

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**PRISE EN CHARGE DES PERFORATIONS ŒSOPHAGIENNES AU CHRU DE LILLE ET
EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE MORTALITE A 90 JOURS : UNE COHORTE DE
152 PATIENTS**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2021 à 18h00
au Pôle Recherche
Par Raphaël NICO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Julien BRANCHE

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Clarisse EVENO

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Abréviation	Signification	Traduction française
HD instability	Hemodynamic instability	Instabilité hémodynamique
WBC	White Blood Cells	Leucocytes
CRP	C Reactive Protein	Protéine C réactive
PCT	Procalcitonin	Procalcitonine
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	Cholangiopancréaticographie rétrograde endoscopique (CPRE)
TEE	Transesophageal Echocardiography	Echocardiographie par voie transoesophagienne
POEM	Peroral endoscopic myotomy	Myotomie endoscopique
LAGB	Laparoscopic Adjustable Gastric Banding	Anneau gastrique
MOD syndrome	Multiple Organ Dysfunction Syndrome	Syndrome de défaillance multiviscérale
ICU	Intensive Care Unit	Soins intensifs

Table des matières

Introduction	7
Materials and methods	8
Data source	8
Diagnosis	9
Supportive management	9
Treatment options	9
Statistical methods	11
Results	12
Discussion	21
Conclusion	25
References	26
Supplements	28
Supplement 1 : Introduction (english)	28
Supplement 2 : Discussion (english)	29
Appendix	33
Figure 1	33
Figure 2	34

Résumé :

Introduction : La prise en charge des perforations œsophagiennes est associée à des taux de mortalité à 30 et 90 jours de 30% et 38.8% respectivement sur le plan national en Angleterre (Markar, Am J Gastroenterol 2015). Dans les séries monocentriques publiées, la mortalité à 30 jours était de 10% dans une méta-analyse récente (Deng, Medicine 2021). Toutefois, la mortalité à plus long terme n'est que rarement décrite.

Objectifs : Le but de cette étude est de préciser l'étiologie et la prise en charge spécifique des perforations œsophagiennes ainsi que d'évaluer les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours après traitement.

Méthode : Nous avons analysés les dossiers de 152 patients hospitalisés pour une perforation de l'œsophage entre janvier 2010 et décembre 2020 dans le service de chirurgie digestive et oncologique du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille. L'algorithme de prise en charge favorisait la suture chirurgicale des perforations bénignes indépendamment du délai d'apparition des symptômes. Les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours ont été identifiés en analyse univariée.

Résultats : La perforation iatrogénique était la plus fréquente cause de perforation œsophagienne (n=80, 52.6%), suivie par le syndrome de Boerhaave (n=45, 29.6%) et les perforations tumorales (n=11, 7.2%). Le délai moyen avant traitement était de 47.4h (avec un écart type de 58h) Cent neuf patients (71.7%) ont reçu un traitement chirurgical (85 sutures, 10 œsophagectomies avec reconstruction, 8 œsophagectomies sans reconstruction, 6 drainages), seulement 8 patients (5.2%) ont reçu un traitement endoscopique, alors que 35 patients (23.1%) ont eu un traitement conservateur. Le taux de fistule après chirurgie était de 26.6% (29/109). La mortalité globale à 30 et 90 jours était respectivement de 3.9% et 9.2%. La mortalité globale à 90 jours après syndrome de Boerhaave était de 8.9%. En analyse univariée,

les facteurs prédictifs de mortalité étaient : le score de Charlson (médiane 2.5 vs. 0, $p=0.001$), le score ASA (médiane 3 vs. 2, $p=0.02$), la présence d'une démence (21.4% vs. 2.2%, $p=0.01$), la présence d'un cancer métastatique (14.2% vs. 0.7%, $p=0.02$), la perforation tumorale (35.7% vs. 4.3%, $p=0.001$) et l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale (21.4% vs. 3.6% $p=0.027$).

Conclusion : Cette cohorte de patients traités suivant un algorithme favorisant un traitement chirurgical montre des taux acceptables de mortalité avec toutefois un taux élevé de fistule. Le terrain et le contexte tumorale et non le délai de traitement sont associés au risque de décès.

Introduction

La perforation œsophagienne est un évènement rare mais associé à des taux élevés de morbidité et de mortalité.¹

Dans une étude nationale anglaise², le taux de mortalité à 30 jours et 90 jours était respectivement de 30% et 38.8% (Markar, Am J Gastroenterol 2015). Dans une revue récente de la littérature³ (Deng, Medicine 2021), la mortalité à 30 jours était estimée à 10%, mais les résultats à moyen terme (comme la mortalité à 90 jours) ne sont que rarement reportés.

Les causes des perforations de l'œsophage sont multiples et cela doit être pris en considération lors de la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient^{4,5}. De plus, il existe des divergences d'opinion concernant les indications d'un traitement chirurgical agressif, comme l'oesophagectomie^{6,7}, par rapport à des prises en charge moins invasives, comme la suture chirurgicale^{8,9}, l'instauration d'un traitement conservateur¹⁰ ou la mise en place d'une prothèse endoscopique¹¹⁻¹⁴, plus particulièrement en cas de prise en charge tardive et/ou de développement d'un état septique¹⁵⁻¹⁹. Ainsi, il n'y a pas de prise en charge standardisée « Gold Standard » et le choix du traitement est largement basé sur l'expérience de l'équipe prenant en charge le patient et de leurs ressources disponibles. Le traitement adéquate de la perforation de l'œsophage reste donc un problème controversé et la prise en charge correcte de ces patients représente un challenge thérapeutique qui peut avoir un impact majeur sur leur survie.

Afin de réduire la mortalité, Markar et al²⁰ proposait de centraliser la prise en charge en urgence des pathologies de l'œsophage dans des centres spécialisés à haut volume.

L'objectif de cette étude était d'analyser l'étiologie et la prise en charge des perforations œsophagiennes adressé au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille ainsi que d'évaluer les facteurs de risque de mortalité à 90 jours.

Materials and methods

Data source

From January 2010 to December 2020, a total of 152 patients with esophageal perforation were treated in the University Hospital of Lille (France).

A retrospective review of those patient's records was performed including demographic characteristics (age, gender, American Society of Anesthesiology (ASA) score, Charlson's Comorbidity score), clinical status, biological inflammatory syndrome with leucocytes, CPR and CPT, etiology and presence of an underlying esophageal disease, perforation site, time interval between symptoms apparition and treatment, management (conservative, endoscopic or surgical treatment), hospital and Intensive Care Unit (ICU) stay, morbidity, and overall mortality at 30 and 90 days.

Complications were recorded using the basic list of complication used by the International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy published by the Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG)¹⁶

Data about mortality were recorded with clinical follow up when feasible and with the national death register from the National Institute for Statistics and Economic Studies (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques or INSEE). When the patient's name was not in the register, he was considered as alive. When patient's name was in the register, delay between hospitalization and death was calculated to know if the patient was alive or dead at 30 and 90 days.

Diagnosis

The diagnostic of esophageal perforation was established on the basis of clinical presentation, laboratory tests, computed tomography (CT scan) of the neck, thorax and abdomen, and endoscopy if necessary.

Supportive Management

Regardless of the type of further treatment, patient's basic management included cessation of oral intake, initiation of parenteral nutrition, intravenous broad-spectrum antibiotic with antifungal agents if necessary, and intravenous administration of proton pump inhibitors as well as fluids. In the case of pleural effusion, a chest tube was inserted.

Treatment options

The different treatment options applied in our series were nonoperative (conservative or endoscopic treatment) and operative approaches (primary repair or esophagectomy with or without reconstruction).

Conservative treatment

Conservative treatment consisted in administration of supportive management and cessation of oral intake for few days. Oral diet was started with clear fluids and progressively increase. Conservative treatment was applied in our series for esophageal perforation with limited pneumomediastinum but without parietal defect observed in CT scan in non-septic patient.

Endoscopic treatment

Endoscopic treatment consisted in insertion of a self-expandable covered metal stent or use of clips. These procedures were realized under general anesthesia and under fluoroscopically control. Endoscopic treatment was applied when esophageal perforation

occurred during an endoscopic procedure and immediately observed, or when perforation occurred in patient presenting a malignancy not amenable to a curative oesophagectomy.

Esophagectomy

Esophageal resection was performed using either the transthoracic or transhiatal approach. Upper and middle third thoracic perforations were approached by a right-sided posterolateral thoracotomy with the mediastinum opened widely in order to visualize the entire esophagus. After irrigation and meticulous debridement of the pleural cavity and the mediastinum, decortication was added in the case of pleural empyema. Reconstruction was accomplished by gastric transposition and a handsewn esophagogastric anastomosis. A feeding jejunostomy was inserted surgically in order to enable early enteral feeding starting 6 h after surgery. By using the transhiatal approach, mobilization of the esophagus and mediastinal as well pleural irrigation was performed through the esophageal hiatus. Esophagectomy was performed for resectable malignancy or end-stage benign disease (for example, esophagitis extended to the entire esophagus).

Primary Repair

Depending on the site of perforation, a right- or left-sided thoracotomy was done and primary repair was performed as a two-layer closure with reinforcement using intercostal muscle, pleura, diaphragmatic flap, floppy fundoplication or omentum. In the case of perforation at the gastroesophageal junction or at the distal third of esophagus, primary repair was performed using the abdominal and trans-hiatal approach. A dedicated algorithm favored primary suture in benign perforations was followed regardless of the presentation delay. (**Figure 1** in Appendix) Primary repair was performed for Boerhaave's syndrome, and other perforations occurring in healthy esophagus.

Statistical methods

The statistical analysis was performed with the statistical software SPSS 28.0 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Quantitative variables that followed a normal distribution were defined by the mean and standard deviation. For non-Gaussian variables, the median and range were used. Qualitative variables were defined by the number and percentage of cases. Comparison of variables was performed with a Student's t test (Mann-Whitney test in non-Gaussian variables). Comparison of qualitative variables was performed with the Chi-squared test; in those cases with fewer than five observations in the cell, the Fisher exact probability method was used. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Among the 152 patients with esophageal perforation analyzed, 88 (57.9%) men and 64 (42.1%) women with a median age of 61 years (ranging from 18 to 93 years), pain (69.7%) was the most common clinical symptom followed by dyspnea (42.1%), pleural effusion (41.4%), vomiting (30.3%), dysphagia (25%), subcutaneous/mediastinal emphysema (23.7%), fever higher than 38.5°C (23%), pneumothorax (15.1%). On CT-scan, pneumomediastinum was present in 57.2% of patients, mediastinitis in 35.5%, pneumoperitoneum in 16.4% and peritonitis in 11.2% of patients. Introduction of vasopressive amines for hemodynamic instability before treatment was reported in 9.9%.

Mean White Blood cells (WBC) count was 13.16 G/L (1.15 – 30.8 G/L), mean C-Reactive Protein (CRP) and Procalcitonin (CPT) were 115.8 mg/L (3.0 – 428mg/L) and 7.4 ng/L (0.1 – 42.0 ng/L) respectively.

Iatrogenic perforation was the most frequent cause of esophageal perforation (n=80, 52.6%), followed with Boerhaave's syndrome (n=45, 29.6%) and tumor perforation (n=11, 7.2%). Other spontaneous perforations represented 3.9% (n=6) of cases.

Preexisting esophageal disease was present in 90 patients (59.2%), consisting predominantly of achalasia and peptic stenosis or oesophagitis (n=20; 13.2 % each), squamous cell carcinoma (n=17; 11.2%), adenocarcinoma (n=3; 2%), hiatal hernia (n=13; 8.6%). Etiology and mechanisms of esophageal perforation are summarized in **Table 1**.

The location of esophageal perforation was cervical in 25 (16.4%), midthoracic in 29 (19.1 %), and concerned the distal third esophagus or eso-gastic junction in 97 patients (63.8 %). The average size of the esophageal perforation was 3.0 cm (0.2 –10.0 cm) but this information was only reported in 66 patients.

Table 1 : Etiology and mechanisms of esophageal perforation

Iatrogenic perforations (n=84; 55.3%)	Endoscopic dilatation	20
	Fundoplication	15
	Foreign body retrieval	13
	Heller's cardiomyotomy and POEM	11
	Diagnostic endoscopy	7
	ERCP	4
	Endoscopic mucosectomy	4
	Endoscopic prosthesis	1
	TEE	2
	Bariatric surgery (LAGB, sleeve)	2
	Diverticulopexy/Diverticulectomy	2
	Surgical enucleation	1
	Duodenal diversion	1
	Trauma	1
Non iatrogenic perforations (n=68; 44.7%)	Boerhaave's syndrome and spontaneous	51
	Carcinoma	11
	Peptic ulcer	6
Preexisting oesophageal disease (n=90; 59.2%)	Achalasia	20
	Peptic stenosis and oesophagitis	20
	Squamous cell carcinoma	17
	Hiatal hernia	13
	Adenocarcinoma	3
	Anastomotic stenosis	3
	Chronic oesophagitis dissecans	3
	Zenker	2
	Hemangioendothelioma metastasis	1
	Leiomyom	1
	Post radiation stenosis	1
	Eosinophilic oesophagitis	1
	Caustic stenosis	1
	Chronic fistula after fundoplication	1

POEM = Per oral Endoscopic myotomy; ERCP = Endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; TEE = Transesophageal Echocardiography;
LAGB = Laparoscopic Adjustable Gastric Banding

Treatment is described in **Table 2**.

The mean interval between esophageal perforation and treatment was 2 days (47.4h, standard deviation 58h).

Surgery was performed in 109 patients (71.7%), only 8 (5.2%) patients had endoscopic treatment, while 35 (23%) patients had conservative treatment. Surgical treatment consisted in primary repair in 85 cases (55.9%), esophagectomy with reconstruction in 10 cases (6.6%), esophagectomy without reconstruction in 8 cases (5.3%) and surgical drainage in 6 cases (3.9%). Endoscopic treatment consisted of application of clips in 1 patient (0.7%) and prothesis in 7 patients (4.6 %).

The appendix summarizing the treatment management for the studied population in presented in **Figure 2**.

Table 2 : Treatment of 152 patients following esophageal perforation

Treatment	Cause of perforation	Number of patient
Conservative (n=35; 23%)	Endoscopic dilatation	7
	Foreign body retrieval	7
	Boerhaave's syndrome and spontaneous	8
	Carcinoma	4
	Diagnostic endoscopy	4
	ERCP	2
	Peptic ulcer	2
	Heller's cardiomyotomy	1
Endoscopic (n=8; 5.3%)	Carcinoma	4
	Endoscopic mucosectomy	2
	Endoscopic dilatation	1
	Endoscopic prosthesis	1
Primary repair (n=85; 55.9%)	Boerhaave's syndrome and spontaneous	38
	Fundoplication	15
	Heller's cardiomyotomy	9
	Endoscopic dilatation	5
	Foreign body retrieval	4
	Others upper gastrointestinal surgery*	4
	ERCP	2
	Diagnostic endoscopy	2
	Peptic ulcer	2
	Endoscopic mucosectomy	1
	Trauma	1
	TEE	1
	Diverticulopexy/diverticulectomy	1
Esophagectomy (n=18; 11.9%)	Endoscopic dilatation	5
	Boerhaave's syndrome and spontaneous	5
	Carcinoma	3
	Peptic ulcer	2
	Foreign body retrieval	2
	Endoscopic mucosectomy	1
Drainage (n=6; 3.9%)	Endoscopic dilatation	2
	Diverticulopexy/diverticulectomy	1
	Heller's cardiomyotomy	1
	Diagnostic endoscopy	1
	TEE	1

* including bariatric surgery, tumoral enucleation and duodenal diversion

ERCP = Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; TEE = Transesophageal Echocardiography

Complications

Postoperative complications after surgical treatment (including primary repair, esophagectomy with or without reconstruction and drainage) are described in **Table 3**.

Among the 109 patients who had a surgical treatment, 21 (19.3%) had no complications, 34 (31.2%) had a minor complication (Clavien Dindo I-II), 49 patients (45%) had a major complication (Clavien Dindo III-IV) and 5 patients (4.6%) died within 30 days following surgery (Clavien Dindo V).

The leakage rate after surgical treatment was 26.6% (28 after primary repair, 1 after esophagectomy with reconstruction, 29/109 in total). Leakage rate was 33% after primary repair (28/85), and 10% after esophagectomy with reconstruction (1/10). Twelve patients required an additional surgical procedure after leakage. Others leakage were treated medically or with endoscopic procedures.

The mean hospital stay for all 152 patients was 19.7 days (ranged 2–86 days) and mean stay in Intensive Care Unit was 10.4 days (from 0 to 70 days).

Overall mortality rate at 30 and 90 days were 3.9% (n=6) and 9.2% (n=14), respectively. After spontaneous perforation, 90-day mortality rate was 8.9%.

Table 3 : Complications, mortality and hospital stay

	n	%
Clavien Dindo (30 days)		
0	21	19.3%
I-II	34	31.2%
III-IV	49	45.0%
V	5	4.6%
Pulmonary complications		
Pneumonia	8	5.3%
Pleural effusion	23	15.1%
Respiratory failure	12	7.9%
Acute Respiratory Distress Syndrome	3	2%
Chest tube maintenance > 10 days	10	6.6%
Cardiac complications		
Cardiorespiratory arrest	4	2.6%
Myocardial infarction	1	0.7%
Dysrhythmia atrial	17	11.2%
Cardiac Heart Failure	5	3.3%
Gastrointestinal complications		
Ileus	6	3.9%
Feeding tube complication	5	3.3%
Clostridium difficile infection	2	1.3%
Gastrointestinal bleeding	5	3.3%
Delayed conduit emptying	20	13.2%
Liver dysfunction	1	0.7%
Urologic complications		
Acute renal insufficiency	15	9.9%
Acute renal failure	7	4.6%
Urinary infection	2	1.3%
Urinary retention	10	6.6%
Thromboembolic complications		
Pulmonary embolus	3	2%
Infection		
Intrathoracic abcess	18	11.8%
Intraabdominal abcess	5	3.3%
Generalized sepsis	17	11.2%
Wound/diaphragmatic complications		
Acute abdominal wall dehiscence	5	3.3%
Other complications		
Chyle leak	2	1.3%
Intraoperative transfusion (mean number)	0,45 (0-19)	
Postoperative transfusion (mean number)	1,4 (0-19)	
Reoperation	34	22.4%
MOD syndrome	8	5.3%
leakage	29	19.1%
Mean hospital stay (days)	19,7 (2-86)	
Mean ICU stay (days)	10,36 (0-70)	
30 days mortality	6	3.9%
90 days mortality	14	9.2%

MOD syndrome = Multiple Organ Dysfunction Syndrome ; ICU = Intensive Care Unit

Results of univariate analysis are presented in **Table 4** and **Table 5**. In univariate analysis, the following factors were statistically associated with mortality at 90 days and appear as predictive factors: Charlson Comorbidity Score (mean CCS in mortality group was 2.93 versus 1.09 in the survivors group, $p<0.001$), ASA score ($p<0.001$), presence of dementia ($p=0.023$) and of metastatic cancer ($p=0.011$). Among etiologies of esophageal perforation, tumoral perforation appeared as predictive factor of mortality ($p=0.001$ regardless of histological type, $p=0.01$ for squamous cell carcinoma and $p=0.02$ for adenocarcinoma). Among complications, intraoperative transfusion was statistically higher in the mortality group than in survivor's group (mean units of packed red blood cell was 1.71 in mortality group and 0.32 in the survivors group, $p=0.004$), and Multiple Organ Dysfunction syndrome was also statistically associated with mortality ($p=0.027$).

Table 4 : Univariate analysis of predictive factors of 90- days mortality							
	Non Survivors		Survivors		p-value	Odd Ratio	IC 95%
	14	9.2%	138	90.8%			
Age (years)	37.5 (+/- 16.4)		60.3 (+/- 16.8)		0.128		[-2,08 ; 16,49]
Sexe							
Male	7	8%	80	92%	0.58	0.72	[0.20 ; 2.57]
Female	7	11%	58	89%			
Clinical presentation							
Dysphagia	2	5.3%	36	94.7%	0.52	0.47	[0.04 ; 2.28]
Vomiting	4	8.7%	42	91.3%	1	0.91	[0.19 ; 3.40]
Pain	4	8.7%	42	91.3%	1	0.91	[0.19 ; 3.40]
Dyspnea	7	10.9%	57	89.1%	0.53	1.41	[0.40 ; 5.02]
Fever	6	17.1%	29	82.9%	0.09	2.79	[0.73 ; 10.04]
Pleural effusion	7	11.1%	56	88.9%	0.49	1.46	[0.41 ; 5.17]
Pneumothorax	2	8.7%	21	91.3%	1	0.92	[0.09 ; 4.65]
Emphysema	3	8.3%	33	91.7%	1	0.86	[0.14 ; 3.56]
Mediastinitis	6	11.1%	48	88.9%	0.57	1.40	[0.37 ; 4.92]
Pneumomediastineum	7	8%	80	92%	0.57	0.72	[0.20 ; 2.57]
Peritonitis	0	0%	17	100%	0.37		
Pneumoperitoneum	1	4%	24	96%	0.47	0.36	[0.008 ; 2.67]
HD instability	0	0%	15	100%	0.36		
White Blood Cells	13.3	5.03	13.14	6.3	0.93		[-3,30 ; 3.62]
C Reactive Protein (mean)	149.69	140.2	111.45	120.6	0.29		[-33,46 ; 109,96]
PCT (Procalcitonin) (mean)	6.2	9.3	7.64	12.1	0.79		[-11.92 ; 9,06]
Charlson (median)	2.5 [1-4]		0 [0;1]		0.001		
ASA (median)	3 [3-4]		2 [2;3]		0.003		
Subcauses							
Group A	3	4.9%	58	95.1%	0.13	0.37	[0.06 ; 1.51]
Diagnosctic endoscopy	1	14.3%	6	85.7%	0.5	1.68	[0.03 ; 15.69]
Endoscopic dilatation	2	10%	18	90%	1	1.11	[0.11 ; 5.65]
ERCP	0	0%	4	100%	1		
Endoscopic mucosectomy	0	0%	4	100%	1		
Endoscopic prothesis	0	0%	1	100%	1		
TEE	0	0%	2	100%	1		
Foreign body retrieval	0	0%	13	100%	0.6		
Group B	1	3%	32	97%	0.3	0.25	[0.0058 ; 1.83]
Fundoplication	1	6.7%	14	93.7%	1	0.68	[0.01 ; 5.25]
Heller's cardiomyotomy and POEM	0	0%	11	100%	0.6		
Diverticulopexy/Diverticulectomy	0	0%	2	100%	1		
Surgical Enuclation	0	0%	1	100%	1		
Duodenal diversion	0	0%	1	100%	1		
bariatric surgery (LAGB, sleeve)	0	0%	2	100%	1		
Trauma	0	0%	1	100%	1		
Group C	4	8%	47	92%	0.77	0.77	[0.16 ; 2.87]
Spontaneous	0	0%	6	100%	1		
Boerhaave's syndrome	4	8.9%	41	90.1%	1	0.94	[0.20 ; 3.52]
Group D	6	35.3%	11	64.7%	0.001	8.43	[2.03 ; 34.13]
Carcinoma	5	45.4%	6	54.6%	0.001	11.80	[2.37 ; 57.76]
Peptic ulcer	1	16.7%	5	83.3%	0.45	2.03	[0.04 ; 20.32]
Oesophageal disease							
Achalasia	1	5%	19	95%	0.7	0.4836	[0.01 ; 3.59]
Peptic stenosis and oesophagitis	2	10%	18	90%	1	1.1103	[0.11 ; 5.65]
Squamous cell carcinoma	5	29.4%	12	70.6%	0.01	5.7234	[1.29 ; 23.08]
Adenocarcinoma	2	66.7%	1	33.3%	0.02	21.7375	[1.06 ; 1341.62]
Time intervale (h)	71.08	70	45.15	56.7	0.126		[-7.33 ; 59,18]
<6h	3	11.1%	24	88.9%	0.72	1.2931	[0.21 ; 5.42]
<12h	3	6.5%	43	93.5%	0.55	0.6044	[0.10 ; 2.44]
<24h	5	6.7%	70	93.7%	0.28	0.5418	[0.13 ; 1.90]
>24h	8	11%	65	89%	0.47	1.4934	[0.42 ; 5.51]
Treatment							
Conservative	4	11.4%	31	88.6%	0.74	1.3775	[0.29 ; 5.20]
Endoscopic	1	12.5%	7	87.5%	0.55	1.4356	[0.02 ; 12.71]
Primary repair	6	7.1%	79	92.9%	0.4	0.5623	[0.15 ; 1.96]
Resection with reconstruction	1	10%	9	90%	1	1.1018	[0.02 ; 9.15]
Resection without reconstruction	1	12.5%	7	87.5%	0.55	1.4356	[0.02 ; 12.71]
Drainage	1	16.7%	5	83.3%	0.45	2.0336	[0.04 ; 20.32]
Complications							
Intraoperative transfusion	1.71	5	0.32	0.9	0.004		[0,44 ; 2,35]
postoperative transfusion	1.64	3.8	1.38	3.1	0.76		[-1,46 ; 2,00]
Pulmonary complications	6	9.8%	55	91.2%	1	1.1309	[0.30 ; 3.95]
Cardiac complications	2	7%	26	93%	1	0.7194	[0.07 ; 3.54]
Gastrointestinal complications	4	9%	41	91%	1	0.9467	[0.20 ; 3.52]
Urologic complications	4	12%	30	88%	0.52	1.4363	[0.30 ; 5.43]
Thromboembolic complications	0	0%	9	100%	1		
Neurologic/psychiatric complicator	2	12%	15	88%	0.66	1.3636	[0.13 ; 7.09]
Infections	5	11%	42	89%	0.76	1.2677	[0.31 ; 4.52]
Acute abdominal wall dehiscence	0	0%	3	100%	1		
Chyle leak	0	0%	2	100%	1		
Reoperation	3	8.8%	31	91.2%	1	0.9417	[0.15 ; 3.87]
MOD syndrome	3	37.5%	5	62.5%	0.03	7.0762	[0.97 ; 42.43]
leakage	3	10.3%	26	89.7%	0.73	1.1736	[0.19 ; 4.89]
Hospital stay (days)	16.71	9.2	20	14.2	0.4		[-10,93 ; 4,36]
ICU stay (days)	8.14	7.8	10.59	13.1	0.5		[-9,50 ; 4,61]

Group A : iatrogenic endoscopic esophageal perforation; Group B : iatrogenic surgical esophageal perforation; Group C : Boerhaave's syndrom and other spontaneous perforation; Group D : intraluminal cause

HD instability = Hemodynamic instability ; ERCP = Endoscopic retrograde cholangiopancreatography ; TEE = Transesophageal Echocardiography ; LAGB = Laparoscopic Adjustable Gastric Banding ; MOD syndrome = Multiple Organ Dysfunction Syndrome ; ICU = Intensive Care Unit

Table 5 : Univariate analysis of Charlson's Comorbidity Score as predictive factors of 90 days mortality after esophageal perforation									
	Total	Non Survivors		Survivors		p-value	Odd Ratio	IC 95%	
Charlson (median)	1	1.844	2.5	0		0.001			
Acute Myocardial Infarction	1	0.7%	0	0%	1	100%	1		
Congestive Heart Failure	3	2%	0	0%	3	100%	1		
Peripheral Vascular Disorders	31	20.4%	5	16.1%	26	83.9%	0.16	2.37	[0.57 ; 8.71]
Cerebrovascular Disorders	5	3.3%	1	20%	4	80%	0.39	2.55	[0.04 ; 28.50]
Dementia	3	2%	2	66.7%	1	33.3%	0.02	21.73	[1.06; 1341.62]
Chronic Obstructive Pulmonary Disorders	22	14.5%	2	9%	20	91%	1	0.98	[0.09 ; 4.95]
Rheumatoid Disease	1	0.7%	0	0%	1	100%	1		
Peptic ulcer disease	3	2%	1	33.3%	2	66.7%	0.25	5.12	[0.08 ; 104.89]
Mild liver disease	5	3.3%	0	0%	5	100%	1		
Diabetes	10	6.6%	1	10%	9	90%	1	1.10	[0.02 ; 9.15]
Diabetes with complications	2	1.3%	0	0%	2	100%	1		
Hemiplegia or Paraplegia	3	2%	0	0%	3	100%	1		
Cancer	25	16.4%	4	16%	21	84%	0.25	2.21	[0.46 ; 8.62]
Moderate/severe liver disease	2	1.3%	1	50%	1	50%	0.18	10.19	[0.12 ; 826.51]
Metastatic Cancer	6	3.9%	3	50%	3	50%	0.01	11.83	[1.41 ; 99.32]
Acquired Immunodeficiency syndrome	1	0.7%	0	0%	1	100%	1		

Discussion

Malgré des progrès considérables dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique, ainsi que dans la prise en charge des patients en soins intensifs et en réanimation, la perforation œsophagienne demeure une pathologie engageant le pronostic vital du patient. Dans une méta-analyse récente de 45 études publiées entre 1999 et 2019, Deng et al³ mettait en évidence un taux de mortalité immédiate de 9.86% après perforation œsophagienne. La mortalité immédiate était de 10.01% après traitement chirurgical, et de 6.49% après traitement conservateur.³ Il était noté dans cette revue une amélioration des résultats au cours du temps avec des taux de mortalité et de morbidité qui ont diminué de 27.12% et de 46.75% respectivement sur la dernière décennie.

La prise en charge des perforations œsophagiennes n'est pas consensuelle. Brinster et al proposaient en 2004 un algorithme de prise en charge des perforations de l'œsophage basé sur différents facteurs comme la cause, la localisation et la sévérité de la perforation ainsi que le délai entre la survenue de la perforation et son traitement. De plus, l'âge, l'état général et les pathologies associées du patient, la qualité des tissus endommagés, et la présence d'une pathologie ou d'une plaie concomitante de l'œsophage doivent être considérés¹. En outre, la présence lors du diagnostic d'une médiastinite, d'un empyème pleural, ou d'une péritonite résultant sur le développement d'un sepsis évolutif ou d'un choc septique détermine la stratégie thérapeutique et l'issue postopératoire du patient. Pour cette raison, la décision définitive concernant le traitement approprié de la perforation de l'œsophage est souvent difficile et doit être réfléchi individuellement pour chaque patient²².

Par ailleurs, le développement de l'endoscopie et plus particulièrement des procédures endoscopiques interventionnelles comme la mise en place de stent, de clips ou d'une prothèse œsophagienne, est apparu comme une alternative au traitement chirurgical relativement sûre

en cas de perforation iatrogénique survenant sur un œsophage non tumoral¹¹⁻¹³ ou en cas de perforation iatrogénique d'une tumeur œsophagienne¹⁴.

Au sein de notre centre, nous avons choisi de suivre un algorithme dédié favorisant la réalisation d'une suture chirurgicale en première intention en cas de perforation non tumorale, et ce quel que soit le délai écoulé depuis l'apparition des symptômes (Figure 1 en annexe).

Dans notre étude, la mortalité globale à 30 jours et 90 jours était respectivement de 3.9% et 9.2%, ce qui est plus faible que les taux décrits dans les études précédemment publiées. Dans deux études nationales^{2,23} récentes, les taux de mortalité à 30 et 90 jours étaient respectivement de 30% et 38.8% en Angleterre, et de 14% et 22% en Finlande. Le faible taux de mortalité dans notre étude peut s'expliquer en partie par notre population étudiée. En effet, 80 patients (52.6%) dans notre étude présentait une perforation iatrogénique de l'œsophage. Parmi ces 80 patients, 23 malades présentaient une perforation peropératoire de l'œsophage (survenant durant une fundoplicature ou une chirurgie de Heller par exemple). Dans ces conditions, la perforation œsophagienne était immédiatement diagnostiquée et traitée par suture chirurgicale en première intention, sans survenu d'une contamination pleurale ou médiastinale. Les suites post opératoires étaient alors simples exceptées pour une patiente de 87 ans décédée dans les suites d'une perforation de l'œsophage survenue lors d'une chirurgie réalisée en urgence pour volvulus gastrique. En retirant ces 23 patients, le taux de mortalité à 90 jours est de 10.7% (13/129) ce qui reste un bon résultat.

Le taux de mortalité après perforation œsophagienne est hétérogène selon l'étiologie sous-jacente. Par exemple, Lindenmann et al²⁴ décrivait dans son étude un taux de mortalité après syndrome de Boerhaave de 33.3% à 30 jours. Dans cette étude, 15 patients présentaient un syndrome de Boerhaave et la prise en charge a consisté en une œsophagectomie pour 13 d'entre et une suture chirurgicale pour les deux patients restants. L'œsophagectomie était réalisée préférentiellement compte tenu du développement d'un sepsis sévère et en cas d'un

délai diagnostique supérieur à 72h. Dans notre étude, 45 patients présentaient un syndrome de Boerhaave et la plupart d'entre eux (43/45) ont eu un traitement chirurgical, consistant principalement en une suture en 1^{ère} intention, indépendamment du délai écoulé depuis l'apparition des symptômes. Le taux de mortalité à 90 jours pour ces patients était de 8.9% (4/45). La suture simple semble être un traitement chirurgical relativement sûr pour les perforations sur syndrome de Boerhaave et semble être plus souhaitable que l'œsophagectomie même en cas de terrain septique. Même dans le cas d'un délai diagnostique prolongé, la suture directe est faisable avec de bons résultats. Le traitement endoscopique avec mise en place de stent dans les cas de syndrome de Boerhaave a été décrit dans la littérature¹¹⁻¹². Dans l'étude de Fischer et al¹², parmi les 15 patients analysés, seuls 5 patients étaient des perforations sur syndrome de Boerhaave et 2 patients parmi eux ont nécessité un drainage chirurgical additionnel. De plus, la durée d'hospitalisation moyenne était de 44 jours et les suites marquées par un sepsis et des défaillances multi-viscérales. Bien que Freeman¹¹ ne décrivait aucun décès dans son étude, la mise en place de stents endoscopiques n'était pas réalisée dans notre étude en cas de perforation sur syndrome de Boerhaave.

A l'opposé du syndrome de Boerhaave, les perforations survenant sur œsophage tumoral ne représentent que 13.8% de notre population d'étude (17 carcinomes épidermoïdes, 3 adénocarcinomes et 1 métastase œsophagienne d'un hémangioendothéliome malin) mais la mortalité associée est élevée (7/21, 33.3%).

Le taux de fistule après traitement chirurgical était élevé (29/109, 26.6%), avec notamment un taux de fistule après suture de 33% (28/85). La majorité de ces fistules œsophagiennes ont été traitée secondairement médicalement ou par des procédures endoscopiques (17/29, 58.6%). 12 patients (41.4%) ont nécessité une intervention chirurgicale supplémentaire consistant le plus souvent en un renforcement de la suture et du drainage, ainsi que la réalisation d'une décortication pleurale.

Les facteurs prédictifs de mortalité dans notre étude sont un score ASA élevé, un score de Charlson élevé, la présence d'une démence ou d'un cancer métastatique, le développement d'une défaillance multi viscérale en post opératoire. La perforation tumorale est statistiquement associée avec un taux de mortalité plus élevé, ce qui est confirmé dans la littérature²³. En effet, Jahangir Khan et al²³ ont observé un taux de mortalité significativement plus élevé en cas de perforation tumorale et une amélioration du pronostic dans les centres spécialisés à haut volume.

La centralisation de la prise en charge en centre expert des pathologies de l'œsophage, et en particulier des cancers, permet une prise en charge de meilleure qualité aboutissant à une amélioration de la survie des patients²⁵, même en cas de risque opératoire faible²⁶ par rapport à des centres à plus faible volume. Nos résultats sur la mortalité après perforation œsophagienne corroborent les constatations de Markar et al²⁰ qui ont montré dans leur étude que la centralisation des complications, comme la perforation œsophagienne, au sein des établissements oncologiques à haut volume offrait un plus haut niveau d'expertise et permettait de réduire la mortalité à 30 et 90 jours. Nous envisageons de lancer une étude sur les résultats du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) afin d'évaluer les résultats sur le plan national.

Notre étude a toutefois plusieurs limites compte tenu de son caractère monocentrique. Malgré le fait que le nombre de patients soit important pour un unique centre, celui-ci reste insuffisant pour réaliser des analyses multivariées afin d'identifier au mieux les facteurs prédictifs de mortalité. De plus, certains facteurs testés sont peu représentés, notamment parmi les éléments du score de Charlson (Table 5), rendant la faisabilité et l'interprétation de test statistique difficile. Ainsi les résultats identifiant la démence et la présence d'un cancer métastatique comme des facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours sont peu contributifs par rapport au reste des résultats de l'étude.

Conclusion

Cette cohorte moderne de 152 patients présentant une perforation de l'œsophage et traités dans un centre expert suivant un algorithme préconisant un traitement chirurgical des perforations bénignes quel que soit le délai montre un taux de mortalité immédiate à 30 jours et à 90 jours acceptable avec toutefois un taux élevé de fistule. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours dans notre étude sont un score de Charlson élevé, un score ASA élevé, le caractère tumoral de la perforation ainsi que l'apparition d'un syndrome de défaillance multi-viscérale en post opératoire.

Références

1. Brinster CJ, Singhal S, Lee L, Marshall MB, Kaiser LR, Kucharczuk JC. Evolving options in the management of esophageal perforation. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(4):1475–83
2. Management and Outcomes of Esophageal Perforation: A National Study of 2,564 Patients in England. Sheraz R. Markar , MRCS 1 , Hugh Mackenzie , MRCS 1 , Tom Wiggins , MRCS 1 , Alan Askari , MRCS 2 , Omar Faiz , FRCS 2 , Giovanni Zaninotto , PhD 1 and George B. Hanna , PhD, FRCS. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 6 October 2015
3. Current treatment and outcome of esophageal perforation A single-center experience and a pooled analysis. Yufeng Deng, Luqi Hou, Dianyue Qin, Ting Huang, Tianzhu Yuan. *Deng et al. Medicine (2021) 100:16*
4. Keeling WB, Miller DL, Lam GT et al: Low mortality after treatment for esophageal perforation: A single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2010;90(5):1669–1673.
5. Bhatia P, Fortin D, Inculet RI et al: Current concepts in the management of esophageal perforations: A twenty-seven year Canadian experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92(1):209–215
6. Richardson JD. Management of esophageal perforations: the value of aggressive surgical treatment. *Am J Surg.* 2005;190(2):161–5.
7. Gupta NM, Kaman L. Personal management of 57 consecutive patients with esophageal perforation. *Am J Surg.* 2004;187(1):58–63.
8. Keeling WB, Miller DL, Lam GT, Kilgo P, Miller JI, Mansour KA, Force SD. Low mortality after treatment for esophageal perforation: a single-center experience. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(5):1669–73.
9. Port JL, Kent MS, Korst RJ, Bacchetta M, Altorki NK. Thoracic esophageal perforations: a decade of experience. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(4):1071–4.
10. Vogel SB, Rout WR, Martin TD, Abbitt PL. Esophageal perforation in adults: aggressive, conservative treatment lowers morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2005;241(6):1016–21.
11. Freeman RK, Van Woerkom JM, Ascoti AJ. Esophageal stent placement for the treatment of iatrogenic intrathoracic esophageal perforation. *Ann Thorac Surg.* 2007;83(6):2003–7.
12. Fischer A, Thomusch O, Benz S, von Dobschuetz E, Baier P, Hopt UT. Nonoperative treatment of 15 benign esophageal perforations with self-expandable covered metal stents. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):467–72.
13. Siersema PD, Homs MY, Haringsma J, Tilanus HW, Kuipers EJ. Use of large-diameter metallic stents to seal traumatic nonmalignant perforations of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:356–61.
14. White RE, Mungatana C, Topazian M. Expandable stents for iatrogenic perforation of esophageal malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:715–9.
15. Maier A, Pinter H, Anegg U, Fell B, Tomaselli F, Sankin O, SmolleJüttner FM. Boerhaave's syndrome: a continuing challenge in thoracic surgery. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(41):1368–71.

16. Teh E, Edwards J, Duffy J, Beggs D. Boerhaave's syndrome: a review of management and outcome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(5):640–3.
17. Cho JS, Kim YD, Kim JW, I HS, Kim MS. Thoracoscopic primary esophageal repair in patients with Boerhaave's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1552–5.
18. Jougon J, Mc Bride T, Delcambre F, Minniti A, Velly JF. Primary esophageal repair for Boerhaave's syndrome whatever the free interval between perforation and treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(4):475–9.
19. Cho S, Jheon S, Ryu KM, Lee EB. Primary esophageal repair in Boerhaave's syndrome. *Dis Esophagus*. 2008;21(7):660–3
20. Influence of national centralization of oesophagogastric cancer on management and clinical outcome from emergency upper gastrointestinal conditions S. R. Markar, H. Mackenzie, T. Wiggins, A. Askari, A. Karthikesalingam, O. Faiz¹, S. M. Griffin, J. D. Birkmeyer and G. B. Hanna. Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.10640
21. Donald E. Low, Derek Alderson, Ivan Ceconello, Andrew C. Chang, Gail E. Darling, Xavier Benoit D'Journo, S. Michael Griffin, Arnulf H. Holscher, Wayne L. Hofstetter, Blair A. Jobe, Yuko Kitagawa, John C. Kucharczuk, Simon Ying Kit Law, Toni E. Lerut, Nick Maynard, Manuel Pera, Jeffrey H. Peters, C. S. Pramesh, John V. Reynolds, B. Mark Smithers, J. Jan B. van Lanschot. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg* 2015;262:286–294
22. Eroglu A, Turkyilmaz A, Aydin Y, Yekeler E, Karaoglanoglu N. Current management of esophageal perforation: 20 years experience. *Dis Esophagus*. 2009;22(4):374–
23. Jahangir Khan, Jari Laurikka, Johanna Laukkanen, Vesa Toikkanen & Mika Ukkonen (2020): The incidence and long-term outcomes of esophageal perforations in Finland between 1996 and 2017 – a national registry-based analysis of 1106 esophageal perforations showing high early and late mortality rates and better outcomes in patients treated at high-volume centers, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*
24. Management of Esophageal Perforation in 120 Consecutive Patients: Clinical Impact of a Structured Treatment Algorithm Joerg Lindenmann & Veronika Matzi & Nicole Neuboeck & Udo Anegg & Alfred Maier & Josef Smolle & Freyja Maria Smolle-Juettne. *J Gastrointest Surg* (2013) 17:1036–1043
25. Traveling to a High-volume Center is Associated With Improved Survival for Patients With Esophageal Cancer Paul J. Speicher, Brian R. Englum, Asvin M. Ganapathi, Xiaofei Wang, Matthew G. Hartwig, Thomas A. D'Amico, and Mark F. Berry. *Ann Surg* *Ann Surg*. 2017 Apr; 265(4): 743–749.
26. Is Centralization Needed for Esophageal and Gastric Cancer Patients With Low Operative Risk?: A Nationwide Study Arnaud Pasquer, Florence Renaud, Flora Hec, Anne Gandon, Marguerite Vanderbeken, Vincent Drubay, Gilbert Caranhac, Guillaume Piessen, Christophe Mariette, *Ann Surg* 2016 Nov;264(5):823-830.

Suppléments

Supplément 1 : Introduction

Esophageal perforation is a rare but life threatening event associated with high morbidity and mortality rates.¹

In a national English study², 30-day and 90-day mortality rates were 30% and 38.8% respectively (Markar, Am J Gastroenterol 2015). Thus, 30-day mortality rate was 10% in a recent review³ (Deng, Medicine 2021) but 90-day results are rarely reported.

Causes of esophageal perforation are multiple and must be considered during the diagnostic and therapeutic workup of the patient^{4,5}. Thus, controversial views exist concerning indications for aggressive surgery, i.e., esophagectomy^{6,7} versus moderate treatment regimens, i.e., primary repair^{8,9} or conservative treatment¹⁰ and esophageal stenting,¹¹⁻¹⁴ especially in the case of delayed time interval and/or increasing systemic septic reaction¹⁵⁻¹⁹. However, a therapeutic “Gold Standard” has not been established and the choice of management is largely based on the experience of the clinical team and the available resources. The adequate therapy for esophageal perforation is still a controversial issue and the correct management of these patients represents a therapeutic challenge that could have a major impact on patient survival.

To reduce mortality, Markar et al²⁰ proposed to centralize the management of esophageal emergencies in high-volume centres.

The aim of this study was to assess the etiology, treatment, and predictive factors of 90-day mortality after esophageal perforation in the high-volume centre of Lille University Hospital.

Supplément 2 : Discussion

Despite considerable improvements in diagnosis, therapy, and in intensive care medicine, esophageal perforation remains life-threatening. In a recent meta-analysis of 45 studies published between 1999 and 2019, Deng et al³ highlighted an overall immediate mortality rate of 9.86% after esophageal perforation. Surgical treatments were associated with a pooled immediate mortality of 10.01%, and for conservative treatments of 6.49%. Besides, in the past decade, the mortality and complication rates decreased by 27.12% and 46.75%, respectively.

Controversial views regarding the adequate therapeutic approach of esophageal perforation exist. Brinster et al proposed in 2004 an algorithm for management of esophageal perforation based on different factors such as the cause, location, and severity of the perforation as well as the time interval between perforation and treatment. Furthermore, the age, general condition and possible associated illness of the patient, the damage to surrounding tissues, and the presence of concomitant esophageal pathology or injury have to be considered.¹ Moreover, initial mediastinitis, pleural empyema, or peritonitis resulting in progredient sepsis or shock determines therapeutic strategy and postoperative patient's outcome. For this reason, the definitive decision concerning the appropriate therapy for esophageal perforation is often difficult and has to be set individually in every patient.²² Thus, development of endoscopy and especially of interventional endoscopic procedure such as stenting, clips or prothesis appears to be a relatively safe and acceptable non operative option in case of iatrogenic perforation occurred on non-tumoral esophagus¹¹⁻¹³ or in case of iatrogenic perforation of esophageal malignancies¹⁴.

In our center, we choose to follow a dedicated algorithm favoring primary suture in benign perforations regardless of the delay (Figure 1 in appendix).

Overall mortality rates at 30 days and 90 days were 3.9% and 9.2% respectively in our series, which is lower than the previously published series. In two recent national studies^{2,23}, 30 days and 90 days mortality rates after esophageal perforation, regardless etiology, were respectively of 30% and 38.8% in England and of 14% and 22% in Finland. Low mortality rate in our study may be explained by our studied population. Indeed, 80 patients (52.6%) in our study presented an iatrogenic perforation. Among these 80 patients, 23 patients presented a per operative perforation (during fundoplication or Heller's surgery for example). In these cases, esophageal perforation was immediately diagnosed and treated by primary repair, without pleural or mediastinal contamination. Clinical course was simple except for one 87 years old woman who died after esophageal perforation occurred during emergency surgery for gastric volvulus. Without these 23 cases, mortality rate at 90 days is about 10.7% (13/129) which is acceptable.

Mortality rate after esophageal perforation is quite heterogeneous, depending on etiology. For example, Lindenmann et al²⁴ observed in their series a mortality rate after Boerhaave's syndrome of 33.3% at 30 days. In this series, 15 patients presented Boerhaave's syndrome and management consisted in 13 esophagectomy and 2 primary repairs. Esophagectomy was performed preferentially because of severe systemic septic reaction and delayed recognition exceeding 72h. In our series, 45 patients presented Boerhaave's syndrome and 43 patients had a surgical treatment and a majority of primary repair, regardless of the delay before admission, with a mortality rate at 90 days of 8.9% (4/45). Primary repair seems to be a safe surgical management for Boerhaave's syndrome and seems to be more suitable than esophagectomy even if patient present a septic reaction. Even in the case of delayed presentation, direct suturing may be feasible with encouraging results. Stenting in the case of Boerhaave's syndrome has been advocated in literature.¹¹⁻¹² In this study of Fischer et al¹², among the 15 patients recorded, only 5 had Boerhaave's syndrome and 2 patients among them

required an additional surgical drainage. The average hospital stay was about 44 days and clinical course complicated by sepsis and multiple organ failure. Although Freeman¹¹ could report no death within his study group, stenting for Boerhaave's syndrome was not done in our series.

In the opposite of Boerhaave's syndrome, esophageal carcinoma represents 13.8% of our population (17 epithelioma carcinoma, 3 adenocarcinoma and 1 hemangioepithelioma metastasis) but associated mortality is high (7/21, 33.3%).

Overall leakage rate after surgery was high (29/109, 26.6%). Especially, leakage rate after primary repair was 33% (28/85). Majority of these esophageal leak was secondary treated medically or with endoscopic procedures (17/29, 58.6%). 12 patients (12/29, 41.4%) required an additional surgical procedure consisting in reinforcement of repair, drainage, and pleural decortication.

Predictive factors of mortality in our study are high ASA and Charlson's Comorbidity scores, presence of a dementia or a metastatic cancer, and development of a multiple organ failure syndrome. Tumoral perforation is statistically associated with higher mortality, which is corroborated by literature.²³ Indeed, Jahangir Khan et al²³ observed a significantly higher mortality rate in malignancy-associated cases and a better prognosis in high volume center.

Centralization to high volume center for esophageal cancer improve overall survival²⁵, even for patients with low operative risk.²⁶ Our results with a low mortality rate corroborate Markar et al²⁰ who showed in their study that centralization of low incidence conditions such as esophageal perforation to high-volume cancer centers provides a greater level of expertise and ultimately reduces mortality at 30 and 90 days. We also intend to launch a national study based on PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) results to assess esophageal perforation management in high volume centers.

Our study has several limitations, due to its monocentric design. Despite we have one of the biggest monocentric cohort and the biggest surgical group recently published, number of patients is not sufficient to do multivariate analysis. Moreover, statistical analysis is difficult because some factors, as Charlson's score elements (Table 5), are too few. Thus, results concerning dementia and presence of a metastatic cancer as potentially predictive factors of 90 days mortality are less contributive than others presented results.

Appendix

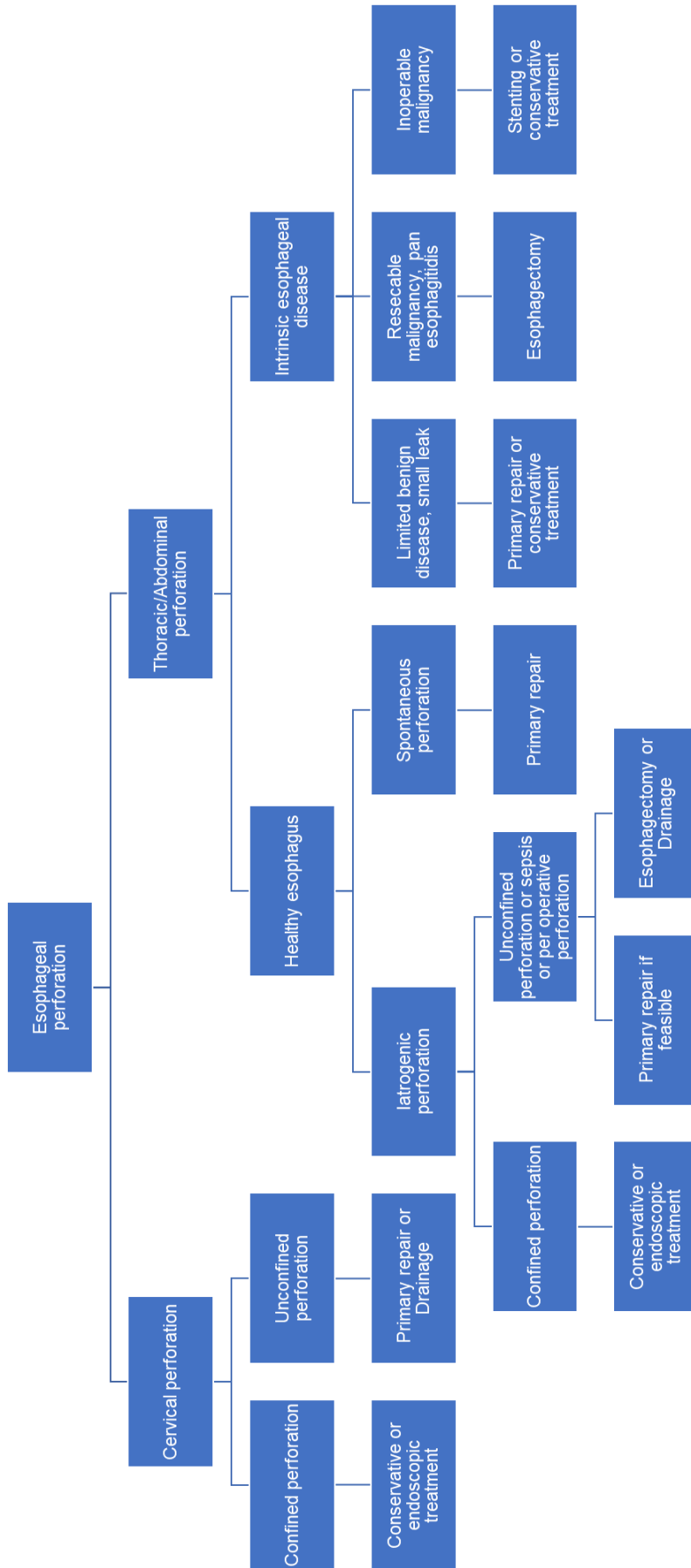


Figure 1 : Management of esophageal perforation following a dedicated algorithm favored primary suture in benign perforations

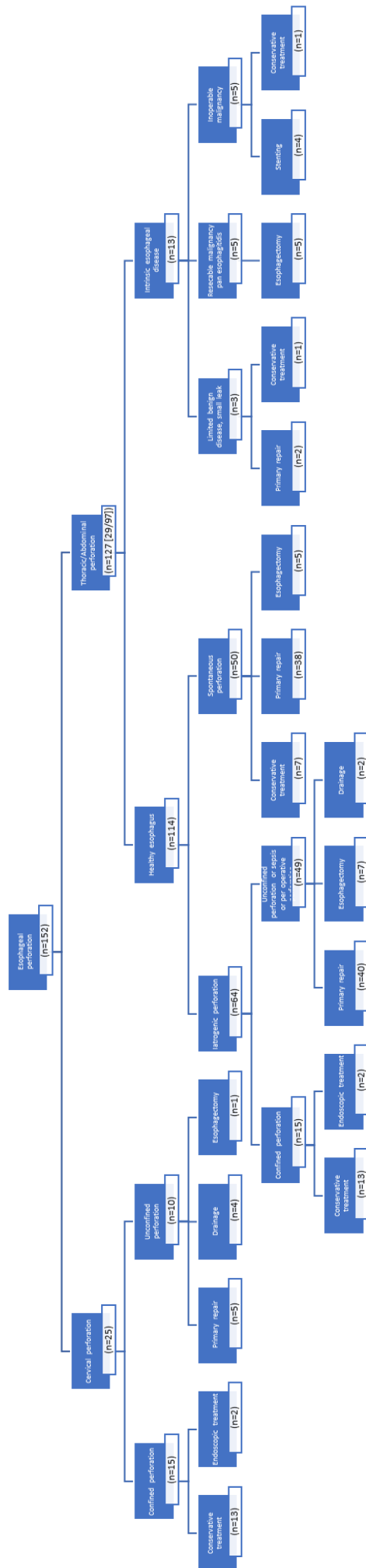


Figure 2 : Treatment of 152 consecutive patients with esophageal perforation

AUTEUR : Nom : Nico

Prénom : Raphaël

Date de soutenance : 14/10/2021

**Titre de la thèse : PRISE EN CHARGE DES PERFORATIONS OESOPHAGIENNES AU
CHRU DE LILLE ET EVALUATION DES FACTEURS PREDICTIFS DE MORTALITE A 90
JOURS : UNE COHORTE DE 152 PATIENTS**

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Urgence chirurgicale

DES + spécialité : Chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : perforation œsophagienne, mortalité, facteurs prédictifs, Boerhaave

Introduction : La prise en charge des perforations œsophagiennes reste une situation délicate avec des taux de mortalité à 30 et 90 jours évalués à 30% et 38.8% respectivement dans une étude nationale anglaise (Markar, Am J Gastroenterol 2015). Dans une revue récente de la littérature (Deng, Medicine 2021), la mortalité à 30 jours était de 10%. Toutefois, la mortalité à plus long terme n'est que rarement décrite.

Objectifs : Le but de cette étude est de préciser l'étiologie et la prise en charge spécifique des perforations œsophagiennes ainsi que d'évaluer les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours après traitement.

Méthode : Nous avons analysés les dossiers de 152 patients hospitalisés pour une perforation de l'œsophage entre janvier 2010 et décembre 2020 dans le service de chirurgie digestive et oncologique du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille. L'algorithme de prise en charge favorisait la suture chirurgicale des perforations bénignes indépendamment du délai d'apparition des symptômes. Les facteurs prédictifs de mortalité à 90 jours ont été identifiés en analyse univariée.

Résultats : La perforation iatrogénique était la plus fréquente cause de perforation œsophagienne (n=80, 52.6%), suivie par le syndrome de Boerhaave (n=45, 29.6%) et les perforations tumorales (n=11, 7.2%). Le délai moyen avant traitement était de 47.4h. 109 patients (71.7%) ont reçu un traitement chirurgical (85 sutures, 10 œsophagectomies avec reconstruction, 8 œsophagectomies sans reconstruction, 6 drainages), seulement 8 patients (5.2 %) ont bénéficié d'un traitement endoscopique, alors que 35 patients (23%) ont eu un traitement conservateur. Le taux de fistule après chirurgie était de 26.6% (29/109). La mortalité globale à 30 et 90 jours était respectivement de 3.9% et 9.2%. La mortalité globale à 90 jours après syndrome de Boerhaave était de 8.9%. En analyse univariée, les facteurs

prédictifs de mortalité semblent être : le score de Charlson (médiane 2.5 vs. 0, $p=0.001$), le score ASA (médiane 3 vs. 2, $p=0.02$), la présence d'une démence (21.4% vs. 2.2%, $p=0.01$), la présence d'un cancer métastatique (14.2% vs. 0.7%, $p=0.02$), la perforation tumorale ($p=0.001$) et l'apparition d'un syndrome de défaillance multiviscérale ($p=0.027$).

Conclusion : Cette cohorte de patients traités suivant un algorithme favorisant un traitement chirurgical montre des taux acceptables de mortalité avec toutefois un taux élevé de fistule. Le terrain et le contexte tumorale et non le délai de traitement sont associés au risque de décès.

Composition du Jury :

Président : Pr. G. PIESSEN

Assesseurs : Pr. E. KIPNIS, Dr J. BRANCHE

Directeur de thèse : Pr. C. EVENO