

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de l'épidémie de COVID sur la morbi-mortalité intra-hospitalière après chirurgie oncologique digestive : Une étude monocentrique rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2022
à 18 heures, au Pôle Recherche

Par Damien Rousseleau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSSEN

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Avertissement

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

Abréviations

AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALR	Anesthésie LocoRégionale
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
CHC	Carcinome HépatoCellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPO	Complication Post-Opératoire
DPC	DuodénoPancreatectomie Céphalique
DSA	Déviaton Standard Absolue
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IMC	Indice de Masse Corporelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPC	Période Post Covid
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SAS	Syndrome d'Apnée du Sommeil
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SSPI	Salle de Surveillance Post-Interventionnelle
TIPMP	Tumeurs Intra canalaires Papillaires et Mucineuses du Pancréas

Résumé

Contexte : Les patients opérés de cancers digestifs sont à risque de complications post-opératoires (CPO). L'épidémie COVID a impacté la prise en charge des cancers. De nombreuses études ont montré une augmentation des CPO sur des populations de patients infectées à COVID. Cependant, les conséquences de cette crise sanitaire chez les patients non infectés restaient à explorer. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'épidémie COVID, sur les CPO en chirurgie digestive oncologique lourde.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique de patients opérés de cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas ou du foie, au centre hospitalier universitaire de Lille. La période d'inclusion était comprise entre janvier 2019 et décembre 2020. Le critère de jugement principal était la présence CPO sévère pendant l'hospitalisation, défini par un score de Clavien-Dindo \geq III. Deux groupes ont été comparés, les patients opérés avant ou après le début de l'épidémie COVID, non infectés à COVID en préopératoire. Dans un second temps, les facteurs de risque de CPO dans la population générale ont été explorés par une analyse uni- et multivariée.

Résultats : 395 patients ont été inclus dans l'analyse, 270 opérés avant COVID et 125 en période post-COVID (PPC). Parmi les patients opérés en PPC, il était observé une augmentation des CPO sévères (25 % avant COVID ; 35 % après COVID, $p=0,034$), ainsi qu'une augmentation du taux des patients présentant un score ASA III-IV (25,9 % avant COVID ; 37,6 % après COVID, $p=0,018$). Il n'existait aucune différence en termes de durée de séjour, de mortalité à 90 jours et à un an. Les facteurs de risque de CPO, en analyse multivariée, dans la population générale étaient la PPC (OR 1,60, IC95% [1,01 ; 2,637]), un abord thoracique (OR 1,90, IC95% [1,18 ; 3,05]), les antécédents cardiaques (OR 1,98, IC95% [1,14 ; 3,42]), et de diabète (OR 2,01, IC95% [1,02 ; 3,98]).

Conclusion : Le taux de CPO sévère est plus marqué chez les patients opérés en PPC sans retentissement significatif sur les durées de séjour et la mortalité. L'augmentation des CPO est liée en partie aux comorbidités plus importantes des patients dont l'accès au suivi médical était plus complexe. Ce travail souligne des effets indirects de l'épidémie COVID chez les patients opérés de chirurgie digestive oncologique lourde.

Sommaire

Introduction.....	6
Matériel et méthodes	9
1.1 Plan de l'étude.....	9
1.2 Patients et données.....	11
1.3 Analyse de données	13
1.4 Analyse statistique.....	13
1.5 Cadre réglementaire.....	14
Résultats.....	15
Discussion	23
Conclusion.....	30
Liste des tables.....	31
Liste des figures	32
Références	33
Annexe	38
Annexe 1 : Classification de Clavien-Dindo	38

Introduction

Les soins oncologiques représentent une part importante de l'activité hospitalière (1). La prise en charge des cancers nécessite une filière de soins comportant de nombreuses étapes du dépistage, jusqu'au suivi post-thérapeutique des patients. L'amélioration de cette chaîne de soins a permis une diminution de la mortalité de tous les cancers en France (2). Malgré une amélioration de leur prise en charge, le taux de survie à 5 ans de certains cancers reste faible comme pour les cancers du pancréas (11%), de l'œsophage (17%) et du foie (18%) (2). En fonction du stade et du type tumoral, une prise en charge chirurgicale pourra être proposée au décours d'un parcours de soins péri-opératoires. La chirurgie oncologique est elle-même grevée d'une mortalité et d'une morbidité importantes qui sont respectivement estimées entre 3-11% et 30-40% après œsophagectomie (3); entre 4-10% et 20-30% après gastrectomie (4); entre 0-4% et 20-50% après hépatectomie élargie (5); entre 3-5% et 40-50% après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) (6). Ces chirurgies nécessitent une surveillance et des soins post-opératoires importants pouvant recourir à un séjour en unité de soins critiques dont la disponibilité a été contrainte par la crise sanitaire.

La pandémie de COVID a conduit les autorités de santé française à prendre des mesures de prévention avec de multiples confinements dont le premier a débuté le 17 mars 2020. L'épidémie de coronavirus a ainsi rapidement modifié l'offre de soins. Au CHU de Lille, les moyens matériels et humains ont dû être réaffectés vers les structures d'accueil des patients COVID afin de faire face à une demande historique d'hospitalisation en réanimation. En particulier à l'Hôpital Huriez, la filière chirurgicale des patients oncologiques a été très impactée, car l'ensemble des structures d'accueil

péri-opératoire ont réduit leur activité (bloc opératoire, hospitalisation conventionnelle) ou réorienté leur activité vers la prise en charge des patients COVID (salle de surveillance post interventionnelle (SSPI) et réanimation chirurgicale).

Aussi, cette crise sanitaire a été associée à une diminution du nombre de dépistages et diagnostics de cancers (7–10). Pour certains cancers, notamment coliques, une étude (11) suggérait une augmentation de la mortalité pour tout délai à la mise en place d'un traitement supérieur à 4 semaines. Les chirurgies pour cancer du pancréas et de l'œsophage, connues pour leur morbi-mortalité importante, semblent avoir été particulièrement concernées en lien avec les difficultés d'accès aux structures péri-opératoires (12,13).

L'infection active à la COVID augmentait également le risque opératoire du patient chirurgical. Une augmentation de la mortalité post-opératoire a été observée chez les patients infectés par la COVID comparés à ceux non infectés (14,15). Cependant, peu d'études ont exploré les conséquences de l'épidémie COVID sur la prise en charge des patients non infectés au décours de la crise sanitaire.

Les interventions chirurgicales pour chirurgie digestive (16–18) ou non (19) ne présentaient pas à priori un risque opératoire majoré, qu'elles aient été réalisées ou non pendant la phase de confinement chez des patients non infectés par la COVID. En revanche, ces études n'exploraient pas les effets à plus long terme d'un éventuel retard de prise en charge des patients porteurs d'un cancer nouvellement diagnostiqué. En Espagne, la période de confinement ne semblait pas influencer le taux de complication post-opératoire en chirurgie majeure carcinologique ou non (19). En utilisant la classification de référence de Clavien-Dindo, l'incidence d'un score supérieur ou égale à III passait de 4,7% avant l'épidémie à 6,8% pendant la pandémie sans atteindre la significativité statistique (19). Toutefois, ce travail est difficilement

transposable au taux de complications sévères attendu après chirurgies digestives lourdes pouvant atteindre de 20 à 30% (20,21). Pour la chirurgie du cancer colorectal, Chen et al. (16) retrouvaient des résultats similaires en ne s'intéressant qu'aux complications post-opératoires précoces sans utiliser la classification de référence de Clavien-Dindo (22).

Au regard des contraintes organisationnelles induites par la crise COVID et son risque de retard de prise en charge, nous suspectons que les patients nécessitant une chirurgie carcinologique digestive lourde pendant cette période ont présenté un risque accru de complications post-opératoires (CPO) hospitalières et de mortalité à 1 an.

L'objectif principal de ce travail a été d'évaluer les conséquences de l'épidémie de COVID sur les complications post-opératoires après chirurgie digestive oncologique lourde chez les patients ne présentant pas d'infection active au coronavirus.

Les objectifs secondaires ont évalué les conséquences de l'épidémie de COVID sur la mortalité à 90 jours et un an, les durées de séjour intrahospitalier, les taux de transfert en réanimation, de réintervention, de complications respiratoires et cardiovasculaires post-opératoires.

Matériel et méthodes

1.1 Plan de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Ce travail a été conduit dans les services d'anesthésie-réanimation et de chirurgie digestive de l'Hôpital Claude Huriez du CHU de Lille, entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2020. Les données ont été collectées entre juillet 2021 et janvier 2022.

L'ensemble des patients âgés de 18 ans et plus, devant bénéficier d'une chirurgie digestive oncologique, a été inclus parmi les chirurgies suivantes :

- Œsophagectomie de type Lewis Santy
- Oesogastrectomie totale
- Gastrectomie totale
- Duodéno pancréatectomie céphalique
- Hépatectomie droite
- Hépatectomie gauche

Les critères d'exclusion étaient :

- une chirurgie en urgence (définis par un délai entre la consultation d'anesthésie et la chirurgie inférieure à 2 jours)
- un test « Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction » (RT-PCR) au coronavirus positif dans les 3 jours précédents la chirurgie
- une chirurgie non oncologique

Ce travail compare deux périodes, entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2020.

La première période du 1^{er} janvier 2019 au 16 mars 2020 correspondait au groupe

contrôle, opéré avant le début de l'épidémie COVID. La seconde période du 17 mars 2020 au 31 décembre 2020 correspondait au groupe d'intérêt après le début de l'épidémie COVID. Le début de la période COVID a été défini dans ce travail au 17 mars 2020 correspondant au début du premier confinement en France. La période COVID étudiée comportait deux confinements généralisés, du 17 mars au 11 mai 2020, et du 30 octobre au 15 décembre 2020, ainsi que des périodes de restrictions, permettant une analyse des conséquences à court et moyen terme.

Critères de jugement principal et jugement secondaire

Le critère de jugement principal est défini comme un score de Clavien-Dindo \geq III survenant pendant l'hospitalisation. Le score de Clavien-Dindo (22) permet une classification des événements post-opératoires sur une échelle de un à cinq (annexe 1). Un score de Clavien-Dindo \geq III était considéré comme une complication post-opératoire sévère.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- Durée d'hospitalisation en surveillance continue, en soins intensifs et en réanimation
- Durée d'hospitalisation totale
- Mortalité à 90 jours et à un an. Pour tout patient non suivi au CHU de Lille à un an, la base de donnée nationale « matchID » a été consultée permettant l'obtention du statut vivant ou décédé du patient.
- Taux de transfert en réanimation chirurgicale
- Réintervention pendant le séjour

- Complication respiratoire majeure définie comme :
 - o la présence d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) suivant les critères de Berlin (23)
 - o une insuffisance respiratoire aigüe définie comme nécessitant l'utilisation d'un des dispositifs suivant : oxygénothérapie haut débit, ventilation non invasive, une ventilation mécanique.

1.2 Patients et données

Identification des patients

Les patients ont été identifiés à partir de leur indication opératoire inscrite sur le logiciel dédié à la programmation opératoire « Hopital Manager Bloc » (Softway medical, France). Chaque intervention programmée a été confirmée par le compte rendu opératoire.

Variables et source des données

Les données ont été majoritairement extraites du dossier patient informatisé via le logiciel Sillage (SIB, France), permettant l'accès aux courriers médicaux, observation médicale, bilan biologique et imagerie médicale. Les données pré et per-opératoires ont été extraites du logiciel d'anesthésie DIANE (Bow médical, France).

En complément des variables composant les critères de jugement, différentes variables ont été recueillies.

Les données démographiques recueillies sont : le sexe, l'âge, le poids et la taille.

Les comorbidités recueillies sont : les antécédents de chirurgie cardiaque, de chirurgie thoracique, de laparotomie, de cardiopathie ischémique, d'arythmie, d'artériopathie

oblitérante des membres inférieurs (AOMI), d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'accident ischémique transitoire (AIT), de connectivite, de maladie hépatique, de diabète, d'insuffisance rénale, de leucémie/lymphome, de tabagisme sévère ou actif, d'éthylisme sévère ou actif, le score ASA, l'hémoglobine, l'albumine et la dénutrition préopératoire, le délai entre la consultation d'anesthésie et la chirurgie, le délai entre l'indication chirurgicale (date de réunion de concertation pluridisciplinaire, ou si non disponible, la date de l'annonce de la chirurgie par le chirurgien) et chirurgie.

Les antécédents cardiaques sont définis comme un patient présentant un antécédent de cardiopathie ischémique ou d'arythmie. Les pathologies respiratoires étaient définies comme un patient présentant une BPCO ou un syndrome d'apnée du sommeil. Issu de ces données, le score de comorbidité de Charlson (*Charlson Comorbidity Index (CCI)*) a été calculé.

Les données recueillant le statut oncologique étaient : la localisation du cancer, le type histologique de cancer, le score TNM préopératoire, une radiothérapie ou chimiothérapie dans les 90 jours, l'échelle de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les données chirurgicales per-opératoires recueillies étaient le type de chirurgie, type d'incision, durée de chirurgie, saignement, transfusion, noradrénaline (définie comme la plus forte posologie de noradrénaline utilisée pendant l'intervention supérieure à 10 minutes), type d'anesthésie loco régionale (ALR).

Les données post-opératoires recueillies étaient la présence de complications respiratoires majeures, de complications cardiovasculaires et une réintervention.

1.3 Analyse de données

Le critère de jugement principal étudiait la survenue de complications post-opératoires définies par un score de Clavien-Dindo \geq III avant et après le début de l'infection à COVID. Dans un second temps, la période COVID était analysée en tant que facteur de risque de complications post-opératoires dans la population générale, ajusté sur les différences entre les périodes et les facteurs de risque déjà identifiées dans la littérature (24). Les critères de jugement secondaire ont été analysés et ont été comparés entre les périodes avant et après COVID.

1.4 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en fréquence et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients et de leur chirurgie ont été décrites selon la période (avant/après COVID) ; l'importance des différences entre les 2 périodes a été évaluée à l'aide des différences standardisées absolues (DSA). Une DSA $<$ 10% étant interprétée comme une différence négligeable. Une DSA $>$ 20% était considérée comme une différence non négligeable. En présence d'une DSA entre 10 et 20 %, la comparabilité des groupes a été vérifiée à l'aide du test du Chi-deux (ou le test exact de Fisher en cas d'effectif théorique $<$ 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student pour les variables quantitatives.

L'impact de la période sur les événements post-opératoires a été évalué à l'aide de différents modèles selon le type d'évènement. Pour les événements binaires, il a été utilisé un modèle de régression logistique. Les odds ratios et leurs intervalles de

confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet. Pour les évènements quantitatifs, il a été utilisé un modèle d'analyse de la variance (réalisé sur les rangs pour le score Clavien-Dindo et après transformation logarithmique pour la durée de séjour en surveillance en soins continus, en soins intensifs et en réanimation et la durée totale de séjour), les différences standardisées et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés comme taille d'effet.

L'impact des caractéristiques des patients sur le risque de morbi-mortalité intra-hospitalière (défini par un score Clavien-Dindo de grade supérieur ou égal à III) a été évalué à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les facteurs associés au seuil de 0,20 en analyses univariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié, les odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

1.5 Cadre réglementaire

Les données issues de ce travail ont été déclarées auprès du délégué à la protection des données du GHT Lille métropole Flandre intérieure sous la référence DEC21-302.

Résultats

Parmi les 462 patients identifiés, 67 patients ont été exclus (figure 1). Un total de 395 patients a été inclus, 270 patients avant l'épidémie COVID et 125 après le début de l'épidémie COVID. L'ensemble des patients était testé négatif au COVID en préopératoire.

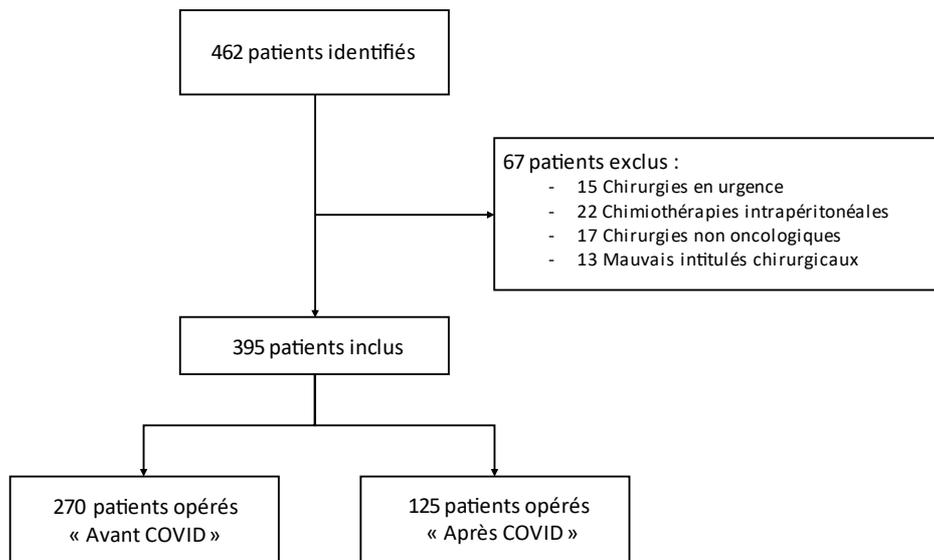


Figure 1 : Diagramme de flux

La figure 2 représente la visualisation mensuelle du nombre de patients opérés. Une diminution du nombre de chirurgies est constatée à partir du mois d'avril 2020.

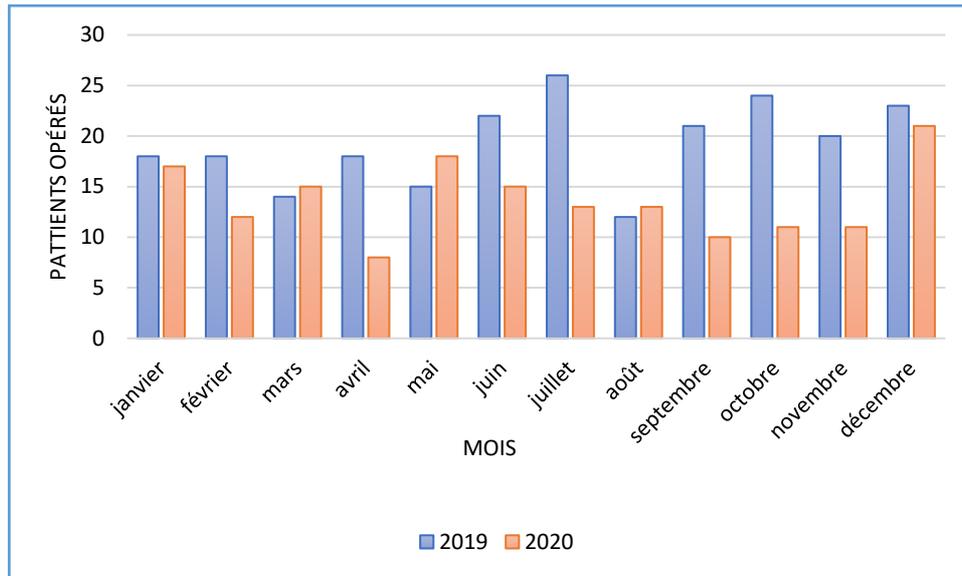


Figure 2 : Nombre de chirurgies en fonction du mois en 2019 et 2020

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques générales de la population, ainsi que la comparaison des groupes en fonction de leur période d'intervention, sont décrites dans le tableau 1. L'âge moyen de la cohorte était de 64 ± 11 ans et celle-ci était représentée par 74% d'hommes. La période post COVID (PPC) est marquée par une augmentation significative des patients opérés de statut ASA III-IV (25,9% avant COVID ; 37,6% après COVID, $p=0,018$). Il n'a pas été retrouvé de différence sur le score CCI. L'analyse en sous-groupe du score CCI retrouvait une proportion de patients présentant un score supérieur à 4, respectivement de 19 et 24 % avant et après COVID ($p= 0,279$).

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients

	Population totale (N=395)	Avant COVID (N=270)	Après COVID (N=125)	DSA	p
Âge (Année)	64 ± 11	63 ± 11,9	65± 10	17,34	0,102
Sexe				5,29	
Femme	101 (25,5)	71 (26,3)	30 (24,0)		
Homme	294 (74,5)	199 (73,7)	95 (76,0)		
ASA score				25,28	0,018
I-II	278 (70)	200 (74,1)	78 (62,4)		
III-IV	124 (30)	70 (25,9)	47 (37,6)		
Performance Status				0,39	
0	314 (79,5)	214 (79,2)	100 (80)		
1	74 (18,7)	52 (19,3)	22 (17,6)		
2	7 (1,8)	4 (1,5)	3 (2,4)		
CCI	3,5 ± 1,8	3,4 ± 1,7	3,6 ± 1,8	10,45	0,341
IMC	25,8 ± 4,4	26 ± 4,41	26 ± 4,42	8,76	
Albumine préopératoire (g/L)	38,6 ± 5,5	38,7 ± 5,7	38,4 ± 5,0	5,44	
Hémoglobine préopératoire (g/dl)	12,7 ± 1,6	12,7 ± 1,6	12,7 ± 1,6	0,40	
Dénutrition	105 (26,6)	71 (26,3)	34 (27,2)	2,04	
Antécédent cardiaque	83 (20,5)	55 (20,4)	28 (22,4)	4,95	
<i>Cardiopathie ischémique</i>	47 (11,9)	31 (11,5)	16 (12,8)	4,04	
<i>Arythmie</i>	34 (8,6)	23 (8,5)	11 (8,8)	1,00	
AOMI	34 (8,6)	20 (7,4)	14 (11,2)	13,08	0,211
AVC ou AIT	28 (7,1)	18 (6,7)	10 (8,0)	5,12	
Antécédent respiratoire	84 (21,3)	52 (19,3)	32 (25,6)	15,25	0,152
<i>BPCO</i>	63 (15,9)	42 (15,6)	21 (16,8)	3,38	
<i>SAS appareillé</i>	34 (8,6)	20 (7,4)	14 (11,2)	13,08	0,211
Diabète insulinodépendant	51 (12,9)	37 (13,7)	14 (11,2)	7,59	
Cirrhose	23 (5,8)	20 (7,4)	3 (2,4)	23,35	0,048
Tabagisme actif	57 (14,4)	39 (14,4)	18 (14,4)	0,13	
Éthylisme actif	28 (7,0)	21 (7,8)	8 (6,4)	5,37	

Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart type, les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage. Une DSA < 10 % était considérée comme une différence négligeable. N= nombre de patients ; DSA : différence standard absolue ; IMC Index de masse corporelle ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : Accident ischémique transitoire ; CCI : Charlson Comorbidity index

Les antécédents oncologiques sont décrits dans le tableau 2. Il est constaté une augmentation du nombre de cancers de stade TNM T4 opérés (p=0,043) sans différence sur les infiltrations nodulaires ou métastatiques. La PPC est marquée par une diminution des patients opérés après radiothérapie néoadjuvante (p=0,015), sans variation pour les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante (DSA 2,42). En PPC, il est constaté une augmentation non significative d'adénocarcinome opéré (DSA

20,7 ; p=0,06). Les patients étaient moins opérés en PPC de tumeurs neuroendocrines (DSA 21,35 ; p=0,114) ainsi que des « autres » types tumoraux (ampullome, tumeur sarcomatoïde, tumeur mucineuse, carcinome peu différencié, hyperplasie nodulaire focale) (DSA 25,93 ; p= 0,029). Il n'a pas été constaté de différence significative pour les délais entre l'indication opératoire et la chirurgie (p=0,276) et entre la consultation d'anesthésie et la chirurgie (p=0,094).

Tableau 2 : Caractéristiques oncologiques des patients

	Population totale (N=395)	Avant COVID (N=270)	Après COVID (N=125)	DSA	p
Stade Tumoral					
Stade T				16,78	
T1	35 (11,7)	28 (13,9)	7 (7,2)		0,094
T2	94 (31,4)	59 (29,2)	35 (36,1)		0,593
T3	145 (48,5)	101 (50,0)	44 (45,4)		0,452
T4	21 (7,0)	10 (5,0)	11 (11,3)		0,043
Données manquantes	96	68	28		
Stade N				4,31	
N0	86 (28,9)	59 (29,4)	27 (27,8)		
N1	186 (62,4)	125 (62,2)	61 (62,9)		
N2	26 (8,7)	17 (8,5)	9 (9,3)		
Données manquantes	96	68	28		
Stade M				6,470	
M0	362 (91,6)	249 (92,2)	113 (90,4)		
M1	33 (8,4)	21 (7,8)	12 (9,6)		
Thérapie néoadjuvante					
Chimiothérapie	252 (64,8)	172 (64,4)	80 (65,6)	2,42	
Données manquantes	6	3	3		
Radiothérapie	91 (23,7)	72 (27,3)	19 (15,8)	28,09	0,015
Données manquantes	11	6	5		
Type histologique					
Adénocarcinome	255 (64,6)	166 (61,5)	89 (71,2)	20,68	0,060
Carcinome épidermoïde	45 (11,4)	33 (12,2)	12 (9,6)	8,42	
Autre	25 (6,3)	22 (8,1)	3 (2,4)	25,93	0,029
Tumeur neuroendocrine	12 (3,0)	11 (4,1)	1 (0,8)	21,35	0,114
TIPMP	16 (4,1)	13 (4,8)	3 (2,4)	12,98	0,410
Cholangiocarcinome	29 (7,3)	16 (5,9)	13 (10,4)	16,40	0,113
CHC	25 (6,3)	19 (7,0)	6 (4,8)	9,49	
Délai indication opératoire chirurgie	42 [19 ; 105]	41 [19 ; 105]	46 (17 ; 106)	17,47	0,276
Délai consultation anesthésie chirurgie	15 [8,0 ; 29,0]	16 [9 ; 30]	13 [6 ; 27]	18,02	0,094

Les variables continues sont exprimées en médiane [1^{er} quartile ; 3^{eme} Quartile], les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage. Une DSA < 10 % était considérée comme une différence négligeable. N= nombre de patients ; DSA : différence standard absolue. Autre = ampullome, tumeur sarcomatoïde, tumeur mucineuse, carcinome peu différencié, hyperplasie nodulaire focale ; TIPMP : Tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas ; CHC : carcinome hépatocellulaire

Les caractéristiques des interventions chirurgicales sont présentées dans le tableau

3. Il n'est pas retrouvé de différence entre les deux périodes.

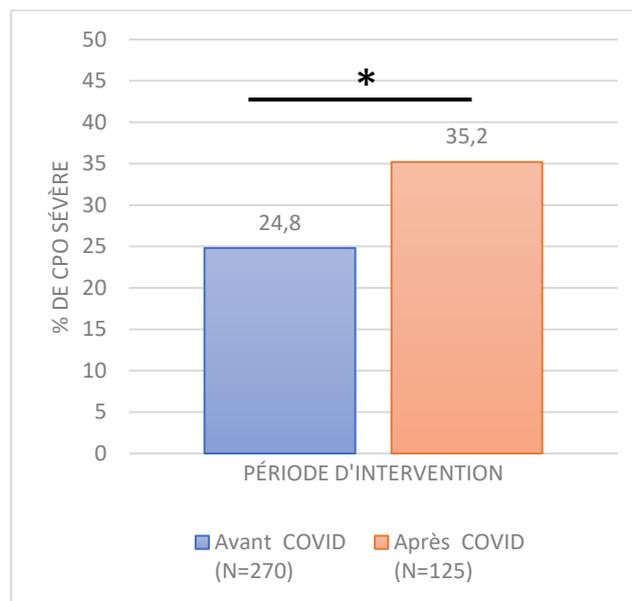
Tableau 3 : Caractéristiques de la période per-opératoire.

	Population totale (N=395)	Avant COVID (N=270)	Après COVID (N=125)	DSA	p
Chirurgie					
Œsophagectomie LS	158 (40,0)	112 (41,5)	46 (36,8)		0,377
Œso-gastrectomie totale	17 (4,3)	9 (3,3)	8 (6,4)		0,162
Gastrectomie totale	14 (3,5)	7 (2,6)	7 (5,6)		0,149
DPC	122 (30,9)	86 (31,9)	36 (28,8)		0,541
Hépatectomie gauche	37 (9,4)	25 (9,3)	12 (9,6)		0,914
Hépatectomie droite	47 (11,9)	31 (11,5)	16 (12,8)		0,707
Approche chirurgicale					
Laparotomie	217 (55)	149 (55,2)	68 (55,4)	0,21	
Laparoscopie	178 (45)	121 (44,8)	57 (45,6)		
Abord thoracique	175 (44)	120 (44,4)	55 (44,0)	0,89	
Anesthésie locorégionale				2,98	
Péridurale	297 (75,3)	203 (75,1)	94 (74,5)		
Rachianalgésie	64 (15,4)	41 (15,2)	20 (16,0)		
ALR périphérique	6 (1,5)	3 (1,1)	3 (2,4)		
Absent	31 (7,8)	23 (8,5)	8 (6,4)		
Durée de chirurgie	7,1 ± 2,1	7 ± 2,1	7 ± 2,2	11,97	0,276
Saignement per-opératoire (ml)	600 ± 663	581 ± 602	641 ± 779	2,56	
Transfusion per-opératoire	51 (12,9)	35 (13,0)	16 (12,8)	0,49	
Amine per-opératoire (mg/h)	0,6 ± 0,9	0,5 ± 0,6	0,8 ± 1,4	17,47	0,276

Les variables continues sont exprimées en moyenne et écart type, les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage. Une DSA < 10 % était considérée comme une différence négligeable. N= nombre de patients ; DSA : différence standard absolue ; Œsophagectomie LS : Œsophagectomie Lewis santy ; DPC duodéno pancréatectomie céphalique

Critère de jugement principal et secondaire

Les résultats des critères de jugement principal sont présentés dans la figure 3. En analyse univariée, il est constaté une augmentation significative des CPO sévères après le début de l'épidémie COVID passant de 24,8% à 35,2% après COVID ($p=0,034$). Les résultats des critères de jugement secondaire sont présentés dans le tableau 4. Il est retrouvé une augmentation significative des complications cardiovasculaires en PPC avec 8,5% avant COVID contre 16% après COVID ($p=0,029$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité à 90 jours et à un an, de transfert en réanimation ou de durée de séjour. L'analyse descriptive en sous-groupe retrouve une augmentation des CPO sévères, quel que soit le type de chirurgie. Cependant, cette augmentation semble plus marquée pour les chirurgies des cancers œsophagiens et gastriques, 28,9% versus 44,2%, que pour les chirurgies pancréatiques, 22,1% versus 27,8%, et les chirurgies hépatiques, 19,6% versus 25,0%, respectivement avant et après COVID.



**Figure 3 : Complications post-opératoires sévères (Clavien-Dindo \geq III)
Résultat exprimé en pourcentage avant et après le début de l'épidémie de COVID.
CPO= complication post-opératoire, N= nombre de patients * $p=0,034$**

Tableau 4 : Critères de jugement secondaire

	Population totale (N=395)	Avant COVID (N=270)	Après COVID (N=125)	p	OR	IC 95 %
Score de Clavien-Dindo						
I	23 (5,8)	10 (3,7)	13 (10,4)			
II	168 (42,5)	122 (45,2)	46 (36,8)			
IIIa	8 (2,0)	5 (1,9)	3 (2,4)			
IIIb	39 (9,9)	23 (8,5)	16 (12,8)			
IVa	39 (9,9)	23 (8,5)	16 (12,8)			
IVb	15 (3,8)	11 (4,1)	4 (3,2)			
V	10 (2,5)	5 (1,85)	5 (4,0)			
Mortalité à 90 jours	18 (4,6)	10 (3,7)	8 (6,4)	0,238	1,78	[0,684 ; 4,620]
Mortalité à 1 an	42 (10,6)	27 (10,0)	15 (12,0)	0,549	1,23	[0,628 ; 2,399]
Transfert en réanimation	26 (6,6)	17 (6,2)	9 (7,2)	0,730	1,16	[0,500 ; 2,667]
Durée séjour secteur de surveillance scopé	7 [4-14]	7 [5-14]	7 [4-14]	0,882	0,88	[0,227 ; 0,196]
Durée totale du séjour	14 [9-22]	15 [10-23]	13 [8-19]	0,060	0,06	[-0,416 ; 0,008]
Réintervention	70 (17,7)	42 (15,5)	28 (22,4)	0,099	1,57	[0,919 ; 2,673]
Complications respiratoires majeures	47 (11,9)	28 (10,3)	19 (15,20)	0,170	1,55	[0,829 ; 2,896]
Complications cardiovasculaires	43 (10,9)	23 (8,5)	20 (16)	0,029	2,05	[1,077 ; 3,884]

Les variables continues sont exprimées en médiane [1^{er} quartile ; 3^{eme} Quartile], les variables catégorielles sont exprimées en nombre et pourcentage. N= nombre de patients ; OR : Odd Ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Facteur de risque de complication

En analyse univariée, les facteurs de risque significativement associés au CPO sévère dans la population générale était la PPC (OR 1,644 IC95 % [1,040 ; 2,606]), le score ASA III-IV (OR 1,898 IC95 % [1,193 ; 3,020]), un abord thoracique (OR 1,729 IC95 % [1,111 ; 2,960]), les antécédents cardiovasculaires (OR 2,42 IC95 % [1,460 ; 4,014]), respiratoires (OR 2,06 IC 95% [1,246 ; 3,429]) et l'AOMI (OR 2,18 IC 95% [1,065 ; 4,461]). Cette analyse n'a pas révélé de lien en termes de CPO sévère dans la population générale pour les facteurs suivants : âge supérieur à 70 ans, dénutrition, obésité, radiothérapie ou chimiothérapie néoadjuvante, le diabète insulino-dépendant, adénocarcinome, antécédent de cirrhose, de tabac ou d'éthylisme actif.

En analyse multivariée (figure 4), les facteurs de risques significativement associés au score de Clavien-Dindo \geq III dans la population générale étaient la PPC (OR 1,625 IC95% [1,001 ; 2,637]), les antécédents cardiaques (OR 1,983 IC95% [1,148 ; 3,425]), de diabète insulino dépendant (OR 2,015 IC95% [1,020 ; 3,980]) et un abord thoracique (OR 1,900 IC95% [1,184 ; 3,051]). La dénutrition préopératoire était associée à une diminution du taux de CPO (OR 0,547 IC95% [0,312 ; 0,961]).

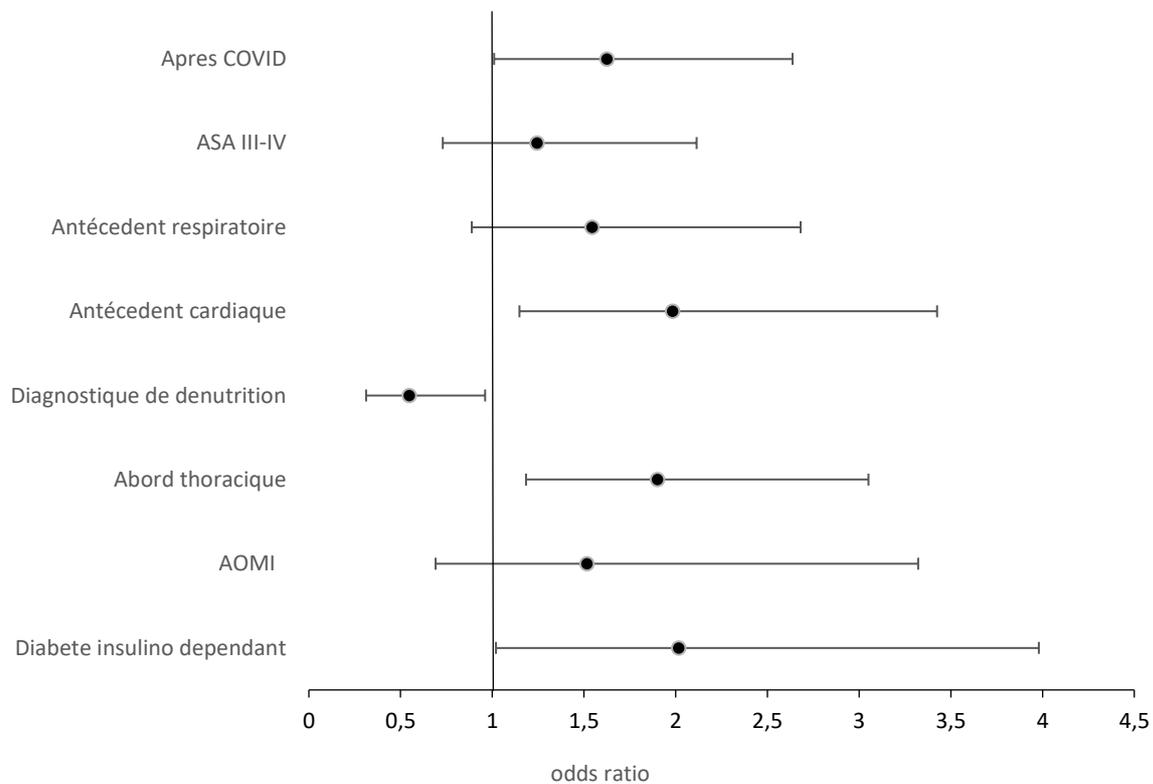


Figure 4 : Analyse multivariée des facteurs de risque de complications post-opératoires de l'ensemble de la cohorte.

Discussion

L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique était de comparer la morbi-mortalité intra-hospitalière après chirurgie digestive carcinologique lourde, avant et après le début de l'épidémie de COVID. L'ensemble des patients opérés en PPC présentait un test RT-PCR COVID négatif dans les trois jours préopératoires. Les résultats de cette étude semblent montrer que les patients opérés en PPC étaient plus graves (scores ASA III-IV à 25,9 % avant COVID ; 37,6 % après COVID) et présentaient plus de CPO sévère (25 % avant COVID ; 35 % après COVID) notamment cardio-vasculaires. Il n'était pas retrouvé de différence en termes de mortalité à 90 jours et à un an post-opératoire.

Notre cohorte retrouvait un taux de CPO sévères attendu après chirurgie oncologique lourde. L'augmentation des CPO sévères des patients opérés PPC n'était pas associée à une augmentation significative de la mortalité à 90 jours qui était de 3,7 % et 6,4 % respectivement, des patients opérés avant et après COVID. Ces taux sont comparables aux centres opérant de haut volume de patients pour de la chirurgie digestive oncologique équivalente (25). Parmi les CPO, l'augmentation des complications cardio-vasculaires pourrait être liée à l'augmentation des risques cardio-vasculaires induite par les confinements, comme suggéré par différents travaux (26,27). Il n'était pas retrouvé de différence en termes de durée de séjour de soins intensifs ou de séjour total bien qu'il semble y avoir une tendance à diminution de la durée de séjour total (15 jours avant COVID ; 13 jours après COVID). Ces résultats pourraient être le témoin d'une tension hospitalière importante.

L'augmentation des CPO sévères observée après le début de l'épidémie COVID, contraste avec ce qui a été enregistré par d'autres études en chirurgie digestive (16–

18,28) ou non (19,29). Ces études ne comparaient que la période de confinement avec une période passée similaire. Cependant, dans notre travail, la période d'intérêt était plus large et correspondait aux mois suivant le début de l'épidémie. Il a été choisi d'analyser une plus longue période à la recherche d'éventuels effets indirects tardifs de l'épidémie COVID comme cela est suggéré par plusieurs études (30,31).

Effet sur les soins préopératoires :

Au décours de l'épidémie COVID, le nombre des chirurgies digestives lourdes a diminué. Ces résultats sont similaires à ceux de nombreux centres français et européens (32–35). Au plus fort de l'épidémie, pendant les périodes de confinement, les interventions non essentielles ont été suspendues afin de préserver les ressources matérielles (médicaments, respirateurs...) et humaines. Pour les chirurgies oncologiques, l'accès au bloc et aux soins post-opératoires lourds était rendu plus complexe au regard du nombre important de patients COVID hospitalisés dans les structures de soins critiques. Après les périodes de confinement, il n'a pas été observé de rebond d'activité ni de retour à l'activité. En Grande-Bretagne, la baisse de l'activité chirurgicale est de l'ordre de 30% en 2020 (35). L'étude française CADIGCOVAGE (36) visant à observer l'impact de l'épidémie sur la prise en charge des cancers digestifs confirmait la baisse persistante de 25% de l'activité chirurgicale après confinement. Elle retrouvait également une diminution persistante de 17 %, du nombre de patients nouvellement traités pour un cancer digestif. Dans un contexte de manque de soignants préexistant à la crise sanitaire, (37) l'épidémie a aggravé la situation avec la survenue d'un épuisement professionnel (38) contribuant à accroître les difficultés d'accès à la chirurgie. Ces constatations soulèvent la question des conséquences indirectes du COVID sur l'organisation hospitalière et de son impact pour la prise en charge des patients.

Par ailleurs, notre travail montrait une diminution du taux de radiothérapie, retrouvée également dans différentes études (32,34,39). Le nombre de patients recevant une chimiothérapie préopératoire était stable, cependant il n'a pas été recherché s'il existait une différence en termes de nombre de cures de chimiothérapies reçues, qui pourrait être augmenté dans l'attente de la chirurgie. L'analyse des délais entre l'indication chirurgicale et l'opération n'a pas montré de différence entre les deux périodes. Cependant, il n'a pas été réalisé d'analyse en sous-groupe comparant les patients déjà inscrits dans une démarche de soins avant COVID et les patients nouvellement diagnostiqués. Ces résultats sont concordants avec l'étude CAPANCOVID(10), bien que cette étude ne portait que sur les adénocarcinomes pancréatiques. Il pourrait être intéressant d'étudier les délais entre le début des symptômes et l'initiation du traitement qui pourrait différer selon les types de cancer et influencer le pronostic. L'étude CADIGCOVAGE retrouvait une diminution du nombre de diagnostics de cancer de l'œsophage et de l'estomac, expliquée par les auteurs par la difficulté de recourir à l'endoscopie diagnostique (36). Notre analyse descriptive en sous-groupe retrouvait une augmentation des CPO sévères plus marquée pour les cancers de l'œsophage et de l'estomac. Ces résultats interrogent sur une possible association entre, d'une part, un retard des diagnostics de cancer gastrique et de l'œsophage et d'autre part une augmentation plus marquée des complications post-opératoires. Bien que nous n'ayons pas retrouvé de différences sur la taille tumorale entre les deux périodes, l'absence d'analyse en sous-groupe sur le type de cancer ainsi, que des données manquantes ne permet pas de trancher sur un éventuel retard diagnostic du cancer digestif et la survenue de CPO.

Caractéristiques des patients opérés :

L'augmentation des CPO pourrait être liée à une population de patients présentant plus de comorbidités. A l'issue de la crise COVID, la proportion des patients ASA III-IV augmentait significativement ainsi que le score de Charlson. Il était également observé une augmentation des patients opérés d'un cancer classé T4. Dès lors, l'augmentation des comorbidités des patients pourrait être en lien avec une sélection des patients dont le cancer est plus évolué et donc plus urgent à traiter.

Dans notre étude, la période post COVID apparaît comme un facteur de risque indépendant de CPO graves. Ces patients pourraient donc être sous l'influence de facteurs aggravant leur état de santé, non recherchés dans ce travail, qui pourraient expliquer en partie l'augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire. Ainsi, le suivi des pathologies chroniques a pu être altéré. L'enquête réalisée par Revil *et al.* (40) sur plus de 50 000 personnes assurées du régime général de l'assurance maladie française, retrouvait chez les patients suivis pour des pathologies chroniques que, 67 % avaient renoncé à au moins un soin. Dans cette population, 47 % des personnes pensaient que leur problème de santé s'était aggravé par la non-réalisation des soins. D'autres facteurs ont été relevés comme la réduction de l'activité physique pendant les confinements (41,42). La fragilité des patients semble s'être aggravée, et ce de façon proportionnelle aux mesures de restrictions comme le rapporte une étude observationnelle de patients âgés anglais et espagnols(43). L'épidémie de COVID a donc contribué à altérer le suivi des patients porteurs de pathologies et à réduire leur activité physique. Ces éléments font partie des critères essentiels des programmes de préhabilitation pour la chirurgie œsophagienne(44), gastrique(45) pancréatique (46) ou hépatique (47). La préhabilitation apparaît comme une stratégie multimodale qui pourrait diminuer les CPO (48). Des essais complémentaires sont nécessaires et en

cours de mise en place pour confirmer le rôle de la préhabilitation dans la réduction des CPO (49–51).

La PPC, les antécédents cardiaques, de diabète, et de chirurgie thoracique ont été identifiés comme facteurs de risque de CPO graves. Ces résultats sont cohérents avec de nombreuses études (24). En revanche, le diagnostic préopératoire de dénutrition est retrouvé comme un facteur protecteur de CPO. Ce résultat est en opposition avec de nombreuses études retrouvant la dénutrition comme facteur de risque (52–54). Les critères de diagnostic de dénutrition étaient ceux proposés par la Haute Autorité de Santé (HAS) (55) en consultation d'anesthésie ou de chirurgie. Ces critères ne permettent pas d'évaluer les mesures correctives peri-opératoires recommandées par la société européenne pour la nutrition clinique et le métabolisme (ESPEN), mises en place par les chirurgiens, nutritionnistes ou anesthésistes-réanimateurs (56). Ces mesures ayant démontré un effet bénéfique sur les complications post-opératoires, cela pourrait expliquer les résultats discordants observés dans notre travail (57–59). Le dosage de la préalbumine préopératoire, marqueur du statut nutritionnel de demie vie courte (60) aurait pu être le témoin des mesures de nutrition préopératoire mises en place.

Forces et limites

Cette étude présente plusieurs points forts et limites. Le principal point fort est lié aux nombres de patients inclus opérés d'une chirurgie à haut risque de CPO majeur dans un centre expert. De plus, l'utilisation de la déviation standardisée permettait de réaliser la comparabilité des groupes sans augmenter le nombre de tests statistiques. Le critère de jugement principal, ainsi que son seuil, est couramment utilisé et permet une comparabilité avec des travaux similaires. Enfin, la période d'intérêt plus longue permettait une analyse des conséquences à court et moyen terme de l'épidémie COVID.

Les principales limites de cette étude sont liées au caractère monocentrique et rétrospectif, bien qu'il soit difficile de réaliser des travaux prospectifs en situation de crise. Le recueil de données non informatisées, ainsi que certaines informations non transcrites dans le dossier informatisé du patient ont pu entraîner un biais d'information. De plus, il n'a pas été réalisé d'analyse en sous-groupes en fonction du type de chirurgie devant certains effectifs faibles et la multiplication des analyses que cela impose. Une analyse multivariée des facteurs de risque de CPO dans la population générale a été préférée. Cependant, l'analyse multivariée n'a pas pris en compte le statut tumoral devant un nombre trop important de données manquantes. Enfin, ce travail n'a pas bénéficié à priori du calcul de la taille de la population nécessaire.

Perspectives

L'augmentation des CPO pour les patients opérés après le début de l'épidémie COVID n'était pas associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours ni à un an. L'impact clinique semble modéré. Cependant, on peut s'interroger de la perception de la qualité des soins au décours de l'épidémie. Par ailleurs, comme l'avait décrit El

Amrani *et al.* les CPO majeurs sont associés à une augmentation des dépenses de santé (61). Dans une période de réduction des dépenses, quels ont été les surcoûts induits par la COVID ? De plus, l'augmentation des CPO ne semble pas uniquement induite par une population de patients plus graves, et interroge. Quels sont les facteurs non observés dans ce travail qui pourrait influencer la morbi-mortalité post-opératoire ? Existe-t-il un lien avec l'organisation hospitalière, la fragilité ou encore l'influence du suivi de ville ? Une meilleure compréhension de ces facteurs pourrait permettre une adaptation en cas de nouvelle épidémie.

Conclusion

Les patients opérés d'une chirurgie digestive oncologique sont à haut risque de complication post-opératoire. Depuis le début de la crise sanitaire liée au COVID, il a été retrouvé une augmentation des CPO sévères dont l'impact clinique semble modéré. Ces résultats pouvaient en partie être expliqués par une population plus comorbide. D'autres facteurs liés aux effets indirects de l'épidémie de COVID pourraient être impliqués et restent à explorer.

Liste des tables

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients.....	17
Tableau 2 : Caractéristiques oncologiques des patients	18
Tableau 3 : Caractéristiques de la période per-opératoire.....	19
Tableau 4 : Critères de jugement secondaire	21

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux	15
Figure 2 : Nombre de chirurgies en fonction du mois en 2019 et 2020	16
Figure 3 : Complications post-opératoires sévères.....	20
Figure 4 : Analyse multivariée des facteurs de risque de complications post-opératoires de l'ensemble de la cohorte.	22

Références

1. Institut national du cancer. Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres. 2019.
2. Institut national du cancer. Panorama des cancers en France. 2022.
3. Cirenei C, Lintis A, Piessen G, Lebuffe G. Anesthésie-réanimation en chirurgie oesophage. In: EMC Anesthésie-réanimation. Elsevier Masson; 2021.
4. Dumont F, Thibaudeau E. Gastrectomie pour cancer. In: EMC Techniques chirurgicales - Appareil digestif. 2018.
5. Restoux A, Paugam-Burtz C. Anesthésie-réanimation pour chirurgie hépatique et transplantation hépatiqueTélécharger. In: EMC Anesthésie-Réanimation. 2015.
6. Guilbaud T, Barbier L, Ouaissi M, Salamé E. Traitement chirurgical du cancer du Pancrès. In: EMC Hépatologie. 2020.
7. Patt D, Gordan L, Diaz ; Michael, Okon T, Grady ; Lance, Harmison ; Merrill, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. JCO Clin Cancer Inform. 2020;4:1059–71.
8. Mayo M, Potugari B, Bzeih R, Scheidel C, Carrera C, Shellenberger RA. Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes. 2021 Dec;5(6):1109–17.
9. Mazidimoradi A, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment: a Systematic Review. Journal of Gastrointestinal Cancer. Springer; 2021.
10. Brugel M, Letrillart L, Evrard C, Thierry A, Tougeron D, el Amrani M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on disease stage and treatment for patients with pancreatic adenocarcinoma: A French comprehensive multicentre ambispective observational cohort study (CAPANCOVID). European Journal of Cancer. 2022 May 1;166:8–20.
11. Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Nov 4;371:m4087.
12. Glasbey J, Ademuyiwa A, Adisa A, Alameer E, Arnaud AP, Ayasra F, et al. Effect of COVID-19 pandemic lockdowns on planned cancer surgery for 15 tumour types in 61 countries: an international, prospective, cohort study. The Lancet Oncology. 2021 Nov 1;22(11):1507–17.
13. Tuech JJ, Gangloff A, di Fiore F, Michel P, Brigand C, Slim K, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. Journal of Visceral Surgery. 2020 Jun 1;157(3):S7–12.

14. COVIDSurgCollaborative and GlobalSurgCollaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 Jun 1;76(6):748–58.
15. Patt D, Gordan L, Diaz ; Michael, Okon T, Grady ; Lance, Harmison ; Merrill, et al. Postoperative In-Hospital Morbidity and Mortality of Patients with COVID-19 Infection Compared with Patients without COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 2021;
16. Chen MZ, Tay YK, Teoh WM, Kong JC, Carne P, D’Souza B, et al. Melbourne colorectal collaboration : a multicentre review of the impact of COVID 19 on colorectal cancer in Melbourne, Australia. *ANZ Journal of Surgery*. 2022 Apr 8;
17. Borgstein ABJ, Brunner S, Hayami M, Moons J, Fuchs H, Eshuis WJ, et al. Safety of Esophageal Cancer Surgery During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Europe: A Multicenter Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28.
18. Wahed S, Chmelo J, Navidi M, Hayes N, Phillips AW, Immanuel A. Delivering esophago-gastric cancer care during the COVID-19 pandemic in the United Kingdom: A surgical perspective. *Diseases of the Esophagus*. 2020 Sep 1;33(9).
19. Caballero-Milán M, Colomina MJ, Marin-Carcey LA, Viguera-Fernandez L, Bayona-Domenge R, Garcia-Ballester S, et al. Impact of the SARS-CoV-2 (COVID19) pandemic on the morbidity and mortality of high risk patients undergoing surgery: a non-inferiority retrospective observational study. *BMC Anesthesiology*. 2021 Dec 1;21(1).
20. Low DE, Kuppusamy M, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G, et al. Benchmarking Complications Associated With Esophagectomy. *Annals of Surgery*. 2019;
21. Pastrana Del Valle J, Mahvi DA, Fairweather M, Wang J, Clancy TE, Ashley SW, et al. The improvement in post-operative mortality following pancreaticoduodenectomy between 2006 and 2016 is associated with an improvement in the ability to rescue patients after major morbidity, not in the rate of major morbidity. *HPB*. 2021 Mar 1;23(3):434–43.
22. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Vol. 240, *Annals of Surgery*. 2004. p. 205–13.
23. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2012 Jun 13;307(23):2526–33.
24. van Kooten RT, Bahadoer RR, Peeters KCMJ, Hoeksema JHL, Steyerberg EW, Hartgrink HH, et al. Preoperative risk factors for major postoperative complications after complex gastrointestinal cancer surgery: A systematic review. Vol. 47, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2021. p. 3049–58.
25. El Amrani M, Lenne X, Clement G, Delpero JR, Theis D, Pruvot FR, et al. Specificity of Procedure Volume and its Association with Postoperative Mortality in Digestive Cancer Surgery: A Nationwide Study of 225,752 Patients. *Annals of Surgery*. 2019;

26. Lechner I, Reindl M, Tiller C, Holzknecht M, Troger F, Fink P, et al. Impact of COVID-19 pandemic restrictions on ST-elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1141–53.
27. Ball S, Banerjee A, Berry C, Boyle JR, Bray B, Bradlow W, et al. Monitoring indirect impact of COVID-19 pandemic on services for cardiovascular diseases in the UK. *Heart*. 2020 Dec 1;106(24):1890–7.
28. Challine A, Dousset B, de'Angelis N, Lefèvre JH, Parc Y, Katsahian S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown on in-hospital mortality and surgical activity in elective digestive resections: A nationwide cohort analysis. *Surgery (United States)*. 2021 Dec 1;170(6):1644–9.
29. Farsi Y, Shojaeian F, Amir S, Safavi-Naini A, Honarvar M, Mohammadzadeh B, et al. The comparison of Post-Operative Complications pre Covid era versus during Covid-Era based on Clavien-Dindo-classification: A Systematic Review and Meta-Analysis.
30. Ferraro CF, Findlater L, Morbey R, Hughes HE, Harcourt S, Hughes TC, et al. Describing the indirect impact of COVID-19 on healthcare utilisation using syndromic surveillance systems. *BMC Public Health*. 2021 Dec 1;21(1).
31. Roy CM, Brennan Bollman E, Carson LM, Northrop AJ, Jackson EF, Moresky RT. Assessing the indirect effects of COVID-19 on healthcare delivery, utilization and health outcomes: A scoping review. Vol. 31, *European Journal of Public Health*. Oxford University Press; 2021. p. 634–40.
32. Le Bihan Benjamin C, Simonnet JA, Rocchi M, Khati I, Ménard E, Houas-Bernat E, et al. Monitoring the impact of COVID-19 in France on cancer care: a differentiated impact. *Scientific Reports*. 2022 Dec 1;12(1).
33. Penel N, Hammoudi A, Marliot G, de Courreges A, Cucchi M, Mirabel X, et al. Major impact of COVID-19 national containment on activities in the French northern comprehensive cancer center. *Medical Oncology*. 2021 Mar 1;38(3).
34. Brugel M, Carlier C, Essner C, Debreuve-Theresette A, Beck MF, Merrouche Y, et al. Dramatic Changes in Oncology Care Pathways During the COVID-19 Pandemic: The French ONCOCARE-COV Study. *Oncologist*. 2021 Feb 1;26(2):e338–41.
35. Thomas D, Dobbs, John A. G. Gibson, Alex J. Fowler, Tom E. Abbott, Tasnin Shahid, Fatemeh Torabi, et al. Surgical activity in England and Wales during the COVID-19 pandemic: a nationwide observational cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2021 Aug 1;127(2):192–5.
36. Aparicio T, Layese R, Hemery F, Tournigand C, Paillaud E, de Angelis N, et al. Effect of lockdown on digestive system cancer care amongst older patients during the first wave of COVID-19: The CADIGCOVAGE multicentre cohort study. *Digestive and Liver Disease*. 2022 Jan 1;54(1):10–8.
37. European Commission Directorate-General for Employment Social Affairs and Inclusion McGrath J. Analysis of shortage and surplus occupations. 2020.
38. Jalili M, Niroomand M, Hadavand F, Zeinali K, Fotouhi A. Burnout among healthcare professionals during COVID-19 pandemic: a cross-sectional study.

- International Archives of Occupational and Environmental Health. 2021 Aug 1;94(6):1345–52.
39. Spencer K, Jones CM, Girdler R, Roe C, Sharpe M, Lawton S, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on radiotherapy services in England, UK: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2021 Mar 1;22(3):309–20.
 40. Revil H, Blanchoz JM, Olm C, Bailly S. Renoncer à se soigner pendant le confinement. Premiers résultats d'enquête. *Odenore/Assurance maladie en collaboration avec HP2 et VizGet*. 2020;
 41. Zaccagni L, Toselli S, Barbieri D. Physical activity during covid-19 lockdown in italy: A systematic review. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2021.
 42. Strain T, Sharp SJ, Spiers A, Price H, Williams C, Fraser C, et al. Population level physical activity before and during the first national COVID-19 lockdown: A nationally representative repeat cross-sectional study of 5 years of Active Lives data in England. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022;12:100265.
 43. Garner IW, Varey S, Navarro-Pardo E, Marr C, Holland CA. An observational cohort study of longitudinal impacts on frailty and well-being of COVID-19 lockdowns in older adults in England and Spain. *Health and Social Care in the Community*. 2022;
 44. Low DE, Allum W, de Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy MK, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. Vol. 43, *World Journal of Surgery*. Springer New York LLC; 2019. p. 299–330.
 45. Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M, et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society recommendations. Vol. 101, *British Journal of Surgery*. John Wiley and Sons Ltd; 2014. p. 1209–29.
 46. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. Vol. 44, *World Journal of Surgery*. Springer; 2020. p. 2056–84.
 47. Melloul E, Hübner M, Scott M, Snowden C, Prentis J, Dejong CHC, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. Vol. 40, *World Journal of Surgery*. Springer New York LLC; 2016. p. 2425–40.
 48. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery : A Randomized Blinded Controlled Trial. *Annals of Surgery*. 2018 Jan 1;267(1):50–6.
 49. Steffens D, Young J, Riedel B, Morton R, Denehy L, Heriot A, et al. Prehabilitation with preoperative exercise and education for patients undergoing major abdominal cancer surgery: protocol for a multicentre randomised controlled TRIAL (PRIORITY TRIAL). *BMC Cancer*. 2022 Dec 22;22(1):443.

50. Tønnesen H, Lydom LN, Joensen UN, Egerod I, Pappot H, Lauridsen SV. STRONG for Surgery & Strong for Life — against all odds: intensive prehabilitation including smoking, nutrition, alcohol and physical activity for risk reduction in cancer surgery — a protocol for an RCT with nested interview study (STRONG-Cancer). *Trials*. 2022 Dec 21;23(1):333.
51. McIsaac DI, Saunders C, Hladkovicz E, Bryson GL, Forster AJ, Gagne S, et al. PREHAB study: A protocol for a prospective randomised clinical trial of exercise therapy for people living with frailty having cancer surgery. *BMJ Open*. 2018 Jun 1;8(6).
52. Lee KG, Lee HJ, Yang JY, Oh SY, Bard S, Suh YS, et al. Risk Factors Associated with Complication Following Gastrectomy for Gastric Cancer: Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data Based on the Clavien-Dindo System. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014;18(7):1269–77.
53. Thomas MN, Kufeldt J, Kisser U, Hornung HM, Hoffmann J, Andraschko M, et al. Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system. *Nutrition*. 2016 Feb 1;32(2):249–54.
54. Mosquera C, Koutlas NJ, Edwards KC, Strickland A, Vohra NA, Zervos EE, et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients. *Journal of Surgical Research*. 2016 Sep 1;205(1):95–101.
55. Haute Autorité de Santé. Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte Méthode Recommandations pour la pratique clinique. 2019.
56. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*. 2021 Jul 1;40(7):4745–61.
57. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative Nutrition Support in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Nov 14;
58. Barker LA, Gray C, Wilson L, Thomson BNJ, Shedda S, Crowe TC. Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: A randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013 Aug;67(8):802–7.
59. Bharadwaj S, Trivax B, Tandon P, Alkam B, Hanouneh I, Steiger E. Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care. Vol. 4, *Gastroenterology Report*. Oxford University Press; 2016. p. 87–95.
60. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Jun 1;8(6).
61. El Amrani M, Fulbert M, Lenne X, Clément G, Drumez E, Pruvot FR, et al. Do complications following pancreatic resections impact hospital costs in France: Medico-economic study on 127 patients. *Journal of Visceral Surgery*. 2018 Dec 1;155(6):465–70.

Annexe

Annexe 1 : Classification de Clavien-Dindo

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix “d”	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix “d” (for “disability”) is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Classification extraite de Dindo *et al.*(22).

AUTEUR : Nom : ROUSSELEAU **Prénom :** DAMIEN

Date de Soutenance : 19/05/2022

Titre de la Thèse : Impact de l'épidémie de COVID sur la morbi-mortalité intra-hospitalière après chirurgie oncologique digestive : Une étude monocentrique rétrospective.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + FST ou option : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : COVID, cancer, chirurgie digestive, complication post-opératoire

Résumé

Contexte : Les patients opérés de cancers digestifs sont à risque de complications post-opératoires (CPO). L'épidémie COVID a impacté la prise en charge des cancers. De nombreuses études ont montré une augmentation des CPO sur des populations de patients infectées à COVID. Cependant, les conséquences de cette crise sanitaire chez les patients non infectés restaient à explorer. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de l'épidémie COVID, sur les CPO en chirurgie digestive oncologique lourde.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique de patients opérés de cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas ou du foie, au centre hospitalier universitaire de Lille. La période d'inclusion était comprise entre janvier 2019 et décembre 2020. Le critère de jugement principal était la présence CPO sévère pendant l'hospitalisation, défini par un score de Clavien-Dindo \geq III. Deux groupes ont été comparés, les patients opérés avant ou après le début de l'épidémie COVID, non infectés à COVID en préopératoire. Dans un second temps, les facteurs de risque de CPO dans la population générale ont été explorés par une analyse uni- et multivariée.

Résultats : 395 patients ont été inclus dans l'analyse, 270 opérés avant COVID et 125 en période post-COVID (PPC). Parmi les patients opérés en PPC, il était observé une augmentation des CPO sévères (25 % avant COVID ; 35 % après COVID, $p=0,034$), ainsi qu'une augmentation du taux des patients présentant un score ASA III-IV (25,9 % avant COVID ; 37,6 % après COVID, $p=0,018$). Il n'existait aucune différence en termes de durée de séjour, de mortalité à 90 jours et à un an. Les facteurs de risque de CPO, en analyse multivariée, dans la population générale étaient la PPC (OR 1,60, IC95% [1,01 ; 2,637]), un abord thoracique (OR 1,90, IC95% [1,18 ; 3,05]), les antécédents cardiaques (OR 1,98, IC95% [1,14 ; 3,42]), et de diabète (OR 2,01, IC95% [1,02 ; 3,98]).

Conclusion : Le taux de CPO sévère est plus marqué chez les patients opérés en PPC sans retentissement significatif sur les durées de séjour et la mortalité. L'augmentation des CPO est liée en partie aux comorbidités plus importantes des patients dont l'accès au suivi médical était plus complexe. Ce travail souligne des effets indirects de l'épidémie COVID chez les patients opérés de chirurgie digestive oncologique lourde.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

Directeur : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE