma and abdominal tumor (Italy)	76	1-18y	0.25-0.5 mg/ml/kg IV, intra-testicular or intra-lesion; 15-18h pre-op for cholecystectomies	No clear demarcation between cystic malformation and normal parenchyma (thoracoscopic lobectomy)
Esposito 2020 ⁸¹	Descriptive study (retrospective)	Simple renal cysts (Italy)	13†	8y (5-15y)	0.35 mg/kg IV, intraoperatively	Guides cyst evacuation and deroofing
Fernandez-Bautista 2019 ³²	Case series	Lap procedures: aortocoronary fistula, varicocelelectomy, cholecystectomy, nephrectomy (Spain)	5	3-14y	0.2 mg/kg IV	Safe dissection of vascular anatomy
Fung 2020 ⁸²	Descriptive study	Pulmonary nodule (tuberculosis) (China)	1	4y	0.5 ml intra-lesion, 1h pre-op CT-guided	Confirmation of complete excision and localisation of nodule
Guillen 2019 ¹²	Descriptive study (ambispective)	Surgical anatomy (biliary tract, oncology, pulmonary nodules, esophagus and duodenal atresia) (Spain)	20	10.9y (7d-19y)	0.15 mg/kg to 3 mg/kg IV, 24h pre-op to intra-op depending on indication	No complication, relevant information in 90% of the cases
Hirayama 2015 ¹³	Descriptive study	Kasai procedure for biliary atresia (Japan)	5	31-75d	0.1 mg/kg IV, 24h preop	Intra-op detection of bile leak. Fluorescence detection in feces postop. ‡
Iinuma 2013 ³⁹	Descriptive study	Intestinal ischemia (Japan)	1	15y	25 mg IV	Detection of abnormal vascular flow

Kitagawa 2015 ¹⁴	Descriptive study (ambispective)	Hepatoblastoma with pulmonary metastases (Japan)	10	1-11y	0.5 mg/kg IV, 24h preop	Detection of nodules not seen on palpation or CT scan, but 29/250 false positive nodules
Mihara 2015 ¹⁶	Descriptive study (retrospective)	Chylous pleural effusion, ascite (Japan)	8	25d-7m	0.1 ml of Diagnogreen 0.05%, bilateral feet and hands	Useful for lymphography+ lymphaticovenous anastomosis (LVA). <i>Limitations:</i> LVA had no effect in 2 patients.
Mitani 2014 ³⁶	Descriptive study	Hepatoblastoma (Japan)	1	32m	0.5 mg/kg IV, 2 days preop	Successful identification of hepatoblastoma, no recurrence at 13m
Otake 2015 ¹⁷	Descriptive study	Chylous ascites (Japan)	1	13y	5 ml, popliteal fossa	No recurrence at 6m
Rentea 2020 ⁹	Descriptive study (retrospective)	Anorectal malformation, cloaca, Hirschsprung (United States)	13	1.9y (0.5-7.8y)	0.2 mg/kg ICG IV	Change in the operative plan in 4/12 (31%)
Shafy 2020 ³⁵	Descriptive study (retrospective)	Colorectal surgeries, cholecystectomy, renal procedures, and more (United States)	100	Median 12 y	0.5-2.5 mg/ml (depending on weight and procedure)	Proved safety with repeated injections of ICG
Shibasaki 2014 ²⁴	Descriptive study	Congenital pleural effusion and ascites (Japan)	10	1-275d	0.25 mg SC	Can be performed at bedside, consistent with clinical course. Change in skin color (n=1). <i>Limitations:</i> only visualize superficial lymphatic vessels (< 2 cm)
Shirotsuki 2018 ⁴²	Descriptive study (retrospective)	Tracheoesophageal fistula (Japan)	10	1-10d	0.025 mg inter-toe injection, 1h preop	
Souzaki 2019 ²⁹	Descriptive study (retrospective)	Hepatoblastoma with pulmonary metastases (Japan)	5	12-36m	0.5 mg/kg IV, 90.5 +/- 33.7 h before hepatectomy/liver transplant and 21.8 +/- 3.4 h before lung resection	Successful detection of 1.2 mm tumors and ad 6 mm from lung surface. <i>Limitations:</i> 1 false positive pulmonary lesion
Takahashi 2019 ³⁰	Descriptive study	Recurrent hepatoblastoma with peritoneal metastases (Japan)	1	14 y	0.5 mg/kg IV, 72h preop	No recurrence at 30m
Yada 2020 ⁴⁰	Descriptive study	Stoma closure (Japan)	2	11m, 16m	0.3 mg/kg IV	Evaluation of intestinal blood flow and postoperative bowel function (detection of ICG in stools)
Yamamichi 2015 ²⁷	Descriptive study	Hepatoblastoma (Japan)	3	1-6 y	0.5 mg/kg IV, 3-4 days preop	Cannot detect lesions distant from liver surface and < 3 mm
Yanagi 2019 ⁸⁶	Analytic cohort study (retrospective)	Biliary atresia (Japan)	10	Mean : 74.8d (48-122d)	0.5 mg/kg IV, 23h preop	Useful for observing biliary flow
Yokoyama 2020 ⁸⁷	Descriptive study	Refractory chylous ascites (Japan)	1	2.5m	0.1 mL SC, bilateral (dorsum of each foot)	Confirmation of lymphatic duct and made treatment possible
Pediatric neurosurgery (n=12)						
Ambekar 2012 ⁴⁶	Descriptive study (retrospective)	Moyamoya disease (India)	6/13	Median: 11y	0.3 mg/kg IV	Confirmation of patency of superficial temporary artery - middle cerebral artery anastomoses
Asayama 2017 ⁴⁹	Descriptive study	Skull bone tumor (Japan)	2/4	7y, 11y	0.2 mg/kg IV	Useful for tumors extending under bone

Hori 2015 ⁴³	Descriptive study (prospective)	Moyamoya disease (Japan)	9/13	4-69y	Not specified	surface, no recurrence at 1.5-2y Confirm patency and evaluate the anterior branch of the middle meningeal artery for preservation, good correlation with postop imaging. No recurrence at mean FU: 16m
Horie 2014 ⁴⁴	Analytic cohort study (prospective)	Moyamoya disease (Japan)	14/22	Mean age for ped patients: 12.8y +/- 5y	12.5 mg IV	May have potential to predict postop hyperperfusion in Moyamoya disease
Kim 2013 ⁴⁷	Descriptive study	Complex vascular neoplastic lesions (United States)	1/4	16y	25 mg IV	Confirmation of occlusion of an artery branch
Nossek 2017 ⁸⁴	Descriptive study	Cerebral mycotic aneurysm	1	17y	Not specified	Intraop demonstration of complete occlusion, no recurrence at 2m
Sanchez-Fernandez 2020 ⁸⁵	Descriptive study	Refractory subdural empyema (Spain)	1	11y	2.5 mg/kg IV	Preservation of viable parenchyma
Sugimoto 2015 ⁵³	Descriptive study	Intracranial pial arteriovenous fistula (Japan)	1	3y	1.5 mg IV	Identification of fistulous shunting points, no recurrence at 6m
Takagi 2007 ⁵¹	Descriptive study	Cerebral arteriovenous malformation (Japan)	1	2y	25 mg IV	Detection and removal of residual nidus
Tanabe 2017 ⁴⁵	Descriptive study (prospective)	Moyamoya disease (Japan)	8/19	Mean age for ped patients: 9.6 +/- 3.1y	5 mg IV	37% success for visualisation of anterior branch of middle meningeal artery
Tsuzuki 2014 ⁴⁸	Descriptive study	Endoscopic biopsy of intraventricular tumors (Japan)	3	13-14y	12.5 mg IV	Identification of tumor margins. <i>Limitations</i> : Unable to visualize the dissemination areas.
Ueba 2012 ⁵⁰	Descriptive study	Spinal cord hemangioblastoma resection (Japan)	1	19m	5 mg IV	No recurrence at 1m
Pediatric cardiac surgery (n=5)						
Kato 2017 ¹⁹	Descriptive study	Chylothorax post-coarctectomy (Japan)	1	2y	? mg SC, bilateral dorsalis pedis	No recurrence at 6m
Kogon 2009 ⁵⁴	Descriptive study (prospective)	Coronary artery re-implantations, coarctation repairs, palliative shunts, pulmonary artery reconstructions (United States)	40	?	1.25 mg IV (< 1y), 2.5 mg IV (< 16y), 5 mg IV (adults)	18/30 adequate images (60%), highest image adequacy for Blalock-Taussig shunts
Pourmoghadam 2013 ⁵⁵	Descriptive study	Redo congenital cardiac surgeries (United States)	3/4		5 mg IV	Identification of aberrant coronary vascular anatomy, useful when preoperative imaging not available
Tan 2014 ²⁰	Descriptive study	Post-Norwood procedure	1	5w	25 mcg intradermal in dorsum L foot,	<i>Limitations</i> : failure to visualise leak,

Vogt 2003 ⁵⁶	Descriptive study	chylorthorax (United States) Arterial switch operation (Germany)	1	5d	12.5 mcg dorsum R foot, 12.5 mcg dorsum L hand 0.05 ml/kg IV	postoperative patient's death (not due to ICG). Visualization of anatomy and flow dynamics in coronary artery system
Pediatric plastic surgery (n=12)						
Cheng 2020 ⁵⁷	Experimental study (prospective)	Primary lymphedema (Taiwan)	9	Mean: 9.2y	0.5%, 0.5 ml, SC 1 st and 4 th web spaces of bilateral limbs	Improves quality of life and reduces episodes of cellulitis
Drobot 2020 ⁵⁸	Descriptive study	Axillary lymphatic malformation (Israel)	1	14y	0.75 mg SC, interdigits of ipsilateral hand	Successful intraoperative ICG lymphography to preserve normal lymphatic vessels
Greives 2017 ²¹	Descriptive study	Congenital arm and hand lymphedema (United States)	1	21m	12.5 µg intradermal, dorsum of each foot and hand	Guide treatments and evaluate lymphatic anatomy and contractile function
Hinchcliff 2013 ⁶⁰	Descriptive study	Perfusion assessment of scalp closure (United States)	1	12m	2.5 mg IV	Useful to assess vascularization of flaps
Ishikawa 2013 ²²	Experimental study (prospective)	Percutaneous sclerotherapy of soft-tissue venous malformations (Japan)	13/15	3-64y	0.01 mg/ml, direct injection in venous malformations	Observational depth < 1 cm, additional monitor for percutaneous sclerotherapy of venous malformations <i>Limitations:</i> no fluorescence in 2 patients; no complication with ICG, but adjacent tissue ulceration (n=1)
Kaneshi 2020 ⁵⁹	Descriptive study	Lymphatic dysplasia (Japan)	1	248d	Not specified	Early diagnosis and severity assessment of lymphatic dysplasia
Kato 2017 ⁸³	Descriptive study	Peri-orbital lymphangioma (Japan)	1	11m	0.005 mg SC at multiple loci	Detection of exact location of lymph vessels with minimum skin incision
Kato 2019 ¹⁸	Analytic experimental study (prospective)	Lymphatic malformations (Japan)	20	11m-10y	0.0125 mg in multiple spots, distal to lymphatic malformation	<i>Limitations:</i> depth 1 cm
Martins 2016 ⁶¹	Analytic cohort study (retrospective)	Autologous ear reconstruction (United States)	21	8.3y	5 mg IV	Decreased number of surgical revisions in cases with ICG (p=0.03)
Ogata 2007 ²³	Descriptive study	Lymphedema (Japan)	1/5	12y	0.2 ml Diagnogreen 0.5%SC	Guides intraoperative skin incisions et lymphaticovenular anastomoses <i>Limitations :</i> depth 2 cm, limited area (10 x 10 cm)
Shirota 2017 ²⁵	Descriptive study	Lymphatic malformations of abdominal wall (Japan)	1	15y	0.125 mg SC and intradermal in core and 2 marginal regions of tumor	Confirmation of the extent of the tumor, complete resection of tumor, no residual fluorescence. No recurrence. <i>Limitations:</i> border not clearly visualized (ICG spillage)
Tomioka 2020 ⁶²	Descriptive study	Congenital syndactyly (Japan)	1	1y	Not specified	Used for flap perfusion and after microanastomosis
Pediatric urology (n=3)						
Esposito 2019 ²⁶	Descriptive study (retrospective)	Laparoscopic Palomo varicocelectomy (Italy)	25	2-16 y	0.01 mg, left testicle	Clear detection of lymphatics in 100% patients after 20-30 seconds, maximum of

Esposito 2020 ³⁷	Analytic experimental study (ambispective)	Laparoscopic or robotic urological procedures (varicocelectomy, nephrectomy, renal cyst deroofing) (Italy)	57	1-18y	0.3 mg/ml/kg, intratesticular vs. IV depending on indication	18m of follow-up, no recurrence and no hydrocele Definition of surgical anatomy and vascularisation; no clear advantage in nephrectomy
Herz 2016 ³⁸	Descriptive study	Pediatric robot-assisted laparoscopic heminephrectomy (United States)	6	0.8-13y	1.25-2.5 mg IV	No extension of operative time
Pediatric orthopedics (n=3)						
Aung 2018 ⁶⁵	Descriptive study	Rotationplasty for sarcoma patients (Germany)	3	20-132m	0.1 mg/kg IV	Intraoperative monitoring of limb and sciatic nerve perfusion, fluorescence seen after 20 seconds
Cleveland 2013 ⁶³	Descriptive study	Trauma, circumferential open wound to posterior heel with exposed calcaneus (United States)	1/4	15 y	Not specified	Perfusion assessment during debridement
Connolly 2015 ⁶⁵	Descriptive study	Trauma, Salter-Harris 2 ankle fracture with neurovascular compromise after surgery (United States)	1	13y	4 ml IV	Guides surgical therapy for excision of devitalized tissue, aids in decision-making for major considerations such as revascularization or amputation

d days, *kg* kilograms, ICG indocyanine green, *IV* intravenous, *m* months, *mg* milligrams, *ml* milliliters *SC* subcutaneous, *lap* laparoscopic, *FU* follow-up, *y* years

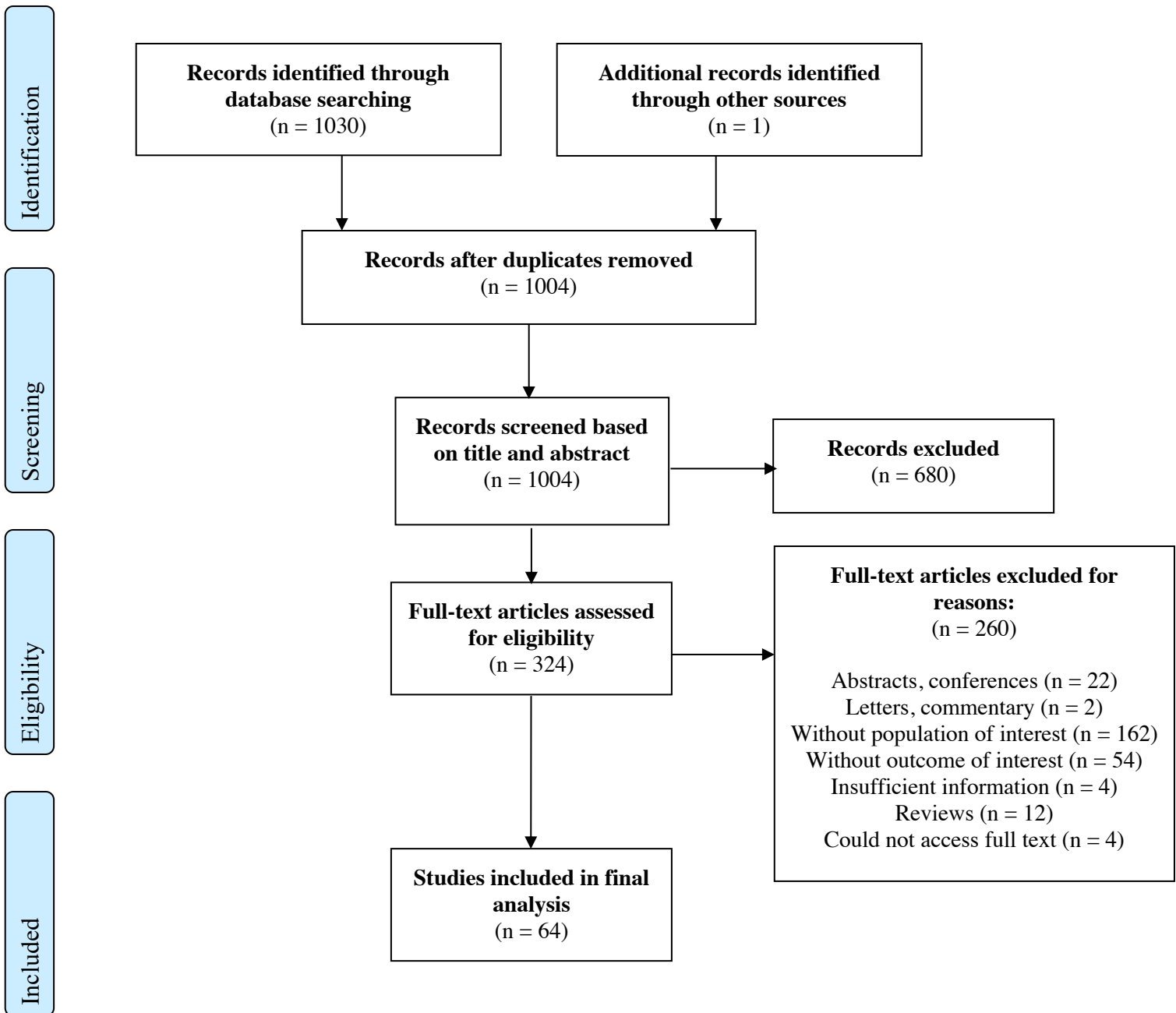
* Only the last 15 cases were done under ICG-FA.

† Only the last 3 patients were done under ICG-FA.

‡ One patient with diffuse strong fluorescence underwent liver transplant 6 months after Kasai

FIGURES

Figure 1. PRISMA flow diagram of selection of studies for inclusion in the systematic review.



Chapitre 4 – L’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique

4.1 Chirurgie intestinale pédiatrique et ses défis

La chirurgie pédiatrique est une spécialité chirurgicale récente ayant vu ses débuts en 1879 (124). William E. Ladd, le père de la chirurgie pédiatrique en Amérique du Nord, a créé le premier programme de formation en chirurgie pédiatrique au Boston Children’s Hospital en 1927 (125). La chirurgie colorectale pédiatrique s’intéresse à des maladies congénitales complexes telles que les malformations anorectales incluant les anus imperforés, les sténoses anales et les cloaques ainsi que la maladie de Hirschsprung et les maladies inflammatoires intestinales.

Récemment, le développement d’approches innovatrices minimalement invasives et l’amélioration des connaissances de l’anatomie pelvienne complexe et de la pathophysiologie des anomalies colorectales pédiatriques ont permis une meilleure prise en charge chirurgicale. L’introduction de la laparoscopie dans les procédures d’abaissement colo-anal pour les malformations anorectales permet d’éviter les dissections périnéales extensives d’autrefois (126). Depuis les années 90, les chirurgies classiques d’abaissement colo-anal en deux et parfois même trois étapes impliquant d’entrée de jeu la création d’une colostomie ont évolué vers des chirurgies définitives à une seule étape grâce à la laparoscopie (127, 128).

Les pathologies chirurgicales pédiatriques requièrent une prise en charge distincte de celle offerte aux adultes. Une étude de cohorte rétrospective a démontré que les enfants se présentant pour intussusception iléo-colique dans un centre hospitalier sans chirurgien pédiatrique étaient plus à risque de subir une résection intestinale (59 versus 33%, OR 0,20, $p < 0,001$) lorsque comparés aux patients traités en centre hospitalier pédiatrique (129). D’autres études ont regardé l’effet de la formation en chirurgie pédiatrique sur les soins prodigués aux patients. Elles ont démontré une meilleure précision diagnostique pour les appendicites (130) et un taux significativement moindre de complications post-opératoires pour les chirurgies de pyloromyotomie et d’appendicectomie

lorsque celles-ci étaient réalisées par des chirurgiens pédiatriques (131, 132). En 2015, l'American Pediatric Surgical Association (APSA) a publié une revue extensive de la littérature portant sur les évidences cliniques appuyant les mesures visant à réduire le taux de complications associées aux chirurgies colorectales électives telles que les antibiotiques systémiques, la préparation intestinale mécanique et les antibiotiques entériques non absorbés (133). Les auteurs réalisent alors que les données supportant l'utilisation de ces interventions proviennent quasi-exclusivement de la littérature adulte et confirment le besoin de mener des études de haute qualité chez la population pédiatrique (133).

En chirurgie pédiatrique, la réalisation d'études cliniques connaît ses défis spécifiques. Les maladies congénitales étant plutôt rares, le faible nombre de cas est un facteur limitant non négligeable à la conduite d'essais cliniques (134). Une revue systématique publiée en 2017 incluant 126 articles a démontré que malgré l'augmentation du nombre de publications de revues systématiques et de méta-analyses en chirurgie pédiatrique, un quart de ces publications étaient jugées faibles en termes de qualité et de validité scientifique (135). Des efforts doivent être faits afin d'établir de meilleures pratiques en recherche en chirurgie pédiatrique (135).

4.1.1 Fuites anastomotiques

Le diagnostic de fuite anastomotique ne repose pas sur une définition universelle et survient typiquement 5 à 7 jours après une chirurgie. Une revue systématique comprenant 97 études a recensé jusqu'à 56 définitions différentes lesquelles étaient fondées sur des signes cliniques, des images radiologiques et des trouvailles peropératoires (136). Dans la population adulte, elles contribuent de façon significative à la morbidité, la mortalité, la prolongation du séjour hospitalier et l'augmentation des coûts associés (136).

En chirurgie intestinale pédiatrique, les fuites anastomotiques représentent une source importante de morbidité post-opératoire et un fardeau économique (137). Les indications de résection intestinale sont variées et incluent les anomalies congénitales, les maladies inflammatoires de l'intestin et les troubles fonctionnels réfractaires. Peu d'études ont étudié le risque de fuites anastomotiques associé aux chirurgies colorectales pédiatriques. Les résultats sont similaires aux

études adultes où l'incidence connaît une grande variabilité soit de 0,6 à 19% selon les études (73, 138, 139).

Le Tableau 6 contient les facteurs de risque prédisposant un patient à une fuite anastomotique. Les éléments en italique sont des facteurs pouvant aussi s'appliquer en pédiatrie. S'ajoute à cette liste la prématurité, un facteur de risque connu et fréquent en chirurgie pédiatrique (140).

Tableau 6. – Facteurs de risque de fuite anastomotique en chirurgie colorectale adulte

<p>Facteurs associés au patient (141-143)</p>	<p><i>État physiologique global</i> <i>Stéroïdes</i> <i>Anastomose rectale basse</i> <i>Immunomodulateurs</i> <i>Malnutrition</i> <i>Chirurgie d'urgence</i> <i>Obésité</i> <i>Sexe masculin</i> <i>Age avancé</i> <i>Utilisation d'alcool</i> <i>Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)</i> <i>Tabagisme</i> <i>Antécédent de radiothérapie</i> <i>Antécédent de chirurgie abdominale</i> <i>Chirurgie au niveau du côlon gauche</i> <i>Maladie primaire (ex : diverticulite, maladie de Crohn)</i></p>
<p>Facteurs associés à la chirurgie (141-143)</p>	<p><i>Durée de la chirurgie</i> <i>Perte sanguine</i> <i>Utilisation de drain pelvien</i> <i>Préparation intestinale</i> <i>Utilisation de vasopresseurs</i> <i>Dérivation proximale</i> <i>Apport sanguin</i></p>

4.2 Méthodes pour évaluer la perfusion intestinale en chirurgie colorectale pédiatrique

L'évaluation peropératoire de la vascularisation intestinale est une étape essentielle en chirurgie colorectale. Elle se base sur la couleur de la séreuse, la présence de péristaltisme et la pulsation ou le saignement d'artères marginales. Cette pratique est toutefois subjective, car elle repose sur le

jugement et l'expérience du chirurgien. Les chirurgiens sont parfois confrontés à des situations où la viabilité intestinale est douteuse : une insuffisance veineuse transitoire peut être momentanément confondue pour de l'ischémie et au contraire, une occlusion artérielle précoce peut être facilement manquée. Les hypotensions ou les spasmes transitoires peuvent aussi mener à l'absence de pouls palpables dans le mésentère. Lorsque l'évaluation de la perfusion est uniquement basée sur le jugement clinique du chirurgien, la longueur d'intestin réséqué tend à être plus importante que nécessaire ce qui peut être néfaste dans des cas où une résection intestinale extensive a déjà été réalisée et où l'on désire préserver une longueur maximale afin d'éviter un syndrome de l'intestin court et les conséquences associées comme la malnutrition, les déséquilibres électrolytiques et un possible besoin de nutrition parentérale à long terme (76). Selon une étude comprenant 191 patients, la capacité du chirurgien à prédire une fuite anastomotique par évaluation macroscopique peropératoire possède une sensibilité de 61,3% et une spécificité de 88,5% (144).

Certaines méthodes objectives ont été développées pour évaluer la vascularisation tissulaire. Outre l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine présentée dans les chapitres précédents, plusieurs autres techniques ont fait l'objet d'études.

4.2.1 Oxymétrie de pouls

L'oxymétrie de pouls (ou photopléthysmographie) est un appareil qui mesure indirectement la saturation en oxygène du sang de manière continue, précise et non-invasive. Les études animales ont démontré sa capacité à prédire la perfusion et l'intégrité des anastomoses (145). La technique d'oxymétrie de pouls se base sur la différentielle de deux sources lumineuses à différentes longueurs d'onde (lumière rouge à 660 nanomètres et infra-rouge à 940 nanomètres) émises à travers le lit vasculaire d'un ongle ou d'un lobe d'oreille. Comme l'hémoglobine (Hb) absorbe la lumière à 660 nanomètres et que le pic d'absorption de l'oxyhémoglobine (HbO₂) s'élève à 940 nanomètres, un détecteur permet de mesurer l'intensité de la transmission lumineuse à chacune des longueurs d'onde et la saturation en oxygène découle d'un ratio entre les lumière rouge et infra-rouge absorbées.

En 1990, une première étude animale a validé l'utilisation de l'oxymétrie de pouls pour mesurer la viabilité intestinale chez un modèle canin et a démontré une association avec le degré de changement ischémique de la muqueuse à l'analyse pathologique (146). Une étude subséquente sur des lapins par Erikoglu et al. supporte l'hypothèse précédente et a établi des mesures limites pour la saturation en oxygène définissant une ischémie (147). Leur expérience suggère que l'évaluation peropératoire de la saturation en oxygène de l'intestin par oxymétrie de pouls a une sensibilité de 100% pour différencier les différents degrés de nécrose intestinale. Une valeur supérieure à 76% pourrait indiquer des changements ischémiques réversibles tels qu'une nécrose de la muqueuse ou une congestion alors qu'une valeur inférieure à 64% pourrait indiquer une nécrose transmurale irréversible. Ces résultats concordent avec l'étude de Salusjarvi et al. qui a montré qu'une saturation en oxygène du côlon inférieure ou égale à 90% était associée avec un risque 2.3 fois plus élevé de fuite anastomotique (148). L'oxymétrie de pouls a ses propres limitations. Elle est seulement précise lorsque la saturation en oxygène atteint 75% (149). Il est possible que cette technologie ne reflète que la vascularisation de la séreuse alors que la muqueuse et la musculuse pourraient s'avérer ischémiques (150). Par ailleurs, l'équipe de Dyess et al. n'appuie pas l'utilisation clinique de l'oxymétrie de pouls, car leurs études animales ont révélé un taux élevé de faux négatifs et de faux positifs (151). L'oxymétrie de pouls est aussi limitée par le fait qu'elle ne s'utilise que lorsque la chirurgie est effectuée par laparotomie.

En chirurgie pédiatrique, une étude de cas a utilisé l'oxymétrie de pouls sur la séreuse de l'intestin lors d'un cas de volvulus de l'intestin grêle chez une patiente de 1 an où la vascularisation intestinale était douteuse. Grâce à la technologie, les chirurgiens ont réussi à préserver 50% de l'intestin jugé initialement ischémique (152). Kim et al. ont utilisé la technologie pour un cas de gastroschisis afin de surveiller la saturation en oxygène intestinale à travers un silo (153). Le capteur d'oxymétrie de pouls était placé sur le sac transparent du silo et sur une extrémité distale (pied ou main) du patient. La technique du silo est une méthode qui couvre temporairement les intestins des nouveau-nés avec gastroschisis et permet de réduire graduellement sous vision directe les intestins dans la cavité abdominale. À présent, alors que les cliniciens sont souvent confrontés à des intestins d'apparence douteuse en cas de gastroschisis, seule l'inspection visuelle subjective est utilisée pour savoir si la perfusion intestinale est adéquate. Les auteurs ont trouvé que les mesures de saturation en oxygène du silo lorsque comparées avec celles de l'extrémité distale du

patient étaient similaires ce qui a permis d'estimer la perfusion intestinale dans le silo avec les variations de l'index de perfusion. Cet index de perfusion a permis d'accélérer la vitesse de réduction des anses intestinales dans la cavité abdominale de façon sécuritaire. Toutefois, l'outil ne peut être utilisé jusqu'à la réduction complète par manque d'espace pour placer la sonde d'oxymétrie de pouls sur le silo. De plus, à l'instar de la technique visuelle standard, une anse intestinale ischémique peut être manquée lorsqu'elle se retrouve cachée par d'autres anses intestinales.

4.2.2 Spectroscopie

La spectroscopie ou la spectrophotométrie utilise les principes de transmission et d'absorption de la lumière pour mesurer les concentrations de la saturation en oxyhémoglobine dans les tissus. Son fonctionnement est similaire à l'oxymétrie de pouls (154). Deux types de spectroscopie existent : la spectrophotométrie dans le spectre de la lumière visible (475-625 nm) ayant une pénétration d'environ 2 mm dans les tissus et la spectrophotométrie dans le spectre près de l'infra-rouge (700-730 nm) avec une pénétration plus profonde permettant de visualiser tous les compartiments vasculaires (artériel, veineux, capillaire) (73). Le spectroscope est un outil portatif qui se place à proximité de la paroi intestinale et émet une lumière absorbée par les chromophores tels que l'hémoglobine. L'absorption de la lumière est dépendante de la quantité d'oxygène dans un tissu spécifique. Généralement, deux senseurs se retrouvent dans la sonde : l'un proximal qui mesure la lumière absorbée par l'hémoglobine dans le tissu périphérique et l'autre distal qui reçoit un signal d'absorption de la lumière des tissus profonds et périphériques (155). Le moniteur calcule la différence entre ces mesures proximale et distale afin de fournir au clinicien une valeur quantitative d'oxygène des tissus (156). Puisque la spectroscopie mesure le lit vasculaire tissulaire qui contient surtout du sang veineux, les valeurs reproduites résultent d'un équilibre entre l'apport d'oxygène artériel et l'utilisation d'oxygène tissulaire (157). La spectrophotométrie à lumière visible est un outil plus récent et semble être plus avantageux selon les études de par l'étendue plus étroite des valeurs normales ($\pm 3\%$ vs $\pm 9\%$ pour le proche de l'infra-rouge) et de par le fait qu'un contact direct avec les tissus n'est pas requis (158). Cette dernière caractéristique est avantageuse, car certaines études ont montré une diminution de la perfusion et de la saturation en oxygène avec l'apposition directe de la sonde de spectrophotométrie sur les tissus (158).

Hirano et al. ont publié une étude pilote analysant l'association entre les complications anastomotiques en chirurgie colorectale et la saturation tissulaire en oxygène mesurée par la spectroscopie dans le proche de l'infra-rouge au niveau des marges de résection intestinale proximale et distale (159). Ils ont conclu que des valeurs faibles de saturation en oxygène tissulaire sur les deux côtés d'une anastomose pourraient indiquer un risque augmenté de complications anastomotiques, mais des études supplémentaires sont requises afin de déterminer une valeur limite pour prévenir des complications post-opératoires (159). Une autre étude observationnelle prospective a utilisé une sonde endorectale afin de mesurer la saturation en oxygène du côlon lors de chirurgie de reconstruction endovasculaire aortique (160).

En néonatalogie, la spectroscopie proche de l'infra-rouge est un outil clinique qui permet une surveillance non-invasive et continue au chevet de la consommation en oxygène en temps réel de pour détecter une ischémie potentielle de tissus somatiques tels que le cerveau, les reins et les intestins chez les nouveau-nés. La technologie est a priori intéressante, mais son implantation clinique est laborieuse : l'interprétation des résultats de saturation en oxygène régionale n'est pas évidente, aucune valeur normale n'a été définie et il existe une grande variabilité des résultats selon les moniteurs et les sondes utilisés ainsi qu'une variabilité inter- et intra-utilisateurs. Les indications cliniques sont l'encéphalopathie hypoxique-ischémique, l'hémorragie intra-ventriculaire, les transfusions sanguines, la réanimation, l'entérocolite nécrosante, la persistance du canal artériel et un compromis rénal. Les nouveau-nés développant une entérocolite nécrosante présentent des mesures de saturation en oxygène régionale splanchnique de base plus basses (161, 162). Ces tendances étaient notées 24 à 48 heures avant le diagnostic malgré l'absence de signes cliniques usuels d'entérocolite nécrosante (156, 163, 164). Une autre étude a démontré une association entre les mesures de saturation en oxygène par spectroscopie proche de l'infra-rouge et l'activité péristaltique à l'échographie abdominale. Cette trouvaille pourrait permettre un ajustement de la nutrition entérale selon la tolérance aux boires des enfants prématurés et une détection précoce d'entérocolite nécrosante (162).

La spectroscopie a des limitations. Le niveau de saturation d'oxygène menant vers une ischémie tissulaire non réversible n'a pas encore été définie. Cette technologie utilise une grande variété d'équipement à coûts élevés et les mesures de longueur d'onde diffèrent entre eux (73). Les

mesures peuvent être affectées par la présence de bile ou de selles dans l'intestin (73). De plus, les mesures sont difficiles pour les anastomoses colorectales à moins de 5 cm de la marge anale (158).

4.2.3 Doppler

L'échographie Doppler a été proposée comme outil peropératoire pour évaluer la perfusion intestinale durant le 20^e siècle (165). Il s'agit d'une méthode simple engendrant de faibles coûts. Plusieurs études ont évalué la technologie lors de résections intestinales et anastomoses (166, 167). Une étude suggère que la présence du dernier signal Doppler perceptible à moins de 1 cm d'une anastomose intestinale garantit une guérison adéquate (2). Or, les résultats des études demeurent mitigés et certains affirment que la technologie n'ajoute que très peu au jugement clinique du chirurgien (167). Malgré une sensibilité à 86% pour la détection de l'ischémie, l'échographie Doppler possède un taux élevé de faux positifs et de faux négatifs (151, 168). Elle est vulnérable aux signaux des vaisseaux larges à proximité et nécessite une bonne exposition du vaisseau (73).

L'anémométrie laser Doppler (ou vélocimétrie laser) est une technique similaire pouvant mesurer de façon quantitative la perfusion intestinale, un avantage par rapport à l'échographie Doppler. Dans une étude de 109 patients avec ischémie mésentérique aiguë, l'utilisation de la vélocimétrie laser a permis de diminuer de façon significative des complications post-opératoires (9,1% versus 48,6%) (169). Toutefois, l'intégration de cette technologie au bloc opératoire est complexe ce qui limite son utilisation.

4.2.4 Fluorescéine

La fluorescéine est une molécule qui s'injecte de façon intraveineuse et qui illumine l'intestin à l'aide d'une lumière ultraviolette (UV) ayant pour source une lampe de Wood en laparotomie ou des filtres optiques appropriés pour la laparoscopie (73). La fluorescéine est un fluorophore ayant des pics d'excitation et d'émission à 490 nm et 513 nm. Des modèles animaux d'ischémie mésentérique aiguë ont démontré une amélioration comparativement aux critères cliniques standards pour déterminer de façon précise les marges de résection intestinale (170-172). L'utilisation de la fluorescéine pour évaluer la viabilité intestinale lors de chirurgies de reconstruction aortique a démontré une diminution de la mortalité chez cette population (173). La

fluorescéine est sensible à l'ischémie, mais son interprétation demeure subjective. De plus, des mesures répétées de fluorescence ne sont pas possibles (174). Un risque d'anaphylaxie faible y est aussi associé et des décès ont été recensés (175).

En chirurgie pédiatrique, une étude a utilisé la fluorescéine par laparoscopie pour 13 patients ayant un diagnostic présomptif d'entérocolite nécrosante (176). La technologie a permis de confirmer la présence d'ischémie chez 4 de ces patients et de voir des zones ischémiques invisibles à l'œil nu (n=3).

4.2.5 Résumé

En résumé, l'oxymétrie de pouls, la spectroscopie, l'échographie Doppler et l'angiographie à la fluorescéine sont méthodes peropératoires pour évaluer la perfusion intestinale ayant démontré des bénéfices, mais il n'existe aucun consensus quant à la méthode optimale. Peu d'études cliniques robustes ont été publiées et l'interprétation des résultats est difficile. Bien que la plupart de ces méthodes soient quantitatives, une subjectivité persiste. L'angiographie au vert d'indocyanine possède plusieurs avantages. La molécule est sécuritaire pour le patient, car non-toxique. La demi-vie rapide du vert d'indocyanine permet des injections répétées durant une même procédure contrairement à la fluorescéine. Puisque la technologie utilise une lumière dans le spectre de l'infrarouge, elle permet une visualisation plus profonde. Par ailleurs, des outils d'analyse supplémentaires sont en cours de développement afin de quantifier la fluorescence et de définir des valeurs limites de nécrose irréversible.

4.3 Études précédentes sur le vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique

En chirurgie colorectale pédiatrique, peu d'études se sont penchées sur l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine. A présent, les études publiées utilisant le vert d'indocyanine lors de résection intestinale sont de nature rétrospective (n=4). Inuma et al. ont publié la première étude de cas en 2013 d'un patient de 15 ans avec volvulus du grêle (177). La technologie indiquait une perfusion douteuse d'un segment de l'intestin qui a été préservé, car la couleur de la séreuse

s'améliorait. A la 22^e journée post-opératoire, le patient a développé une sténose de ce segment nécessitant une résection. Une étude publiée en 2020 utilise le vert d'indocyanine lors de chirurgies de reconstruction pédiatriques pour maladie de Hirschsprung, cloaque, ou malformation anorectale (n=13) (178). La technologie a modifié le plan opératoire de 4 patients chez qui le pédicule semblait bien perfusé à l'inspection macroscopique alors que l'ICG-FA montrait une vascularisation diminuée. Dans deux de ces cas, une résection plus extensive (> 10 cm) a été réalisée. Un patient a bénéficié d'une colostomie et un autre a nécessité une mobilisation de l'angle splénique pour améliorer la vascularisation (178). Une série de deux cas de fermeture de colostomie chez des enfants a montré l'utilité de la technologie pour évaluer la vascularisation intestinale avant l'anastomose et la reprise de transit intestinal en détectant la fluorescence dans les selles (179).

En 2020, une étude rétrospective publiée par Shafy et al. a décrit des patients pédiatriques ayant eu des procédures avec ICG-FA, incluant 30 procédures colorectales, sur une période de 2 ans (180). Aucun détail sur les caractéristiques démographiques des patients et sur les chirurgies effectuées n'est mentionné dans l'article. Les auteurs suggèrent des doses de vert d'indocyanine pour les patients pédiatriques selon leur poids (Tableau 7). Dans l'étude de Rentea et al. comprenant 13 patients pédiatriques, les doses d'ICG variaient entre 0.1-0.3 mg/kg (178). Les doses pour patients de moins de 25 kg de l'étude de Rentea et al. sont donc nettement supérieures à celles recommandées par Shafy et al. La discordance des doses utilisées démontre que malgré l'effort de suggérer des doses pédiatriques aux cliniciens, les doses de vert d'indocyanine nécessitent davantage d'études.

Tableau 7. – Doses suggérées pour le vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique par Shafy et al.

Poids	Dose
≥25 kg	0.09 mg/kg
< 25 kg	0.05 mg/kg

4.4 Entérocolite nécrosante

L'entérocolite nécrosante (ECN) est l'urgence chirurgicale la plus fréquente chez les nouveau-nés et demeure l'une des causes les plus importantes de mortalité chez cette population (181). Au bloc opératoire, les chirurgiens pédiatriques sont confrontés à l'évaluation de la viabilité des anses grêles et coliques. La décision de réséquer ou de préserver l'intestin est souvent difficile. L'ECN est une

maladie inflammatoire acquise de l'intestin des nouveau-nés, plus fréquemment observée chez les prématurés (182). Dans certains pays, l'incidence de l'ECN a augmenté depuis les dernières années avec l'accroissement des naissances prématurées et les avancées des soins en néonatalogie (183, 184). Environ 5 à 14% des enfants avec un poids de naissance de moins de 1500 g vont développer une entérocolite nécrosante et parmi ceux-ci, 25 à 40% vont en décéder (182). Les patients présentent initialement des signes cliniques d'instabilité physiologique non spécifiques tels qu'une apnée, une bradycardie, une hypoglycémie, un choc, une fièvre ou une léthargie. Les technologies innovatrices font de plus en plus partie de l'évaluation et de la prise en charge de ces patients (185). L'entérocolite nécrosante peut affecter un segment unique ou de multiples zones de l'intestin, plus fréquemment au niveau de l'iléon terminal. Une entérocolite nécrosante totalis est une forme fulminante de nécrose qui affecte un minimum de 75% de l'intestin et représente 19% des cas amenés au bloc opératoire (140).

L'indication chirurgicale définitive est la présence d'un pneumopéritoine et les indications relatives sont la détérioration clinique malgré un traitement médical optimal, une ponction d'ascite positive, une masse abdominale palpable, de l'érythème cutané, de l'aéroportie et une anse intestinale fixe (140). La chirurgie vise à réséquer l'intestin non viable et à préserver un maximum de longueur intestinale afin d'éviter un syndrome de l'intestin court qui pourrait être catastrophique chez ces patients de faible poids qui nécessitent fréquemment plus d'une chirurgie. Les zones de nécrose évidentes sont facilement identifiées, mais certaines zones peuvent être ischémiques sans présenter une franche nécrose. La sévérité de l'ischémie est difficile à quantifier et sa réversibilité est également difficile à prédire : la paroi intestinale est parfois tellement amincie et distendue qu'il est impossible de distinguer s'il s'agit d'une mauvaise perfusion ou d'une anse remplie de méconium. À l'heure actuelle, l'inspection, la palpation, l'expérience et le jugement du chirurgien sont les seuls outils peropératoires pour guider la prise de décision.

Chapitre 5 – Manuscrit 2 – L’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine pour les résections intestinales pédiatriques : un premier essai clinique prospectif à méthodes mixtes

5.1 Rationnel du projet de recherche sur l’angiographie au vert d’indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique

La revue systématique (Chapitre 2) suggère que l’angiographie par fluorescence au vert d’indocyanine pourrait être une technologie intéressante afin de guider les résections intestinales en chirurgie pédiatrique, particulièrement dans les cas d’entérocolite nécrosante où l’aspect ischémique de l’intestin peut être difficile à définir. Au moment où ce projet de recherche fut élaboré (2019), une seule étude de cas avait été publiée sur l’utilisation du vert d’indocyanine chez un adolescent avec volvulus (30). En cours de projet, trois études pédiatriques prometteuses quant à l’utilité et les bénéfices de la technologie ont été publiées (178-180). Elles sont actuellement limitées par le nombre de patients et par les biais inhérents à leur nature rétrospective.

La complexité et les défis liés à l’élaboration d’études en chirurgie pédiatrique sont expliqués par Dillon et al. (186). La qualité des études en chirurgie pédiatrique est limitée par la variété et la rareté des pathologies chirurgicales pédiatriques. D’un point de vue éthique, la nécessité de protéger cette population vulnérable et la difficulté d’obtenir un consentement éclairé de la part des parents en situation d’urgence posent un défi non négligeable. L’intégration de nouvelles technologies dépend fortement de l’approbation de l’équipe de soins et la chirurgie pédiatrique tend typiquement à tarder dans l’adoption de nouvelles technologies (187). Par exemple, en 2001, la chirurgie robotique a été introduite en chirurgie pédiatrique, mais l’intégration de la technologie demeure lente en raison des coûts associés, de la courbe d’apprentissage et des limites de taille des instruments conçus pour des patients de taille adulte (187, 188). L’angiographie par fluorescence

au vert d'indocyanine connaît des défis similaires qui retardent son introduction dans le domaine de la chirurgie pédiatrique.

Notre essai clinique prospectif de phase II sur l'ICG-FA vise à évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de l'ICG-FA en résection intestinale pédiatrique et inclut tous les types de résection intestinale effectués au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine. Pour une évaluation globale et complète de l'introduction de la technologie, une partie qualitative est incluse et est constituée d'un questionnaire élaboré à l'aide d'une sociologue spécialisée dans les méthodes mixtes et dans la conception de design de recherche complexes adaptés aux milieux dits fragiles. Grâce à son expertise, les données qualitatives ont été transformées en données quantitatives et permettent de bonifier les résultats obtenus. Par ailleurs, nous sommes persuadés que les questionnaires ont permis de bien documenter l'évolution de l'intégration de l'ICG-FA de même que son acceptation par les équipes de soins.

Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Pediatric Intestinal Resections: A First Prospective Mixed Methods Clinical Trial.

Annie Le-Nguyen MD^a, Claude Julie Bourque PhD^b, Maeve O'Neill Trudeau MD CM MPH^c,
Thierry Ducruet MSc^d, Christophe Faure MD^e, Nelson Piché MD MsC FRCPC^c

^aDivision of General Surgery, Université de Montréal, Montreal, Canada

^bCentre of Excellence in Ethics and Partnership, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada

^cDivision of Pediatric Surgery, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada

^dUnité de Recherche Clinique Appliquée, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada.

^eDivision of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montreal, Canada

***Correspondence** : Dr. Nelson Piché, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, H3T 1C5, Canada, nelson.piche.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Potential conflict of interest: Stryker (MI, USA) provided the SPY-PHI device and indocyanine green vials. They did not participate in the study design, data collection, analysis, or writing of the manuscript. Access to raw data was restrained to ALN and NP. The choice of publication of the data generated from this clinical trial was held by the senior author (NP).

ABSTRACT

Purpose: While indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) has been advocated as an imaging technique to assess bowel perfusion in adults and reduce postoperative morbidity, no prospective clinical trial has been conducted in the pediatric population. The aim of this study was to establish the feasibility and impact of the use of indocyanine green (ICG) technology during pediatric intestinal resections.

Methods: A monocentric prospective clinical trial was conducted. Patients 16 years old or younger undergoing an elective or emergent surgery with a potential intestinal resection were eligible. Patients received a standardized intravenous injection of indocyanine green and intestinal perfusion was evaluated before intestinal resection, and after completion of the anastomosis. The primary endpoints were the feasibility, impact, and acceptance of the use of ICG-FA in this population.

Results: From May 2020 to March 2021, 30 consecutive patients were enrolled and included in this clinical trial. Final analysis was done on 28 patients with a median age of 15.00 [6.36,85.00] weeks and weight of 5.58 [3.64,11.70] kg at surgery. Adequate fluorescence was achieved in less than one minute with an average dose of 0.14 mg/kg. No adverse event related to indocyanine green occurred. The use of ICG-FA showed an average difference in resection margins of 2.5 cm in 62% of our cases. Qualitative analysis demonstrated that 95% of the surgical team agreed that ICG-FA was safe.

Conclusion: The use of ICG-FA is feasible and safe for pediatric colorectal surgeries.

Introduction of ICG-FA was simple and acceptance rates were high within the surgical team.

This fluorescence imaging may be a valuable imaging technology for intestinal resections in pediatric surgery.

Keywords: indocyanine green; fluorescence angiography; pediatric surgery; colorectal surgery

ICG

BACKGROUND

Indocyanine green (ICG) is an iodine dye approved by the Food and Drug Administration since 1956 for clinical use and research in humans (1). Injected ICG binds to plasma proteins and maintains the compound intravascular until its bile excretion (2). With a short half-life of 3-4 minutes, repeated injections are possible, and make ICG an ideal molecule for angiography (2). A near-infrared imaging technology is necessary to visualize fluorescence. The molecule is relatively non-toxic but contains iodine and is contraindicated in patients with iodine allergy (2).

Indocyanine green fluorescence angiography (ICG-FA) has become a valuable non-invasive tool to assess tissue vascularization, delineate surgical anatomy, and guide intraoperative decisions in the adult population (2). This fluorescence imaging technology has shown benefits to reduce patient's post-operative morbidity in colorectal surgery (3, 4) and improve sentinel lymph nodes detection in gynecologic oncology surgery (5).

Previous studies have suggested that ICG-FA may be a promising tool in pediatric surgery, but literature on this subject remains scarce. The objective of our prospective clinical trial was to assess the feasibility and acceptance of indocyanine green fluorescence angiography during intestinal resections in pediatric surgery. This is the first study on the use of ICG-FA during pediatric intestinal surgeries done in a clinical trial setting with prospective data collection.

MATERIAL AND METHODS

Study design and participants

In accordance with the Declaration of Helsinki, we conducted a mixed methods prospective clinical trial from May 2020 to March 2021 at a single tertiary center. A No Objection Letter (#230923) was delivered from Health Canada because the safety of indocyanine green (SPY AGENT GREEN, Stryker, USA) has not been established in children. Our clinical trial was a priori registered on ClinicalTrials.gov (NCT04020939) and was approved by the local Institutional Review Board (#2020-2350). A Data and Safety Monitoring Board (DSMB) was established to protect our vulnerable cohort of patients during the clinical trial.

Patients less than or equal to 16 years old undergoing surgery with a potential intestinal resection were eligible and enrolled in a consecutive fashion. Exclusion criteria were the following: pregnancy, known allergy or sensitivity to iodine, severe cardiac or pulmonary disease, renal or hepatic failure, and thyroid disorder. Informed consent was obtained. There was no randomization, and the investigator could not be blinded to the use of ICG-FA.

Our hypothesis was that the use of indocyanine green fluorescence angiography is feasible and acceptable in pediatric surgery, and that it can affect sites and length of bowel resection compared to standard assessment.

Procedure

A total of 8 pediatric surgeons participated in the trial. The SPY-PHI (Portable Handheld Imaging) system (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) was used during open procedures to assess

intestinal vascularization before resection, and after completion of the anastomosis. The SPY-PHI device used in this clinical trial has a greater sensitivity to fluorescence detection than other Stryker products.

Preoperatively, we noted how likely surgeons suspected that ICG-FA would modify the site or length of bowel resection (low, moderate or high probability). Before injection, surgeons marked the planned intestinal resection margin(s) with a sterile marker. A standardized protocol for ICG injection was utilized: ICG was injected intravenously in either a central or peripheral line when the surgeon was ready to perform the bowel resection, and 10 mL of 0.9% normal saline was flushed after the injection. New resection margins according to ICG fluorescence were marked. Length of potential resection before and after ICG injection were compared. To minimize interobserver variability, measures were taken by 3 people (ALN, MOT, NP). The final decision of modifying resection margins was left to the surgeon's preference. All patients received standard of care throughout the study.

Adverse events were monitored. Pathology reports were reviewed to determine the length of resected bowel and if available, mucosal changes. Patients were followed up to at least 4 weeks after surgery. A mixed convergent method survey designed with the help of an expert (CJB) was completed in the immediate postoperative period by the surgical team.

Outcomes

Our primary aim was to investigate the feasibility of the use of indocyanine green fluorescence angiography and its impact on intestinal resection margins during pediatric surgeries. Feasibility was evaluated by the consent rate of eligible patients, number of successful fluorescence

procedures, added time for fluorescence, and the surgical team's perspective on the introduction of this technology in the operating room. A post-operative survey (See Appendix A) was used to collect and analyze opinions of surgeons, pediatric surgery fellows, nurses, and anesthesiologists.

Safety variables and analysis

During this clinical trial, safety was assessed by recording adverse events (AE). AE were considered serious if they resulted in death or significant disability, were life-threatening or required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization. Severity was also assessed and divided in three categories: mild (transient AE, easily tolerated by the patient), moderate (discomfort, interference with patient's general condition), and severe (considerable interference with the subject's general condition). An unexpected adverse reaction was one in which the nature or severity was not consistent with the product monograph. Causality assessment between the study drug and AE was performed.

Statistical analysis

Quantitative data are presented as mean \pm standard deviation (SD), median, and interquartile range (IQR). Qualitative variables are given as frequency (percentage). Proportions were compared using the Wilcoxon signed-rank test, or Kruskal-Wallis test, where appropriate. A mixed methods approach, combining quantitative and qualitative analyses, was used for survey data. A p-value < 0.05 was considered significant. A conservative Bonferroni correction was applied to account for multiple comparisons and a p-value < 0.005 was considered significant for the analysis of the Likert scale. An ad hoc sample size was used, and no power calculation was performed. Statistical analysis was done using the SAS software (version 9.4).

Qualitative analysis

Textual answers to open-ended questions were manually coded in a strictly descriptive content analysis to identify emerging items, and their frequency.

RESULTS

Between May 2020 and March 2021, a total of 30 consecutive patients were enrolled at a pediatric tertiary care center in Canada, of which 28 patients were eligible for final analysis (Figure 1). At surgery, our cohort of patients had a median age of 15.00 [6.36,85.00] weeks and weight of 5.58 [3.64,11.70] kg. The range of age of our patients extended from 5 days of life to 15 years old. Two patients were enrolled but did not require an intestinal resection. Reasons for refusal of participation were parents' anxiety and their concerns about the risk of ICG anaphylaxis. Our study cohort included 15 patients (50%) from the NICU (Neonatal Intensive Care Unit) and 26 patients (87%) were less than 5 years old. Intestinal anastomoses were mostly end-to-end and handsewn (70%) and the remaining were performed mechanically in a side-to-side (25%) or end-to-end (5%) fashion. Low colorectal anastomoses were the most frequent (40%) compared to small bowel anastomoses (25%), ileo-colic anastomoses (25%), and colocolic anastomoses (10%). Table 1 presents detailed demographic characteristics of included patients, and operative details are shown in Table 2.

Feasibility

Successful imaging with indocyanine green fluorescence angiography was obtained in 100% of the cases. We did not encounter any technical difficulties related to the SPY-PHI device or

injection of the dye. An average of 40 seconds was required for sufficient fluorescence visualization. Data on fluorescence use can be found in Table 3. Safety assessment was performed by collecting all adverse events (AE) (Table 4). Median follow-up was 123 [60.5,180.0] days.

Using the standard ICG adult dose for colorectal procedures led to excessive fluorescence in our first two cases. With our IRB and Health Canada approval, we modified the clinical trial protocol, and revised doses are shown in Table 5. Boluses were given by half, and if fluorescence was insufficient, the second half would be injected. Boluses could be repeated twice during the procedure for a maximum of 1.5 mg/kg per surgery. Using this approach, most cases (22/28, 79%) demonstrated adequate fluorescence with only half a bolus, for an average effective dose of 0.14 mg/kg (SD 0.08). Four patients did not exhibit sufficient fluorescence after a half bolus and required completion with the second half of the bolus. The weights of these patients were 15.6 kg, 16.1 kg, 17.2 kg and 81.0 kg which correspond to 0.08, 0.08, 0.07 and 0.06 mg/kg for sufficient fluorescence, respectively. Conversely, fluorescence was too high, reducing contrast and making it difficult to assess ischemia, in four other patients who received only a half bolus. The weights of these patients were 3.8 kg, 4.2 kg, 4.5 kg, and 4.9 kg which correspond to 0.16, 0.15, 0.14 and 0.13 mg/kg, respectively. Furthermore, amongst our 7 patients who required intraoperative vasopressor use, the average time for fluorescence visualization was 19.7 seconds and only one of them required completion with the second half of the bolus suggesting that vasopressors do not require a higher ICG dose and do not cause a delay in fluorescence visualization.

Two patients died perioperatively from their critical initial condition. The first patient was born at 26 weeks with a twin-to-twin transfusion syndrome and surgery was performed at 5 days of life (770 g) for a gastric perforation. ICG-FA confirmed that a primary closure could be attempted, but bleeding led to a significant ICG leak and pooling near the perforation site. ICG leaks may be a limiting factor for adequate fluorescence assessment. Twenty-five minutes after ICG injection, the patient arrested due to significant blood loss caused by a liver laceration. The other patient was born at 27 weeks and required a surgery at 2 weeks of life (860 g).

Intraoperative findings confirmed a necrotizing enterocolitis totalis, a condition with high mortality rate. ICG-FA helped to determine the length of viable bowel from the ligament of Treitz as well as guide decisions and discussion with the parents as comfort care was offered.

Both deaths were presented at a DSMB meeting and all DSMB members agreed that they were not related to the ICG injection.

Impact

We evaluated the impact of the use of ICG-FA on resections margins by comparing potential resection sites identified with and without ICG-FA use for each case. Our analysis demonstrated that ICG-FA and standard assessment of potential resection sites differed in 62% (95% IC 0.41-0.82) of our cases. There was an average difference of 2.5 cm (SD 6.2, $p=0.016$) in bowel length resection measures.

Resection margins were ultimately determined by the surgeon. Fluorescence angiography changed the surgical plan in 2 patients (7%), for whom the surgeon's preoperative suspicion of change was low and moderate. (See Appendix B for a detailed table of every enrolled patient.)

ICG-FA was utilized during a pull-through surgery for Hirschsprung disease and an additional

10 mm of well perfused bowel was preserved. The second patient developed a colosigmoid fistula after multiple surgeries for complicated necrotizing pancreatitis. The SPY system was used before resection and an additional 10.5 cm of devascularized bowel was resected. Pathology report confirmed mucosal necrosis. Peroperative ICG-FA findings did not lead to a second look surgery or temporary stoma in our cohort of patients.

Acceptability

The overall response rate to the postoperative survey was 90%. While the surveys were pretested, few answers were missing in the postoperative surveys of nurses and anesthesiologists as they felt less engaged by some of the questions. Participating surgeons had a mean of 13 [8-21] years of experience. During the study period, a mean of 4.5 (SD 5.7) procedures with ICG-FA was performed by every surgical team member. Table 6 details survey responses.

Reports of improved operating room efficiency with the use of ICG-FA ranged from 64% when responders performed 1 case to 50% when they performed 2-3 cases and 19% when 4 or more cases were performed ($p < 0.001$). Interestingly, respondents seemed more confident that ICG-FA could be used in emergent surgeries as their number of cases augmented (more than 4 cases: 93%, 2-3 cases: 70%, 1 case: 70%, $p = 0.096$). Most ($\geq 83\%$) of the surgical team feel comfortable with the use of ICG-FA and would recommend the technology to a colleague with no association with the number of ICG cases performed. Appendix C shows associations between the number of ICG-FA cases performed and survey answers.

A minority of surgeons felt like ICG-FA was useful in that specific type of surgery, which differed from the pediatric surgery fellows, nurses, and anesthesiologists' answers ($p < 0.001$).

Most surgical team members thought ICG-FA was safe with no difference seen according to the profession (surgeons: 100%, pediatric surgery fellows: 100%, nurses: 89%, anesthesiologists: 91%, $p=0.068$). Associations between the different health professions and survey responses are seen in Appendix D.

The qualitative section was based on 3 open ended question: (1) “In which additional type of surgeries would you find this technology **useful**? (n=38)”, (2) “In which additional type of surgeries would you find this technology **harmful**?” (n=15), (3) “Additional comments (Overall comments regarding the technology or other details you feel are important)” (n=25). Necrotizing enterocolitis surgeries (n=15) were the most frequent surgical indications for which the surgical team thought ICG-FA could be useful. Other indications included all type of cancers (n=8), any kind of anastomosis (n=7), biliary surgeries (n=7), vascularization delineation (n=7), volvulus (n=5), intestinal ischemia (n=4), and trauma surgeries (n=1). Ten professionals specifically stated that ICG-FA is not harmful in any additional type of surgery, whilst 2 of them thought that it could be harmful in hemodynamically unstable patients. Ten respondents mentioned that ICG-FA was quick and easy to use while 6 recommended dedicated training for the medical team, and 2 suggested ICG dose modification.

DISCUSSION

The primary objective was to determine feasibility of the use of indocyanine green fluorescence angiography and its impact on intestinal resection margins in pediatrics. Our clinical trial showed that indocyanine green fluorescence angiography is feasible, acceptable, and safe for use in pediatric intestinal resection surgeries in both elective and emergent settings. Successful

fluorescence images were acquired in 100% of patients after initial dose adjustment. Satisfaction surveys demonstrated that 95% of the surgical team agreed that ICG-FA was safe and 88% of them would recommend the technology to a colleague. The learning curve of the SPY-PHI device (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) is minimal as 92.3% of surgeons felt comfortable with the ICG-FA technology with no association with the number of cases performed.

Our study demonstrates that ICG-FA can be utilized in particular diagnoses such as intestinal atresia, Hirschsprung disease, mesenteric mass excision, necrotizing enterocolitis, and spontaneous intestinal perforation with the potential to impact resection sites. In a case of rectal atresia, ICG-FA confirmed that tissue vascularization was not compromised by the extensive dissection and spared the patient from an intestinal resection. For long-segment Hirschsprung disease, our experience suggests that ICG can be beneficial to determine adequate intestinal perfusion after mesentery ligation before coloanal or ileoanal anastomosis. However, in short rectosigmoid Hirschsprung, ICG-FA may not be as useful since the resection margin is more often dictated by the transition zone location. ICG-FA also appeared useful in patients that required a mesenteric mass excision where sufficient fluorescence prevented an intestinal resection. Conclusions were more difficult to make with necrotizing enterocolitis and spontaneous intestinal perforation as they represent a heterogeneous population. Two patients necessitated a second operation for anastomotic leak and intestinal perforation, however the impact of ICG-FA on these negative outcomes could not be determined, since other risk factors can interfere with these neonates' postoperative course.

Our study analysis showed ICG-FA changed the initial surgical plan in 7% of cases. However, our results show a significant difference between the lengths of well-vascularized bowel visualized under standard assessment compared to those defined by ICG-FA (mean 2.5 cm, SD 6.2, $p=0.016$). In most cases, ICG-FA demonstrated that more bowel could be preserved. In a patient with necrotizing enterocolitis, the SPY-PHI device exposed areas with delayed fluorescence, and non-circumferential areas without fluorescence. Decision was made not to resect as it was not frank ischemia under standard assessment, and the surgeon clinically judged that these delayed fluorescence portions could represent hematomas. When the patient was brought for stoma reversal, two stenoses were resected: (1) at the level of the mucous fistula, and (2) 10 cm proximal to the ileostomy. These stenoses could correspond to the heterogeneous areas demonstrated by ICG-FA during the first surgery (Figure 2). Similarly, another case suggests that heterogeneous fluorescence may be difficult for interpretation. During a Meckel's diverticulectomy, fluorescence of the intussuscepted zone was delayed and heterogeneous. With conventional measures including soaking the ischemic segment in warm abdominal pads, the color and appearance improved. A Meckel's diverticulectomy without bowel resection was performed. Two weeks later the patient presented with a bowel obstruction and a bowel stenosis was emergently resected. Pathology report showed multiple ulcerations with inflammatory changes causing a stenosis.

Our clinical trial suggests that SPY imaging can be useful in pediatric intestinal surgery but given the existing limitations, caution is warranted. Whereas a recent publication provided clear guidelines for ICG dosing in pediatric surgical oncology (14), a significant hurdle is the lack of consensus regarding appropriate pediatric dosing for bowel resections. Shafy et al. recently published a two-year retrospective analysis of pediatric procedures using ICG, in which they

suggested dosing for colorectal procedures of 0.09mg/kg and 0.05mg/kg for patients >25 kg and <25 kg, respectively (15). Their report does not describe the adequacy of fluorescence using this dosage and no mention is made of which imaging system they used. This dosage, if applied to our cohort of patient, may have been insufficient in three patients weighing less than 25kg. Conversely, four of our patients weighing less than 5 kg received half bolus doses causing too much fluorescence and using 0.05mg/kg as suggested by Shafy et al. may have been more adequate. Furthermore, ICG doses are difficult to generalize because different types of technology have different sensitivity to indocyanine green. Consequently, the optimal ICG dose for bowel perfusion assessment in children remains undetermined. Given the very short time interval between injection and fluorescence, sequential boluses given until satisfactory fluorescence is achieved may be an adequate strategy, but more studies are needed to determine optimal dosage for pediatric bowel resection.

There is also a certain subjectivity in fluorescence interpretation. As there is no threshold value for clinically significant ischemia, the interpretation of ICG fluorescence may be difficult. Although Stryker (MI, USA) is planning to release a software with objective percentage values for perfusion, the problem of subjectivity will remain if no threshold for ischemia is studied. Importantly, ICG-FA requires the near-infrared imaging system which can be costly and not readily available at every center. For every patient, a new vial of 25 mg of ICG powder must be used because once ICG is diluted, it only remains stable for 6 hours (2).

Few descriptive studies have analyzed the use of indocyanine green fluorescence angiography in pediatric colorectal surgery. Inuma et al. reported a case of a 15 years old patient undergoing

surgery for intestinal ischemia and suggested that indocyanine green fluorescence angiography could have prevented a second operation for intestinal resection as the area which had shown minimal fluorescence developed a stenosis on post-operative day 22 (16). More recently, Yada et al. reported on two pediatric stoma reversal procedures observing that ICG-FA was useful for evaluation of intestinal blood flow before performing an anastomosis and bowel function by fluorescence detection in the postoperative stools (17). A retrospective study of thirteen patients evaluated ICG-FA use in reconstructive surgeries for cloaca, anorectal malformations, and Hirschsprung disease and found that ICG-FA changed the operative plan in 31% of the cases (18). These studies show an increased interest in this innovative fluorescence device and questions regarding its utility in pediatric colorectal surgery. However, our study is the first prospective trial focusing on the use of indocyanine green fluorescence angiography in pediatric patients undergoing colorectal surgeries and includes the highest reported number of patients. Moreover, we included 3 patients weighting less than 1 kg, for whom the use of ICG was safe.

Our clinical trial has limitations. Randomization of intervention was not performed since postoperative outcomes and evaluating benefits of the technology was not our primary objective. Without randomization, we cannot conclude beyond a reasonable doubt that the collected adverse events were not related to ICG. Unique challenges are encountered in pediatric surgery research and include a large spectrum of surgical indications that are rare and limit our study power. A cohort study including a historical comparison group was not done due to the important heterogeneity of our population. Matched-pair analysis could not be performed. While there was a standardized protocol for ICG injection in our patients, we did not standardize the operative technique regarding the anastomosis and resection techniques as defining ICG-FA benefits was

not the objective of this study. For our surveys, parametric analysis was not possible because of the non-gaussian distribution of most of the variables and heteroscedasticity. Postoperative survey data were not independent as a respondent could participate more than once. We were not able to make a cluster analysis and could not adjust for covariates.

CONCLUSION

This clinical study confirms the feasibility of the use of indocyanine green fluorescence in pediatric surgery during intestinal resections. Our results indicate that ICG-FA may have an impact on intestinal resection margins and can potentially minimize the length of bowel resection. The use of indocyanine green fluorescence angiography is safe in the pediatric population as no adverse event related to ICG occurred. This study supports the use of this technology in pediatrics, even for very small children weighting less than 1 kg, but surgical indications, ICG dose and interpretation have yet to be clarified. Future randomized controlled trials are needed to assess clinical benefits of this technology in children. A multicentric approach may increase the number of patients for a given diagnosis and allow better assessment of outcomes for this promising technology for the benefit of children needing intestinal resection.

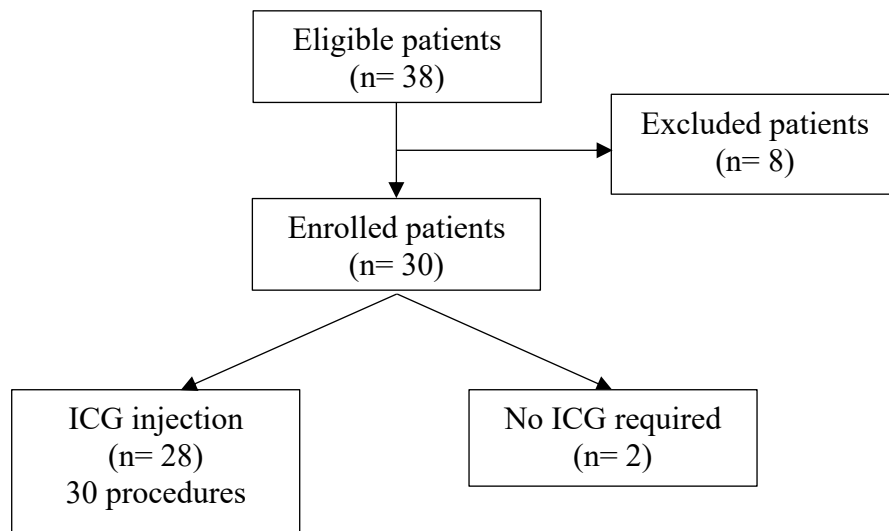


Figure 1. Patient flow chart.

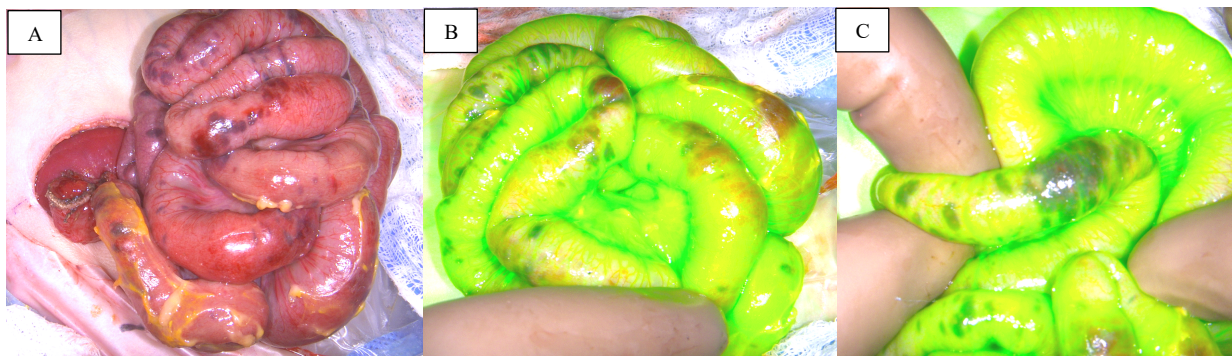


Figure 2. Necrotizing enterocolitis. Heterogeneous areas of possible ischemia or hematoma of the bowel wall under normal light (A) and fluorescence angiography (B and C).

Table 1. Patients demographic characteristics.

Characteristics	n = 30
Birth weight (kg), n/a = 6	2.43 [1.00,3.18]
Weight at surgery (kg)	5.58 [3.64,11.70]
Age at surgery (weeks)	15.00 [6.36,85.00]
Sex	
Male	20 (67)
Female	10 (33)
American Society of Anesthesiologists (ASA)	
I	0 (0)
II	16 (53)
III	11 (37)
IV	3 (10)
Surgical indication	
Hirschsprung disease	8 (27)
Necrotizing enterocolitis	7 (23)
Spontaneous intestinal perforation	3 (10)
Functional constipation	1 (3)
Gastroschisis ¹	1 (3)
Lymphangioma	1 (3)
Sarcoma	1 (3)
Trauma	1 (3)

Data are presented as median [IQR, interquartile range] and frequency (%).

¹ Patient had a concomitant intestinal atresia.

Table 2. General operative details.

Operative details	n=30
Type of surgery	
Elective	15 (50)
Emergency	15 (50)
Intra-abdominal contamination	6 (20)
Intraoperative vasopressor use	7 (23)
Length of surgery (minutes)	174.00 [92.50-242.25]

Data are presented as median [IQR, interquartile range] and frequency (%).

Table 3. Operative details concerning ICG-FA use.

Findings and details		
Preoperative suspicion of surgical plan modification with ICG-FA	n=30	ICG-FA and normal assessment length difference (mm)
High	0 (0)	-
Moderate	10 (33)	0.00 [0.00-2.50]
Low	16 (53)	18.00 [0.00-82.50]
Unsure	4 (13)	60.00 [0.00-200.00]
Final dose ICG (mg/kg/bolus) ¹	0.12 [0.07,0.23]	
Time to sufficient fluorescence (seconds)	32.00 [20.50,45.00]	

Data are presented as median [IQR, interquartile range] and frequency (%).

¹ ICG dose per bolus for sufficient fluorescence.

Table 4. Safety assessment.

Adverse events (n=12)	Serious	Severity	Expectedness	Causality
Gastroparesis (n=1)	No	Mild	Unexpected	No causal effect
Intestinal obstruction (n=3)	Yes	Moderate	Unexpected	No causal effect
Intestinal perforation (n=2)	Yes	Severe	Unexpected	No causal effect
Intestinal stenosis (n=2)	Yes	Severe	Unexpected	No causal effect
Intra-abdominal abscess (n=1)	Yes	Severe	Unexpected	No causal effect
Wound infection (n=1)	Yes	Severe	Unexpected	No causal effect
Death (n=2)	Yes	Severe	Unexpected	No causal effect

Table 5. Indocyanine green standardized given dose.

Weight	Maximum ICG dose
≥25 kg	5 mg
2.5-25 kg	1.25 mg
< 2.5 kg	0.5 mg/kg

Table 6. Results of the survey.

Questions	Surgeons (n=26)	Pediatric surgery fellows (n=31)	Nurses (n=36)	Anesthesiologists (n=27)
	Mean (SD), median	Mean (SD), median	Mean (SD), median	Mean (SD), median
SPY/ICG technology was useful in this particular diagnosis/type of surgery	3.3 (1.4), 4	4 (0.8), 4	4.6 (0.6), 5	4.1 (0.8), 4
SPY/ICG technology increases the potential of adverse events	1.4 (0.6), 1	2 (0.9), 2	2.2 (1.2), 2	-
SPY/ICG injection is easy	-	-	-	4.9 (0.3), 5
No adverse event (urticaria, anaphylaxis) caused by ICG occurred during the surgery	-	-	-	4.7 (0.5), 5
SPY/ICG technology DECREASES OR efficiency	1.6 (0.8), 1.5	2.6 (0.9), 3	1.7 (1), 1	1.7 (0.9), 2
OR efficiency is IMPROVED by the SPY/ICG technology	3.2 (0.9), 3	2.7 (0.6), 3	4.2 (0.8), 4	3.5 (1), 3
SPY/ICG significantly increased OR time	1.5 (0.7), 1	2.4 (0.8), 2	2.1 (1), 2	1.5 (0.8), 1
SPY/ICG should be readily available in pediatric surgeries	4.5 (0.6), 4.5	4.4 (0.8), 5	4.4 (0.6), 4	3.9 (0.8), 4
SPY/ICG technology is useful for intestinal resection surgeries	4.3 (0.9), 4.5	4.6 (0.5), 5	4.6 (0.6), 5	4 (0.7), 4
SPY/ICG can be used in emergent surgeries	4.4 (0.7), 4.5	4.5 (0.7), 5	4 (0.9), 4	4.1 (0.9), 4
SPY/ICG is safe	4.7 (0.5), 5	4.7 (0.5), 5	4.4 (0.9), 5	4.3 (0.6), 4
I feel comfortable with the use of SPY/ICG	4.4 (0.6), 4	4.5 (0.6), 5	3.8 (1.3), 4	4.6 (0.6), 5
I would recommend the SPY/ICG technology to a colleague	4.3(0.8), 4.5	4.6 (0.6), 5	4.4 (0.8), 4	4.3 (0.5), 4

SD: standard deviation

1: strongly disagree; 2: disagree; 3: neutral; 4: agree; 5: strongly agree

Appendix A. Postoperative questionnaires.

Surgeon, Pediatric fellow, Nurse surveys					
What year did/will you complete your training?					
Number of procedures done with the use of SPY/ICG (including today)					
	Strongly disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree
Specific surgery questions					
SPY/ICG was useful in this particular diagnosis/type of surgery					
SPY/ICG technology increases the potential of adverse events					
SPY/ICG technology DECREASES OR efficiency					
OR efficiency is IMPROVED by the SPY/ICG technology					
SPY/ICG significantly increased OR time					
General surgery questions					
SPY/ICG should be readily available in pediatric surgeries					
SPY/ICG technology is useful for intestinal resection surgeries					
SPY/ICG can be used in emergent surgeries					
SPY/ICG is safe					
I feel comfortable with the use of SPY/ICG					
I would recommend the SPY/ICG technology to another surgeon					

In which additional type of surgeries would you find this technology:

Useful:

Harmful:

Additional comments (Overall comments regarding the technology or other details you feel are important):

Anesthesiologist Survey

What year did you complete pediatric anesthesiology training?					
Number of procedures done with the use of SPY/ICG					
	Strongly disagree	Disagree	Neutral	Agree	Strongly agree
<i>Specific surgery questions</i>					
SPY/ICG was useful in this particular diagnosis/type of surgery					
SPY/ICG injection is easy					
No adverse event (urticaria, anaphylaxis) caused by ICG occurred during the surgery					
SPY/ICG technology DECREASES OR efficiency					
OR efficiency is IMPROVED by the SPY/ICG technology					
SPY/ICG significantly increased OR time					
<i>General surgery questions</i>					
SPY/ICG should be readily available in pediatric surgeries					
SPY/ICG technology is useful for intestinal resection surgeries					
SPY/ICG can be used in emergent surgeries					
SPY/ICG is safe					
I feel comfortable with the use of SPY/ICG					
I support the use of this technology for subsequent surgeries					

In which additional surgeries would you find this technology:

Useful:

Harmful:

Additional comments (Overall comments regarding the technology or other details you feel are important):

Appendix B. Details on patients and surgeries.											
No.	Diagnosis (congenital anomaly if any)	Surgery	Age (weeks)	Weight (kg)	Setting	ICG dose per bolus ¹	Surgical plan change ²		Quality of fluorescence	Length difference standard assessment vs. ICG (mm) (pathology findings)	Outcomes, adverse events if any
							Preop	Postop			
1	NEC with short bowel syndrome	Ileostomy reversal with intestinal resection and ileocolic anastomosis	15	4.4	Elective	0.3 mg/kg	Low	No	Excellent	11 mm (inflammatory bowel mucosa)	LOS: 80d, FU: 280d. No complication
2	Jejunal atresia	Jejunostomy and mucous fistula reversal with jejuno-jejunal anastomosis	9	3.8	Semi-urgent	0.5 mg/kg	Low	No	Excellent, but too much fluorescence	65 mm (inflammatory bowel mucosa)	LOS: 81d, FU: 263d. Gastroparesis
3	Hirschsprung	Transverse colostomy reversal	37	9.1	Elective	0.07 mg/kg	Low	No	Excellent	43 mm (chronic modifications of the mucosa)	LOS: 4d, FU: 187d. No complication
4	Hirschsprung (ileal atresia, malrotation and volvulus)	Pull-through surgery (ileorectal anastomosis) (Previous subtotal colectomy with ileostomy)	72	10.4	Elective	0.06 mg/kg	Low	No	Excellent	18 mm (scar tissue)	LOS: 6d, FU: 266d. No complication
5	Hirschsprung	Pull-through surgery with ileostomy ³	237	15.6	Elective	0.08 mg/kg*	Low	Yes	Good	10 mm (normal mucosa)	LOS: 4d, FU: 215d. Stoma aponeurosis stenosis
6	Functional constipation	Sigmoidectomy	414	44	Elective	0.06 mg/kg	Low	No	Excellent	21 mm (normal mucosa)	LOS: 5d, FU: 161d. No complication
7	Colosigmoid fistula (necrotizing pancreatitis)	Transverse and sigmoid colon resection with caeco-sigmoid anastomosis + ileostomy reversal	724	75.3	Semi-urgent	0.07 mg/kg	Moderate	Yes	Good	105 mm (mucosal necrosis)	LOS: 8d, FU: 126d. No complication
8	Hirschsprung	Pull-through surgery	8	4.5	Elective	0.3 mg/kg	Low	No	Good	0 mm (normal mucosa)	LOS: 5d, FU: 144d. No complication
9	Hirschsprung	Pull-through surgery	12	4.2	Elective	0.3 mg/kg	Low	No	Excellent	0 mm (normal mucosa)	LOS: 4d, FU: 223d. No complication
10	Intra-abdominal sarcoma (Li-	Mesenteric mass excision	148	17.2	Elective	0.04 mg/kg*	Low	No	Good	0 mm (normal mucosa)	LOS: 5d, FU: 172d.

	Fraumeni syndrome)										Recurring sarcoma 4 months post-op
11	Hirschsprung	Pull-through surgery	5	3.8	Elective	0.3 mg/kg	Low	No	Excellent, but too much fluorescence	6 mm (normal mucosa)	LOS: 3d, FU: 119d. No complication
12	Mesenteric lymphangioma	Ileal resection and anastomosis	124	16.1	Elective	0.08 mg/kg*	Unsure	No	Excellent	200 mm (normal mucosa)	LOS: 3d, FU: 22d. No complication
13	Spontaneous intestinal perforation (twin-to-twin transfusion syndrome)	Large gastric perforation	1	0.8	Emergent	0.3 mg/kg	Moderate	No	Excellent, but bleeding caused important leak of ICG	0 mm (transmural necrosis)	Severe adverse event not related to ICG: intraoperative death due to liver laceration
14	NEC (intestinal stenosis)	Intestinal resection and ileo-ileal anastomosis	7	5	Emergent	0.1 mg/kg	Moderate	No	Excellent	0 mm (mucosal ulceration)	LOS: 69d, FU: 139d. No complication
15	Intestinal duplication cyst	Ileocecal resection	16	6.3	Emergent	0.1 mg/kg	Low	No	Excellent	0 mm (inflammation)	LOS: 3d, FU: 56d. No complication
16	NEC totalis (twin-to-twin transfusion syndrome)	Exploratory laparotomy	2	0.9	Emergent	0.3 mg/kg	Moderate	No	Excellent	ICG allowed to visualize viable small bowel. Helped guide the discussion with the parents.	Severe adverse event not related to ICG: comfort care
17	Intestinal trauma	Repair of mesenteric defect and intestinal resection	790	81	Emergent	0.06 mg/kg*	Low	No	Good	100 mm (mucosal necrosis)	LOS: 18d, FU: 45d. No complication
18	Hirschsprung	Pull-through surgery	14	5.5	Semi-urgent	0.2 mg/kg	Low	No	Good	15 mm (normal mucosa)	LOS: 3d, FU: 181d. No complication
19	Spontaneous intestinal perforation	Ileostomy reversal with primary anastomosis	25	5.4	Semi-urgent	0.3 mg/kg	Low	No	Good	0 mm (inflammation of the mucosa)	LOS: 126d, FU: 120d. No complication
20	Spontaneous intestinal perforation with fecal abscess	Intra-abdominal abscess drainage and small bowel resection with anastomosis	2	0.6	Emergent	0.16 mg/kg	Low	No	Good	0 mm (intestinal perforation with inflammation)	LOS: 175d, FU: 177d. R colon perforation which required emergent surgery on PO8
21	NEC	Ileostomy reversal	14	2.2	Emergent	0.2 mg/kg	Moderate	No	Excellent	0 mm (small bowel stenosis)	FU:136d. Anastomotic leak which required surgery on PO26

22	Hirschsprung	Pull-through surgery	17	6.9	Elective	0.2 mg/kg	Moderate	No	Good	0 mm (normal mucosa)	LOS: 3d, FU: 87d. No complication
23	NEC	Ileocecal resection + ileostomy + Hartmann	1	5.7	Emergent	0.1 mg/kg	Unsure	No	Excellent	0 mm (ulceration of the mucosa, black serosa)	LOS:59d, FU:101d. Perihepatic collection which required radiology drainage (PO3)
24	NEC	Ileocecal resection + ileostomy + mucous fistula	1	1.6	Emergent	0.3 mg/kg	Moderate	No	Excellent	0 mm (healthy ileal margin, but positive caecal margin for ischemia)	LOS:75d, FU:75d. No complication
	NEC (second surgery)	Stoma reversal	8	2.7	Semi-urgent	0.1 mg/kg	Low	No	Excellent	150 mm (mucosal ulceration of the mucous fistula)	LOS:24d, FU:24d. No complication
25	Rectal atresia	Primary anastomosis	15	5.9	Elective	0.2 mg/kg	Moderate	No	Good	0 mm (no intestinal resection)	LOS: 4d, FU: 84d. No complication
	Rectal atresia (second surgery)	Stoma reversal	20	7.2	Semi-urgent	0.9 mg/kg	Low	No	Excellent	30 mm (congestive mucosa)	LOS: 5d, FU: 38d. No complication
26	Ileal atresia (gastroschisis)	Intestinal resection and anastomosis	6	3.2	Semi-urgent	0.2 mg/kg	Moderate	No	Excellent	30 mm (normal mucosa)	FU: 74d. No complication
27	Abdominal lymphangioma	Extended right hemicolectomy with anastomosis	33	6.8	Elective	0.2 mg/kg	Unsure	No	Excellent	40 mm (follicular hyperplasia)	LOS: 4d, FU 49d. No complication
28	Ileocolic intussusception	Meckel's diverticulum resection	673	57	Emergent	0.04 mg/kg	Low	No	Good	116 mm (pancreatic and gastric tissues, normal serosa, chronic hemorrhagic and inflammatory changes)	LOS: 3d, FU:26d. Bowel stenosis which required resection on PO15.

d: days, FU: follow-up, LOS: length of stay, NEC: necrotizing enterocolitis

¹ Dose required for enough fluorescence per bolus.

² Preoperative suspicion of surgical plan change with ICG-FA use.

³ Ileostomy was done because of chronic constipation and dilated colon

* Patients who required a completion of their bolus of ICG for adequate fluorescence

Quality of fluorescence was subjectively determined by the surgeon.

Appendix C. Association between number of ICG-FA cases done and survey responses.

	Agree n (%)	Neutral n (%)	Disagree n (%)	P-Value
SPY/ICG technology was useful in this particular diagnosis/type of surgery (n=117)				
1	25 (76)	6 (18)	2 (6)	0.23
2-3	30 (73)	8 (20)	3 (7)	
4+	34 (79)	5 (12)	4 (9)	
SPY/ICG technology increases the potential of adverse events (n=91)				
1	1 (5)	4 (19)	16 (76)	0.79
2-3	1 (3)	6 (21)	22 (76)	
4+	1 (2)	8 (20)	32 (78)	
SPY/ICG technology DECREASES OR efficiency (n=117)				
1	2 (6)	2 (6)	29 (88)	0.21
2-3	3 (7)	5 (12)	33 (80)	
4+	4 (9)	11 (26)	28 (65)	
OR efficiency is IMPROVED by the SPY/ICG technology (n=114)				
1	21 (64)	11 (33)	1 (3)	< 0.001
2-3	19 (50)	16 (42)	3 (8)	
4+	8 (19)	19 (44)	16 (37)	
SPY/ICG significantly increased OR time (n=118)				
1	2 (6)	4 (12)	27 (82)	0.51
2-3	3 (7)	9 (21)	30 (71)	
4+	0 (0)	12 (28)	31 (72)	
SPY/ICG should be readily available in pediatric surgeries (n=117)				
1	27 (82)	6 (18)	0 (0)	0.055
2-3	34 (83)	7 (17)	0 (0)	
4+	39 (91)	4 (9)	0 (0)	
SPY/ICG technology is useful for intestinal resection surgeries (n=113)				
1	29 (91)	3 (9)	0 (0)	0.67
2-3	34 (89)	4 (11)	0 (0)	
4+	39 (91)	3 (7)	1 (2)	
SPY/ICG can be used in emergent surgeries (n=116)				
1	23 (70)	10 (30)	0 (0)	0.096
2-3	28 (70)	10 (25)	2 (5)	
4+	40 (93)	2 (5)	1 (2)	
SPY/ICG is safe (n=115)				
1	28 (93)	1 (3)	1 (3)	0.66
2-3	39 (93)	3 (7)	0 (0)	
4+	42 (98)	1 (2)	0 (0)	
I feel comfortable with the use of SPY/ICG (n=118)				
1	28 (85)	3 (9)	2 (6)	0.65
2-3	38 (90)	2 (5)	2 (5)	
4+	37 (86)	4 (9)	2 (5)	

I would recommend the SPY/ICG technology to a colleague (n=118)

1	31 (94)	2 (6)	0 (0)	0.44
2-3	35 (83)	5 (12)	2 (5)	
4+	38 (88)	5 (12)	0 (0)	

Likert scale answers are presented as percentage of agreement, neutral, and disagreement.

Percentages are row percentages.

p value was calculated using Kruskal-Wallis test.

Totally agree and agree defined as agree. Totally disagree and disagree defined as disagree.

Appendix D. Association between profession and survey responses.

	Agree n (%)	Neutral n (%)	Disagree n (%)	P-Value
SPY/ICG technology was useful in this particular diagnosis/type of surgery (n=118)				
Surgeon	14 (54)	5 (19)	7 (27)	< 0.001
Pediatric surgery fellow	24 (77)	5 (16)	2 (6)	
Nurse	33 (92)	3 (8)	0 (0)	
Anesthesiologist	19 (76)	6 (24)	0 (0)	
SPY/ICG technology increases the potential of adverse events (n=92)				
Surgeon	0 (0)	2 (8)	24 (92)	0.026
Pediatric surgery fellow	1 (3)	7 (23)	23 (74)	
Nurse	3 (9)	9 (26)	23 (66)	
Anesthesiologist*	-	-	-	
SPY/ICG technology DECREASES OR efficiency (n=119)				
Surgeon	1 (4)	1 (4)	24 (92)	< 0.001
Pediatric surgery fellow	5 (16)	13 (42)	13 (42)	
Nurse	2 (6)	2 (6)	31 (89)	
Anesthesiologist	1 (4)	2 (7)	24 (89)	
OR efficiency is IMPROVED by the SPY/ICG technology (n=115)				
Surgeon	10 (38)	9 (35)	7 (27)	< 0.001
Pediatric surgery fellow	1 (3)	20 (65)	10 (32)	
Nurse	28 (80)	7 (20)	0 (0)	
Anesthesiologist	10 (43)	10 (43)	3 (13)	
SPY/ICG significantly increased OR time (n=120)				
Surgeon	0 (0)	3 (12)	23 (88)	< 0.001
Pediatric surgery fellow	2 (6)	10 (32)	19 (61)	
Nurse	3 (8)	8 (22)	25 (69)	
Anesthesiologist	0 (0)	4 (15)	23 (85)	
SPY/ICG should be readily available in pediatric surgeries (n=118)				
Surgeon	25 (96)	1 (4)	0 (0)	0.030
Pediatric surgery fellow	26 (84)	5 (16)	0 (0)	
Nurse	33 (92)	3 (8)	0 (0)	
Anesthesiologist	17 (68)	8 (32)	0 (0)	
SPY/ICG technology is useful for intestinal resection surgeries (n=114)				
Surgeon	21 (81)	4 (15)	1 (4)	0.015
Pediatric surgery fellow	31 (100)	0 (0)	0 (0)	
Nurse	34 (97)	1 (3)	0 (0)	
Anesthesiologist	17 (77)	5 (23)	0 (0)	
SPY/ICG can be used in emergent surgeries (n=117)				
Surgeon	25 (96)	0 (0)	1 (4)	0.039
Pediatric surgery fellow	29 (94)	1 (3)	1 (3)	
Nurse	22 (61)	13 (36)	1 (3)	
Anesthesiologist	16 (67)	8 (33)	0 (0)	
SPY/ICG is safe (n=116)				

Surgeon	26 (100)	0 (0)	0 (0)	0.068
Pediatric surgery fellow	31 (100)	0 (0)	0 (0)	
Nurse	32 (89)	3 (8)	1 (3)	
Anesthesiologist	21 (91)	2 (9)	0 (0)	
I feel comfortable with the use of SPY/ICG (n=120)				
Surgeon	24 (92)	2 (8)	0 (0)	0.015
Pediatric surgery fellow	29 (94)	2 (6)	0 (0)	
Nurse	26 (72)	4 (11)	6 (17)	
Anesthesiologist	26 (96)	1 (4)	0 (0)	
I would recommend the SPY/ICG technology to a colleague (n=120)				
Surgeon	21 (81)	5 (19)	0 (0)	0.32
Pediatric surgery fellow	27 (87)	3 (10)	1 (3)	
Nurse	32 (89)	3 (8)	1 (3)	
Anesthesiologist	26 (96)	1 (4)	0 (0)	

Likert scale answers are presented as percentage of agreement, neutral, and disagreement.

Percentages are row percentages.

p value was calculated using Kruskal-Wallis test.

Totally agree and agree defined as agree. Totally disagree and disagree defined as disagree.

References

1. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Patila T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
2. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov*. 2016;23(2):166-75.
3. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):82-92 e1.
4. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2015;29(7):2046-55.
5. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1394-403.
6. Camps JI. The use of robotics in pediatric surgery: my initial experience. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(9):991-6.
7. Calabro KA, Harmon CM, Vali K. Fluorescent Cholangiography in Laparoscopic Cholecystectomy and the Use in Pediatric Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(5):586-9.
8. Esposito C, Del Conte F, Cerulo M, Gargiulo F, Izzo S, Esposito G, et al. Clinical application and technical standardization of indocyanine green (ICG) fluorescence imaging in pediatric minimally invasive surgery. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(10):1043-50.
9. Kitagawa N SM, Mochizuki K, Usui H, Miyagi H, Nakamura K, Tanaka M, Tanaka Y, Kusano M, Ohtsubo S. Navigation using indocyanine green fluorescence imaging for hepatoblastoma pulmonary metastases surgery. *Pediatric Surgery International*. 2015;31:407-11.
10. Chang TI, Chen YS, Huang SC. Intraoperative indocyanine green fluorescence lymphography to detect chylous leakage sites after congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(2):739-40.
11. Hirayama Y, Inuma Y, Yokoyama N, Otani T, Masui D, Komatsuzaki N, et al. Near-infrared fluorescence cholangiography with indocyanine green for biliary atresia. Real-time imaging during the Kasai procedure: a pilot study. *Pediatr Surg Int*. 2015;31(12):1177-82.
12. Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Doniga S, Murawa D, Strik M, et al. Ultrastaging of colon cancer by sentinel node biopsy using fluorescence navigation with indocyanine green. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(3):319-24.
13. Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc*. 2014;28(7):2221-6.

14. Goldstein SD, Heaton TE, Bondoc A, Dasgupta R, Abdelhafeez A, Davidoff AM, et al. Evolving applications of fluorescence guided surgery in pediatric surgical oncology: A practical guide for surgeons. *J Pediatr Surg.* 2020.
15. Shafy SZ, Hakim M, Lynch S, Chen L, Tobias JD. Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green Dye in the Pediatric Population. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG.* 2020;25(4):309-13.
16. Iinuma Y, Hirayama Y, Yokoyama N, Otani T, Nitta K, Hashidate H, et al. Intraoperative near-infrared indocyanine green fluorescence angiography (NIR-ICG AG) can predict delayed small bowel stricture after ischemic intestinal injury: report of a case. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):1123-8.
17. Yada K, Migita M, Nakamura R, Abe S, Matsufuji H. Indocyanine green fluorescence during pediatric stoma closure. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2020;61:4.
18. Rentea RM, Halleran DR, Ahmad H, Sanchez AV, Gasior AC, McCracken K, et al. Preliminary Use of Indocyanine Green Fluorescence Angiography and Value in Predicting the Vascular Supply of Tissues Needed to Perform Cloacal, Anorectal Malformation, and Hirschsprung Reconstructions. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(6):505-11.

Chapitre 6 – Discussion

6.1 Discussion générale

Le travail de ce mémoire vise à établir le statut actuel de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique. Pour ce faire, le **premier chapitre** effectue un survol de la molécule du vert d'indocyanine. Par la suite, le deuxième chapitre présente les indications cliniques actuelles, surtout chez l'adulte, où la technologie a été davantage étudiée. Ce **deuxième chapitre** permet d'apprécier l'intérêt marqué pour le vert d'indocyanine qui s'accroît au fil de années depuis la découverte de ses propriétés fluorescentes. L'objectif primaire de ce mémoire est d'investiguer le rôle de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique.

La revue systématique et la synthèse narrative présentées dans le **3^e chapitre** de ce mémoire regroupe tous les articles publiés entre 2003 et 2020 portant sur l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en contexte péri-opératoire pédiatrique. Nos résultats démontrent que la technologie semble sécuritaire chez la patientèle pédiatrique puisqu'aucun effet indésirable associé au vert d'indocyanine n'est survenu à travers ces 664 patients. La majorité des études étant de nature descriptive, les résultats démontrent un manque d'évidence clinique robuste soutenant l'utilisation du vert d'indocyanine chez cette population. L'hétérogénéité des études est remarquable quant aux doses injectées de vert d'indocyanine face aux mêmes indications.

Les résections intestinales sont fréquentes en chirurgie pédiatrique et le **4^e chapitre** est composé d'un recensement des études publiées portant sur le vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique. Ce chapitre démontre que seulement quatre études ont été publiées jusqu'à maintenant dont trois pendant la dernière année (2020). Ainsi, la question clinique portant sur le rôle de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique persiste. Les résultats positifs des études chez l'adulte nous ont poussé à nous questionner si l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine était faisable et sécuritaire lors de chirurgies pour entérocolite nécrosante où la perfusion intestinale s'avère fréquemment questionnable. Pour assurer une taille d'échantillon adéquate, nous avons élargi les critères d'inclusion de notre essai

clinique à tout patient nécessitant une résection intestinale. Notre étude est présentée dans le **chapitre 5**.

6.1.1 Retour sur le projet de recherche

Dans le passé, les caractéristiques définissant un test idéal pour mesurer la viabilité intestinale ont été déterminées par Horgan et Gorey et impliquent un accès rapide et facile à la technologie au bloc opératoire, une utilisation simple ne requérant pas de personnel spécialisé, des coûts-bénéfices avantageux et de bonnes précision et reproductibilité (189).

6.1.1.2 Hypothèse de recherche

L'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine est faisable et acceptable en chirurgie pédiatrique.

Notre essai clinique démontre que l'intégration d'une nouvelle technologie au bloc opératoire dépend entre autres de sa facilité d'utilisation. Il s'agit de la première étude prospective regroupant un nombre aussi élevé de patients ayant eu recours à l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie colorectale pédiatrique. A l'instar des résultats favorables chez l'adulte, nos résultats démontrent que l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine est faisable et acceptable lors de résections intestinales en chirurgie pédiatrique. Le taux de recrutement des patients est excellent dans cette étude où seulement sept (17.5% des patients éligibles) refus de participation ont été recensés. La fluorescence a été visualisée dans 100% des cas, mais puisque la dose pédiatrique d'ICG idéale pour visualiser la fluorescence en chirurgie intestinale pédiatrique n'a pas été définie, une fluorescence excessive limitant la différence de contraste entre l'ischémie et l'intestin adéquatement perfusé est survenue chez nos premiers patients. L'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine a ajouté une médiane de 32.00 [20.50,45.00] secondes à la procédure. L'analyse des questionnaires post-opératoires démontre une courbe d'apprentissage rapide : 92.3% des chirurgiens étaient à l'aise avec l'utilisation de l'ICG-FA peu importe le nombre de procédures effectuées. La plupart des membres de l'équipe chirurgicale considèrent l'ICG-FA sécuritaire, toute profession confondue. Toutefois, une association inverse entre le nombre de cas effectués avec l'ICG et l'amélioration de l'efficacité au bloc opératoire avec l'ICG-FA est notée (1 cas : 64%, 2-3 cas : 50%, > 4 cas : 19%, $p < 0.001$).

L'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine peut affecter les sites et les longueurs de résection intestinale en chirurgie pédiatrique.

Les résultats de notre projet de recherche clinique témoignent d'une différence statistiquement significative entre les longueurs intestinales bien vascularisées visualisées à l'œil nu comparativement à celles définies par la fluorescence au vert d'indocyanine (moyenne de 2,5 cm, SD 6,2, $p=0,016$). Dans la plupart des cas, l'utilisation du vert d'indocyanine permet de préserver davantage la longueur intestinale. Cet impact peut être cliniquement important pour des patients avec antécédents de résection intestinale chez qui la préservation maximale d'intestin est cruciale. En contrepartie, bien que la vascularisation intestinale soit essentielle à la réussite d'une anastomose digestive, d'autres facteurs chirurgicaux sont pertinents tels qu'une tension minimale. Il arrive parfois de favoriser un nombre moindre d'anastomoses réalisées aux dépens de la longueur réséquée. Notre étude prospective visait à établir la faisabilité de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine lors de résections intestinales en chirurgie pédiatrique. Ainsi, les résultats obtenus ne permettent pas de déterminer une différence dans le taux de complications telles que les fuites et les sténoses anastomotiques ni les interventions chirurgicales supplémentaires avec l'utilisation de l'ICG-FA. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les réels bénéfices de la technologie.

Seulement deux patients (7%) ont subi une modification de leur plan chirurgical initial avec l'utilisation du vert d'indocyanine. Ce faible nombre pourrait être influencé par l'incertitude des chirurgiens devant l'intégration d'une nouvelle technologie en chirurgie pédiatrique. Malgré le fait que 81% des chirurgiens pédiatriques recommanderaient l'ICG-FA à un collègue, le manque de connaissances et d'expérience avec la technologie peut limiter la confiance que les chirurgiens y apportent.

L'ensemble du travail de ce mémoire souligne qu'une des principales difficultés à intégrer de façon courante l'utilisation de ce produit en pédiatrie est le nombre d'appareils différents disponibles sur le marché. La variation de la sensibilité à la fluorescence entre ces appareils complique la tâche de déterminer une dose optimale et l'interprétation des images de fluorescence.

6.2 Limites du projet de recherche clinique

6.2.1 Conception de l'étude

Le projet de recherche clinique comporte certaines limitations quant à la conception de l'étude. Bien que ceci ne soit pas l'objectif primaire de l'étude, elle est limitée par son incapacité à ne pas pouvoir prédire les bénéfices cette technologie lorsqu'utilisée durant des résections intestinales pédiatriques. L'objectif primaire de l'étude était de déterminer la faisabilité et l'acceptabilité de la technologie au bloc opératoire. Par ailleurs, l'interprétation des résultats de l'étude doit prendre en considération le vert d'indocyanine (SPY Agent Green) et le système proche de l'infra-rouge (SPY-PHI) utilisés dans le cadre de cet essai. Or, nous sommes persuadés qu'une étude utilisant d'autres formulations de vert d'indocyanine ou d'autres types de système infra-rouge parviendrait à des résultats similaires en termes de temps à la fluorescence et de succès de la fluorescence visualisée.

Malgré nos efforts pour être conformes devant les hauts standards de méthodologie pour la réalisation et la conception de l'étude clinique, certaines limites sont inhérentes au fait que cette étude a été réalisée sans double insu car il s'agissait d'une étude de comparaison de mesures chez un même participant inclus. L'utilisation du vert d'indocyanine nécessite le jugement du chirurgien opérateur et ce dernier ne peut pas être aveuglé de la technique. Toutefois, une randomisation aurait pu être effectuée. Ainsi, les participants sous anesthésie générale et les parents auraient été masqués de leur randomisation. En clinique, des considérations pratiques (coûts, nombre de patients) et éthiques rendent difficile ce type d'étude. Par ailleurs, une randomisation aurait nécessité un nombre nettement plus élevé de patients et un temps de recrutement plus extensif. Puisque l'objectif primaire de cette étude n'était pas d'évaluer l'utilité ni les bénéfices de l'utilisation du vert d'indocyanine et que les chirurgiens étaient libres de choisir de suivre les marges de résection intestinale indiquées par la fluorescence ou non, nous croyons qu'une randomisation des patients aurait apporté peu d'avantages dans le cadre de notre étude et n'aurait pas modifié les résultats obtenus. La non-randomisation des patients aurait tout au plus pu introduire un biais de performance où les patients et leurs parents savent que la technologie d'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine a été utilisée et pourrait avoir un impact positif sur les résultats du traitement. De plus, le désavantage principal des études cliniques non randomisées est la

présence de biais liés aux facteurs confondants. La direction de ce biais ne peut être prédite. Par ailleurs, nous avons évalué la possibilité d'effectuer une étude de cohorte avec groupe de comparaison historique, mais la comparaison n'aurait pas été possible compte tenu de l'hétérogénéité des patients rendant l'appariement de patients impossible.

Malgré le fait que l'étude a été faite sur une population pédiatrique hétérogène subissant des résections intestinales, elle demeure tout de même un bon échantillon de patients représentatif des enfants qui nécessiteront une résection intestinale. Le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine est le centre mère-enfant le plus important au Canada. Il s'agit donc d'un centre qui accueille une diversité de pathologies nécessitant des résections intestinales et une population représentative des enfants de la province de Québec. Par ailleurs, aucun patient n'a été perdu au suivi et le temps de suivi médian est de 123 [60.5,180.0] jours.

6.2.2 Recrutement des patients

Le recrutement des patients lors de l'étude clinique a été effectué de façon consécutive. Or, puisque Dr Nelson Piché (chirurgien pédiatrique), Dre Maeve O'Neill Trudeau (monitrice clinique en chirurgie pédiatrique) ou Dre Annie Le-Nguyen (résidente en chirurgie générale) devait être présent lors de la chirurgie afin de limiter les biais d'observation lors des mesures des longueurs d'intestin réséqué et des mesures de temps jusqu'à une fluorescence adéquate, certains patients éligibles n'ont pas été recrutés. Par ailleurs, le contexte de la COVID-19 a nettement diminué le taux de recrutement des patients puisque le nombre de salles d'opération s'est vu restreint.

Puisqu'il s'agit d'une étude pilote, aucun calcul statistique n'a été effectué au préalable pour déterminer le nombre de patients nécessaires pour avoir une puissance statistique suffisante. Nous avons utilisé la taille d'un échantillon de convenance pour réaliser cette étude. Compte tenu des limitations ci-haut mentionnées, nous avons recruté un total de 28 patients pour 30 procédures. Par ailleurs, la raison qui sous-tend le fait que nous avons limité le recrutement jusqu'à l'âge de 16 ans, est que nous tenions à nous concentrer sur des résultats pédiatriques et que nous jugeons que des patients âgés entre 16 et 18 ans sont habituellement de taille et de poids adultes. L'âge et le poids médians [écart interquartile] de nos patients étaient de 15 [6.36,85.00] semaines et de 5.58

[3.64,11.7] kg, respectivement. L'étude inclut 26 (87%) patients âgés de moins de 5 ans et notre cohorte de patients représente bien de la population pédiatrique.

6.2.3 Limites inhérentes à l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique

La conduite de cet essai clinique prospectif suggère que l'angiographie par fluorescence a un impact sur les marges de résection intestinale. Toutefois, il est à noter que cette différence de longueur de résection intestinale entre la technique standard du jugement clinique du chirurgien et la technique avec le vert d'indocyanine, n'est pas seulement due à une vascularisation adéquate non vue par le chirurgien. Dans certains cas, ce n'est pas un enjeu de vascularisation qui dicte l'endroit de résection, mais plutôt, par exemple, un nombre de cellules ganglionnaires adéquat (maladie de Hirschsprung) ou même des tissus défraîchis œdématisés (fermeture de stomie).

Par ailleurs, à l'heure actuelle, l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique est limitée par les doses inadéquates de vert d'indocyanine. Tel qu'expérimenté dans le projet de recherche, les doses administrées initialement aux deux premiers patients de 4.35 kg et 3.8 kg étaient nettement trop élevées et il était alors impossible de déterminer une différence de contraste entre la fluorescence et le segment ischémique. Pour ajuster la dose, puisqu'il s'agissait d'un projet de recherche en lien avec Santé Canada, la dose d'ICG devait être standardisée pour des questions de sécurité et ne pouvait être modifiée à chaque procédure. La dose d'ICG a été réduite de moitié en administrant seulement la moitié du bolus.

Finalement, pour les adultes comme pour les enfants, une des principales limites à l'utilisation de cette technologie est la subjectivité de la fluorescence. À l'heure actuelle, aucune étude n'a démontré une valeur à partir de laquelle l'ischémie visualisée est irréversible et mandate une résection intestinale immédiate. La compagnie Stryker (Michigan, États-Unis) développe présentement un outil d'analyse de la fluorescence avec des pourcentages définis. Il est évident que des études subséquentes seront intéressantes pour évaluer si des valeurs limites pour la fluorescence pourront être définies et corrélées aux résultats post-opératoires.

6.3 Suites du projet

6.3.1 Essai clinique randomisé

Contrairement aux études d'observation, les études expérimentales sont préférables pour établir l'efficacité et les bénéfices d'une intervention péri-opératoire. Malgré le fait qu'historiquement, les chirurgiens ont souvent fondé l'introduction de nouvelles interventions péri-opératoires en effectuant des études observationnelles, la démonstration d'une corrélation entre les résultats de l'étude et l'intervention étudiée n'est pas évidente dans ce type d'étude. Les études cliniques randomisées fournissent donc une meilleure qualité d'évidence lorsqu'une relation de cause à effet est recherchée. Malheureusement, les interventions chirurgicales se prêtent difficilement à un essai clinique randomisé. L'obtention du consentement de patients chirurgicaux pour la randomisation pose un réel défi, car l'aveuglement est souvent impossible (ex : le chirurgien et le patient savent qu'une procédure aura lieu par laparotomie ou par laparoscopie). De plus, l'aspect technique des opérations peut rendre la randomisation difficile. Certains chirurgiens sont plus habiles dans certaines opérations et les résultats s'améliorent habituellement avec le temps selon la courbe d'apprentissage et le nombre d'années d'expérience. Voilà pourquoi les techniques de design quasi-expérimental sont plutôt utilisées pour les traitements de nature chirurgicale contrairement aux autres traitements médicaux. Nous croyons tout de même que pour statuer sur les vrais bénéfices cliniques de la technologie, des essais randomisés avec une puissance adéquate sont importants afin de bien évaluer l'efficacité et la sécurité de la technologie. De ce fait, il serait idéal que la conduite d'une telle étude soit multicentrique afin d'augmenter le nombre de patients recrutés.

6.3.1.1 Méthode Delphi

Une prochaine étape intéressante serait d'utiliser la méthode Delphi afin d'obtenir un consensus quant aux indications et aux doses suggérées pour les différentes indications en de l'utilisation de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique. La technique de Delphi est une méthode systématique qui recueille l'avis d'un panel d'experts dans un domaine en particulier. Elle a été conçue en 1950 par Olaf Helmer et a pour but de mettre en évidence des opinions convergentes et d'en ressortir un consensus sur un sujet précis grâce à la consultation d'experts à l'aide de rondes de questionnaires avec des réponses anonymes (190). Elle aide à

consigner les opinions des experts dans un domaine précis, permet de recueillir des opinions à distance et limite le nombre de participants à l'étude (entre 7 et 18 experts). À l'heure actuelle, selon la littérature publiée, peu d'auteurs ont publié sur le sujet en chirurgie pédiatrique. Ces derniers sont dispersés à travers plusieurs pays dont certains sont aux États-Unis et en Italie. Le regroupement des connaissances et des expériences de ces équipes chirurgicales internationales peut contribuer à une meilleure intégration de cet outil en chirurgie pédiatrique.

Chapitre 7 – Conclusion

Depuis les dernières années, la chirurgie colorectale pédiatrique a connu un essor considérable en termes de progrès dans la prise en charge chirurgicale de ses patients. Une meilleure connaissance de l'anatomie et de la physiopathologie des anomalies congénitales complexes ainsi que les avancées technologiques permettent des procédures chirurgicales moins invasives entraînant de meilleurs résultats fonctionnels post-opératoires, une diminution de la morbidité et mortalité associées, une réduction du temps d'hospitalisation et une meilleure qualité de vie des patients.

L'ensemble du travail de ce mémoire illustre la récente introduction de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine en chirurgie pédiatrique. Les objectifs de ce mémoire étaient d'explorer le rôle de cet outil d'imagerie en chirurgie pédiatrique, plus particulièrement, lors de résections intestinales. D'une part, la revue systématique et la synthèse narrative reflètent un manque flagrant d'études de qualité appuyant l'utilisation de la technologie en contexte péri-opératoire chez les patients pédiatriques. À l'heure actuelle, les données probantes ne sont pas solides et empêchent d'élargir les indications du vert d'indocyanine dans la population pédiatrique. D'autre part, l'étude clinique prospective appuie la faisabilité et la sécurité de l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine lors de résections intestinales en chirurgie pédiatrique. La dose de vert d'indocyanine n'est toutefois pas optimale et des études additionnelles sont nécessaires selon le poids, l'indication et le type d'appareil utilisé. Néanmoins, puisqu'aucun effet secondaire associé au vert d'indocyanine n'est survenu dans cette étude malgré l'inclusion de patients prématurés de moins de 1 kg (n=3), les résultats suggèrent que l'angiographie par fluorescence au vert d'indocyanine devrait être facilement accessible lors de chirurgies où la perfusion intestinale est douteuse. Nous sommes d'avis que les indications de Santé Canada devraient être élargies et inclure la population pédiatrique.

En définitive, des études prospectives et comparatives sont essentielles pour déterminer l'efficacité et les bénéfices de cet outil en chirurgie pédiatrique. Ce mémoire démontre qu'il est non seulement essentiel de demeurer à l'affût des avancées technologiques en chirurgie pédiatrique, mais aussi de se renseigner et de critiquer la littérature entourant celles-ci dans l'optique de prodiguer les meilleurs soins basés sur des données probantes à nos patients. La rédaction de ce mémoire suggère

que le développement d'une infrastructure solide en recherche impliquant une collaboration internationale pourrait permettre l'étude rigoureuse de ces interventions et réduire les biais et les limites en recherche inhérentes à cette surspécialité chirurgicale.

Références bibliographiques

1. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Patila T, Spillmann T, Tuchin VV, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
2. Cooperman M, Martin EW, Jr., Carey LC. Evaluation of ischemic intestine by Doppler ultrasound. *Am J Surg*. 1980;139(1):73-7.
3. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(1):15-27.
4. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov*. 2016;23(2):166-75.
5. Fox IJ, Brooker LG, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH. A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1957;32(18):478-84.
6. Hochheimer BF, D'Anna SA. Angiography with new dyes. *Exp Eye Res*. 1978;27(1):1-16.
7. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Retina*. 1992;12(3):191-223.
8. Engel E, Schraml R, Maisch T, Kobuch K, Konig B, Szeimies RM, et al. Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(5):1777-83.
9. (Stryker) NTU. SPY AGENT Green - Product Monograph [Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048972.PDF].
10. Gathje J, Steuer RR, Nicholes KR. Stability studies on indocyanine green dye. *J Appl Physiol*. 1970;29(2):181-5.
11. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, Newman MI, Phillips BT, Sacks JM, et al. Intraoperative laser angiography using the SPY system: review of the literature and recommendations for use. *Ann Surg Innov Res*. 2013;7(1):1.
12. Briggs GE, Haldane JB. A Note on the Kinetics of Enzyme Action. *Biochem J*. 1925;19(2):338-9.
13. Paumgartner G, Huber J, Grabner G. [Kinetics of hepatic dye absorption for indocyanine green. Influence of bilirubin and sodium glycocholate]. *Experientia*. 1969;25(11):1219-23.

14. Hollins B, Noe B, Henderson JM. Fluorometric determination of indocyanine green in plasma. *Clin Chem*. 1987;33(6):765-8.
15. Ott P, Keiding S, Johnsen AH, Bass L. Hepatic removal of two fractions of indocyanine green after bolus injection in anesthetized pigs. *Am J Physiol*. 1994;266(6 Pt 1):G1108-22.
16. Saxena V, Sadoqi M, Shao J. Degradation kinetics of indocyanine green in aqueous solution. *J Pharm Sci*. 2003;92(10):2090-7.
17. Mordon S, Devoisselle JM, Soulie-Begu S, Desmettre T. Indocyanine green: physicochemical factors affecting its fluorescence in vivo. *Microvasc Res*. 1998;55(2):146-52.
18. Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol*. 1976;40(4):575-83.
19. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;17(4):231-3.
20. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101(3):529-33.
21. Giovanni S. Clinical Applications of Diagnostic Indocyanine Green Angiography Radiology Key2015 [Available from: <https://radiologykey.com/clinical-applications-of-diagnostic-indocyanine-green-angiography/>].
22. Garski TR, Staller BJ, Hepner G, Banka VS, Finney RA, Jr. Adverse reactions after administration of indocyanine green. *JAMA*. 1978;240(7):635.
23. Bischoff PM, Flower RW. Ten years experience with choroidal angiography using indocyanine green dye: a new routine examination or an epilogue? *Doc Ophthalmol*. 1985;60(3):235-91.
24. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN. Studies of hepatic function with indocyanine green. *Gastroenterology*. 1960;39:713-24.
25. Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol*. 1978;23(1):159-63.
26. Inc. A. IC-Green Product Monograph [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/011525s027lbl.pdf].
27. Inc. SP. Indocyanine Green for Injection - Product Monograph [Available from: https://docs.wixstatic.com/ugd/a6cbe6_13aa613e7c184cd89d9ed5a9f540f775.pdf].

28. Clinic M. Symposium on Indocyanine Green and Its Clinical Applications. Proceedings of the Staff meetings of the Mayo Clinic. 351960. p. 729-44.
29. Imai T, Takahashi K, Fukura H, Morishita Y. Measurement of cardiac output by pulse dye densitometry using indocyanine green: a comparison with the thermodilution method. *Anesthesiology*. 1997;87(4):816-22.
30. Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, et al. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit*. 1997;13(2):81-9.
31. Haruna M, Kumon K, Yahagi N, Watanabe Y, Ishida Y, Kobayashi N, et al. Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrophotometry. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1322-8.
32. Leevy CM, Bender J. Physiology of Dye Extraction by the Liver: Comparative Studies of Sulfobromophthalein and Indocyanine Green. *Ann N Y Acad Sci*. 1963;111:161-76.
33. Visscher MB, Johnson JA. The Fick principle: analysis of potential errors in its conventional application. *J Appl Physiol*. 1953;5(10):635-8.
34. Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G, Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(1):49-57.
35. Lemmer B, Nold G. Circadian changes in estimated hepatic blood flow in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32(5):627-9.
36. Daneshmend TK, Jackson L, Roberts CJ. Physiological and pharmacological variability in estimated hepatic blood flow in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(5):491-6.
37. Svensson CK, Edwards DJ, Mauriello PM, Barde SH, Foster AC, Lanc RA, et al. Effect of food on hepatic blood flow: implications in the "food effect" phenomenon. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(3):316-23.
38. Devlin J, Ellis AE, McPeake J, Heaton N, Wendon JA, Williams R. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit Care Med*. 1997;25(2):236-42.
39. Geneve J, Le Dinh T, Brouard A, Bails M, Segrestaa JM, Caulin C. Changes in indocyanine green kinetics after the administration of enalapril to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(2):297-300.

40. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):16-22.
41. Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. *Dig Surg.* 2014;31(4-5):255-68.
42. She WH, Chok K. Strategies to increase the resectability of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(18):2147-54.
43. Shindoh J, CW DT, Vauthey JN. Portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2012;1(3-4):159-67.
44. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatol Res.* 2009;39(2):107-16.
45. Escorsell A, Mas A, Fernandez J, Garcia-Valdecasas JC. Limitations of use of the noninvasive clearance of indocyanine green as a prognostic indicator of graft function in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(6):1539-41.
46. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol.* 2016;8(7):355-67.
47. Vos JJ, Wietasch JK, Absalom AR, Hendriks HG, Scheeren TW. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia.* 2014;69(12):1364-76.
48. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest.* 2002;122(5):1715-20.
49. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1159-63.
50. Parker BM, Cywinski JB, Alster JM, Irefin SA, Popovich M, Beven M, et al. Predicting immunosuppressant dosing in the early postoperative period with noninvasive indocyanine green elimination following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(1):46-52.
51. Freeman WR, Bartsch DU, Mueller AJ, Banker AS, Weinreb RN. Simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography using a confocal scanning laser ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(4):455-63.

52. Zhu B, Sevick-Muraca EM. A review of performance of near-infrared fluorescence imaging devices used in clinical studies. *Br J Radiol.* 2015;88(1045):20140547.
53. Kogure K, David NJ, Yamanouchi U, Choromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. *Arch Ophthalmol.* 1970;83(2):209-14.
54. Hayashi K, de Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal neovascular membranes. *Ophthalmologica.* 1985;190(1):30-9.
55. Orth DH, Patz A, Flower RW. Potential clinical applications of indocyanine green choroidal angiography--preliminary report. *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1976;55(1):15-28, 58.
56. Hayashi K, Hasegawa Y, Tokoro T. Indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol.* 1986;9(1):37-41.
57. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(3):263-6.
58. Khurana A. Ocular therapeutics. 6th Edition ed. ophthalmology C, editor: Jaypee, The Health Sciences Publisher.
59. P A. Clinical applications of diagnostic indocyanine green angiography: Ryan's retina.
60. Giani A, Pellegrini M, Carini E, Peroglio Deiro A, Bottoni F, Staurengi G. The dark atrophy with indocyanine green angiography in Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3999-4004.
61. Raabe A, Nakaji P, Beck J, Kim LJ, Hsu FP, Kamerman JD, et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2005;103(6):982-9.
62. de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, Teixeira MJ, Raabe A. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery.* 2007;61(3 Suppl):63-72; discussion -3.
63. Dashti R, Laakso A, Niemela M, Porras M, Hernesniemi J. Microscope-integrated near-infrared indocyanine green videoangiography during surgery of intracranial aneurysms: the Helsinki experience. *Surg Neurol.* 2009;71(5):543-50; discussion 50.
64. Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P, Schmiedek P. Intraoperative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg.* 2005;102(4):692-8.
65. Nagai Y, Goto M, Toda H, Nishida N, Yoshimoto N, Iwasaki K. Indocyanine Green Videoangiography for Surgery of a Ruptured Dissecting Aneurysm in the Precommunicating

Anterior Cerebral Artery: A Technical Case Report. *Oper Neurosurg* (Hagerstown). 2017;13(4):E14-E8.

66. Detter C, Wipper S, Russ D, Iffland A, Burdorf L, Thein E, et al. Fluorescent cardiac imaging: a novel intraoperative method for quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenosis. *Circulation*. 2007;116(9):1007-14.

67. Rubens FD, Ruel M, Fremes SE. A new and simplified method for coronary and graft imaging during CABG. *Heart Surg Forum*. 2002;5(2):141-4.

68. Balacumaraswami L, Abu-Omar Y, Choudhary B, Pigott D, Taggart DP. A comparison of transit-time flowmetry and intraoperative fluorescence imaging for assessing coronary artery bypass graft patency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):315-20.

69. Stoffels I, Dissemond J, Poppel T, Schadendorf D, Klode J. Intraoperative Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Detection: Prospective Clinical Trial to Compare the Usefulness of Indocyanine Green vs Technetium Tc 99m for Identification of Sentinel Lymph Nodes. *JAMA Surg*. 2015;150(7):617-23.

70. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg*. 2007;45(5):1016-21.

71. Wuestenfeld JC, Herold J, Niese U, Kappert U, Schmeisser A, Strasser RH, et al. Indocyanine green angiography: a new method to quantify collateral flow in mice. *J Vasc Surg*. 2008;48(5):1315-21.

72. Kikuchi M, Hosokawa K. Visualized sclerotherapy of varicose veins. *Dermatol Surg*. 2010;36 Suppl 2:1050-5.

73. Urbanavicius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3(5):59-69.

74. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):269-78.

75. Kudszus S, Roesel C, Schachtrupp A, Hoer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(8):1025-30.

76. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2015;29(7):2046-55.
77. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015;220(1):82-92 e1.
78. Kim JC, Lee JL, Yoon YS, Alotaibi AM, Kim J. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot.* 2016;12(4):710-7.
79. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(1):57-66.
80. Chan DKH, Lee SKF, Ang JJ. Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2020;168(6):1128-37.
81. Li Z, Zhou Y, Tian G, Liu Y, Jiang Y, Li X, et al. Meta-Analysis on the Efficacy of Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Reduction of Anastomotic Leakage After Rectal Cancer Surgery. *Am Surg.* 2020:3134820982848.
82. Losken A, Zenn MR, Hammel JA, Walsh MW, Carlson GW. Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(4):618e-24e.
83. Newman MI, Samson MC, Tamburrino JF, Swartz KA. Intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography for the evaluation of mastectomy flaps in immediate breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2010;26(7):487-92.
84. de Vita R, Buccheri EM. Nipple sparing mastectomy and direct to implant breast reconstruction, validation of the safe procedure through the use of laser assisted indocyanine green fluorescent angiography. *Gland Surg.* 2018;7(3):258-66.
85. Osayi SN, Wendling MR, Drosdeck JM, Chaudhry UI, Perry KA, Noria SF, et al. Near-infrared fluorescent cholangiography facilitates identification of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2015;29(2):368-75.

86. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, Kaneko J, Hasegawa K, Kokudo N. Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2010;97(9):1369-77.
87. Broderick RC, Lee AM, Cheverie JN, Zhao B, Blitzer RR, Patel RJ, et al. Fluorescent cholangiography significantly improves patient outcomes for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2020.
88. Wang C, Peng W, Yang J, Li Y, Yang J, Hu X, et al. Application of near-infrared fluorescent cholangiography using indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy. *J Int Med Res*. 2020;48(12):300060520979224.
89. Dip F, Lo Menzo E, White KP, Rosenthal RJ. Does near-infrared fluorescent cholangiography with indocyanine green reduce bile duct injuries and conversions to open surgery during laparoscopic or robotic cholecystectomy? - A meta-analysis. *Surgery*. 2021;169(4):859-67.
90. Rossi G, Tarasconi A, Baiocchi G, De' Angelis GL, Gaiani F, Di Mario F, et al. Fluorescence guided surgery in liver tumors: applications and advantages. *Acta Biomed*. 2018;89(9-S):135-40.
91. Lim HJ, Chiow AKH, Lee LS, Tan SS, Goh BK, Koh YX, et al. Novel method of intraoperative liver tumour localisation with indocyanine green and near-infrared imaging. *Singapore Med J*. 2021;62(4):182-9.
92. Peyrat P, Blanc E, Guillermet S, Chen Y, Ferlay C, Perol D, et al. HEPATOFLUO: A prospective monocentric study assessing the benefits of indocyanine green (ICG) fluorescence for hepatic surgery. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):922-7.
93. Suami H, Chang DW, Yamada K, Kimata Y. Use of indocyanine green fluorescent lymphography for evaluating dynamic lymphatic status. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(3):74e-6e.
94. Chandrappa AB, Batth R, Vasudevan S, N AY, Sreekumar D. A Novel Way of Standardization of ICG Lymphangiography Reporting. *Indian J Plast Surg*. 2020;53(3):377-80.
95. Hara H, Mihara M. Multi-area lymphaticovenous anastomosis with multi-lymphosome injection in indocyanine green lymphography: A prospective study. *Microsurgery*. 2019;39(2):167-73.
96. Hara H, Mihara M. Lymphaticovenous anastomosis for advanced-stage lower limb lymphedema. *Microsurgery*. 2021;41(2):140-5.

97. Burks FN, Santucci RA. Management of iatrogenic ureteral injury. *Ther Adv Urol.* 2014;6(3):115-24.
98. Ghuman A, Kavalukas S, Sharp SP, Wexner SD. Clinical role of fluorescence imaging in colorectal surgery - an updated review. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(12):1277-83.
99. Doshi CP, Wozniak A, Quek ML. Near-infrared Fluorescence Imaging of Ureters With Intravenous Indocyanine Green During Radical Cystectomy to Prevent Ureteroenteric Anastomotic Strictures. *Urology.* 2020;144:220-4.
100. Shen JK, Jamnagerwalla J, Yuh BE, Bassett MR, Chenam A, Warner JN, et al. Real-time indocyanine green angiography with the SPY fluorescence imaging platform decreases benign ureteroenteric strictures in urinary diversions performed during radical cystectomy. *Ther Adv Urol.* 2019;11:1756287219839631.
101. Ahmadi N, Ashrafi AN, Hartman N, Shakir A, Cacciamani GE, Freitas D, et al. Use of indocyanine green to minimise uretero-enteric strictures after robotic radical cystectomy. *BJU Int.* 2019;124(2):302-7.
102. Kanabur P, Chai C, Taylor J. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Ureteral Identification in Nonurologic Surgery. *JAMA Surg.* 2020;155(6):520-1.
103. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker SO, Mucke T, Lindner C, Buchweitz O. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(1):54-62.
104. Ahmed M, Purushotham AD, Douek M. Novel techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e351-62.
105. Yin R, Ding LY, Wei QZ, Zhou Y, Tang GY, Zhu X. Comparisons of ICG-fluorescence with conventional tracers in sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: A meta-analysis. *Oncol Lett.* 2021;21(2):114.
106. Wang Z, Cui Y, Zheng M, Ge H, Huang Y, Peng J, et al. Comparison of indocyanine green fluorescence and methylene blue dye in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Gland Surg.* 2020;9(5):1495-501.
107. Papatthemelis T, Jablonski E, Scharl A, Hauzenberger T, Gerken M, Klinkhammer-Schalke M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients by Means of Indocyanine Green Using the Karl Storz VITOM(R) Fluorescence Camera. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6251468.

108. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2017;22(1):11-7.
109. Kedrzycki MS, Leiloglou M, Ashrafian H, Jiwa N, Thiruchelvam PTR, Elson DS, et al. Meta-analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(7):3738-48.
110. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol*. 2011;12(5):469-76.
111. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Jr., Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):531-5.
112. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist*. 2016;21(4):461-6.
113. Lazaridis A, Kogeorgos S, Balinacos P, Pavlakis K, Gavresea T, Pistofidis G. The Advantage of Pinpoint Camera System With Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Micrometastasis Detection in Low Risk Endometrial Cancer. *In Vivo*. 2021;35(2):1033-9.
114. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1394-403.
115. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384-92.
116. Jimenez-Lillo J, Villegas-Tovar E, Momblan-Garcia D, Turrado-Rodriguez V, Ibarzabal-Olano A, De Lacy B, et al. Performance of Indocyanine-Green Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping and Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021.
117. Huang Y, Pan M, Chen B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Sentinel Lymph Node Biopsy in Gastric Cancer, an Optimization of Imaging Protocol for Tracer Mapping. *World J Surg*. 2021.

118. Liberale G, Bohlok A, Bormans A, Bouazza F, Galdon MG, El Nakadi I, et al. Indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1301-6.
119. Chen QY, Xie JW, Zhong Q, Wang JB, Lin JX, Lu J, et al. Safety and Efficacy of Indocyanine Green Tracer-Guided Lymph Node Dissection During Laparoscopic Radical Gastrectomy in Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155(4):300-11.
120. Mirhaidari S, Azouz V, Wagner DS. Routine Laser-assisted Indocyanine Green Angiography in Immediate Breast Reconstruction: Is It Worth the Cost? *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(4):e2235.
121. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):448e-54e.
122. Chatterjee A, Krishnan NM, Van Vliet MM, Powell SG, Rosen JM, Ridgway EB. A comparison of free autologous breast reconstruction with and without the use of laser-assisted indocyanine green angiography: a cost-effectiveness analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5):693e-701e.
123. Campbell C, Reames MK, Robinson M, Symanowski J, Salo JC. Conduit Vascular Evaluation is Associated with Reduction in Anastomotic Leak After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(5):806-12.
124. Bill H. William E. Ladd, M.D.: great pioneer of North American pediatric surgery. *Prog Pediatr Surg*. 1986;20:52-9.
125. Xydas S, Widmann WD, Hardy MA. William E. Ladd: Father of Pediatric Surgery. *Curr Surg*. 2003;60(1):47-50.
126. Georgeson KE, Inge TH, Albanese CT. Laparoscopically assisted anorectal pull-through for high imperforate anus--a new technique. *J Pediatr Surg*. 2000;35(6):927-30; discussion 30-1.
127. Smith BM, Steiner RB, Lobe TE. Laparoscopic Duhamel pullthrough procedure for Hirschsprung's disease in childhood. *J Laparoendosc Surg*. 1994;4(4):273-6.
128. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J Pediatr Surg*. 1995;30(7):1017-21; discussion 21-2.

129. McAteer JP, Kwon S, LaRiviere CA, Oldham KT, Goldin AB. Pediatric specialist care is associated with a lower risk of bowel resection in children with intussusception: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2013;217(2):226-32 e1-3.
130. Somme S, To T, Langer JC. Effect of subspecialty training on outcome after pediatric appendectomy. *J Pediatr Surg.* 2007;42(1):221-6.
131. Prankoff T, Campbell BT, Travis J, Hirschl RB. Differences in outcome with subspecialty care: pyloromyotomy in North Carolina. *J Pediatr Surg.* 2002;37(3):352-6.
132. Alexander F, Magnuson D, DiFiore J, Jirousek K, Secic M. Specialty versus generalist care of children with appendicitis: an outcome comparison. *J Pediatr Surg.* 2001;36(10):1510-3.
133. Rangel SJ, Islam S, St Peter SD, Goldin AB, Abdullah F, Downard CD, et al. Prevention of infectious complications after elective colorectal surgery in children: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee comprehensive review. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):192-200.
134. Beasley SW. The challenges facing training in pediatric surgery worldwide. *Front Pediatr.* 2013;1:24.
135. Salim A, Mullassery D, Losty PD. Quality of systematic reviews and meta-analyses published in pediatric surgery. *J Pediatr Surg.* 2017;52(11):1732-5.
136. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719-25.
137. Zwart K, Van Ginkel DJ, Hulsker CCC, Witvliet MJ, Van Herwaarden-Lindeboom MYA. Does Mechanical Bowel Preparation Reduce the Risk of Developing Infectious Complications in Pediatric Colorectal Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2018;203:288-93 e1.
138. Drews JD, Onwuka EA, Fisher JG, Huntington JT, Dutkiewicz M, Nogalska A, et al. Complications after proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in pediatric patients: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2019;54(7):1331-9.
139. Chusilp S, Yamoto M, Vejchapipat P, Ganji N, Pierro A. Nasogastric decompression after intestinal surgery in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2021.
140. al. Ce. *Pediatric Surgery*: Elsevier; 2012. 848 p.
141. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371-6; discussion 6.

142. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters M, Menon AG, Kleinrensink GJ, et al. Different Risk Factors for Early and Late Colorectal Anastomotic Leakage in a Nationwide Audit. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(11):1258-66.
143. Steele SR, Hull, T.L., Read, Th.E., Saclarides, T.J., Senagore, A.J., Whitlow, C.B. . *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 3 ed: Springer International Publishing; 2016.
144. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(5):569-76.
145. Turkyilmaz Z, Sonmez K, Basaklar AC, Demirogullari B, Numanoglu V, Ekingen G, et al. Assessment of anastomotic reliability with pulse oximetry in graded intestinal ischemia: an experimental study in dogs. *J Pediatr Surg*. 1997;32(12):1728-31.
146. DeNobile J, Guzzetta P, Patterson K. Pulse oximetry as a means of assessing bowel viability. *J Surg Res*. 1990;48(1):21-3.
147. Erikoglu M, Kaynak A, Beyatli EA, Toy H. Intraoperative determination of intestinal viability: a comparison with transserosal pulse oximetry and histopathological examination. *J Surg Res*. 2005;128(1):66-9.
148. Salusjarvi JM, Carpelan-Holmstrom MA, Louhimo JM, Kruuna O, Scheinin TM. Intraoperative colonic pulse oximetry in left-sided colorectal surgery: can it predict anastomotic leak? *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(3):333-6.
149. Cecil WT, Thorpe KJ, Fibuch EE, Tuohy GF. A clinical evaluation of the accuracy of the Nellcor N-100 and Ohmeda 3700 pulse oximeters. *J Clin Monit*. 1988;4(1):31-6.
150. Brodin RE, Semmlow JL, Sehonanda A, Koch RA, Reddell MT, Mast BA, et al. Comparison of five methods of assessment of intestinal viability. *Surg Gynecol Obstet*. 1989;168(1):6-12.
151. Dyess DL, Bruner BW, Donnell CA, Ferrara JJ, Powell RW. Intraoperative evaluation of intestinal ischemia: a comparison of methods. *South Med J*. 1991;84(8):966-9, 74.
152. La Hei ER, Shun A. Intra-operative pulse oximetry can help determine intestinal viability. *Pediatr Surg Int*. 2001;17(2-3):120-1.
153. Kim S, Betts J, Yedlin S, Rowe R, Idowu O. Use of pulse oximeter placed on a gastroschisis silo to monitor intestinal oxygen saturation. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(9):763-5.

154. Evans KM, Rubarth LB. Investigating the Role of Near-Infrared Spectroscopy in Neonatal Medicine. *Neonatal Netw.* 2017;36(4):189-95.
155. Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F263-8.
156. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(3):164-72.
157. van der Heide M, Dotinga BM, Stewart RE, Kalteren WS, Hulscher JBF, Reijneveld SA, et al. Regional splanchnic oxygen saturation for preterm infants in the first week after birth: reference values. *Pediatr Res.* 2021.
158. Karliczek A, Benaron DA, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, van Dam GM. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis.* 2010;12(10):1018-25.
159. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg.* 2006;30(3):457-61.
160. Lee ES, Pevec WC, Link DP, Dawson DL. Use of T-Stat to predict colonic ischemia during and after endovascular aneurysm repair: a case report. *J Vasc Surg.* 2008;47(3):632-4.
161. Gay AN, Lazar DA, Stoll B, Naik-Mathuria B, Mushin OP, Rodriguez MA, et al. Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1034-40.
162. Akotia DH, Durham JT, Arnell KM, Petruzzelli DL, Katheria AC. Relationship Between Near-Infrared Spectroscopy and Transabdominal Ultrasonography: Noninvasive Monitoring of Intestinal Function in Neonates. *Med Sci Monit.* 2016;22:61-8.
163. Cortez J, Gupta M, Amaram A, Pizzino J, Sawhney M, Sood BG. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):574-82.
164. Schat TE, van Zoonen A, van der Laan ME, Mebius MJ, Bos AF, Hulzebos CV, et al. Early cerebral and intestinal oxygenation in the risk assessment of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2019;131:75-80.

165. Wright CB, Hobson RW, 2nd. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. *Am J Surg.* 1975;129(6):642-5.
166. Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Colorectal Dis.* 1994;9(4):211-4.
167. Bulkley GB, Zuidema GD, Hamilton SR, O'Mara CS, Klacsmann PG, Horn SD. Intraoperative determination of small intestinal viability following ischemic injury: a prospective, controlled trial of two adjuvant methods (Doppler and fluorescein) compared with standard clinical judgment. *Ann Surg.* 1981;193(5):628-37.
168. Lynch TG, Hobson RW, 2nd, Kerr JC, Brousseau DA, Silverman DG, Reilly CA, et al. Doppler ultrasound, laser Doppler, and perfusion fluorometry in bowel ischemia. *Arch Surg.* 1988;123(4):483-6.
169. Khripun AI, Priamikov AD, Shurygin SN, Mironkov AB, Petrenko NV, Grigor'eva SG, et al. [The possibilities of laser Doppler flowmetry for the estimation of the intestine resection volume by the acute mesenteric ischemia]. *Khirurgiia (Mosk).* 2012(10):40-4.
170. Stolar CJ, Randolph JG. Evaluation of ischemic bowel viability with a fluorescent technique. *J Pediatr Surg.* 1978;13(3):221-5.
171. Amano H, Hamilton SR, Bulkley GB. [Studies on the prediction of intestinal recovery from ischemic injury by fluorescein fluorescence patterns]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1984;85(1):56-64.
172. Marzella L, Brotman S, Mayer J, Cowley RA. Evaluation of injured intestine with the aid of fluorescein. *Am Surg.* 1984;50(11):599-602.
173. Bergman RT, Gloviczki P, Welch TJ, Naessens JM, Bower TC, Hallett JW, Jr., et al. The role of intravenous fluorescein in the detection of colon ischemia during aortic reconstruction. *Ann Vasc Surg.* 1992;6(1):74-9.
174. Holmes NJ, Cazi G, Reddell MT, Gorman JH, Fedorciw B, Semmlow JL, et al. Intraoperative assessment of bowel viability. *J Invest Surg.* 1993;6(2):211-21.
175. Cunningham EE, Balu V. Cardiac arrest following fluorescein angiography. *JAMA.* 1979;242(22):2431.
176. Numanoglu A, Millar AJ. Necrotizing enterocolitis: early conventional and fluorescein laparoscopic assessment. *J Pediatr Surg.* 2011;46(2):348-51.

177. Iinuma Y, Hirayama Y, Yokoyama N, Otani T, Nitta K, Hashidate H, et al. Intraoperative near-infrared indocyanine green fluorescence angiography (NIR-ICG AG) can predict delayed small bowel stricture after ischemic intestinal injury: report of a case. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):1123-8.
178. Rentea RM, Halleran DR, Ahmad H, Sanchez AV, Gasior AC, McCracken K, et al. Preliminary Use of Indocyanine Green Fluorescence Angiography and Value in Predicting the Vascular Supply of Tissues Needed to Perform Cloacal, Anorectal Malformation, and Hirschsprung Reconstructions. *Eur J Pediatr Surg.* 2020;30(6):505-11.
179. Keigo Yada MM, Ryota Nakamura, Seiki Abe, Hiroshi Matsufuji. Indocyanine green fluorescence during pediatric stoma closure. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports.* 2020;Volume 61.
180. Shafy SZ, Hakim M, Lynch S, Chen L, Tobias JD. Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green Dye in the Pediatric Population. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2020;25(4):309-13.
181. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-59.
182. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol.* 2018;48(5):658-66.
183. Heida FH, Stolwijk L, Loos MH, van den Ende SJ, Onland W, van den Dungen FA, et al. Increased incidence of necrotizing enterocolitis in the Netherlands after implementation of the new Dutch guideline for active treatment in extremely preterm infants: Results from three academic referral centers. *J Pediatr Surg.* 2017;52(2):273-6.
184. Juhl SM, Gregersen R, Lange T, Greisen G. Incidence and risk of necrotizing enterocolitis in Denmark from 1994-2014. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219268.
185. van Druten J, Khashu M, Chan SS, Sharif S, Abdalla H. Abdominal ultrasound should become part of standard care for early diagnosis and management of necrotising enterocolitis: a narrative review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F551-F9.
186. Dillon P, Hammermeister K, Morrato E, Kempe A, Oldham K, Moss L, et al. Developing a NSQIP module to measure outcomes in children's surgical care: opportunity and challenge. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(2):131-40.

187. Bruns NE, Soldes OS, Ponsky TA. Robotic Surgery may Not "Make the Cut" in Pediatrics. *Front Pediatr.* 2015;3:10.
188. Cave J, Clarke S. Paediatric robotic surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018;100(Suppl 7):18-21.
189. Horgan PG, Gorey TF. Operative assessment of intestinal viability. *Surg Clin North Am.* 1992;72(1):143-55.
190. Duffield C. The Delphi technique. *Aust J Adv Nurs.* 1988;6(2):41-5.