



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt de la CRP pour prédire la survenue d'une fistule anastomotique
chez les patients opérés d'une œsophagectomie selon la technique de
Lewis Santy par voie totalement mini invasive.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2022 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Gaëtan LEGAULT**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Clarisse EVENO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSSEN

Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sébastien DEGISORS

Avertissement

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

Gaëtan LEGAULT

Table des matières

GLOSSAIRE.....	1
RÉSUMÉ.....	2
INTRODUCTION.....	3
MATÉRIEL ET MÉTHODE	6
Population	6
Critères d'inclusion et d'exclusion	6
Recueil de données	7
Technique opératoire.....	8
Définition de la fistule anastomotique.....	8
Définition des autres complications.....	9
Mesure en laboratoire de la CRP, de la PCT, des PNN et des leucocytes	9
Analyse statistique	10
Objectif de l'étude.....	11
RÉSULTATS	12
Description de la population.....	12
Cinétique et capacité prédictive de la CRP sur la survenue d'une fistule anastomotique ..	16
Cinétique et capacité prédictive des leucocytes	19
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	27
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	28
ANNEXES.....	31
Annexe 1 : Courbe ROC du rapport CRP J3/CRP J4.....	31
Annexe 2 : Classification de Dindo Clavien d'après la définition de Dindo et al. (27).....	32
Annexe 3 : Classification ASA d'après la définition révisée en décembre 2020 (23).....	32
Annexe 4: Score de Charlson (24).....	33

GLOSSAIRE

AD: Arcade dentaire

ASA: American Society of Anesthesia

AUC : Aire sous la courbe

IMC : Indice de masse corporel

CRP : Protéine C-réactive

ECCG : Esophagectomy Complications Consensus Group

HMIE : hybrid minimally invasive esophagectomy

IC : Intervalle de confiance

JPO : Jour post opératoire

PCT : Procalcitonine

PNN : Polynucléaire neutrophile

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

TMIE : Totally hybrid minimally invasive esophagectomy

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

RÉSUMÉ

Contexte : L'œsophagectomie est une chirurgie lourde, avec une morbi-mortalité importante. La gravité et la crainte d'une fistule anastomotique nécessitent des mesures thérapeutiques rapides, et peuvent être un obstacle à la généralisation de protocoles de réhabilitation améliorée. La protéine C-réactive (CRP) pourrait être un outil fiable pour identifier les patients à faible risque de fistule anastomotique après une œsophagectomie, afin qu'ils puissent être inclus en toute sécurité dans un protocole de réhabilitation améliorée.

Méthodes : Tous les patients qui ont eu une œsophagectomie selon la technique Lewis Santy par voie totalement mini-invasive (TMIE) de 2015 à 2021 ont été inclus dans cette étude rétrospective bi centrique. Les données biologiques de la CRP, les leucocytes, la PCT (procalcitonine) et les PNN (polynucléaire neutrophile) ont été enregistrées lors des 7 premiers jours postopératoires (JPO). Le critère de jugement principal était la survenue d'une fistule anastomotique postopératoire.

Résultats : Cent soixante-quatorze patients ont été inclus. Quarante et un patients (23,56 %) ont développé une fistule anastomotique. La CRP à J4 avait la meilleure valeur prédictive AUC (Aire sous la courbe) = 0,68 ; IC (Intervalle de confiance) 95 % : 0,57 – 0,80. Les tests statistiques ont permis de fixer des seuils significatifs pour éliminer le risque de survenue d'une fistule anastomotique chez les patient présentant une valeur de CRP < 65 mg/L à J4 (Se 90,1% ; VPN 82,4%), < 78 mg/L à J5 (Se 90,6% ; VPN 90,9%), ou qui présentaient un rapport de CRP J4/J3 < 0,8 (Se 90,3% ; VPN 88,0%).

Conclusion : L'utilisation de la CRP en postopératoire d'une TMIE est utile pour éliminer la survenue d'une fistule anastomotique. Les patients identifiés comme présentant un risque de survenue d'une fistule anastomotique faible pourraient bénéficier des protocoles de réhabilitation améliorée comprenant une réalimentation précoce, et éviter des examens d'imagerie inutiles.

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage est la 8^e cause de cancer et la 6^e cause de décès par cancer dans le monde (1). Il s'agit d'un cancer agressif avec un pronostic sombre (20 % de survie à 5 ans, tous grades confondus) nécessitant une thérapie multimodale associant la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie (2–4).

Dans sa forme localisée ou à dissémination régionale, l'œsophagectomie est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'œsophage. Plus ou moins associée à une chimiothérapie ou une radiothérapie, la chirurgie permet un allongement significatif de la survie (4).

Il s'agit cependant d'une chirurgie lourde, causant une morbi-mortalité importante notamment due à un taux de complications postopératoires d'environ 65 % (5). Elles sont principalement marquées par les fistules anastomotiques (19 %) et par les complications pulmonaires comme les pneumopathies (21 %) (5).

La voie ouverte est progressivement remplacée par des techniques moins invasives (voie hybride (HMIE) associant, en général, une laparoscopie abdominale et une thoracotomie, ou la voie totalement mini invasive (TMIE) par voie laparoscopique ou robot-assistée). Celles-ci ont permis une progressive diminution des complications postopératoires majeures (36 % vs 64 %) et particulièrement des complications pulmonaires (18 % vs 30 %) (6,7). Les résultats de survie à 5 ans des études portant sur les techniques mini-invasives ont montré qu'elles permettaient d'obtenir des résultats oncologiques à long terme satisfaisants (4,7–9).

Actuellement, on estime que près de 67 % des patients opérés d'une œsophagectomie en France le sont par voie TMIE ou par voie HMIE. La technique TMIE représentait 11 % des procédures en 2019, contre moins de 1 % en 2017 (10). En outre, elle permet de diminuer les complications respiratoires, en comparaison à la HMIE, au prix cependant d'un risque de fistule anastomotique augmenté (18,9 % vs 10 %) (10,11). Concernant la fistule

anastomotique, des études ont montré que la détection précoce cette dernière après une œsophagectomie était un facteur majeur permettant de réduire la morbi-mortalité liée à cette complication (10,12).

Ces résultats encourageants apportés par l'abord mini-invasif pourraient également être potentialisés par les protocoles de réhabilitation améliorée. Ceux-ci sont de plus en plus utilisés après une chirurgie digestive pour améliorer les suites opératoires (13–15). Leur efficacité a été montrée dans le cadre de la chirurgie colorectale, des études ont suggéré son efficacité pour la chirurgie de l'œsophage permettant notamment d'en diminuer la morbidité (16). L'utilisation de ces protocoles peut également être utilisée en toute sécurité sans augmentation de la morbi mortalité dans les techniques mini-invasives (17).

Face à ces modifications récentes des pratiques dans la prise en charge des patients opérés d'une œsophagectomie, il nous semble impératif de pouvoir dépister les patients ayant une suspicion de fistule anastomotique. D'une part, pour les exclure des protocoles de réhabilitation améliorée, évitant ainsi une alimentation orale trop précoce et une sortie d'hospitalisation qui pourrait aggraver le pronostic de la fistule anastomotique. D'autre part, pour mettre en place rapidement des mesures diagnostiques et thérapeutiques actives pour en améliorer le pronostic (12,18).

La fistule anastomotique est considérée comme une complication fréquente et grave de la chirurgie œsophagienne. Toutefois, sa détection peut être difficile, car les signes cliniques et radiologiques précoces sont plutôt non spécifiques. La connaissance de biomarqueurs précis pour la détection précoce des fistules anastomotiques pourrait nous être utile en pratique clinique courante afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Une corrélation entre complications dans les suites d'une chirurgie abdominale majeure et hausse de la CRP (C-Reactive Protein) a déjà été mise en évidence, notamment en chirurgie

colorectale. De même, plusieurs études ont montré une corrélation entre la présence d'une fistule anastomotique et la cinétique de la CRP, le nombre de leucocytes, ou la PCT (10,19).

Dans le cas de l'œsophagectomie, plusieurs travaux avaient déjà permis de fixer des valeurs seuil de CRP oscillant entre 83 mg/L et 130 mg/L à J5 postopératoire pour exclure la présence d'une fistule anastomotique. Cependant, ces valeurs regroupaient plusieurs types d'œsophagectomies, ou des techniques mêlant des voies ouvertes, hybrides et mini-invasives (20–22).

À notre connaissance, aucune étude n'a permis d'évaluer la reproductibilité de ces marqueurs après une œsophagectomie selon Lewis Santy par voie TMIE. Par ailleurs, nous avons remarqué que dans notre pratique clinique, ces seuils ne semblaient pas toujours applicables en cas de voie TMIE.

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP, ainsi que d'autres biomarqueurs sanguins (PCT, PNN et leucocytes), dans le diagnostic précoce de la fistule anastomotique, après réalisation d'une œsophagectomie selon Lewis Santy par voie TMIE.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Population

Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique basée sur le recueil de données du Centre Hospitalier Universitaire de Lille (Hôpital Claude Huriez) et du Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (Hôpital François Mitterrand). Toutes les œsophagectomies double abord selon la technique de Lewis Santy par voie TMIE ont été incluses sur une période s'étendant de juillet 2015 à décembre 2021.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion de cette étude étaient :

- Tous les patients ayant eu une œsophagectomie subtotale avec abord transthoracique et anastomose intrathoracique selon la technique de Lewis Santy par voie TMIE (Thoracoscopie et cœlioscopie ou chirurgie robot-assistée)

Les critères d'exclusion de cette étude étaient :

- Les patients opérés d'une œsophagectomie triple abord et anastomose cervicale (Technique d'Akiyama ou de MacKeown).
- Les œsophagectomies par voie transhiatale sans abord thoracique.
- Les patients opérés d'une œsopharyngolaryngectomie ou d'une œsogastrectomie totale.
- Les patients opérés d'une œsophagectomie selon Lewis Santy par voie HMIE. (Thoracoscopie ou cœlioscopie) ou par voie ouverte (laparotomie et thoracotomie).
- La nécessité d'une conversion par laparotomie ou thoracotomie pendant la procédure chirurgicale.

Recueil de données

Les données ont été extraites de bases de données collectées de manière prospective. Les facteurs préopératoires suivants ont été recueillis : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), comorbidités (cardiovasculaires, métaboliques, et respiratoires), score ASA (American Society of Anesthesia) (23), score de Charlson (24), localisation de la tumeur (tiers supérieur de l'œsophage : 20 à 25 cm des arcades dentaires (AD), tiers moyen de l'œsophage : 25 à 30 cm des AD; tiers inférieur de l'œsophage : 30 à 40 cm des AD et jonction œsogastrique) (25), le recours à un traitement néoadjuvant et l'histologie tumorale.

Les données opératoires suivantes ont été enregistrées : temps d'intervention, technique chirurgicale (laparoscopie et thoracoscopie droite ou voie robotique) et type d'anastomose.

Les données postopératoires suivantes ont été enregistrées : valeurs sériques quotidiennes de la CRP, des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles et de la PCT du jour postopératoire 1 (J1) jusqu'au jour postopératoire 7 inclus (J7), le stade tumoral selon la 8e édition du système de classification TNM (26), les complications postopératoires et leur gravité selon la classification de Dindo Clavien à J30 et J90 (27), la mortalité postopératoire à J30 et J90, la durée d'hospitalisation et la survenue d'une fistule anastomotique définie selon les critères de l'ECCG (Esophagectomy Complications Consensus Group) (27).

La collecte et le traitement des données ont été effectués conformément aux règles de l'autorité française de protection des données. Les patients ont été informés de leur droit d'accès, de rectification ou de suppression de leurs données et qu'elles peuvent être utilisées à des fins de recherches, sauf opposition de leur part. Selon la loi française, l'autorisation d'un comité d'éthique n'est pas requise pour les analyses de données collectées a posteriori.

Technique opératoire

Sauf contre-indications médicales spécifiques, tous les patients ont bénéficié d'une analgésie péridurale mise en place en préopératoire puis d'une intubation sur sonde de Carlens permettant une exclusion pulmonaire droite. Le 1^{er} temps chirurgical abdominal permettait de réaliser la confection de la gastroplastie et de réaliser les curages (paracardial droit et gauche, petite courbure, gastrique gauche, artère hépatique commune, artère splénique et du tronc cœliaque). Le curage médiastinal inférieur était initié lors du temps abdominal. La gastroplastie, étroite, était réalisée à la pince linéaire coupante de type Endo-GIA agrafage violet 60 mm. Dans un second temps l'abord thoracique était réalisé pour compléter l'œsophagectomie, réaliser les curages para œsophagiens, sous carénaires, inter-trachéo-cave et paratrachéaux, et rétablir la continuité par une anastomose oeso-gastrique au sommet du thorax. De 2015 à mi 2021, il était réalisé un agrafage œsophagien puis une anastomose à la pince agrafeuse circulaire EEA™ DST Series™ 25 mm XL et du dispositif Orvil™ associé (MEDTRONIC). A partir de mi 2021, l'anastomose était réalisée à la pince CDH™ 25 mm (ETHICON) ou EEA™ DST Series™ 25 mm (MEDTRONIC) après la réalisation d'une bourse sur l'œsophage permettant d'accueillir l'enclume de la pince agrafeuse. Au robot, l'anastomose était latéro-terminale réalisée par des points séparés de MONOCRYL 4/0. La technique chirurgicale était identique sur les deux sites d'étude (CHU de Lille et CHU de Dijon). Un drainage thoracique bilatéral, et une sonde naso-gastrique étaient laissés en place en postopératoire.

Définition de la fistule anastomotique

Le critère d'évaluation principal était la fistule anastomotique.

La fistule anastomotique était définie comme un défaut de la paroi gastro-intestinale sur toute son épaisseur impliquant l'œsophage, l'anastomose ou la ligne d'agrafes, quelle que soit la présentation clinique ou la méthode d'identification (radiologique ou endoscopique). Elle était classée selon sa gravité en 3 types selon la définition de l'ECCG (28).

Le type I correspondait à une anomalie locale ne nécessitant aucun changement de traitement, ou nécessitant l'introduction d'un traitement médical, et/ou impliquant une modification du régime alimentaire. Le type II à un défaut localisé nécessitant un traitement interventionnel mais non chirurgical. Le type III à un défaut nécessitant un traitement chirurgical (28).

Définition des autres complications

Toutes les complications ont été enregistrées pendant la durée du séjour à l'hôpital selon les définitions de l'International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated with Esophagectomy émanant de l'ECCG (28).

Les complications enregistrées ont notamment compris : les complications pulmonaires majeures (pneumopathie, SDRA, détresse respiratoire aiguë, pleurésie), le chylothorax, la paralysie récurrentielle, l'ischémie de plastie, la survenue d'une arythmie atriale, l'infection du site opératoire et tout autre type d'infection nosocomiale.

Mesure en laboratoire de la CRP, de la PCT, des PNN et des leucocytes

Les taux sériques de CRP ont été déterminés par immunoturbidimétrie avec microparticules de latex sur Roche Cobas C701 selon la même technique dans les deux hôpitaux. La méthode d'analyse de la CRP n'a pas changé au cours de la période de l'étude.

Les taux sériques de PCT ont été déterminés par électrochimiluminescence sur Roche Cobas e602 pour la PCT selon la même technique dans les deux hôpitaux. La méthode d'analyse de la CRP n'a pas changé au cours de la période de l'étude.

Les taux sériques de leucocytes ont été déterminés par une méthode automatisée de type quantitatif sur automates XN Sysmex (impédancymétrie, spectrophotométrie, cytométrie en flux).

La numération des éléments leucocytaires (dont les PNN) est réalisée sur lame au microscope optique après coloration au MGG.

Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs étaient décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens étaient décrits en termes de moyenne et de la déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour étudier l'évolution de la CRP et des biomarqueurs sanguins (Leucocytes, PCT et PNN) post-opératoire (J1 à J7) entre les deux groupes de fistules anastomotiques, un modèle linéaire mixte (covariance pattern) a été utilisé avec comme effets fixes le temps, le groupe et l'interaction groupe*temps. La normalité des résidus a été vérifiée, nécessitant une transformation logarithme pour la CRP.

Pour les biomarqueurs avec des effectifs suffisants, la discrimination des deux groupes de fistules anastomotiques a été évaluée à chaque temps (J1 à J7) par l'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) et la valeur seuil qui maximise le critère de Youden a été déterminée. Pour la valeur seuil déterminée, nous avons rapporté les critères diagnostiques (sensibilités, spécificités, VPP et VPN).

Nous avons également évalué la combinaison de la CRP et leucocytes mesurés à J5 pour prédire la fistule anastomotique au regard de nos résultats et de ceux de la littérature montrant que les mesures à J5 sont les plus discriminantes de la présence/absence de fistule.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP dans le diagnostic précoce de la fistule anastomotique après œsophagectomie selon Lewis Santy par voie TMIE.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt d'autres biomarqueurs sanguins (Procalcitonine (PCT), compte de leucocytes et des polynucléaires neutrophiles) dans le diagnostic précoce de la fistule anastomotique après œsophagectomie selon Lewis Santy par voie TMIE et d'étudier la prévalence de la fistule anastomotique et de la morbi-mortalité postopératoire.

RÉSULTATS

Description de la population

Nous avons identifié 174 patients opérés d'une d'œsophagectomie selon la technique de Lewis Santy par voie TMIE (Robot-assisté ou scopie).

L'ensemble des caractéristiques cliniques et histologiques sont résumées dans le tableau I.

L'âge moyen était de 63,3 ans ($\pm 9,4$ DS) ans, avec une majorité d'hommes (79,3 %) soit un sex-ratio de 1,26. Les patients avaient majoritairement un score ASA < 3 (82,2 %). Trente-deux patients (18,4 %) avaient une comorbidité cardiovasculaire, dont 14 patients dans le groupe « fistule », avec une différence significative entre les 2 groupes ($p=0,006$). Le type histologique majoritaire était l'adénocarcinome (71,8 %), et la lésion majoritairement située au niveau de la JOG (48,9%) ou du tiers inférieur de l'œsophage (39%).

Concernant la stratégie thérapeutique, 32,8 % des patients ont reçu un traitement par radio chimiothérapie néoadjuvante, 48,9 %, une chimiothérapie néoadjuvante seule et 3,4 %, une immunothérapie néoadjuvante. Le reste des patients n'avaient pas reçu de traitement néoadjuvant en raison d'une indication de chirurgie d'emblée ou d'une pathologie bénigne (3 patients). Il y avait significativement plus de patients ayant reçu une radio chimiothérapie néoadjuvante dans le groupe fistule (53,7 % des patients du groupe « fistule » versus 26,3 % du groupe « pas de fistule », $p = 0,002$) et par conséquent plus de patients dans le groupe « pas de fistule » ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante seule (54,1 % versus 31,7 %), $p = 0,02$).

Concernant la technique chirurgicale, les deux tiers des patients (66,7 %) ont été opérés par cœlioscopie et thoracoscopie et le dernier tiers (33,3 %) par voie robot assistée. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes en termes de survenue de fistule anastomotique (respectivement $p = 0,523$ et $0,658$). De même il n'était pas retrouvé

de différence statistiquement significative entre les différentes techniques d'anastomose ($p = 0,187$).

Sur les 174 patients étudiés, 41 patients (23,5 %) ont développé une fistule anastomotique, dont 8 (4,6 %) ayant nécessité une réintervention chirurgicale. L'évolution annuelle du taux de fistule anastomotique a progressivement diminué : 33,3% en 2015, 2016 et 2017 combinés (9 patients), 25,0% en 2018 (32 patients), 26,2% en 2019 (42 patients), 26,3% en 2020 (38 patients), et 16,9% en 2021 (53 patients) (résultats non présentés). Vingt-huit patients (16,1 %) ont eu une pneumopathie et trois (1,7 %) un SDRA. La mortalité postopératoire à 90 jours était de 1,2 %, soit 2 patients décédés de complications pulmonaires (SDRA et détresse respiratoire aiguë). La morbidité et la mortalité postopératoires sont résumées dans le tableau II.

Tableau I: Description des caractéristiques démographiques, histologiques et opératoires

	Population globale n = 174	Fistule n=41	Pas de fistule n=133	p
Genre, n (%)	138 (79,3)	30 (73,2)	108 (81,2)	0,374
Age, année, moyenne (DS)	63,3 (9,4)	62,6 (8,6)	63,5 (9,7)	0,588
IMC, Kg/m2, moyenne (DS)	26,55 (4,6)	27,6 (4,6)	26,2 (4,6)	0,083
Comorbidité, n (%)				
<i>Cardiovasculaire</i>	32 (18,4)	14 (34,1)	18 (13,5)	0,006
<i>Diabète</i>	26 (14,9)	9 (22)	17 (12,8)	0,23
<i>Respiratoire</i>	42 (24,3)	14 (34,1)	28 (21,2)	0,139
Charlson \geq 5, n (%)	84 (48,28)	24 (58,54)	60 (45,11)	0,185
ASA \geq 3, n (%)	31 (17,8)	11 (26,8)	20 (15)	0,136
Histologie, n (%)				
<i>Adénocarcinome</i>	125 (71,8)	28 (68,3)	97 (72,9)	0,8
<i>Carcinome épidermoïde</i>	32 (18,4)	10 (24,4)	22 (16,5)	
<i>ADCI</i>	13 (7,5)	3 (7,3)	10 (7,5)	
<i>Autres</i>	4 (2,3)	0	4 (3,1)	
Localisation tumorale				
<i>1/3 supérieur</i>	2 (1,2)	2 (4,9)	0	0,09
<i>1/3 moyen</i>	19 (10,9)	6 (14,6)	13 (9,8)	
<i>1/3 inférieur</i>	68 (39,0)	15 (36,6)	53 (39,8)	
<i>JOG</i>	85 (48,9)	18 (43,9)	67 (50,4)	
Stade T, n (%)				
<i>T0</i>	50 (28,7)	19 (46,4)	31 (23,3)	0,93
<i>T1a</i>	17 (9,8)	1 (2,4)	16 (12,0)	
<i>T1b</i>	32 (18,4)	12 (29,3)	20 (15,0)	
<i>T2</i>	25 (14,4)	3 (7,3)	22 (16,5)	
<i>T3</i>	46 (26,4)	6 (14,6)	40 (30,1)	
<i>T4</i>	1 (0,6)	0	1 (0,8)	
<i>Tx</i>	3 (1,7)	0	3 (2,3)	
Stade N, n (%)				
<i>N0</i>	109 (62,6)	26 (63,4)	83 (62,4)	0,93
<i>N+</i>	61 (35,1)	14 (34,2)	47 (35,3)	
<i>Nx</i>	4 (2,3)	1 (2,4)	3 (2,3)	
Stade M, n (%)				
<i>M0</i>	168 (96,6)	40 (97,6)	128 (96,2)	0,8
<i>M+</i>	3 (1,7)	1 (2,4)	2 (1,5)	
<i>Mx</i>	3 (1,7)	0	3 (2,3)	
Traitement néoadjuvant, n (%)				
<i>Radiochimiothérapie</i>	57 (32,8)	22 (53,7)	35 (26,3)	0,002
<i>Chimiothérapie seule</i>	85 (48,9)	13 (31,7)	72 (54,1)	0,02
<i>Immunothérapie</i>	6 (3,4)	1 (2,4)	5 (3,8)	1
<i>Non</i>	26 (14,9)	4 (9,8)	22 (16,5)	
Abord, n (%)				
<i>Laparoscopique</i>	116 (66,7)	29 (70,7)	87 (65,4)	0,523
<i>Robot assisté</i>	58 (33,3)	12 (29,3)	46 (34,6)	0,658
Type d'anastomose, n (%)				
<i>Manuelle</i>	94 (54,0)	20 (48,8)	74 (55,6)	0,187
<i>Semi mécanique</i>	3 (1,7)	2 (4,9)	1 (0,8)	
<i>Mécanique - Orvil</i>	57 (32,8)	16 (39)	41 (30,8)	
<i>Mécanique - bourse/endoloop</i>	20 (11,5)	3 (7,3)	17 (12,8)	
Durée opératoire, min. (DS)	359,2 (100,2)	365,3 (94,6)	357,3 (102,1)	0,655
Durée de séjour, jours (DS)	16,45 (16,51)	28,4 (30,1)	12,75 (5,02)	<0,001

IMC, Indice de masse corporel ; DS, Déviation standart ; JOG, jonction oeso gastrique ; ADCI, Adénocarcinome à cellule indépendante

Tableau II: Description de la morbi-mortalité post opératoire

	Population globale (n = 174)	Fistule (n=41)	Pas de fistule (n=133)	p
Complication infectieuse				
<i>Infection VVC</i>	12 (6,9)	7 (17,1)	5 (3,8)	0,008
<i>Pneumopathie</i>	28 (16,1)	2 (4,9)	26 (19,5)	0,046
Complication pulmonaire majeure				
<i>SDRA</i>	3 (1,7)	2 (4,9)	1 (0,8)	0,139
<i>Détresse respiratoire aigue</i>	6 (3,5)	3 (7,3)	3 (2,3)	0,144
<i>Pleurésie</i>	11 (6,3)	6 (14,6)	5 (3,8)	0,022
Fistule anastomotique, n (%)				
<i>Pas de fistule</i>	133 (76,4)			
<i>Type I</i>	22 (12,6)			
<i>Type II</i>	11 (6,3)			
<i>Type III</i>	8 (4,6)			
Ischémie de plastie, n (%)	9 (5,2)	5 (12,2)	4 (3,0)	0,035
Arythmie atriale, n (%)	21 (12,1)	7 (17,1)	14 (10,5)	0,278
Infection cutanée, n (%)	3 (1,7)	2 (4,9)	1 (0,8)	0,556
Chylothorax, n (%)	9 (5,2)	3 (7,3)	6 (4,5)	0,441
Paralysie récurrentielle, n (%)	3 (1,7)	1 (2,4)	2 (1,5)	0,556
Morbidité J30 (Dindo Clavien ≥ 3), n (%)	55 (31,6)	23 (56,1)	32 (24,1)	<0,001
Morbidité J90 (Dindo Clavien ≥ 3), n (%)	70 (40,2)	26 (63,4)	44 (33,1)	0,001
Mortalité à 30 jours, n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,8)	1
Mortalité à 90 jours, n (%)	2 (1,2)	0	2 (1,5)	1

VVC, Voie veineuse centrale ; SDRA, Syndrome de détresse respiratoire aiguë

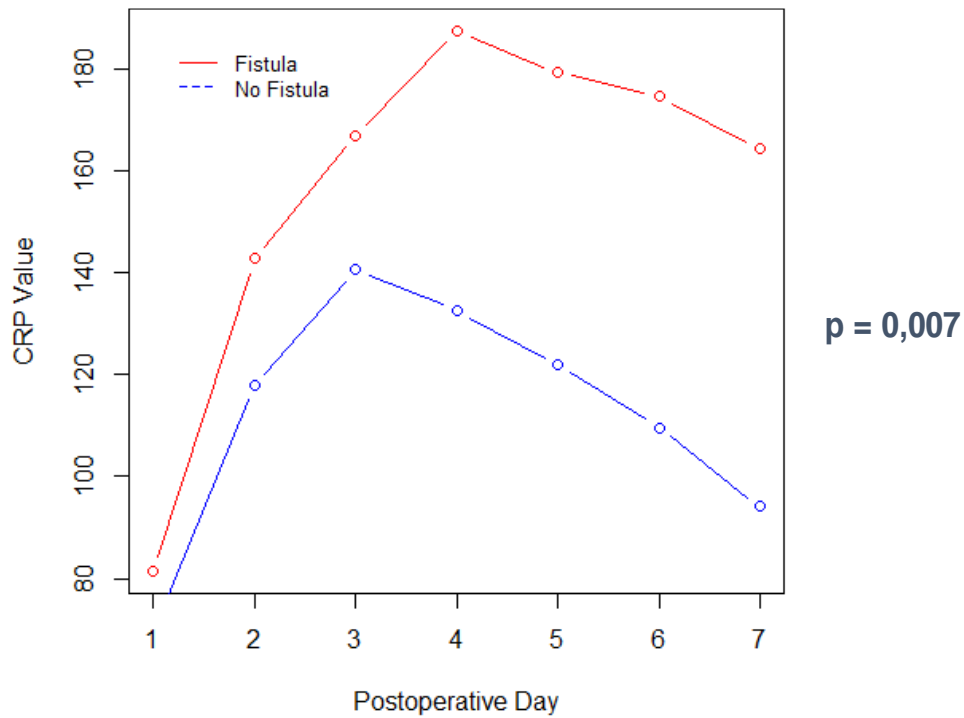
Cinétique et capacité prédictive de la CRP sur la survenue d'une fistule anastomotique

L'étude de la cinétique de la CRP dans le temps par une procédure d'analyse mixte était significativement différente dans les deux groupes ($p=0,0075$) (Figure 1). Les données réparties selon le jour postopératoire sont reprises dans le Tableau III. La différence de valeur de la CRP n'était significative qu'à partir de J4 postopératoire (187,5 mg/L vs 132,6 mg/L ; $p=0,0042$) et avait tendance à s'accroître jusqu'à J7 postopératoire (164,4 mg/L vs 94,1 mg/L ; $p<0,0001$).

L'aire sous la courbe (AUC) du rapport de CRP J4/J3 était de 0,633 (IC 95% : 0,52 – 0,75), et un rapport CRP J4/J3 < 0,8 offrait une sensibilité de 90,3% et une VPN de 88,0% (courbe ROC présentée en annexe).

L'aire sous la courbe des valeurs de CRP au J4 était de 0,683 (IC 95 % : 0,57 – 0,80), celle au J5 de 0,698 (IC 95 % : 0,60 – 0,80) et celle au J6 de 0,746 (IC 95 % : 0,65 – 0,84) (Figure 3). Comme représenté dans le Tableau IV, les valeurs seuil de CRP offrant le meilleur rapport de sensibilité et de spécificité étaient de 135 mg/L à J4, 141 mg/L à J5, et 117 mg/L à J6.

Avec une sensibilité fixée à 90% permettant d'envisager la CRP comme un test diagnostique, les valeurs seuil de CRP étaient de 65 mg/L à J4 (VPN 82,5%), 78 mg/L à J5 (VPN 90,9%), et 96 mg/L à J6 (VPN 92,7%).

FIGURE 1: Cinétique de la CRP selon le jour post opératoire**Tableau III : Moyenne des CRP selon le jour postopératoire**

CRP, mg/L (moyenne (DS))	Fistule (n=41)	Pas fistule (n=133)	P Value
J1	81,45 (30,31)	69,58 (32,75)	0,3179
J2	142,87 (73,21)	117,8 (56,72)	0,31
J3	166,9 (95,4)	140,6 (69,2)	0,0876
J4	187,5 (105,7)	132,6 (67,6)	0,0042
J5	179,3 (93,5)	121,9 (66,8)	0,0006
J6	174,6 (74,5)	109,7 (67,3)	<0,0001
J7	164,4 (90,5)	94,07 (63,0)	<0,0001

CRP, Protéine C-réactive ; DS, Déviation standard

Tableau IV : Comparaison des seuils de CRP dans la prédiction d'une fistule anastomotique

Seuils de CRP (mg/L) à J4	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
135	75	60,2	38,1	88,1
110	81,3	42,9	31,7	87,5
65	90,6	14,3	25,7	82,5

Seuil de CRP (mg/L) à J5	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
141	62,5	68,3	37,7	85,5
100	81,3	43,3	30,6	88,2
78	90,6	28,8	28,2	90,9

Seuil de CRP (mg/L) à J6	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
117	81,3	58,2	44,1	88,5
104	84,4	51,9	41,5	89,1
96	90,6	48,1	41,4	92,7

CRP, Protéine C-réactive; VPP, Valeur prédictive positive; VPN = Valeur prédictive négative

Cinétique et capacité prédictive des leucocytes

L'étude de la cinétique des leucocytes dans le temps par une procédure d'analyse mixte était significativement différente dans les deux groupes ($p=0,02$) (Figure 2). La différence de valeur des leucocytes n'était significative qu'à partir de J2 postopératoire (13294 cellules/mm³ vs. 12007 cellules/mm³; $p=0,032$) et avait tendance à s'accroître jusqu'à J7 postopératoire (11072 cellules/mm³ vs 8544 cellules/mm³; $p<0.0002$). (Tableau V)

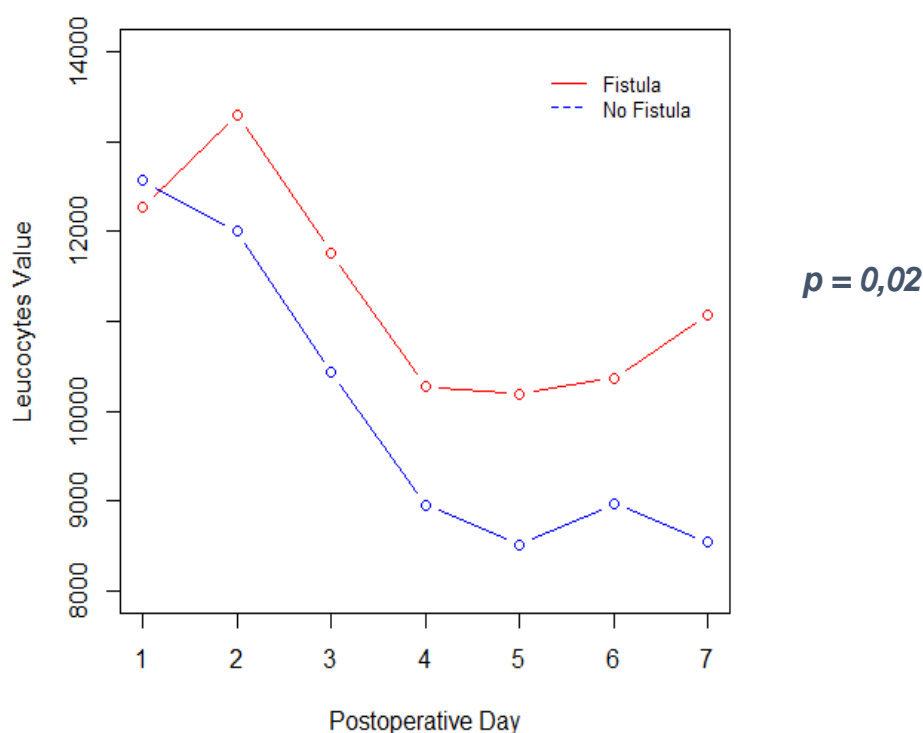
L'AUC du compte des leucocytes au J2 postopératoire était de 0,61 (IC 95 % : 0,51 – 0,71), au J3 de 0,61 (IC 95 % : 0,59 – 0,71), au J4 de 0,60 (IC 95 % : 0,49 – 0,71), au J5 de 0,64 (IC 95 % : 0,53 – 0,75), au J6 de 0,63 (IC 95 % : 0,51 – 0,74) et au J7 de 0,68 (IC 95 % : 0,57 – 0,80). (Figure 4)

Comme représenté dans le Tableau VI, les valeurs seuil du compte des leucocytes offrant le meilleur rapport de sensibilité et de spécificité étaient de 9370 cellules/mm³ à J4, 9715 cellules/mm³ à J5 et 8200 cellules/mm³ à J7.

Avec une sensibilité fixée à 90% permettant d'envisager le taux des leucocytes comme un test diagnostique, les valeurs seuil du compte des leucocytes étaient de 5770 cellules/mm³ à J4 (VPN 81,3%), 6020 cellules/mm³ à J5 (VPN 88,0%), et 6920 cellules/mm³ à J6 (VPN 86,9%).

La pertinence clinique et statistique des seuils de CRP et de leucocytes à J5 étant satisfaisante, une étude combinant ces deux marqueurs a été réalisée dans l'objectif d'augmenter la puissance du test. L'aire sous la courbe était de 0,70 (IC 95 % : 0,59 – 0,80).

Les analyses réalisées sur la PCT et les PNN n'étaient pas statistiquement significatives en raison d'un manque de données concernant ces biomarqueurs.

FIGURE 2: Cinétique du taux de leucocytes selon le jour post opératoire**Tableau V : Moyenne des taux de leucocytes selon le jour postopératoire**

Leucocyte (cellule/mm ³), moyenne (DS)	Fistule (n=41)	Pas fistule (n=133)	P Value
J1	12274 (3498)	12560 (3794)	0,665
J2	13294 (3395)	12007 (3425)	0,032
J3	11757 (3384)	10427 (3097)	0,018
J4	10279 (3804)	8960 (2638)	0,013
J5	10194 (3691)	8516 (2694)	0,003
J6	10367 (3448)	8972 (2874)	0,004
J7	11072 (4895)	8544 (2532)	0,0002

Tableau VI: Seuil des taux de leucocytes aux différents jours post opératoire pour prédire une fistule

Jour post opératoire	Seuils de Leucocyte (cellule/mm ³)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
J2	12600	58,5	62,3	32,9	82,6
J3	9370	85,4	35,9	29,4	88,7
J4	10730	43,6	39,5	80,4	69
J5	9780	57,1	73,2	37,7	85,7
J6	11080	44,1	81,8	48,4	79,1
J7	8200	83,9	52	35,7	91,1

VPP, Valeur prédictive positive; VPN, Valeur prédictive négative

FIGURE 3 : Courbe ROC de la CRP au JPO 4 (a), 5 (b) et 6 (c) pour prédire la fistule anastomotique

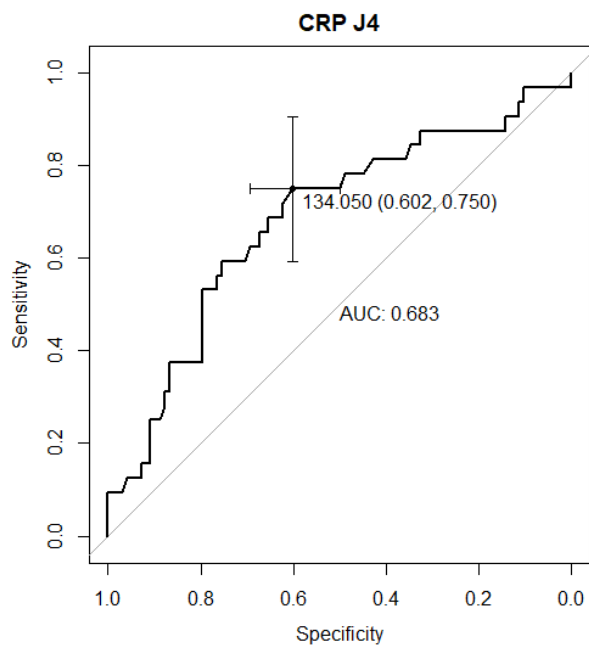


Figure 3a

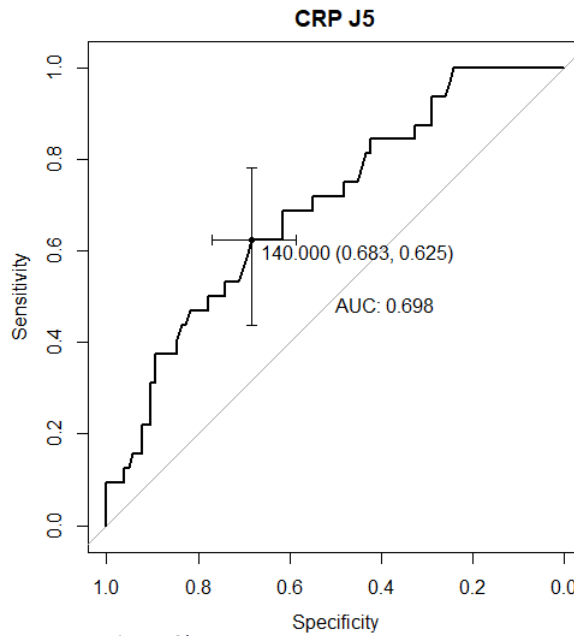


Figure 3b

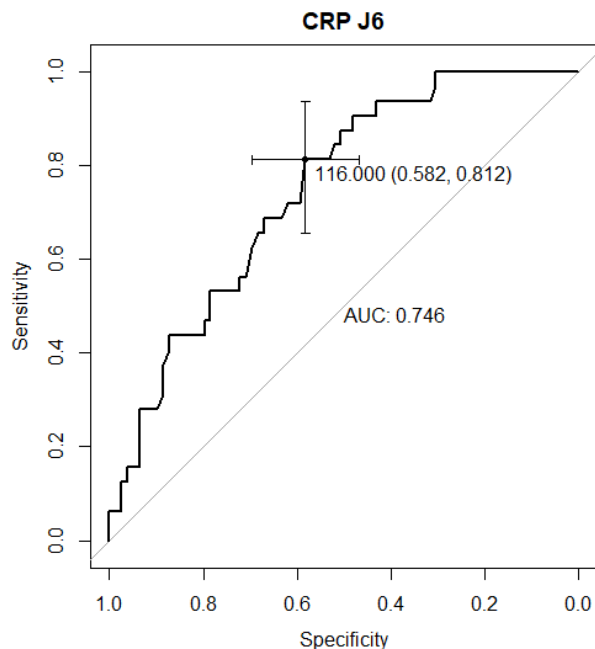


Figure 3c

AUC : Area under the curve

FIGURE 4 : Courbe ROC des leucocytes au JPO 3 (a), 5 (b) et 7 (c) pour prédire la fistule anastomotique

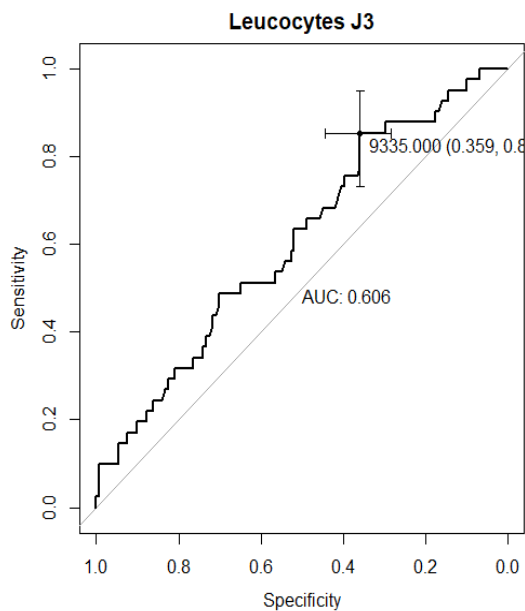


Figure 4a

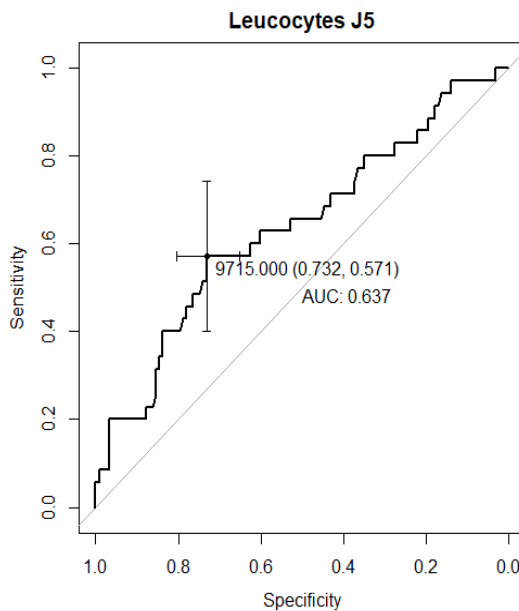


Figure 4b

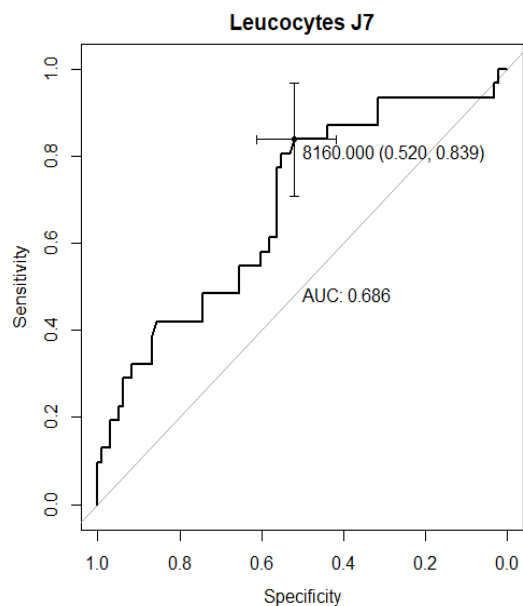


Figure 4c

AUC : Area under the curve

DISCUSSION

A travers cette étude regroupant 174 TMIE issues de 2 centres universitaires à haut volume, nous avons pu mettre en évidence une association statistiquement significative entre la valeur de la CRP, le compte des leucocytes et la survenue d'une fistule anastomotique postopératoire.

En cohérence avec les données de la littérature portant sur la chirurgie colo-rectale et œsophagienne (10,19,21,22), la CRP est un marqueur offrant une bonne sensibilité et une excellente VPN permettant d'exclure la survenue d'une fistule anastomotique après TMIE avec des seuils retrouvés dans notre étude à 65 mg/L à J4 (Se 90,1% ; VPN 82,4%) et 78 mg/L à J5 (Se 90,6% ; VPN 90,9%).

P. Rat et al. dans une étude récente ont rapporté un seuil de CRP à 130 mg/L à J5 pour prédire la survenue d'une fistule anastomotique après HMIE (29). Nos résultats confirment notre impression clinique initiale qui était que les seuils de CRP auraient été inférieurs chez les patients opérés d'une TMIE par rapport à une voie ouverte ou HMIE. Cette différence pourrait s'expliquer par un stress physiologique moins important lié à la technique totalement mini-invasive.

Une autre étude a montré qu'une CRP à J2 >200 mg/L était évocatrice d'une complication, et permettait donc d'exclure les patients de protocoles de réhabilitation améliorée (20). Un marqueur prédictif si précoce est un outil intéressant dans la prise en charge des patients après œsophagectomie afin de rapidement exclure les patients à risque. Nous n'avons pas obtenu des résultats similaires dans notre étude. En effet, l'étude de la cinétique de la CRP après TMIE affiche une progression similaire jusqu'à J3 postopératoire dans les deux groupes d'étude sans différence statistiquement significative (Figure 3a). Ce n'est qu'à partir du J4 qu'il est observé une dissociation des courbes : les patients présentant une fistule poursuivant alors sur une progression du taux sanguin de CRP, à l'inverse des patients ne présentant pas

de fistule chez lesquels est observé une baisse du marqueur. Cette observation nous a conduit à analyser de façon plus précise le rapport de CRP qui pouvait exister entre J4/J3, ce qui nous a permis de mettre en évidence qu'un rapport de CRP J4/J3 < 0,8 offre de bons résultats statistiques pour éliminer une fistule anastomotique avec une sensibilité de 90,3% et une VPN de 88,0%.

Ceci est en accord avec les données de 2 études récentes qui ont montré que le rapport CRP J4/J2 étaient particulièrement évocateur de fistule anastomotique en chirurgie colorectale (30,31). Zhang et al. ont montré que le rapport CRP J4/J2 était plus précis que la CRP à J4 seule pour dépister une fistule anastomotique avec une AUC à 0,956 et une VPN à 99,5% (31). L'étude des rapports de CRP J5/J3 et J4/J2 n'étaient pas contributifs dans notre étude.

Bien que les seuils de CRP affichés à J6 et J7 postopératoires offrent de bonnes performances diagnostiques, leur pertinence clinique et leur capacité prédictive nous semblent limitées compte tenu du fait que la majorité des fistules anastomotiques dans notre cohorte étaient diagnostiquées entre J5 et J6 postopératoires, et les patients déjà exclus des protocoles de réhabilitation accélérée. A J7 postopératoire, la moitié des fistules sont déjà diagnostiquées devant des signes cliniques évocateurs, ou à l'inverse le patient est déjà proche d'une sortie d'hospitalisation (32)

Nos résultats montrent également que le taux de leucocytes était significatif pour prédire la survenue d'une fistule anastomotique à partir du J2 postopératoire. Cependant, les statistiques concernant ce marqueur souffrent parfois d'AUC médiocres, ou d'une sensibilité/spécificité non optimale. En pratique, les seuils retenus sont proches des normes, et peu variables, ce qui nous semble limiter son intérêt en clinique. A l'image des travaux de El Zaher et al. qui ont montré que la combinaison des valeurs de 3 marqueurs (CRP, PCT et leucocytes) permettait d'obtenir un excellent test prédictif de fistule anastomotique (AUC = 0,93) (10), la combinaison de la CRP J5 et du compte de leucocytes J5 dans notre étude

n'offrait pas de meilleure puissance que celle du dosage de la CRP seule (0,70 (IC 95 % : 0,59 – 0,80)).

Reprenant les résultats liés à la procédure chirurgicale, la technique d'œsophagectomie selon Lewis Santy par voie totalement mini-invasive ne semble pas entraîner plus de complications postopératoires, en comparaison aux autres techniques (hybride ou voie ouverte), selon les données la littérature (11,33).

Nous observons cependant dans nos résultats un taux de fistule anastomotique relativement important de 23,6 % lié à cette technique mini-invasive, responsable en conséquence d'une augmentation globale de la morbidité à 30 jours. Il est à souligner que notre cohorte reprend l'ensemble des TMIE des deux services depuis le début de l'activité totalement mini-invasive. Une partie de ce taux de fistule anastomotique peut donc être expliqué par la courbe d'apprentissage qui est longue pour ce type d'intervention, estimée à 85 cas (34). Une diminution progressive du taux de fistule a été observée sur la période d'étude de 2015 à 2021 avec un taux sur la dernière année calculé à 16,9% sur les deux sites. L'amélioration de la technique opératoire faisant partie entière du processus d'apprentissage, nous avons également modifié notre technique d'anastomose au CHU de Lille courant 2021, en abandonnant la technique ORVIL pour celle de l'introduction de l'enclume de la pince agrafeuse circulaire directement dans le moignon œsophagien entourée d'une bourse et d'un ENDOLOOP, permettant de ce fait de s'affranchir du croisement des lignes d'agrafes. Le bénéfice de cette technique, déjà décrite dans la littérature (35), nous a permis de réduire le taux de fistule à 15,0%. Une étude récente suggère que l'utilisation de pinces circulaires motorisées pourrait permettre de diminuer le taux de fistule. Nous envisageons d'y avoir recours sous réserve d'obtenir le financement nécessaire (36).

La majorité des fistules reportées dans nos résultats étaient des fistules de type I (53,7%), c'est-à-dire qui ne nécessitaient que des modifications de régime, et l'introduction d'une

antibiothérapie. Bien que responsable d'une augmentation de la morbidité postopératoire, la survenue d'une fistule anastomotique n'a pas impacté la mortalité qui reste faible à 1,2% à J90. Les deux décès rapportés, l'ont été en raison de complications pulmonaires.

Il est d'ailleurs à noter dans nos résultats que la survenue d'une pneumopathie était plus fréquente dans le groupe des patients qui ne présentaient pas de fistule. Nous pensons que cette complication a été sous-diagnostiquée dans le groupe « fistule » à cause de signes cliniques similaires et l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste agissant également sur la pneumopathie.

A notre connaissance, notre étude est la seule qui regroupe une cohorte de 174 patients opérés d'une œsophagectomie selon Lewis Santy par voie totalement mini-invasive. Il s'agit d'une étude bi-centrique réalisée dans deux centres universitaires Français à haut volume. La technique utilisée était reproductible car systématisée dans les deux centres, nous permettant d'obtenir des résultats présentant une puissante validité interne.

En raison de son caractère rétrospectif, nous regrettons le manque de données concernant les autres biomarqueurs sanguins (PNN et PCT) qui ne nous ont pas permis de conduire l'étude de façon complète, et d'envisager la combinaison de biomarqueurs pour prédire de façon plus précoce, ou plus puissante, la survenue d'une fistule anastomotique.

De même, nous aurions voulu envisager l'utilisation d'autres biomarqueurs, cette fois-ci dosés dans les drains, à l'image des travaux de Linden et al. qui ont montré qu'un taux d'amylase élevé dans les drains à J3 et J5 était prédictif de la survenue d'une fistule anastomotique (37). Cependant nous ne disposons pas de cette donnée, le dosage d'amylase sur drain n'étant pas effectué en routine dans nos services en postopératoire d'une œsophagectomie.

Une ouverture possible de notre étude pourrait être d'envisager d'inclure des critères cliniques en combinaison avec l'utilisation de biomarqueurs. En effet, les critères cliniques en rapport avec la survenue d'une fistule anastomotique sont relativement peu spécifiques et peuvent

s'étaler de l'absence de signe clinique, au choc septique fulminant. Le diagnostic de la fistule anastomotique pourrait être amélioré en combinant des critères cliniques, avec des critères biologiques. Ainsi dans une étude portant sur la chirurgie colo-rectale, l'utilisation d'un score composite combinant le dosage de la CRP à J3 (seuil à 150 mg/L) et 4 signes cliniques (reprise d'un transit, apyrexie, reprise d'une alimentation bien tolérée et des douleurs inférieures à 5/10 sur une échelle de la douleur), permettait de rehausser la faiblesse du dosage de la CRP seule et d'obtenir un test diagnostique satisfaisant de la fistule anastomotique colo-rectale en augmentant la VPP à 98,4% (*versus* 96,6%) et en diminuant le nombre de faux négatif à 13,3% (*versus* 40%) (38). Les critères cliniques choisis dans cette étude ne sont pas tous applicables à la chirurgie œsophagienne. Les signes pouvant faire évoquer de façon précoce la survenue d'une fistule anastomotique œsogastrique habituellement décrits sont l'apparition d'une fièvre et d'un sepsis, une tachycardie ou une arythmie atriale (12). Nos résultats suggèrent également qu'une pleurésie est plus fréquente chez les patients qui ont présenté une fistule anastomotique, et il pourrait être intéressant à l'avenir d'envisager l'inclusion de critères radiologiques.

Pour conclure, l'utilisation de la CRP en postopératoire d'une TMIE est utile pour éliminer la survenue d'une fistule anastomotique. Un rapport de CRP J4/J3 < 0,8, une CRP J4 < 65mg/L, ou une CRP J5 < 78 mg/L ont une équivalence identique pour écarter ce risque afin de permettre au patient de ne pas bénéficier d'examen radiologique inutile et de suivre des protocoles de réhabilitation améliorée comprenant une alimentation orale précoce et une sortie d'hospitalisation rapide. L'utilisation d'autres marqueurs biologiques en combinaison avec la clinique semble prometteuse et pourrait faire l'objet d'un essai prospectif ultérieur pour affiner ces résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

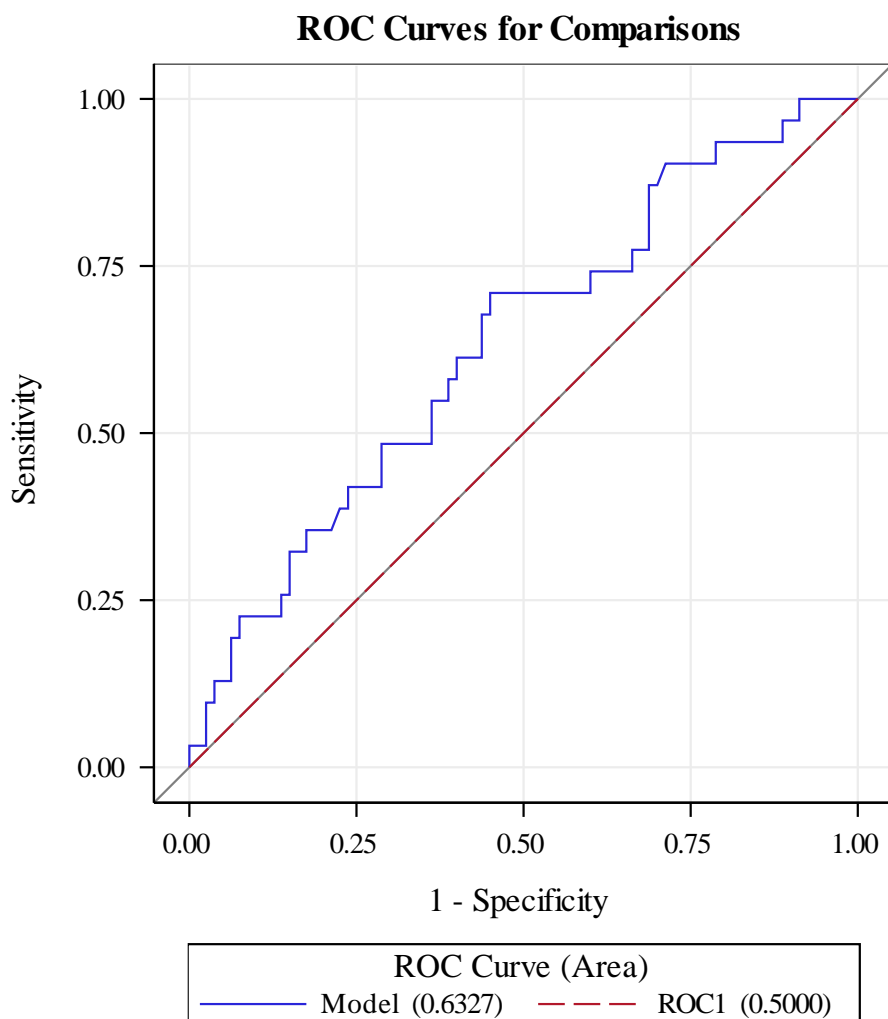
1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 5 avr 2021;
2. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. mars 2011;12(3):296-305.
3. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. déc 2020;13(6):1010-21.
4. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol* [Internet]. 29 juill 2022 [cité 28 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422018506>
5. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. juin 2020;271(6):1095-101.
6. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2019;380(2):152-62.
7. Nuytens F, Lenne X, Clément G, Bruandet A, Eveno C, Piessen G. Effect of Phased Implementation of Totally Minimally Invasive Ivor Lewis Esophagectomy for Esophageal Cancer after Previous Adoption of the Hybrid Minimally Invasive Technique: Results from a French Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Surg Oncol*. mai 2022;29(5):2791-801.
8. Nuytens F, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Gagnière J, Collet D, D'Journo XB, et al. Five-Year Survival Outcomes of Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy in Esophageal Cancer: Results of the MIRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 1 avr 2021;156(4):323-32.
9. Banks KC, Hsu DS, Velotta JB. Outcomes of Minimally Invasive and Robot-Assisted Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Cancers*. 28 juill 2022;14(15):3667.
10. El Zaher HA, Ghareeb WM, Fouad AM, Madbouly K, Fathy H, Vedin T, et al. Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World J Surg Oncol*. 12 févr 2022;20:33.
11. van Workum F, Klarenbeek BR, Baranov N, Rovers MM, Rosman C. Totally minimally invasive esophagectomy versus hybrid minimally invasive esophagectomy: systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 30 avr 2020;33(8):doaa021.
12. Fabbi M, Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS. Anastomotic leakage after esophagectomy for esophageal cancer: definitions, diagnostics, and treatment. *Dis Esophagus*. 1 juin 2020;34(1):doaa039.

13. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 24 févr 2001;322(7284):473-6.
14. Yang D, He W, Zhang S, Chen H, Zhang C, He Y. Fast-Track Surgery Improves Postoperative Clinical Recovery and Immunity After Elective Surgery for Colorectal Carcinoma: Randomized Controlled Clinical Trial. *World J Surg*. 2012;36(8):1874-80.
15. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-Based Surgical Care and the Evolution of Fast-Track Surgery. *Ann Surg*. août 2008;248(2):189-98.
16. Zhang Z, Li H, Yan C, Xu B, Hu R, Ma M, et al. A comparative study on the efficacy of fast-track surgery in the treatment of esophageal cancer patients combined with metabolic syndrome. *Oncol Lett*. oct 2017;14(4):4812-6.
17. Pan H, Hu X, Yu Z, Zhang R, Zhang W, Ge J. Use of a fast-track surgery protocol on patients undergoing minimally invasive oesophagectomy: preliminary results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 sept 2014;19(3):441-7.
18. Andreou A, Biebl M, Dadras M, Struecker B, Sauer IM, Thuss-Patience PC, et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surgery*. 1 juill 2016;160(1):191-203.
19. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P, et al. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg*. 1 déc 2020;107(13):1832-7.
20. Babic B, Tagkalos E, Gockel I, Corvinus F, Hadzijusufovic E, Hoppe-Lotichius M, et al. C-reactive Protein Levels After Esophagectomy Are Associated With Increased Surgical Trauma and Complications. *Ann Thorac Surg*. 1 mai 2020;109(5):1574-83.
21. Aiolfi A, Asti E, Rausa E, Bonavina G, Bonitta G, Bonavina L. Use of C-reactive protein for the early prediction of anastomotic leak after esophagectomy: Systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS ONE*. 17 déc 2018;13(12):e0209272.
22. Asti E, Bonitta G, Melloni M, Tornese S, Milito P, Sironi A, et al. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg*. mars 2018;403(2):235-44.
23. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
25. Rice TW, Gress DM, Patil DT, Hofstetter WL, Kelsen DP, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):304-17.
26. Rice TW, Ishwaran H, Kelsen DP, Hofstetter WL, Apperson-Hansen C, Blackstone EH. Recommendations for Neoadjuvant Pathologic Staging (ypTNM) of Cancer of the

Esophagus and Esophagogastric Junction for the 8th Edition AJCC/UICC Staging Manuals. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. nov 2016;29(8):906-12.

27. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. août 2004;240(2):205-13.
28. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg*. août 2015;262(2):286-94.
29. Rat P, Piessen G, Vanderbeken M, Chebaro A, Facy O, Rat P, et al. C-reactive protein identifies patients at low risk of anastomotic leak after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 8 oct 2022 [cité 17 oct 2022]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02703-5>
30. Dahbi-Skali L, Dady M, Souadka A, Benkabbou A, Majbar MA, Raouf M. Utilisation du dosage de la CRP après chirurgie colorectale pour le diagnostic de survenue de fistule anastomotique. *J Chir Viscérale*. 1 sept 2020;157(3, Supplement 3):S152.
31. Zhang J, Yang D, Zhao Y, Xia M, Li M, Wang Q. C-reactive protein and its ratio are useful indicators to exclude anastomotic leakage requiring intervention after laparoscopic rectal surgery. *Updat Surg*. 1 oct 2022;74(5):1637-43.
32. Manghelli JL, Ceppa DP, Greenberg JW, Blitzer D, Hicks A, Rieger KM, et al. Management of anastomotic leaks following esophagectomy: when to intervene? *J Thorac Dis*. janv 2019;11(1):131-7.
33. Biere SSAY, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 mai 2012;379(9829):1887-92.
34. Claassen L, Hannink G, Luyer MDP, Ainsworth AP, van Berge Henegouwen MI, Cheong E, et al. Learning Curves of Ivor Lewis Totally Minimally Invasive Esophagectomy by Hospital and Surgeon Characteristics: A Retrospective Multinational Cohort Study. *Ann Surg*. mai 2022;275(5):911-8.
35. Stenstra MHBC, van Workum F, van den Wildenberg FJH, Polat F, Rosman C. Evolution of the surgical technique of minimally invasive Ivor-Lewis esophagectomy: description according to the IDEAL framework. *Dis Esophagus*. 1 mars 2019;32(3):doy079.
36. Vanstraelen S, Coosemans W, Depypere L, Mandeville Y, Moons J, Van Veer H, et al. Real-life introduction of powered circular stapler for esophagogastric anastomosis: cohort and propensity matched score study. *Dis Esophagus*. 11 oct 2022;doac073.
37. Linden PA, Towe CW, Worrell SG, Jiang B, Ho VP, Argote-Greene L, et al. Drain Amylase: A Simple and Versatile Method of Detecting Esophageal Anastomotic Leaks. *Ann Thorac Surg*. 1 juin 2022;113(6):1794-800.
38. Tavernier C, Flaris AN, Passot G, Glehen O, Kepenekian V, Cotte E. Assessing Criteria for a Safe Early Discharge After Laparoscopic Colorectal Surgery. *JAMA Surg*. 1 janv 2022;157(1):52-8.

ANNEXES

Annexe 1 : Courbe ROC du rapport CRP J3/CRP J4 pour prédire la fistule anastomotique**Seuil du rapport CRP J4 / CRP J3 pour prédire le risque de fistule anastomotique**

Seuils de CRP J4/J3 (mg/L)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,8	90,3	27,5	32,6	88
0,9	71	55	37,9	83

Annexe 2 : Classification de Dindo Clavien d'après la définition de Dindo et al. (27)

Grade	Définition
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
IIIa	Sans anesthésie générale
IIIb	Avec anesthésie générale
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
IVa	Défaillance d'un organe
IVb	Défaillance multi-viscérale
Grade V	Décès

Annexe 3: Classification ASA d'après la définition révisée en décembre 2020 (23)

Score	Définition
1	Patient normal
2	Patient avec anomalie systémique modérée
3	Patient avec anomalie systémique sévère
4	Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
5	Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
6	Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

ASA, American Society of anesthesiologist

Annexe 4: Score de Charlson (24)

Infarctus du myocarde	1
Pathologie vasculaire périphérique	1
Accident vasculaire cérébral	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Démence	1
Pathologie pulmonaire chronique	1
Connectivite (Atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu)	1
Pathologie ulcéreuse peptique	1
Hémiplégie	2
Hépatopathie	
Légère (hépatite chronique ou cirrhose sans HTP)	1
Modérée (cirrhose et HTP sans rupture de VO) ou	
Sévère (cirrhose et HTP avec rupture de varice)	3
Diabète	
Non compliqué	1
Complicé avec atteinte des organes	2
Insuffisance rénale modérée ou sévère	3
VIH avec ou sans SIDA	6
Lymphome	2
Leucémie	2
Tumeur	
Localisée	2
Métastatique	6

AUTEUR : Nom : LEGAULT

Prénom : Gaëtan

Date de soutenance : 28 octobre 2022

Titre de la thèse : Intérêt de la CRP pour prédire la survenue d'une fistule anastomotique chez les patients opérés d'une œsophagectomie selon Lewis Santy par voie totalement mini invasive.

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : Chirurgie viscérale et digestive

DES + FST/option : Chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : Œsophagectomie, totalement mini invasif, Lewis Santy, CRP, fistule anastomotique

Résumé :

Contexte : L'œsophagectomie est une chirurgie lourde, avec une morbi-mortalité importante. La gravité et la crainte d'une fistule anastomotique nécessitent des mesures thérapeutiques rapides, et peuvent être un obstacle à la généralisation de protocoles de réhabilitation améliorée. La protéine C-réactive (CRP) pourrait être un outil fiable pour identifier les patients à faible risque de fistule anastomotique après une œsophagectomie, afin qu'ils puissent être inclus en toute sécurité dans un protocole de réhabilitation améliorée.

Méthodes : Tous les patients qui ont eu une œsophagectomie selon la technique Lewis Santy par voie totalement mini-invasive (TMIE) de 2015 à 2021 ont été inclus dans cette étude rétrospective bi centrique. Les données biologiques de la CRP, les leucocytes, la PCT (procalcitonine) et les PNN (polynucléaire neutrophile) ont été enregistrées lors des 7 premiers jours postopératoires (JPO). Le critère de jugement principal était la survenue d'une fistule anastomotique postopératoire.

Résultats : Cent soixante-quatorze patients ont été inclus. Quarante et un patients (23,56 %) ont développé une fistule anastomotique. La CRP à J4 avait la meilleure valeur prédictive AUC (Aire sous la courbe) = 0,68 ; IC (Intervalle de confiance) 95 % : 0,57 – 0,80). Les tests statistiques ont permis de fixer des seuils significatifs pour éliminer le risque de survenue d'une fistule anastomotique chez les patients présentant une valeur de CRP < 65 mg/L à J4 (Se 90,1% ; VPN 82,4%), < 78 mg/L à J5 (Se 90,6% ; VPN 90,9%), ou qui présentaient un rapport ce CRP J4/J3 < 0,8 (Se 90,3% ; VPN 88,0%).

Conclusion : L'utilisation de la CRP en postopératoire d'une TMIE est utile pour éliminer la survenue d'une fistule anastomotique. Les patients identifiés comme présentant un risque de survenue d'une fistule anastomotique faible pourraient bénéficier des protocoles de réhabilitation accélérés comprenant une réalimentation précoce, et éviter des examens d'imageries inutiles.

Composition du Jury :

Présidente : Professeur Clarisse EVENO

Assesseurs : Professeur Guillaume PIESSEN et Docteur CIRENEI Cédric

Directeur de thèse : Docteur Sébastien DEGISORS