



HAL
open science

Intérêt du clampage supra-sélectif dans la néphrectomie partielle robot-assistée : résultats d'une étude prospective appariée et mise en place d'un essai prospectif randomisé

Cécilia Lanchon

► To cite this version:

Cécilia Lanchon. Intérêt du clampage supra-sélectif dans la néphrectomie partielle robot-assistée : résultats d'une étude prospective appariée et mise en place d'un essai prospectif randomisé. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01382788

HAL Id: dumas-01382788

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01382788v1>

Submitted on 17 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016

**INTERET DU CLAMPAGE SUPRA-SELECTIF DANS LA NEPHRECTOMIE
PARTIELLE ROBOT-ASSISTEE :
RESULTATS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE APPARIEE ET MISE EN PLACE
D'UN ESSAI PROSPECTIF RANDOMISE**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT**

CECILIA LANCHON

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le lundi 10 octobre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

M. le Professeur Jean-Luc DESCOTES

Directeur de thèse

M. le Docteur Jean-Alexandre LONG

Membres

M. le Professeur Jean-Jacques RAMBEAUD

M. le Professeur Sébastien CROUZET

M. le Docteur Pierre BONDIL

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie Réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX Catherine	Chirurgie Générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine Légale et Droit de la Santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie Cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie Maxillo-Faciale, Stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie Cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents Infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et Santé au Travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie Cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'Adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine Interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et Cytologie Pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie- Pierre	Parasitologie et Mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et Imagerie Médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, Médecine d'Urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, Transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, Médecine d'Urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie Vasculaire, Médecine Vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, Informatique Médical et Technologies de Communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie Fondamentale et Clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et Santé au Travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et Procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et Médecine Nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine Légale et Droit de la Santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et Médecine Nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie Générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et Biologie Moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et Imagerie Médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et Biologie du Vieillessement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie Infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Education Thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et Procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie Obstétrique

PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et Imagerie Médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, Economie de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et Cytologie Pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, Virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-Vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie Générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, Médecine d'Urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et Santé au Travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et Mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie, Virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et Histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie, Virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, Informatique Médical et Technologies de Communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato-transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie Réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine Légale et Droit de la Santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie Cellulaire

PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et Mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine Physique et de Réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine Vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie Infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'Adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie Obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-Rhino-Laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, Informatique Médical et Technologies de Communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-Rhino-Laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean-Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie Fondamentale, Pharmacoclinique, Addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-Rhino-Laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation Médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine Légale et Droit de la Santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie Fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et Biologie Moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-Entérologie, Hépatologie, Addictologie

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Descotes, Président de ce jury et Chef du Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale, pour la rigueur scientifique et chirurgicale que vous nous enseignez quotidiennement, et pour vos connaissances bibliographiques infinies, dont nous avons la chance de profiter. Merci de m'avoir fait confiance, malgré des circonstances pas toujours évidentes, et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Rambeaud, pour votre vitalité, votre éloquence si caractéristique et votre bonne humeur qui déteint joyeusement sur l'ensemble du service. Merci de m'avoir accepté dans cette belle spécialité, et de m'avoir enseigné non seulement l'urologie, mais des valeurs humaines remarquables, que j'emporte avec moi précieusement.

A Monsieur le Professeur Sébastien Crouzet, pour ton implication dans l'enseignement de cette Urologie qui nous est chère, au temps dédié à nous apprendre les bases de la chirurgie coelioscopique puis robotique, que tous les internes de la région apprécient, et tous les autres nous envient. Et sans qui je serais peut-être encore à attendre les secours aux Grands Montets ! Merci d'avoir sans hésitation accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Pierre Bondil, pour votre bienveillance et votre expertise de la chirurgie endoscopique que vous prenez tellement de plaisir à nous transmettre (à quatre mains !). Merci de me faire confiance et de m'accueillir au sein de votre équipe, et pour ces heures consacrées à s'assurer que chacun trouve sa place. J'ai hâte de débiter avec vous ma carrière.

A Monsieur le Docteur Jean-Alexandre Long, qui a dirigé cette thèse avec la patience et l'entrain qui te caractérisent, pour tes grandes qualités de chirurgien, dont la dextérité n'a d'égale que la bienveillance et la pédagogie. Tu as formé la génération d'urologues grenoblois à venir et nous te devons tous nos premiers pas universitaires et chirurgicaux. Merci de nous communiquer ta passion, en gardant ce calme olympien au bloc opératoire, pour tes remarques toujours justes, et d'avoir permis à ce beau projet d'être possible.

A ces brillants chirurgiens, qui ont tenté de me transmettre un peu de leur savoir :

Au Docteur Julio Abba, que j'ai rencontré sans même le savoir... en lui demandant de porter mes valises la veille de mon début d'internat ! Les présentations étaient faites ! Tu as été le premier, et un de mes plus beaux modèles de chirurgie. Je garde tes exemples de rigueur et de dévotion avec moi. Merci pour la gentillesse, non méritée, que tu as toujours su me montrer.

Au Docteur Caroline Thuillier, qui a ouvert la voie de l'urologie féminine grenobloise avec élégance et talent, et au *Docteur Marine Chodez* qui a si bien repris le flambeau. Merci pour votre exemple, on va essayer de faire aussi bien que vous les filles !

Aux Docteurs Nicolas Terrier et Bernard Boillot, pour vos phrases légendairement humoristiques et pourtant si justes. Merci de partager avec nous votre expérience et votre savoir.

Au *Docteur Fabien Stenard*, qui a permis ma première expérience en chirurgie autour d'une gastrostomie, pourtant d'apparence si anodine. Je n'oublierai jamais ce premier sentiment magique, que je te dois. Merci pour tes nombreux enseignements chirurgicaux et universitaires.

Au *Docteur Oliver Skowron*, pour sa pédagogie et ses précieux enseignements, de chirurgie et de vie.

Au Service d'Urologie, qui m'a formé, et aux personnes qui le rendent vivant :

Aux *Docteurs Gaëlle Fiard et Valentin Arnoux* (je t'associe encore au CHU !), qui ont mis la barre très haut pour les suivants ! Au *Docteur Alexis Arvin-Berod*, et aux « nouveaux », les *Docteurs Guillaume Pic et Ji-Wann Lee*.

A mes co-internes d'urologie : *Jean-Damien* et sa tchatche hors pair, *Jean-Delphine* et sa bonne humeur indéfectible, *Jean-Nicolas* et ses cheveux que tout le monde lui envie, *Jean-Camille* et son franc parlé rafraichissant, *Jean-Quentin* et sa résistance au choc anaphylactique, *Jean-Elsa* et sa motivation, *Benjamin-Jean-Benjamin* et ses flatteries inégalables, *Jean-Stan* « the beauty », *Jean-Katia & Jean-Ghani*, pour votre courage dans un pays étranger.

Aux infirmières que j'ai eu le plaisir de côtoyer (même si certains sont partis...) : Au bloc: *Emilie, Isabelle, Marie, Florence, Corinne, Maribel, Justin, Romain...* Dans le service : les *Isabelle* (et *Mawitéwèz* !), *Véro, Christine, Anne, Karine, Silvana...* En consultation : *Paule, Dominique, Céline*, à *Annick* notre kiné, sans oublier *Lorette* en LEC !

Aux secrétaires, *Graziella, Agnès, Audrey, Tiphaine*, et toutes les gardiennes de nos dossiers.

A très vite, pour de nouvelles aventures !

Au Service d'Urologie de Chambéry qui a la gentillesse de m'accueillir :

Aux *Docteurs Xavier Tacoen, Fayez Adawi, Alexis Demey, Firas Ozone, Pierre-Yves Loock*, pour tous ce que vous m'avez déjà appris, et j'en suis sûre m'apprendrez encore. Et au *Docteur Razvan Manescu*, rencontré à Annecy alors que nous étions tous jeunes, qui aurait cru qu'on serait co-assistants ?

A *Céline Pérardel*, pour son efficacité, et à toutes les équipes paramédicales du service et du bloc, avec qui ai j'eu plaisir à travailler. A très bientôt !

Au Service de Chirurgie Digestive, qui aura survécu à mes débuts :

Particulièrement au *Docteur Olivier Risse*, pour m'avoir terrorisé en premier semestre pour me pousser à travailler, au *Docteur Romain Riboud*, pour ta disponibilité et ta bonne humeur, et au *Docteur Fabian Reche*, que je n'essaierai plus de suivre quand il boit des mojitos...

Au Service de Chirurgie Vasculaire, qui aura survécu à la fin ! :

Notamment au *Professeur Jean-Luc Magne*, pour votre gentillesse et ce service que vous avez bâti à votre image, dans lequel il est si agréable de travailler, au *Docteur Augustin Pirvu*, pour ta dévotion sans relâche à ce service et ce métier que tu aimes et transmets avec passion, au *Docteur Sébastien Pérou*, qui a bien grandi depuis notre premier semestre d'internat, pour devenir un chirurgien habile et compétent, au *Docteur Sébastien Guigard*, pour ses bons conseils. Et à l'équipe de thoracique, que j'ai eu le plaisir de côtoyer.

Et bien-sûr à mes co-internes: *Nico Gallet*, qui a enduré comme moi son dernier semestre (il est long celui-là, hein ?!), pour ces petites pauses à dauber, pardon débriefer, sur des choses et d'autres (toujours avec goût et humour bien sûr !), *Jess*, toujours joyeuse, même en croulant sous ses drains thoraciques, *Ludo* et ses « j'ai jamais vu ça », *Adrian* et ses images WhatsApp qui m'ont traumatisé. Merci pour ce semestre qui clôturé une étape, pour nos apéros détente après le boulot (il est toujours 18h quelque part ... ! ;) et d'avoir été si compréhensifs alors que j'écrivais les quelques pages qui suivent...

Aux Services annéciens, d'Urologie et de Gynécologie :

Aux *Docteurs Christophe Valignat* et *Alexandre Gignoux*, pour votre patience et m'avoir fait découvrir les joies de l'urétéroscopie... assis ! Et aux *Docteurs Didier Tardif* et *Sébastien Blanc*, qui prouvent que les gynécologues sont bien des chirurgiens !

A tout l'équipe du laboratoire TIMC, qui m'a accueilli pour cette année recherche formidable :

A *Sandrine Voros*, pour ton encadrement, ton dynamisme, et ces idées qui vont si vite qu'on a parfois du mal à les suivre ! Merci pour cette année, et au plaisir de poursuivre avec une thèse.

A *Guillaume Custillon*, pour ton aide précieuse et tes codages incompréhensibles, et *Jocelyne Troccaz*, fierté du laboratoire.

Et à *Armand* et *Bertrand*, mes « co-chercheurs », avec qui on a beaucoup cherché et trouvé... la machine à café ! (je plaisante bien sûr). Merci pour cette joyeuse parenthèse dans l'internat.

A l'équipe du CIC-IT, sans qui EMERALD n'aurait jamais pu se monter :

Au *Professeur Alexandre Moreau-Gaudry*, pour l'année de master, et surtout d'avoir soutenu ce beau projet, écrit pendant mon stage parmi vous. Merci d'avoir pris le temps de le lire, et de le rendre possible.

A *Emilie Chipon* et *Maud Médici*, pour leur précieux travail.

A nos spécialistes en radiologie urologique, pour ces clichés toujours plus précis, indispensables à notre pratique :

En particulier au *Professeur Ivan Bricault* et aux *Docteurs Noëllie Hohn* et *Anne Vendrell*, pour votre implication, passée ou présente, dans notre projet.

Aux urologues de la Clinique Belledonne :

Au *Docteur Pierre-Nicolas Gosseine*, qui m'a connu toute jeune externe, merci de m'avoir donné envie de faire de l'Urologie.

Et aux *Docteurs François Leclerc* et *Nicolas Mingat*, qui m'ont fait confiance pour garder leur maison... à bientôt ? ;)

A mes amis, de longue ou moins longue date :

Maud, pour ta personnalité entière (mais pas soupe au lait !), et tes grandes qualités humaines. Merci pour cette belle amitié, pour ces conversations interminables à débriefer nos vies, pour ces choses partagées, heureuses ou moins, je sais que je peux compter sur toi et je suis heureuse de te compter dans mes amies.

Aude, mon amie depuis des années, à côté de laquelle je me suis construite, et sans qui je ne serais certainement pas la même. Nous avons vécu bien des étapes ensemble. La géographie nous empêche de nous voir fréquemment, mais tu restes quotidiennement dans mon cœur.

Florence, pour cette rencontre unique au bord du Mekong, et les années d'amitié qui ont suivi. Merci pour ton soutien pendant l'externat, entre révisions et apéro en terrasse pour décompresser, remplies d'anecdotes improbables qui me font encore rire en écrivant ces lignes... mais que je tairai ici ! (et au pichet de trop !).

Frida, pour avoir pris sous son aile la « nouvelle du collègue », et le reste s'est écrit petit à petit... Sans être dans la même ville, nous avons fait notre parcours en parallèle. Merci pour ton amitié qui m'est chère.

Lucas, mon ami du lycée... et maintenant presque voisin ! Comme quoi nous étions faits pour vivre proche ! Merci pour ces belles années.

Tiphaine, ma sister par adoption. Merci pour les bons moments partagés, pour ce road trip à l'Ile-de-Ré, et ceux à venir !

Melissa, for our amazing time being roommates in Cambodia, which led to a solid friendship. Thank you for making this experience unforgettable.

A tous ceux qui ont rendu les années d'études un peu moins longues, et un peu plus sympa: *Maryline, Mariam, Adrien, Caroline, Franklin, Clément, Antoine « puyo »*...

Et à *Vanessa*, à la verve et personnalité unique, partie bien trop tôt.

Et à toutes les belles rencontres à travers ces années d'internat :

Carole, pour ces supers semestres passés ensemble. Je suis triste que nous ne soyons jamais « co-chefs » en Urologie mais heureuse que tu aies trouvé ta voie (il nous reste les curiethérapies !). Et à *Yvan*, pour m'avoir accueilli chez vous bien des fois dans cette sympathique chambre à l'hôtel Barthéliniart.

Anne-Flore, « mary poppins » pour ton écoute, ta présence et tes conseils que je n'oublierai pas. Et pour ce rire unique au monde !

Chloé « spotlight », ma camarade de thèse (ça y est on l'a fait !), pour ce semestre à Chambéry, nos petites habitudes de vieux couple qui égayaient les journées, et l'amitié qui en a découlé.

et *Sandrine*, rencontrée tardivement malgré un internat quasi commun, mieux vaut tard que jamais ! Merci les filles, pour cette complicité qui grandit, à coup de « girls' night » réunion de crise boucherie, et soirées par hasard, au hasard du Hasard... ;)

A mes co-internes de Chambéry, pour ce semestre exceptionnel : *Mathieu, Tudor, Nico Taton* (le co-voitureur en chef !), *Charlotte et Charlotte, Marion, Juan, Fahd, Natalia*. Et merci pour ces dossiers que j'ai sur vous depuis la soirée Pataterie !

A *Laët & Fab*, pour ces time's up et karaokés enflammés... qui confirment qu'on a bien fait de ne pas se lancer dans la chanson !

A *Candice, Julie M.* et *Julie Kosacki*, pour avoir égayé les semestres au bord du lac d'Annecy. Et à tous les autres (et ceux que j'oublie), de qui je suis ravie d'avoir croisé la route: *Jérôme Noël, Roch, Mehdi, Aurélie, Pierre-Alain, Elisabeth Trilling, Alix, Blandine, les « Giccleurs »* et tout mon groupe d'ECU...

A ceux qui ont agrandi ma famille au fur et à mesure des années :

A mes « tatas d'adoption » : *Lorianne*, avec qui j'ai partagé quasi chacun de mes anniversaires (et pour cause !), merci d'avoir toujours fait partie de ma vie, et d'être comme une seconde mère (mais trop jeune, of course). *Jane*, qui a su surmonter des épreuves inimaginables avec une dignité rare, merci d'être dans nos vies. *Tiff*, à qui je dois cette merveilleuse expérience qu'a été le Cambodge. *Holly*, pour ces Noëls (un en particulier !) passés ensemble.

A ma marraine, *Lisa*, mon exemple de douceur et de gentillesse, merci pour nos multiples moments complices, autour d'un piano ou de nos fameux Koulitch, et merci pour toutes ces choses que tu m'as enseigné. Et à *Nicolas*, qui t'accompagne avec amour.

A mon parrain, *Jean-Guilhem*, pas affreux du tout, merci pour tous ces merveilleux souvenirs, et pour tes encouragements remplis de fierté. Et à *Tatiana*, un peu parraine par extension.

A la famille *Joukoff*, et surtout au Père *Benjamin* et à *Matouchka*, pour avoir veillé sur nous mieux que des grands-parents.

A *Christian*, pour ces années d'amitié avec mon frère qui nous ont finalement permis de partager tous nos moments importants, tu fais partie de la famille. Et à *Nico* et *Mehdi* qui complètent la bande.

A *Jeannette*, que nous avons vu grandir et devenir une brillante et ravissante jeune femme.

A mes amis d'enfance :

Les « Castels » : *Sophie*, *Elise*, *Greg* (et maintenant *Aurore* !), pour tous ces étés à La Chapelle, nos pièces de théâtre à Villemoisson et pour tous nos souvenirs d'enfance.

Les *Meillassoux* : *Marie*, *Marc*, *Maxime*, *Michel*, pour cette amitié débutée dans la cours d'école primaire (ou peut-être maternelle ?), et qui perdure encore.

To *Gill & Stephanie*, two of my favorite people on l'Ile-de-Ré.

A *Inès et Corentin*, qui m'ont accepté avec bienveillance et tolérance dans leur vie, merci pour toutes ces belles choses que vous me faites découvrir.

A toute la famille *Rochas et Long*, que j'apprends avec joie à connaître petit –à-petit, merci de m'avoir accueilli sans jugements.

Last but not least, A ma famille, à qui je dois d'être là :

A ma mère, *Laura*, ma première supportrice, mon modèle de force, d'intelligence, d'élégance et de persévérance. Tu es venue en France rencontrer Jacques Brel et a fini par conquérir le pays tout entier ! Merci pour tes encouragements, tes sacrifices, ta présence sans failles à chaque étape, de nos « pauses » aux *3-Pièces-Cuisines* rue des Dames en première année, aux choix de l'internat à Lognes, en passant par l'horloge murale à Villepinte ! Thank you for everything, what would I do without you?

A mon père, *Pierre*, pour ta culture, ton esprit, ton soutien qui ont su nous donner l'ambition de réussir dans nos voies respectives, sans jamais nous forcer. Merci d'avoir toujours été là en nous faisant passer en premier, pour tout ce que tu m'as transmis, pour nos soirées en tête à tête à refaire le monde autour d'un verre (ou plus !), pour tous les « petits travaux » au fil des appartements, permettant que j'évolue toujours dans un environnement agréable et serein. Merci pour tout, et plus encore.

A *mon frère Alexandre*, l'ainé, le protecteur, qui a toujours su trouver les mots (et le temps) pour m'encourager, me rassurer... ou m'empêcher de divaguer et ne parler que de médecine ! Merci pour tous ces moments symboliques où j'ai pu me reposer sur toi, pour tes conseils avisés, jusqu'à ce choix surréaliste de la ville pour l'internat ! Excellent choice, bro je savais que je pouvais m'en remettre à toi.
Et à ton futur petit trésor, que j'ai hâte de rencontrer et gâter beaucoup trop.

A *mon frère Jérémy*, l'artiste, et protecteur ! Ta présence à Annecy a été un des arguments de choix pour cette région car je te savais proche. Merci de t'être toujours rendu disponible, pour ton point de vue unique sur les choses, qui me permet de faire évoluer les miens, pour ces nombreux (nombreux) déménagements que je te dois entièrement, et pour cette bienveillance qui ne te quitte pas.

A *ma sœur Anna*, ma chérie, mon plus beau cadeau de Noël, une jeune femme pleine de vie, d'esprit, d'originalité, « a free spirit » comme il n'y en n'a pas deux. Merci d'être là tout simplement, et pour tes encouragements, tes conseils pleins de maturité, ton soutien, ta confiance. J'espère te rendre aussi fière que je le suis de toi, et pouvoir être pour toi le pilier que tu es pour moi.

A mes belles-sœurs et beau-frère,

Marylin, pour ton amour qui cadre si bien mon frère et cette vie que vous construisez ensemble. *Marion*, pour ta créativité qui pousse mon autre frère à travers ce collectif La Meute que vous formez si bien. *Clément* qui partage avec Anna ce désir d'explorer le monde pour découvrir qui vous êtes.
Merci pour ce que vous leur apportez, et de rendre heureux ces être si chers.

To my family in the States, who I see too rarely, but is always present :

Chris, thank you for your incredible generosity that kept this family close all these years. And to your wonderful family *Aaron, Jacob, Marcus*, my "crazy" cousins, in reality so sweet and thoughtful, *Yesenia, Nicolas, Catalina*, and *little Lucas*, who I can't wait to meet and already love.

Ken and Tracy, the best team I know, for your witty words, always filled with encouragements and love, thank you. The Seeger family book writes today a nice chapter.

John, thank you for your kindness and always inspiring advice, *Hannah*, my sweet cousin and incredible young woman, *Shirley* and *little John*, who I wish I could see more often grow into a wonderful human being.

Grandpa and Grandma, who I am sure, are looking proudly wherever you are. You are present at heart, and I share this with you.

A *Laure, Nathalie*, et tes ravissantes bientôt grandes filles, *Anna et Diane*. Et à *Jacques et Claude*.

A *Cathy*, pour ta force et ta dévotion inégalable, et pour tous les exploits que tu as accomplis ces dernières années. Et à *Jean-Ba*, dans ton cœur, et dans le nôtre.

A *Jean-Alex*, que je ne pouvais me contenter de remercier que professionnellement. Notre vie est multiples fois liée, au quotidien, au travail... et au rock ! Merci pour ce que tu m'apportes chaque jour, pour ta gentillesse, ton enjouement unique, (tes gaffes, uniques aussi !), ton soutien, ton amour. Pour tout ce que nous avons vécu, et ces merveilleuses choses à vivre encore. Tu es ma force tranquille, merci d'être à mes côtés.

Sommaire

- ❖ Communications liées à la thèse p 13

- ❖ PARTIE 1 : Article de revue p 15

Optimizing functional outcome after partial nephrectomy: Review of the literature
Cecilia Lanchon, Gaëlle Fiard, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

- ❖ PARTIE 2 : Article original p 37

Super-selective robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence versus early-unclamping of the renal artery: Results of a prospective matched-pair analysis

Cecilia Lanchon, Valentin Arnoux, Gaëlle Fiard, Damien Carnicelli, Delphine Poncet, Camille Overs, Nicolas Peilleron, Quentin Franquet, Elsa Bey, Jean-Benjamin Lefranc, Stanislas Grisard, Guillaume Pic, Ji-Wan Lee, Bernard Boillot, Nicolas Terrier, Caroline Thuillier, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

- ❖ PARTIE 3 : Elaboration d'un essai prospectif randomisé p 58

EMERALD
zEro-ischeMia robot-assistEd paRtiAL nephrectomy using near-infrareD fluorescence

- ❖ CONCLUSION p 104

- ❖ ANNEXES p 106

Communications liées à la thèse

Articles soumis :

- Optimizing functional outcome after partial nephrectomy: Review of the literature.

Cecilia Lanchon, Gaëlle Fiard, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

Soumis à Progrès en Urologie le 11/07/2016. En révision depuis le 10/09/2016.

- Super-selective robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence versus early-unclamping of the renal artery: Results of a prospective matched-pair analysis.

Cecilia Lanchon, Valentin Arnoux, Gaëlle Fiard, Damien Carnicelli, Delphine Poncet, Camille Overs, Nicolas Peilleron, Quentin Franquet, Elsa Bey, Jean-Benjamin Lefrancq, Stanislas Grisard, Guillaume Pic, Ji-Wan Lee, Bernard Boillot, Nicolas Terrier, Caroline Thuillier, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

Soumis au World Journal of Urology le 25/08/2016

Communications vidéo :

- **Congrès AFU 2015 (Annexe 2) : <https://youtu.be/Dk2KyOVOMm8>**

V – 006 : Néphrectomie partielle laparoscopique robot-assistée zéro-ischémie aidée par fluorescence au vert d'indocyanine.

Progrès en Urologie, Volume 25, Issue 13, November 2015, Page 861

C. Lanchon, V. Arnoux, G. Fiard, J. Descotes, J. Rambeaud, T. Hostiou, D. Poncet, E. Bey, J.A. Long

- **Congrès EAU 2016 (Annexe 3) : <https://youtu.be/szogWggTmJ0>**

V40: Zero-ischemia robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence.

European Urology Supplements, Volume 15, Issue 3, March 2016, Page eV40

C. Lanchon, G. Fiard, J-L. Descotes, J-J. Rambeaud, J-A. Long

- **Congrès AFU 2016 (Annexe 4) : <https://youtu.be/9qXFBte72NI>**

Néphrectomie partielle robotique zero-ischémie aidée par fluorescence au vert d'indocyanine: application aux tumeurs complexes.

Cecilia Lanchon, Gaëlle Fiard, Valentin Arnoux, Jean-Luc Descotes, Jean-Jacques Rambeaud, Delphine Poncet, Damien Carnicelli, Jean-Alexandre Long

Communications orales :

- Congrès AFU 2016 (Annexes 5 et 6) :

1. Néphrectomie partielle robot-assistée avec clampage supra-sélectif aidé par le vert d'indocyanine versus déclampage précoce de l'artère rénale : Résultats d'une cohorte prospective appariée

Cecilia Lanchon, Valentin Arnoux, Gaëlle Fiard, Damien Carnicelli, Delphine Poncet, Camille Overs, Nicolas Peilleron, Quentin Franquet, Elsa Bey, Jean-Benjamin Lefrancq, Stanislas Grisard, Guillaume Pic, Ji-Wan Lee, Caroline Thuillier, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

2. Les scores morphométriques RENAL et PADUA sont-ils encore prédictifs de difficulté chirurgicale à l'ère de la néphrectomie partielle robot-assistée ?

Cecilia Lanchon, Gaëlle Fiard, Delphine Poncet, Damien Carnicelli, Camille Overs, Nicolas Peilleron, Quentin Franquet, Elsa Bey, Jean-Benjamin Lefrancq, Stanislas Grisard, Jean-Jacques Rambeaud, Jean-Luc Descotes, Jean-Alexandre Long

PARTIE 1

Optimizing functional outcome after partial nephrectomy:

Review of the literature

Cecilia Lanchon ^{a,b}, Gaëlle Fiard ^{a,b}, Jean-Jacques Rambeaud ^a, Jean-Luc Descotes ^{a,b},
Jean-Alexandre Long ^{a,b}

^a *Department of Urology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France*

^b *UJF-Grenoble 1, CNRS, INSERM, TIMC-IMAG UMR 5525, 38041 Grenoble, France*

Manuscript Number: PUROL-D-16-00190

Submitted Jul 7th 2016
Revisions required Sept 10th

Optimizing functional outcome after partial nephrectomy:

Review of the literature

Cecilia Lanchon ^{a,b}, Gaëlle Fiard ^{a,b}, Jean-Jacques Rambeaud ^a, Jean-Luc Descotes ^{a,b},

Jean-Alexandre Long ^{a,b}

^a *Department of Urology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France*

^b *UJF-Grenoble 1, CNRS, INSERM, TIMC-IMAG UMR 5525, 38041 Grenoble, France*

Abstract

Introduction

Optimizing functional outcome after partial nephrectomy (PN) has become one of the main challenges for surgeons performing this procedure. To do so, an improvement of the modifiable factors influencing postoperative renal function, among which ischemia duration and volume of preserved parenchyma, is mandatory. The purpose of this review article is to provide an overview of the current techniques described in the literature.

Method

A review of the literature was performed on the Medline and Science Direct databases, according to the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses) criteria. No time limit was used, however only studies on adults >18 and English or French-written articles were selected.

Results

Reviewed articles included a vast majority of retrospective studies, a few nonrandomized prospective studies, 1 prospective randomized trial and 2 meta-analyses. Recent reports

suggest that warm-ischemia time (WIT) and parenchymal loss are inseparably linked. Minimal-margin resection and tumor enucleation have been developed to maximize renal volume preservation. Although a unanimous cut-off value for ischemia time has yet to be determined, a WIT<25min seems commonly accepted. Cold ischemia is helpful, especially if a prolonged ischemia is anticipated. More sophisticated techniques have emerged, such as super-selective and unclamped PN.

Conclusion

Over the past decade, PN surgery has been evolving towards an ideal PN. There is an ongoing debate to determine which of ischemia time or kidney volume preservation has the most impact on postoperative renal function. More evidence suggests that WIT is ultimately related to parenchymal loss. New techniques to reduce or even eliminate WIT, such as super-selective and unclamped PN, are under evaluation. Although promising, studies with higher level of evidence are still required, perpetuating the quest for the perfect PN.

Introduction

Nephron-sparing surgery has evolved to become the treatment of choice for all T1 tumors *whenever technically feasible*, as it provides similar oncological and better functional outcomes compared to radical nephrectomy [1]. Postoperative renal function after partial nephrectomy (PN) depends on 3 factors: preoperative renal function, renal volume preservation and duration of ischemia inflicted on the kidney during surgery. Optimizing functional outcome of PN is ultimately related to the optimization of those parameters. Among them, initial estimated glomerular filtration rate (eGFR) depends on the patient alone, hence volume preservation and ischemia time remain the only surgically modifiable components for surgeons to improve in order to optimize functional outcome after nephron-sparing surgery.

The purpose of this review article is to provide an overview of the current techniques described in the literature.

Method

A review of the literature was performed on the Medline and Science Direct databases, using a combination of the following terms: *partial nephrectomy*, *nephron-sparing surgery*, *renal function*, *ischemia*, *warm-ischemia*, *off-clamp*, *selective clamping*, *volume preservation*.

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses) criteria were applied (Figure 1). No time limit was used, however only studies on adults >18 and English or French-written articles were selected. Cited references of the selected articles were also examined to identify potential relevant studies.

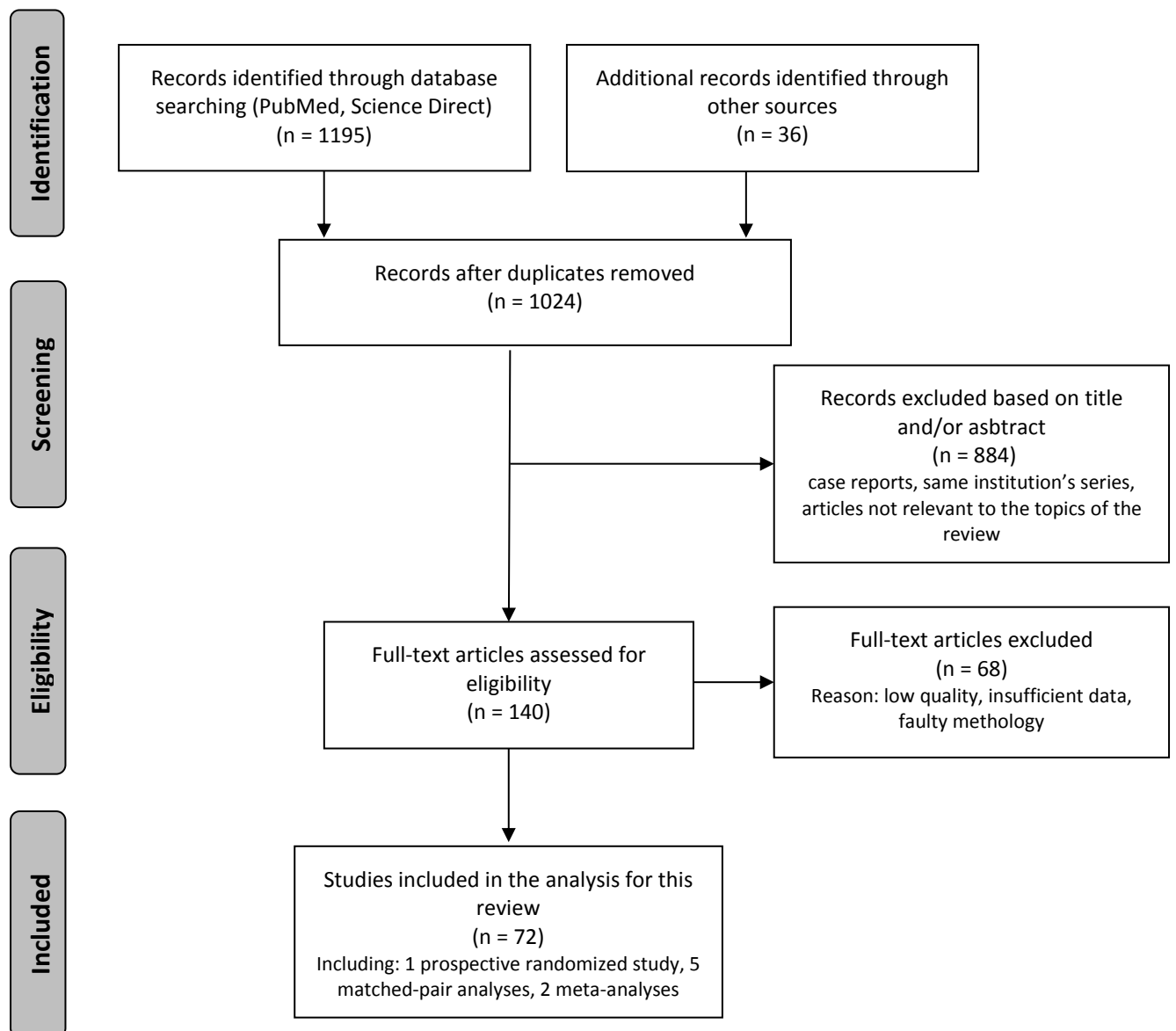


Figure 1: PRISMA algorithm for selection of studies included in current review

Results

1. Maximizing renal volume preservation

Historically, standard technique of PN involved the excision of an additional 1-cm “safety margin” of healthy parenchyma around the tumor to ensure negative margins and prevent local recurrence (Figure 2).

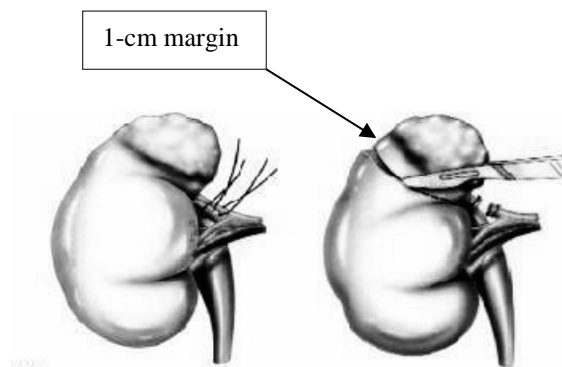


Figure 2: 1-cm “safety margin” surrounding the renal tumor [2]

Emerging data support the importance of kidney volume preservation on postoperative renal function [3–5]. Lane reported 660 open partial nephrectomy (OPN) performed on solitary kidneys using either cold or warm ischemia. On multivariate analysis, preoperative eGFR and the percentage of spared parenchyma, based on the surgeon’s clinical estimation, appeared as independent predictors of ultimate renal function [3]. Simmons [4] and later Mir [5] used CT-based measures to estimate volume loss. They also found the percentage of parenchymal preservation to be associated with late eGFR, raising the interest of parenchymal volume preservation during PN.

It is also interesting to note that several authors have shown the amount of volume loss to be a strong predictor of WIT, and vice versa. Thus indicating that long ischemia is closely linked to larger tumors, requiring more complex resections and reconstructions [3,6].

a. Reducing the margins

Tumor enucleation

Additionally to the role of parenchymal preservation in late renal function, growing evidence suggests the thickness of the margin surrounding the tumor does not influence the progression-free survival rate after PN [7,8]. Addressing those observations, simple enucleation of the tumor was developed, consisting in a blunt dissection of the plane between the pseudocapsule of the tumor and normal renal parenchyma. Oncological results after simple enucleation are equivalent to conventional PN according to the literature [9,10]. Carini reported a 96.7% and 94.7% cancer-specific survival rate at 5 and 10 years respectively [9]. Similarly, Minervini compared 982 traditional PN to 537 simple enucleations and found no difference in progression-free or cancer-specific survival rates [10]. Moreover, in case of positive margins, Sundaram reported only 7% of residual cancer on re-resection, concluding a positive margin did not necessarily mean remaining cancer [11]. Unfortunately, data on late eGFR and the benefit of simple enucleation on functional outcome are missing from those studies.

Minimal-margin partial nephrectomy

Recently, Satkunasivam and Gill described the concept of *minimal-margin PN* [6], consisting in the tumor excision maintaining a 1-mm sliver of parenchymal tissue on the tumor capsular surface (Figure 3). It is based on anatomical and histological observations, among which the presence of a distinct fibrous pseudocapsule in a vast majority of tumors, a usually altered tumor-parenchyma interface and the presence of arteriosclerosis in intrarenal vessels around to the tumor edge. As such, dissecting the anatomic plane immediately adjacent to the tumor capsule should allow performing a completely unclamped PN, with minimal bleeding risk, all the while guaranteeing a histologically and oncologically safe tumor excision.

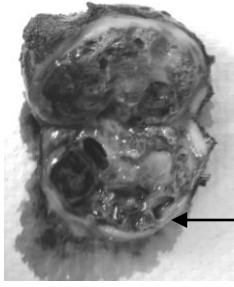


Figure 3: Bivalved gross specimen after minimal-margin partial nephrectomy demonstrating thin sliver of parenchyma surrounding a distinct tumor capsule [6]

In their retrospective study of a 179 consecutive supra-selective PN comparing 3 stages of expertise (initial experience in supra-selective clamping, mature experience, and minimal margin-margin unclamped PN), minimal-margin excision led to narrower margin width, although it only went from 2-3 to 1 mm ($p=0.0004$), and a greater percentage of kidney preserved. At 1-month follow-up, median percentage reduction in eGFR was similar, however, new-onset CKD stage>3 occurred less frequently (23% vs 10% vs 2% respectively, $p=0.003$). However the concomitant absence of arterial clamping makes it difficult to draw conclusions on the contribution of minimal-margin excision in achieving renal function preservation.

b. Non-ischemic renorrhaphy

Several authors have studied the role of renorrhaphy on postoperative functional outcome of PN. Takagi assessed non-renorrhaphy in 91 OPN for T1b tumors [12]. Although non-renorrhaphy was achievable in all cases, authors failed to show a difference in the preservation rate of the vascularized parenchyma and global kidney function (88% vs 90%; $p=0.3$). Renal artery pseudoaneurysm occurred in 2 cases in both groups. Furthermore, urinary fistula tended to occur more frequently in case of non-renorrhaphy (2 cases), even though the difference was not significant ($p=0.237$). Bahler assessed the feasibility of omitting cortical renorrhaphy in a matched-pair analysis of 15 patients undergoing RAPN [13]. Observations concerning pseudoaneurysm and urine leakage were similar in both groups. Median volume loss was smaller after non-renorrhaphy (9 vs 17 cm³, $p=0.003$), with

no translation to improvement of % eGFR loss (4.4% vs 8.8%, $p=0.14$) at a median follow-up of 4.1 months. On multivariable analysis, both cortical renorrhaphy ($p=0.004$) and tumor diameter ($p=0.004$) were predictors of volume loss, leading the authors to conclude omission of cortical renorrhaphy may limit percent renal volume loss and ultimately contribute to functional outcome of PN.

2. Minimizing ischemia

During PN, clamping the renal artery aims to limit blood loss during tumor excision and renal reconstruction. However, by depriving the whole kidney from arterial blood flow, ischemic injuries on healthy parenchyma may appear. A clear safe cutoff for warm-ischemia time (WIT) preventing from durable damages has been under debate for decades. Current literature suggests a $WIT \leq 25$ minutes is acceptable [3,14,15], although when considered as a continuous variable some authors found that every minute of warm ischemia may lead to adverse renal function [14].

a. Reducing the impact of ischemia

Cold ischemia using surface cooling

Cold ischemia applied to PN emerged based on the beneficial effects of hypothermia observed in kidney transplantation. The most common technique to induce hypothermia is surface cooling by laying ice-slush around the kidney during OPN (Figure 4).

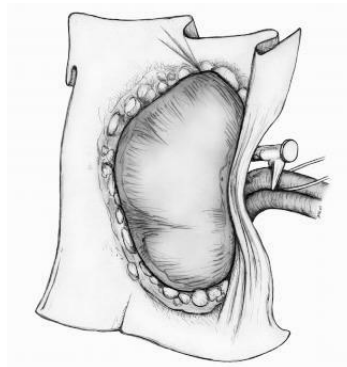


Figure 4: Illustration of induced hypothermia using ice-slush during OPN

Yossepowitch analyzed the impact of cold ischemia time (CIT) on early and late postoperative eGFR out of 592 patients and found CIT, with a median of 35 min, to be associated with early but not late eGFR decrease [16]. In his nonrandomized comparative study, Lane reported a similar decrease in eGFR at 3 month after cold and warm ischemia, although median CIT was significantly longer (45 vs 22 min, $p < 0.001$) [3]. Mir also reported a better recovery of nephron function after cold ischemia despite a longer ischemia time, attesting to the protective role of renal cooling [5]. When it comes to patient with chronic kidney disease, Abdeldaeim reported a benefit of cold ischemia in a prospective randomized study comparing 120 patients undergoing OPN [17], with an increased risk of eGFR drop after warm compared to cold ischemia (RR=1.34 and RR=2 at 3-months and 2-years respectively). First described in OPN, induced hypothermia was later transposed to minimally invasive surgery [18,19], although it is not routinely performed and literature on the subject is still slim. Gill described a technique of laparoscopic renal hypothermia with intracorporeal ice insertion through an Endocatch bag [20]. Ramirez recently described a step-by-step reproducible technique of robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) with intracorporeal renal hypothermia using ice slush [21] (Figure 5).

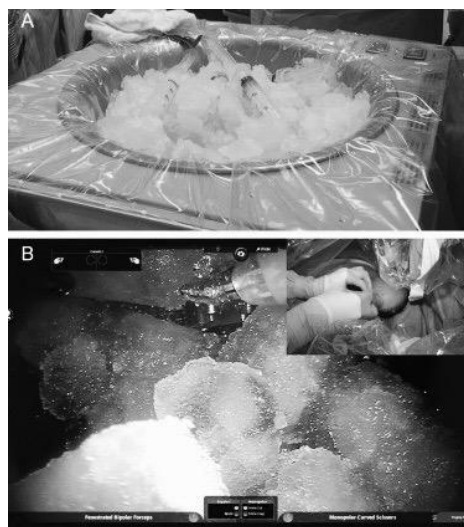


Figure 5: Operative view of surface cooling using ice-slush during RAPN [19]

Cold ischemia using other methods

Other cooling methods have been reported. Steffens reported a 24-year experience of cold ischemia in 717 imperative OPN, achieved with renal arterial perfusion of Ringer Lactate at 4°C [22]. Mazaki perfused kidneys with EuroCollins to 4°C through a retrograde cannulation of the renal artery [23]. Other authors have studied cooling of the kidney using ureteral irrigation of 4°C saline solution. However, Crain showed that transureteral iced saline infusion achieved renal hypothermia slower and less efficiently than external cooling [24].

b. Reducing ischemia time

Early unclamping of the renal artery

Early unclamping of the renal artery emerged to reduce the duration of ischemia in the era of laparoscopic PN (LPN), as it led to a 10-min longer WIT compared to OPN [25] and cooling methods remain challenging laparoscopically. In 2007, Baumert performed a prospective study of 40 consecutive patients undergoing LPN, comparing the conventional technique to a premature arterial unclamping after either 1 or 2 running suture of the tumor bed, before parenchymal repair [26]. WIT was significantly reduced in case of early unclamping (27 vs 14min, $p < 0.01$). It was also significantly shorter after 1 running suture compared to 2 (17 vs. 10 min respectively, $p < 0.01$). However, data concerning postoperative renal function were not available. Nguyen and the Cleveland Clinic team later supported those findings in a larger consecutive cohort, concluding early unclamping allowed to reduce WIT by 50%, with a trend towards a reduction of postoperative complications, and an improvement of eGFR decline at 3 month (-14,2 vs -8.4 mL/min) [27], although once again available data on renal function was limited. Early unclamping was naturally later applied to RAPN, with a first description by San Francisco in a single surgeon study of 12 patients [28], with a WIT of 16 min and no increased complications. He however warned about the potential hazard of this technique, which requires a highly skilled bedside assistant. In a multi-institutional study of 430 patients

undergoing RAPN with either standard (n=208) or early (n=222) unclamping, Peyronnet reported a significant reduction of WIT in case of early unclamping, even for complex tumors with RENAL scores ≥ 7 (WIT=17 vs 26 min, $p < 0.001$) or low experienced surgeons (WIT=17 vs 21 min, $p < 0.001$) [29]. Postoperative renal function showed a similar eGFR decline at 1-month, although follow-up was too short to assess long-term effects of early unclamping on renal function.

Unclamped PN

PN without any clamping of the renal pedicle was described to eliminate warm ischemia altogether. Thompson retrospectively compared short and long-term functional benefit of no ischemia to arterial clamping in 458 patients with a solitary kidney undergoing OPN or LPN [30]. PN was performed with no clamping in 96 patients with exophytic tumors. Warm ischemia patients had significantly larger tumors (3.4 cm vs 2.5 cm, $p < 0.001$), increased risk of acute renal failure after surgery (odds ratio [OR]: 2.1, $p = 0.044$) and of new-onset chronic kidney disease (hazard ratio: 2.3, $p = 0.028$) during a mean follow-up of 3.3 years. In another retrospective study comparing 192 off-clamp OPN to 116 with vascular clamping (mean WIT 23 min), Smith reported a higher operative time (227 vs 192 min, $p = 0.001$), median blood loss (500 vs 200 ml, $p < 0.001$) and transfusion rate (42% vs 23%, $p = 0.001$) in case of unclamped PN [31], with however no difference in positive margin or recurrence rates. At 1-year follow-up, decrease in eGFR was lower after unclamped PN (9.8% vs 12.3%, $p = 0.037$), with an even more evident benefit in patients with solitary kidneys (4.4% vs 21%, $p = 0.027$). Concerning laparoscopic surgery, Guillonnet retrospectively compared 28 patients receiving either standard LPN or off-clamp LPN performed with ultrasonic shears and bipolar cautery [32]. Although nephrometry scores were not assessed, off-clamp LPN again led to a longer operative time and estimated blood loss, but a trend towards a lower increase in serum creatinine 1-month postoperatively. In another retrospective study comparing 126 off-clamp

LPN to 264 patients standard LPN, Rais-Bahrami reported similar findings, although a bias may have favored the off-clamp group given their smaller tumor size (2.4 vs 4.6 cm, $p < 0.001$) and their lower incidence of endophytic tumors (14.9% vs 31.9%, $p < 0.001$) [33]. Two recent meta-analyses compared perioperative outcomes of unclamped PN to on-clamped PN [34,35]. The first one found no difference between the groups in terms of tumor size ($p = 0.44$), or baseline eGFR ($p = 0.78$), but a significantly higher transfusion rate (odds ratio [OR] 1.54, $p = 0.02$) and a lower incidence of postoperative complications (OR 0.61, $p = 0.002$) in case of unclamped PN [34]. However conclusions must be made cautiously as tumor-characteristics were different. The other meta-analysis found a trend towards smaller tumor size ($p = 0.08$), but no differences concerning operative time ($p = 0.87$), blood loss ($p = 0.12$), hospital stay ($p = 0.61$), and complication rate ($p = 0.59$) [35]. Furthermore, unclamped PN showed a significantly lower reduction in eGFR compared to on-clamp PN ($p < 0.0001$). A limitation to the widespread use of unclamped PN is the skill needed by the entire surgical team for successful tumor excision while managing bleeding control, making this technique usually available to surgeons with significant expertise.

c. Limiting the extent of ischemia

Parenchymal clamping

The rationale of parenchymal clamping was to limit warm ischemia to the peritumoral area to prevent from the negative effect of global WIT as well as avoid a potentially dangerous pedicle dissection. Gill described in 1995 the use of a double-looped tourniquet placed around both renal poles [36] (Figure 6).

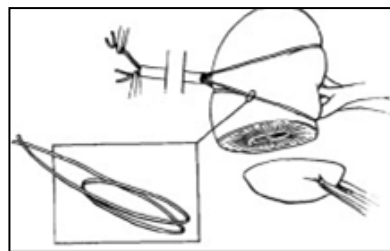


Figure 6: Double-looped tourniquet [37]

Several techniques using various parenchymal clamps of different sizes and shapes have been described since then [38–40]. Mejean reported the use of a large curved DeBakey aortic clamp around the tumor during OPN [39] (Figure 7).

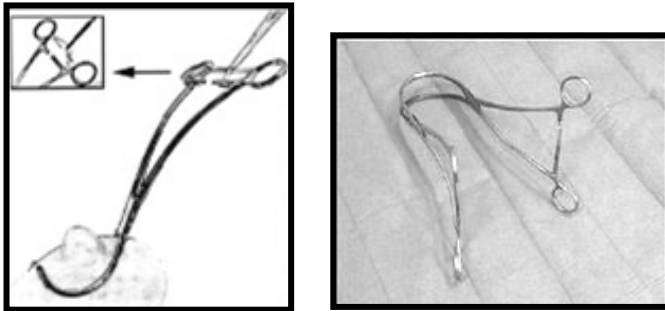


Figure 7:
DeBakey and Reni clamps [37]

To avoid crushing the kidney during clamping, pressure was controlled by a surgical loop tied by Kocher forceps. Denardi used a Satinsky clamp with a pressure controlled by the operating aid [40]. This technique was transposed to laparoscopic surgery by Verhoest who inserted percutaneously a Satinsky-clamp through a 1-cm incision in a small cohort of 5 patients with polar lesions [41]. No perioperative complications occurred and mean serum-creatinine levels remained unchanged after surgery, but the limited number of patients prevents from drawing any reliable conclusions. Later, Viprakasit reported successful parenchymal clamping in 20 patients undergoing RAPN, including 26% of interpolar lesions [42]. Results were similar, with no conversions or noticeable complications. Mean eGFR at 6-month follow-up showed no significant decrease compared to baseline. Hsi retrospectively compared parenchymal to hilar clamping during RAPN in 51 patients [43], with a shorter operative time in case of parenchymal clamping, and no difference in blood loss between the groups. Immediate eGFR preservation was better after parenchymal clamping (0 vs -18 mL/min, $p=0.02$), but did not persist after 6 months. Several limitations to parenchymal clamping must be acknowledged. The first one is a 1-2 cm security margin between the clamp and the tumor, which is ultimately in conflict with the recent notion of parenchymal preservation and minimal

excision. Furthermore, only a limited number of studies and small cohorts exist in minimally invasive surgery, raising the question of its reproducibility and technical easiness. This technique should also be avoided in open surgery for patients with a long history of pyelonephritis weakening renal parenchyma and increasing the risk of fracture during parenchymal compression. Finally, parenchymal clamping is not applicable in large or hilar tumors, unlike pedicular clamping.

Selective and super-selective clamping

More recently, the concept of selective clamping of the segmental arteries feeding the renal tumor was developed to eliminate ischemia of the remnant kidney. First described in laparoscopic surgery on animal models [44], Nohara developed a similar concept during OPN under the appellation of “*modified anatomic PN*” [45]. Their initial experience showed a successful procedure in 78% of cases (18/23 patients), with a correlation to the length of the feeding artery (> or < 10 mm). As to functional outcome, increase in serum creatinine level was significantly smaller after segmental clamping (+1% vs +16%, $p=0.012$).

In 2010, Gill took the concept even further and introduced “*zero-ischemia PN*”, based on an anatomic microdissection to isolate and superselectively control tumor-specific tertiary or higher-order renal artery branches with neurosurgical micro–bulldog clamps [46] (Figure 8).

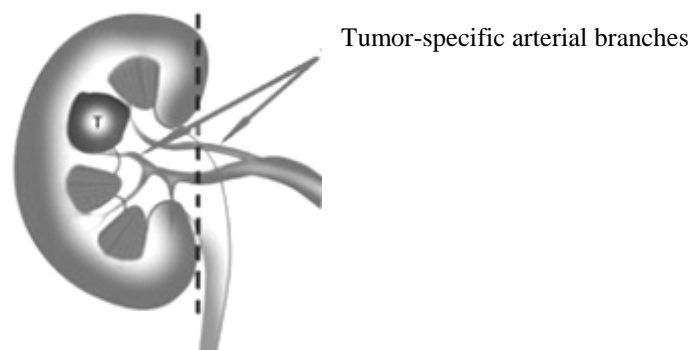


Figure 8: Schematic concept of super-selective clamping (only the tumor-feeding arteries pointed by the 2 arrows will be clamped) [47]

His initial experience reported the results of 15 patients undergoing zero-ischemia PN for T1 tumors performed either laparoscopically (n=12) or robotically (n=3). Intraoperative color Doppler ultrasonography was performed during surgery to confirm continued arterial blood flow in the intrarenal lobar arteries around the tumor. Functional and oncological results were promising, with a successful technique in all patients and no conversion to main artery clamping. No intraoperative complications were reported. Postoperative renal function was preserved, with a 0% change in postoperative eGFR. Those results were then expanded by the same team to a slightly larger prospective cohort (n=44) [48].

This approach has certain requirements, among which a meticulous preoperative planning using 3-dimensional CT or MRI angiography to assess arterial and venous anatomy (Figure 9).

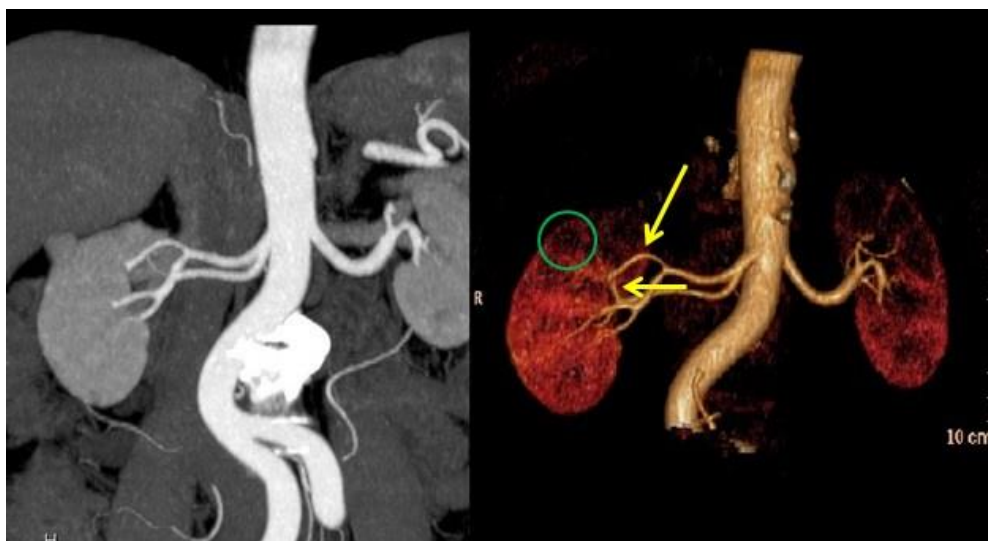


Figure 9: 3D-CT reconstructions of tumoral vasculature before zero-ischemia PN
(yellow arrows show tumor-specific arteries)

It also requires the ability to verify intraoperatively the absence of tumoral vascularization before excision to ensure adequate hemostasis. Several methods have been reported, such as

Doppler ultrasound during surgery [46,49] (Figure 9 and 10), or near-infrared fluorescence (NIRF) using intravenous injection of indocyanine green [50–53] (Figure 11).

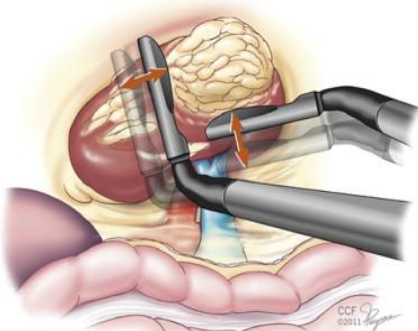


Figure 9: schematic view of per-operative Doppler ultrasound use

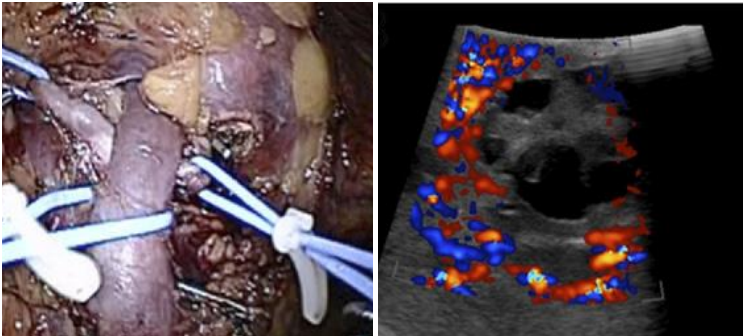


Figure 10: Use of laparoscopic color Doppler ultrasonography for identification of tumor specific arterial branches during laparoscopic PN [46]

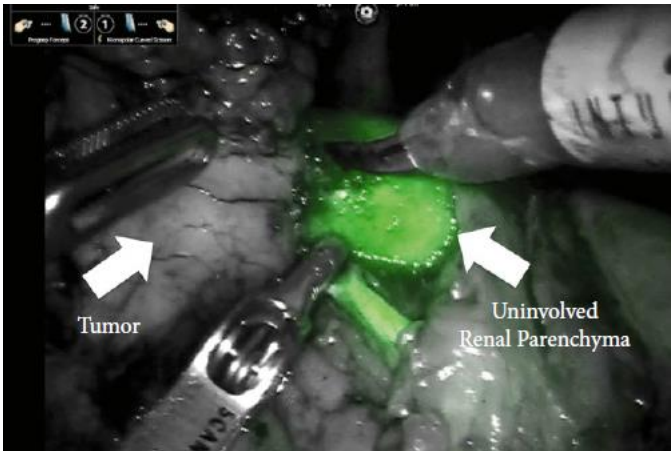


Figure 11: Use of NIRF using indocyanine green during zero-ischemia RAPN [50]

Several international teams compared oncological and functional results in retrospective or matched-pair analysis comparing zero-ischemia to hilar clamping. All report the feasibility and safety of zero-ischemia PN, with a benefit in terms of functional outcome. In a matched-pair analysis of 54 patients, Borofsky reported comparable blood loss, postoperative complications and negative margin rates, despite a longer operating time in the zero-ischemia group (256 vs 211 min, $p=0.02$) [50]. Functional outcome at 1 month, measured by the percent reduction in eGFR, was improved after zero-ischemia (-1.8% vs -14.9%, $p=0.03$). In other matched-pair studies Harke, and most recently McClintock found the same benefit of super-selective clamping on postoperative renal function after RAPN, showing an improved eGFR variation at discharge (-6.2% vs -18.6% for Harke [52], and -1.9% vs -16.8% for McClintock [53]), with a persistent trend at 3 months (-3.1% vs -14.6%). Oncological results and safety were equivalent for all authors [50–53]. Lately, Desai retrospectively compared the outcomes of superselective and main renal artery clamping during RAPN in 121 patients. Despite larger and more complex tumors in the zero-ischemia group, these patients had a lower eGFR decrease at discharge (0% vs 11%, $p=0.01$) and on last follow-up at 4-6 months (11% vs 17%; $p=0.03$).

Anatomical zero-ischemia PN appears best suited for medially located or hilar tumors for which tumor vascularisation can be meticulously evaluated on preoperative imaging and arterial feeders can be progressively dissected up to distally located branches supplying the tumor [46,49].

Conclusion

Over the past decade, PN surgery has been evolving towards an ideal PN. There is an ongoing debate to determine which of ischemia time or kidney volume preservation has the most impact on postoperative renal function. Current literature suggests that WIT is inseparably linked to parenchymal loss, thus representing a significant modifiable surgical factor that impacts postoperative renal function. Although a unanimous cut-off value for ischemia time preventing from renal damages has yet to be determined, a WIT<25min seems commonly accepted. Cold ischemia can be helpful, especially if a prolonged ischemia is anticipated. With the general aim of permanent refinement of PN, all-the-while ensuring the best possible functional outcome, more sophisticated techniques, such as super-selective and unclamped PN, have emerged. Although promising, studies with higher level of evidence are still required, perpetuating the quest for the perfect PN.

References

- [1] Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;67:913–24. doi:10.1016/j.eururo.2015.01.005.
- [2] Descotes J-L. [Open partial nephrectomy techniques for cancer of the kidney]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol* 2009;19:234–7. doi:10.1016/j.purol.2008.10.021.
- [3] Lane BR, Russo P, Uzzo RG, Hernandez AV, Boorjian SA, Thompson RH, et al. Comparison of Cold and Warm Ischemia During Partial Nephrectomy in 660 Solitary Kidneys Reveals Predominant Role of Nonmodifiable Factors in Determining Ultimate Renal Function. *J Urol* 2011;185:421–7. doi:10.1016/j.juro.2010.09.131.
- [4] Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, Fergany AF, Kaouk J, Campbell SC. Functional Recovery After Partial Nephrectomy: Effects of Volume Loss and Ischemic Injury. *J Urol* 2012;187:1667–73. doi:10.1016/j.juro.2011.12.068.
- [5] Mir MC, Campbell RA, Sharma N, Remer EM, Li J, Demirjian S, et al. Parenchymal Volume Preservation and Ischemia During Partial Nephrectomy: Functional and Volumetric Analysis. *Urology* 2013;82:263–9. doi:10.1016/j.urology.2013.03.068.
- [6] Satkunasivam R, Tsai S, Syan S, Bernhard J-C, de Castro Abreu AL, Chopra S, et al. Robotic Unclamped “Minimal-margin” Partial Nephrectomy: Ongoing Refinement of the Anatomic Zero-ischemia Concept. *Eur Urol* 2015;68:705–12. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.044.
- [7] Castilla EA, Liou LS, Abrahams NA, Fergany A, Rybicki LA, Myles J, et al. Prognostic importance of resection margin width after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *Urology* 2002;60:993–7.
- [8] Berdjis N, Hakenberg OW, Zastrow S, Oehlschläger S, Novotny V, Wirth MP. Impact of resection margin status after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2006;97:1208–10. doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06157.x.
- [9] Carini M, Minervini A, Masieri L, Lapini A, Serni S. Simple enucleation for the treatment of PT1a renal cell carcinoma: our 20-year experience. *Eur Urol* 2006;50:1263–8; discussion 1269–71. doi:10.1016/j.eururo.2006.05.022.
- [10] Minervini A, Ficarra V, Rocco F, Antonelli A, Bertini R, Carmignani G, et al. Simple enucleation is equivalent to traditional partial nephrectomy for renal cell carcinoma: results of a nonrandomized, retrospective, comparative study. *J Urol* 2011;185:1604–10. doi:10.1016/j.juro.2010.12.048.
- [11] Sundaram V, Figenshau RS, Roytman TM, Kibel AS, Grubb RL, Bullock A, et al. Positive margin during partial nephrectomy: does cancer remain in the renal remnant? *Urology* 2011;77:1400–3. doi:10.1016/j.urology.2010.12.016.
- [12] Takagi T, Kondo T, Omae K, Iizuka J, Kobayashi H, Yoshida K, et al. Assessment of Surgical Outcomes of the Non-renalorrhaphy Technique in Open Partial Nephrectomy for $\geq T1b$ Renal Tumors. *Urology* 2015;86:529–33. doi:10.1016/j.urology.2015.05.018.
- [13] Bahler CD, Dube HT, Flynn KJ, Garg S, Monn MF, Gutwein LG, et al. Feasibility of omitting cortical renalorrhaphy during robot-assisted partial nephrectomy: a matched analysis. *J Endourol Soc* 2015;29:548–55. doi:10.1089/end.2014.0763.
- [14] Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010;58:340–5. doi:10.1016/j.eururo.2010.05.047.
- [15] Funahashi Y, Yoshino Y, Sassa N, Matsukawa Y, Takai S, Gotoh M. Comparison of warm and cold ischemia on renal function after partial nephrectomy. *Urology* 2014;84:1408–12. doi:10.1016/j.urology.2014.08.040.
- [16] Yossepowitch O, Eggener SE, Serio A, Huang WC, Snyder ME, Vickers AJ, et al. Temporary Renal Ischemia During Nephron Sparing Surgery is Associated With Short-Term but Not Long-Term Impairment in Renal Function. *J Urol* 2006;176:1339–43. doi:10.1016/j.juro.2006.06.046.
- [17] Abdeldaeim HM, Abou Youssif TM, Abdel Wahab MM, Kotb AF, El Gebaly OF, Mokhless IA. Prospective randomized comparison between cold and warm ischemia in patients with renal insufficiency undergoing partial nephrectomy. *Urology* 2015;85:862–8. doi:10.1016/j.urology.2014.11.046.

- [18] Abe T, Sazawa A, Harabayashi T, Shinohara N, Maruyama S, Morita K, et al. Renal hypothermia with ice slush in laparoscopic partial nephrectomy: the outcome of renal function. *J Endourol* 2012;26:1483–8. doi:10.1089/end.2012.0122.
- [19] Rogers CG, Ghani KR, Kumar RK, Jeong W, Menon M. Robotic partial nephrectomy with cold ischemia and on-clamp tumor extraction: recapitulating the open approach. *Eur Urol* 2013;63:573–8. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.029.
- [20] Gill IS, Abreu SC, Desai MM, Steinberg AP, Ramani AP, Ng C, et al. Laparoscopic ice slush renal hypothermia for partial nephrectomy: the initial experience. *J Urol* 2003;170:52–6. doi:10.1097/01.ju.0000072332.02529.10.
- [21] Ramirez D, Caputo PA, Krishnan J, Zargar H, Kaouk JH. Robot-assisted partial nephrectomy with intracorporeal renal hypothermia using ice slush: step-by-step technique and matched comparison with warm ischaemia. *BJU Int* 2016;117:531–6. doi:10.1111/bju.13346.
- [22] Steffens J, Humke U, Ziegler M, Siemer S. Partial nephrectomy with perfusion cooling for imperative indications: a 24-year experience. *BJU Int* 2005;96:608–11. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05693.x.
- [23] Masaki Z, Ichigi Y, Kuratomi K, Iguchi A, Sato S, Nakamura K, et al. In situ perfusion by retrograde cannulation of a tumor artery for nephron-sparing surgery. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 1995;2:161–5.
- [24] Crain DS, Spencer CR, Favata MA, Amling CL. Transureteral Saline Perfusion to Obtain Renal Hypothermia: Potential Application in Laparoscopic Partial Nephrectomy. *JLS* 2004;8:217–22.
- [25] Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR, et al. Comparison of 1,800 Laparoscopic and Open Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors. *J Urol* 2007;178:41–6. doi:10.1016/j.juro.2007.03.038.
- [26] Baumert H, Ballaro A, Shah N, Mansouri D, Zafar N, Molinié V, et al. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur Urol* 2007;52:1164–9. doi:10.1016/j.eururo.2007.03.060.
- [27] Nguyen MM, Gill IS. Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2008;179:627–32; discussion 632. doi:10.1016/j.juro.2007.09.086.
- [28] San Francisco IF, Sweeney MC, Wagner AA. Robot-assisted partial nephrectomy: early unclamping technique. *J Endourol* 2011;25:305–8. doi:10.1089/end.2010.0436.
- [29] Peyronnet B, Baumert H, Mathieu R, Masson-Lecomte A, Grassano Y, Roumiguié M, et al. Early unclamping technique during robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy can minimise warm ischaemia without increasing morbidity: Early unclamping can reduce WIT during RAPN without increasing morbidity. *BJU Int* 2014;114:741–7. doi:10.1111/bju.12766.
- [30] Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, Frank I, et al. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur Urol* 2010;58:331–6. doi:10.1016/j.eururo.2010.05.048.
- [31] Smith GL, Kenney PA, Lee Y, Libertino JA. Non-clamped partial nephrectomy: techniques and surgical outcomes. *BJU Int* 2011;107:1054–8. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09798.x.
- [32] Guillonnet B, Bermúdez H, Gholami S, El Fettouh H, Gupta R, Adorno Rosa J, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol* 2003;169:483–6. doi:10.1097/01.ju.0000045225.64349.bf.
- [33] Rais-Bahrami S, George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Richstone L, Kavoussi LR. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. *BJU Int* 2012;109:1376–81. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10592.x.
- [34] Liu W, Li Y, Chen M, Gu L, Tong S, Lei Y, et al. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol Soc* 2014;28:567–76. doi:10.1089/end.2013.0562.
- [35] Trehan A. Comparison of Off-Clamp Partial Nephrectomy and On-Clamp Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 2014;93:125–34. doi:10.1159/000362799.
- [36] Gill IS, Munch LC, Clayman RV, McRoberts JW, Nickless B, Roemer FD. A new renal tourniquet for open and laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 1995;154:1113–6.
- [37] Neuzillet Y, Long JA, Paparel P, Baumert H, Correas JM, Escudier B, et al. [Clamping modalities during partial nephrectomy: technical aspects and functional consequences. Review by the Comité

- de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU)]. *Prog En Urol J Assoc Fr Urol Société Fr Urol* 2009;19:524–9. doi:10.1016/j.purol.2009.04.007.
- [38] Khedis M, Bellec L, Leobon B, Thoulouzan M, Labarthe P, Nohra J, et al. [Partial nephrectomy by selective renal parenchymal clamping using a new clamp]. *Prog Urol* 2007;17:41–4.
- [39] Mejean A, Vogt B, Cazin S, Balian C, Poisson JF, Dufour B. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma using selective renal parenchymal clamping. *J Urol* 2002;167:234–5.
- [40] Denardi F, Borges GM, Silva W, Stopiglia RM, Ferreira U, Billis A, et al. Nephron-sparing surgery for renal tumours using selective renal parenchymal clamping. *BJU Int* 2005;96:1036–9. doi:10.1111/j.1464-410X.2005.05805.x.
- [41] Verhoest G, Manunta A, Bensalah K, Vincendeau S, Rioux-Leclercq N, Guillé F, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with clamping of the renal parenchyma: initial experience. *Eur Urol* 2007;52:1340–6. doi:10.1016/j.eururo.2007.04.072.
- [42] Viprakasit DP, Derweesh I, Wong C, Su L-M, Stroup SP, Bazzi W, et al. Selective renal parenchymal clamping in robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: a multi-institutional experience. *J Endourol* 2011;25:1487–91. doi:10.1089/end.2010.0667.
- [43] Hsi RS, Macleod LC, Gore JL, Wright JL, Harper JD. Comparison of selective parenchymal clamping to hilar clamping during robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2014;83:339–44. doi:10.1016/j.urology.2013.09.033.
- [44] Benway BM, Baca G, Bhayani SB, Das NA, Katz MD, Diaz DL, et al. Selective versus nonselective arterial clamping during laparoscopic partial nephrectomy: impact upon renal function in the setting of a solitary kidney in a porcine model. *J Endourol Endourol Soc* 2009;23:1127–33. doi:10.1089/end.2008.0605.
- [45] Nohara T, Fujita H, Yamamoto K, Kitagawa Y, Gabata T, Namiki M. Modified anatomic partial nephrectomy with selective renal segmental artery clamping to preserve renal function: a preliminary report. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc* 2008;15:961–6. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02141.x.
- [46] Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, Patil MB, et al. “Zero Ischemia” Partial Nephrectomy: Novel Laparoscopic and Robotic Technique. *Eur Urol* 2011;59:128–34. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.002.
- [47] Shao P, Tang L, Li P, Xu Y, Qin C, Cao Q, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012;62:1001–8. doi:10.1016/j.eururo.2012.05.056.
- [48] Ng CK, Gill IS, Patil MB, Hung AJ, Berger AK, de Castro Abreu AL, et al. Anatomic Renal Artery Branch Microdissection to Facilitate Zero-Ischemia Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2012;61:67–74. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.040.
- [49] Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, Cai J, Huang EY-H, Lewandowski P-M, et al. Robotic Partial Nephrectomy with Superselective Versus Main Artery Clamping: A Retrospective Comparison. *Eur Urol* 2014;66:713–9. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.017.
- [50] Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, Marien TP, Jayaratna I, Krane LS, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy: Near-infrared fluorescence imaging in zero ischaemia RPN. *BJU Int* 2013;111:604–10. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11490.x.
- [51] Krane LS, Manny TB, Hemal AK. Is Near Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green Dye Useful in Robotic Partial Nephrectomy: A Prospective Comparative Study of 94 Patients. *Urology* 2012;80:110–8. doi:10.1016/j.urology.2012.01.076.
- [52] Harke N, Schoen G, Schiefelbein F, Heinrich E. Selective clamping under the usage of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in robot-assisted partial nephrectomy: a single-surgeon matched-pair study. *World J Urol* 2014;32:1259–65. doi:10.1007/s00345-013-1202-4.
- [53] McClintock TR, Bjurlin MA, Wysock JS, Borofsky MS, Marien TP, Okoro C, et al. Can Selective Arterial Clamping With Fluorescence Imaging Preserve Kidney Function During Robotic Partial Nephrectomy? *Urology* 2014;84:327–34. doi:10.1016/j.urology.2014.02.044.

PARTIE 2

Super-selective robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence versus early-unclamping of the renal artery:

Results of a prospective matched-pair analysis

Cecilia Lanchon ^{a,b}, Valentin Arnoux ^a, Gaëlle Fiard ^{a,b}, Damien Carnicelli ^a, Delphine Poncet ^a, Camille Overs ^a, Nicolas Peilleron ^a, Quentin Franquet ^a, Elsa Bey ^a, Jean-Benjamin Lefranc ^a, Stanislas Grisard ^a, Guillaume Pic ^a, Ji-Wan Lee ^a, Bernard Boillot ^a, Nicolas Terrier ^a,
Caroline Thuillier ^a, Jean-Jacques Rambeaud ^a, Jean-Luc Descotes ^{a,b},
Jean-Alexandre Long ^{a,b}

^a *Department of Urology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France*

^b *UJF-Grenoble 1, CNRS, INSERM, TIMC-IMAG UMR 5525, 38041 Grenoble, France*

Manuscript Number: WJUR-D-16-00790

Submitted Aug 25th 2016

Super-selective robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence versus early-unclamping of the renal artery:

Results of a prospective matched-pair analysis

Cecilia Lanchon ^{a,b}, Valentin Arnoux ^a, Gaëlle Fiard ^{a,b}, Damien Carnicelli ^a, Delphine Poncet ^a, Camille Overs ^a, Nicolas Peilleron ^a, Quentin Franquet ^a, Elsa Bey ^a, Jean-Benjamin Lefranc ^a, Stanislas Grisard ^a, Guillaume Pic ^a, Ji-Wan Lee ^a, Bernard Boillot ^a, Nicolas Terrier ^a,
Caroline Thuillier ^a, Jean-Jacques Rambeaud ^a, Jean-Luc Descotes ^{a,b},
Jean-Alexandre Long ^{a,b}

^a *Department of Urology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France*

^b *UJF-Grenoble 1, CNRS, INSERM, TIMC-IMAG UMR 5525, 38041 Grenoble, France*

Abstract

Introduction

Super-selective clamping of tumor-specific segmental arteries was developed to eliminate ischemia of the remnant kidney while limiting hemorrhage during partial nephrectomy. The objective here is to evaluate the benefit of super-selective clamping on renal functional outcome, compared to early-unclamping of the renal artery.

Material and Method

From March 2015 to July 2016, data from 30 patients undergoing super-selective robot-assisted PN (RAPN) for a solitary tumor by a single surgeon were prospectively collected. Tumor devascularization was assessed using indocyanine green near-infrared fluorescence. A matched-pair analysis with a retrospective cohort undergoing early-unclamping was conducted, adjusting on tumor complexity and preoperative eGFR. Perioperative, oncologic and functional outcomes using DMSA-renal scintigraphy were assessed. Multivariate analysis

was performed to identify predictors of postoperative renal function and de novo chronic kidney disease (CKD).

Results

Super-selective RAPN was successful in 25/30 patients (83.3%), 5 requiring secondary main artery clamping due to persistent tumor fluorescence. Matched-pair analysis showed similar operating time, blood loss, positive margins and complication rates. Super-selective clamping was associated with an improved eGFR variation at discharge ($p=0.002$), 1-month ($p=0.01$) and 3-month post-op (-2%vs-16% $p=0.001$).It also led to a better relative function on scintigraphy (46%vs40% $p=0.04$) and homolateral eGFR ($p=0.04$), and fewer upstaging to CKD stage ≥ 3 ($p=0.03$). On multivariate analysis, super-selective clamping was a predictor of postoperative renal function.

Conclusion

Super-selective RAPN leads to an improved preservation of renal function and a reduced risk of de novo CKD stage ≥ 3 , while keeping the benefit of main artery clamping on perioperative outcomes.

Introduction

Optimizing functional outcome has become one of the foremost challenges in localized renal cancer treatment. Duration of ischemia remains a major surgically modifiable component during partial nephrectomy (PN). Although a warm-ischemia time (WIT) ≤ 25 minutes seems commonly accepted, depriving the whole kidney from arterial blood flow may lead to ischemic injuries on healthy parenchyma. Therefore, super-selective clamping of segmental arteries directly feeding the tumor has emerged to limit ischemia to the targeted tumoral area. The objective of this matched-pair study is to assess the benefit of super-selective robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) on postoperative renal function preservation, compared to conventional RAPN with early-unclamping.

Material and Method

Study population

Zero-ischemia RAPN group

From March 2015 to July 2016, patients suitable for super-selective (“zero-ischemia”) RAPN using indocyanine green (ICG) near-infrared fluorescence (NIRF) for a solitary renal tumor were prospectively included. Approval from our institutional ethics committee was obtained (CECIC Rhône-Alpes-Auvergne, Grenoble, IRB5891). All surgeries were carried out by a single experienced surgeon, who had performed over 200 laparoscopic and robotic procedures.

All patients >18 diagnosed with a single renal tumor, candidates for a RAPN with super-selective clamping on preoperative imaging were enrolled.

Patients presenting any medical history prohibiting RAPN were excluded. Patients requiring peroperatively a main artery clamping were secondarily excluded from the analysis.

Control group: early-unclamping

Successful cases of zero-ischemia RAPN were matched 1:1 with a control group of patients who underwent RAPN with early-unclamping of the renal artery performed by the same surgeon before the inclusion period. Matched-pair analysis was performed using propensity score matching, calculated to adjust for RENAL score and preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Data collection

Demographic data, tumor characteristics, preoperative renal function (serum creatinine and eGFR measured with the CDK-EPI equation), operative parameters (WIT, operative time and blood loss), post-operative outcome (length of stay, pathological surgical margins), post-

operative complications using the Clavien-Dindo classification, and renal function at discharge, 1 and 3-month follow-up were collected.

Preoperative planning required cross-sectional imaging with computed tomography (CT), which included arterial and venous phases with 3D-reconstructions to visualize tumor feeding vessels, proximity of the renal sinus and collecting system. RENAL, PADUA nephrometry and Mayo Adhesive Probability (MAP) scores were calculated

Dimercapto-succinic acid (DMSA) renal scintigraphy was performed at 3-month follow-up to assess split renal function.

Surgical technique

RAPN was performed with a DaVinci Si® using a transperitoneal approach. The surgical technique for zero-ischemia RAPN has been described elsewhere^{1,2}, which consisted in a vascular microdissection of the renal hilum to control tertiary or higher-order renal artery branches directly feeding the tumor. Preoperative knowledge of arterial anatomy, through a careful study of the 3D CT-scan images, was mandatory to properly identify target arteries. Scanlan®-Bulldog Clamps were applied to achieve tumor-specific devascularization. NIRF was then performed using an intravenous injection of 0.5 to 2cc of ICG to confirm both tumor devascularization and ongoing perfusion of the remaining healthy parenchyma before starting tumor excision. Indeed, when selective clamping was efficient, the tumor remained dark while the rest of the kidney appeared fluorescent green, allowing for real-time verification that the appropriate arterial branches were controlled (Figure 1). On the contrary, a persistent fluorescent uptake of the tumor and peri-tumoral area after selective clamping of the targeted arteries indicated a persistent blood flow alerting of the high risk of hemorrhage during tumor resection. Safety then dictated to convert to main artery clamping. Tumor excision, whether under super-selective or conventional clamping, was carried out with a combination of electrocautery and cold scissors. A running suture using 3/0 V-loc™ provided hemostasis of

the tumor bed before removal of the clamps. Renorrhaphy was then achieved using a 0 Vicryl™ suture secured with Hem-o-lok® clips.

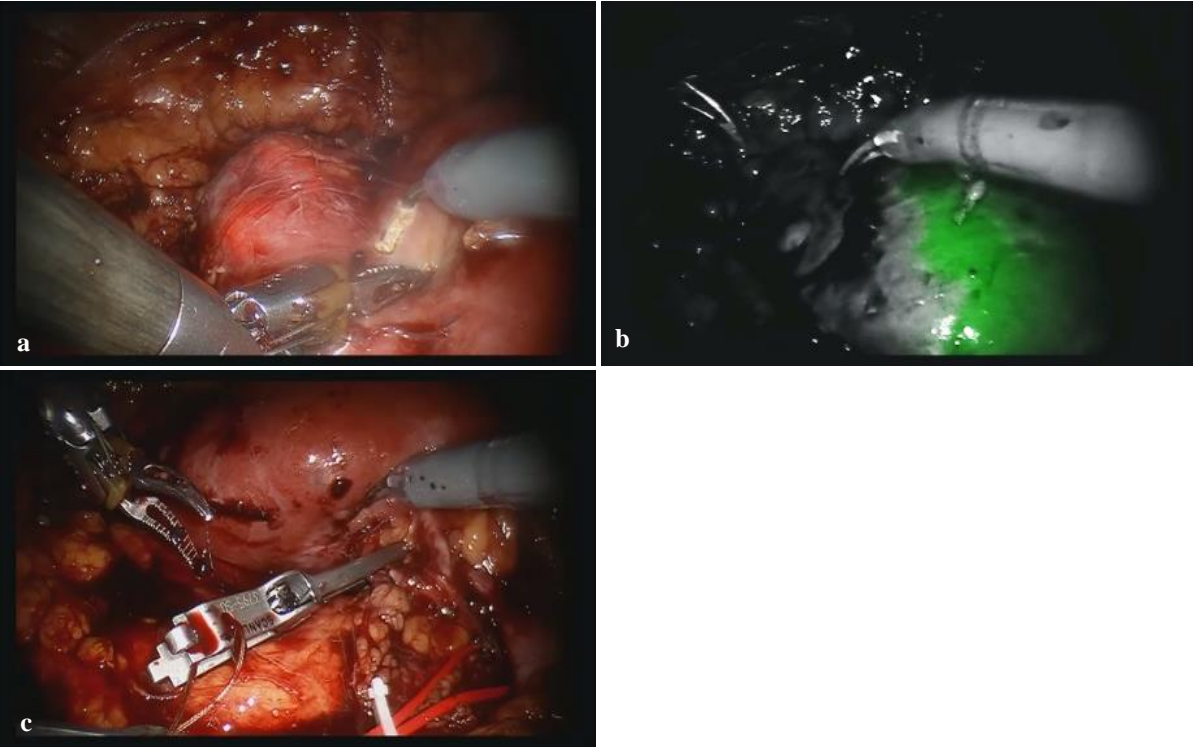


Figure 1: Operative view of a renal tumor and specific vascularization during zero-ischemia RAPN.

(a) tumor view in white-light mode ; (b) tumor view using NIRF imaging after super-selective clamping ; (c) clamping of selective feeding arteries

Statistical analysis

Statistical analysis was obtained with SPSS®, version 21. Propensity score matching was conducted using the PS matching custom dialog for SPSS. First, propensity score was estimated using logistic regression. Matching was then performed using a 1:1 nearest neighbor matching. Continuous variables were reported using median values with interquartile ranges (IQR) and compared with the independent Mann-Whitney *U*-test. Categorical variables were reported as counts and proportions (%) and compared using the χ^2 test or Fisher exact test as appropriate.

Multiple linear regression was performed to identify predictors of postoperative renal function (i.e. %variation in serum creatinine and eGFR at 3 months), as well as postoperative split renal function. Variables attaining $p \leq 0.05$ on univariate analysis or considered clinically relevant were included in the multivariate analysis.

Multiple logistic regression was used to study predictors of de novo renal chronic kidney disease (CKD) on follow-up.

Results

In the study period, zero-ischemia RAPN for a solitary tumor was attempted in 30 patients. Among them, 25 patients (83.3%) had successful super-selective tumour devascularization confirmed by NIRF. Persistent perfusion in the tumor area was revealed on NIRF in 5 cases for which main artery clamping was required.

Demographics and immediate postoperative outcome

Matching was successful for all 25 cases, as shown by the equivalent baseline and tumors characteristics between zero-ischemia and early-unclamping patients (Table 1 and 2).

	Total n=50	Zero-ischemia n=25	Early-unclamping n=25	p value
Age, yrs	67 (57-72)	66 (59-73)	68 (56-72)	0.92
Male gender	38 (76)	22 (88)	17 (68)	0.19
Charlson score	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-7)	0.94
BMI	26 (23-28)	27 (23-28)	25 (23-29)	0.90
Hemoglobin, g/dL	14,5 (13-15)	14,5 (13,1-16)	14,1 (12,6-15)	0.17
Serum creatinine, μmol/L	86 (76-96)	92 (77-101)	83 (71-97)	0.34
eGFR, mL/min	74 (66-89)	75 (65-89)	73 (66-92)	0.82
CKD-EPI stage				0.18
1	9 (18)	2 (8)	7 (28)	
2	32 (64)	18 (72)	14 (56)	
3	9 (18)	5 (20)	4 (16)	

Table 1: Demographics and preoperative characteristics in the zero-ischemia and early-unclamping cohorts

	Total n=50	Zero-ischemia n=25	Early-unclamping n=25	p value
Left side	20 (40)	8 (32)	11 (44)	0.38
Solitary kidney	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0.31
Previous biopsy	5 (10)	1 (4)	4 (16)	0.16
Cystic tumor	8 (16)	3 (12)	5 (20)	0.44
Tumor size on CT, cm	33 (30-42)	30 (27-35)	40 (30-45)	0.07
RENAL score				0.78
4-6	12 (24)	7 (28)	5 (20)	
7-9	24 (48)	11 (44)	13 (52)	
10-12	14 (28)	7 (28)	7 (28)	
PADUA Score				0.41
6-7	11 (22)	7 (28)	4 (16)	
8-9	24 (48)	11 (44)	13 (52)	
≥10	15 (30)	7 (28)	8 (32)	
MAP score				0.21
0-3	37 (74)	20 (80)	17 (68)	
4-5	13 (26)	5 (20)	8 (32)	

Table 2: Tumor characteristics in both groups

Operative parameters and immediate results were similar in both cohorts in terms of operative time, WIT, blood loss, transfusion rate and hospital stay (Table 3).

NIRF revealed slightly fluorescent tumor edges in 2 patients, for whom zero-ischemia RAPN was attempted nonetheless. Although both procedures were successful without the need for main artery clamping, parenchymal bleeding during tumor excision led to a substantial blood loss in each case (700cc and 1000cc). None of them experienced postoperative complications. Overall final pathology revealed malignant tumors in 74% of cases, with a majority of clear-cell carcinoma (48%). A positive surgical margin occurred in 1 patient (4%) in each group. No adverse reaction to ICG was noted.

	Total n=50	Zero-ischemia n=25	Early unclamping n=25	p value
Clamping time, min	15 (11-19)	14 (10-18) [selective clamping]	15 (13-19)	0.12
Operating time, min	120 (90-150)	123 (90-143)	119 (95-150)	0.51
Blood loss, mL	101 (50-300)	105 (50-238)	95 (50-300)	0.74
Toxic peri-nephric fat	15 (30)	9 (36)	6 (24)	0.36
Length of stay, d	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (5-6)	0.59
Hemoglobin at discharge, g/dL	117 (106-130)	117 (106-128)	117 (106-132)	0.75
Transfusion	2 (4)	1 (4)	1 (4)	0.98
Histology				0.33
Clear-cell carcinoma	25 (50)	13 (52)	12 (48)	
Papillary RCC	10 (20)	5 (20)	5 (20)	
Chromophobe RCC	2 (4)	2 (8)	0 (0)	
Oncocytoma	8 (16)	4 (16)	4 (16)	
Angiomyolipoma	2 (4)	1 (4)	1 (4)	
Other benign tumors	3 (6)	0 (0)	3 (12)	
Positive margins	2 (4)	1 (4)	1 (4)	0.98
Complication rate				0.71
Clavien I-II	9 (18)	5 (20)	4 (16)	
Clavien III-IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Table 3: Comparison of operative and postoperative parameters

Complications

Early adverse events (within 30 days of surgery) were similar in both groups, with no major complications occurring during the study period (Table 3). Patients undergoing zero-ischemia RAPN suffered 5 (20%) minor complications, including 1 unexplained fever, 2 infections (1 respiratory and 1 urinary), 1 regressive acute renal failure and 1 parietal hematoma. They were equivalent to those observed in the early-unclamping group (1 unexplained fever, 2 urinary tract infections and 1 regressive acute renal failure, $p=0.71$).

Renal functional outcome

Assessment of renal function was available for all patients at discharge and for 49 patients (98%, 24 per group) 1 and 3 months postoperatively. Compared to early-unclamping, zero-ischemia RAPN was associated to more favorable renal functional outcomes, as shown by the lower percent change in serum creatinine and eGFR at discharge ($p=0.002$), 1-month ($p=0.01$) and 3-month follow-up (-2% vs -16% $p=0.001$, Figure 2). Upstaging to CKD stage ≥ 3 within 3 months was significantly reduced after zero-ischemia RAPN (4% vs 24% $p=0.03$, Table 4). Functional evaluation of the operated kidney was possible for all patients but 3 who did not undergo DMSA renal scintigraphy; 2 in the zero-ischemia group (1 solitary kidney, 1 history of controlateral PN) and 1 in the early-unclamping group (history of controlateral PN). Split renal function of operated kidney was superior after super-selective RAPN compared to main artery clamping both on DMSA scintigraphy (46% vs 40% $p=0.04$, Figure 3) and homolateral eGFR (34 vs 27 $\mu\text{mol/L}$ $p=0.04$).

	Zero-ischemia	Early unclamping	<i>p</i> value
Serum creatinine, $\mu\text{mol/L}$			
Discharge	88 (71-103)	95 (82-110)	0.26
M1	90 (76-110)	93 (74-116)	0.69
M3	88 (76-101)	95 (80-107)	0.40
% Variation in creatinine			
preop – discharge	-1% (-11 ; +8)	+14% (+1 ; +29)	0.003*
preop – M1	+1% (-1 ; +17)	+15% (+4 ; +31)	0.02*
preop – M3	+3% (-1 ; +9)	+17% (+10 ; +22)	0.001*
eGFR, mL/min			
Discharge	75 (64-95)	70 (54-85)	0.31
M1	74 (60-88)	69 (53-87)	0.30
M3	73 (66-89)	66 (53-83)	0.17
% Variation in eGFR			
preop – discharge	0 (-9 ; +12)	-15% (-24 ; +1)	0.002*
preop – M1	-1% (-13 ; +5)	-13% (-22 ; -4)	0.01*
preop – M3	-2% (-9 ; +3)	-16% (-19 ; -11)	0.001*
De novo CKD stage ≥ 3	1 (4)	6 (24)	0.03*

Table 4: Postoperative renal function after zero-ischemia or early-unclamping RAPN

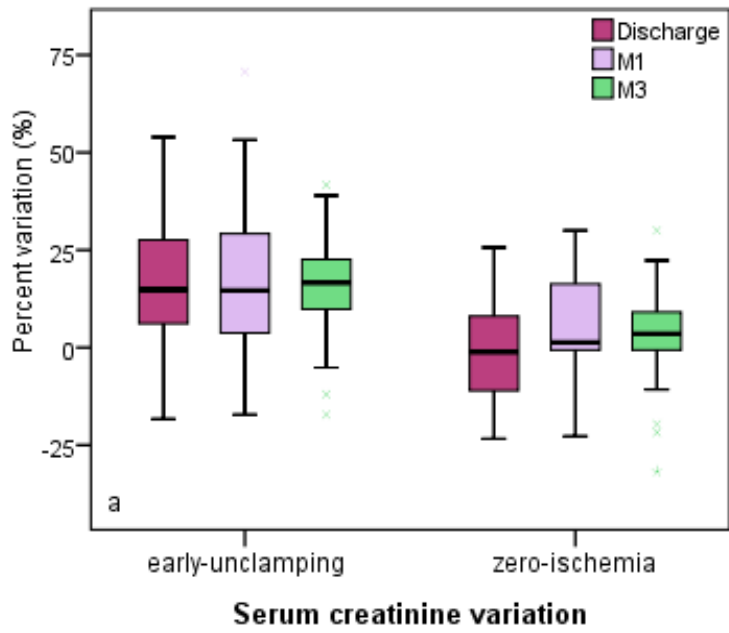
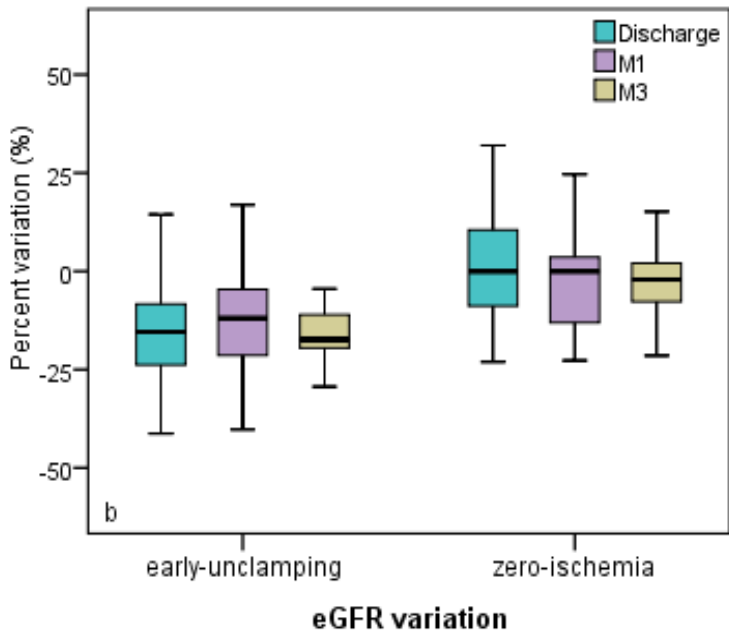


Figure 2: Percent variation compared to baseline in (a) serum creatinine and (b) eGFR



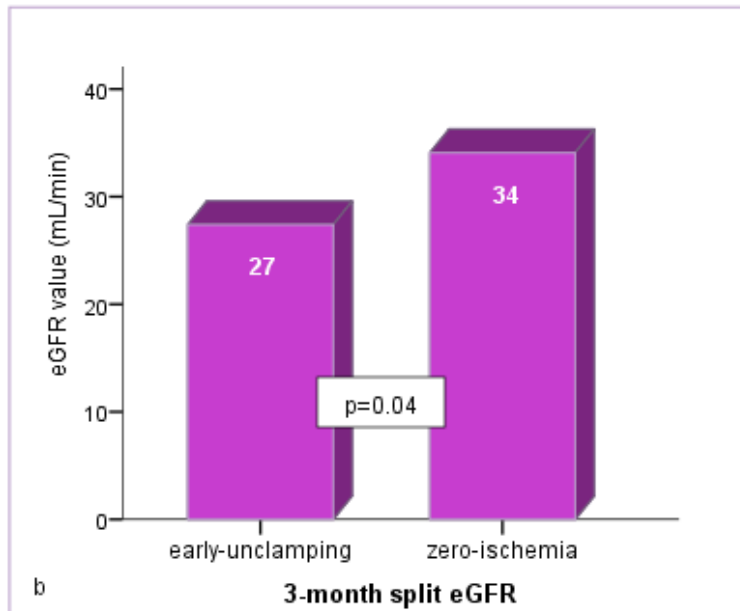
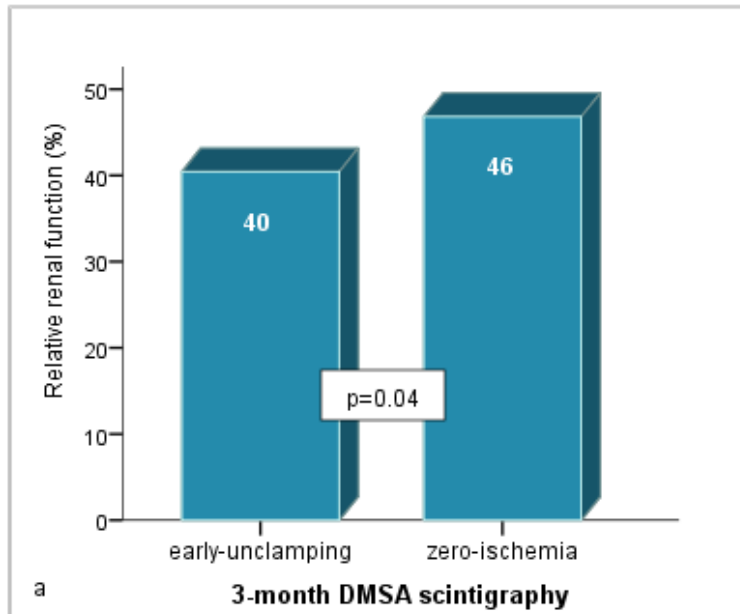


Figure 3: Relative renal function of operated kidney on 3-month DMSA scintigraphy (a) and split eGFR (b)

Predictors of postoperative renal function and de novo chronic kidney disease

On multivariate analysis, when adjusted to Charlson score, initial renal function (eGFR or serum creatinine), RENAL nephrometry score and WIT, type of ischemia (super-selective or

conventional) was the only predictor of percent variation in eGFR and serum creatinine at 3 months ($\beta=0.41$ $p=0.01$ and $\beta=-0.38$ $p=0.02$ respectively, Table 5).

Concerning the evaluation of operated kidneys, ischemia type and RENAL score were predictors of 3-month renal function on DMSA scintigraphy ($\beta=0.35$ $p=0.03$ and $\beta=-0.32$ $p=0.05$ respectively, Table 4). Zero-ischemia and initial eGFR were predictors of homolateral split eGFR.

Finally, no independent predictors of de novo CKD stage ≥ 3 were identified, although a trend was noted in favor of super-selective clamping (OR=0.11 $p=0.06$).

	Variable	β	IC 95%	p value
Serum creatinine variation	Preoperative creatinine	- 0.12	- 0.004 ; 0.001	0.20
	Charlson score	0.01	- 0.02 ; 0.03	0.97
	RENAL score	0.08	- 0.05 ; 0.09	0.61
	WIT	0.03	- 0.01 ; 0.01	0.86
	Surgical technique	- 0.38	- 0.08 ; 0.58	0.02 *
Global eGFR variation	Preoperative eGFR	- 0.16	- 0.01 ; 0.01	0.35
	Charlson score	0.04	- 0.02 ; 0.03	0.78
	RENAL score	- 0.12	- 0.11 ; 0.05	0.44
	WIT	0.14	- 0.01 ; 0.02	0.41
	Surgical technique	0.41	0.03 ; 0.26	0.01 *
DMSA scintigraphy	Preoperative eGFR	- 0.06	-0.27 ; 0.18	0.73
	Charlson score	0.17	- 0.90 ; 2.86	0.30
	RENAL score	- 0.32	- 9.87 ; 0.09	0.05 *
	WIT	0.29	- 0.10 ; 1.28	0.09
	Surgical technique	0.35	- 0.70 ; 14.66	0.03 *
Split eGFR variation	Preoperative eGFR	0.36	- 0.04 ; 0.54	0.02 *
	Charlson score	0.09	- 1.46 ; 2.72	0.55
	RENAL score	- 0.24	- 9.80 ; 1.29	0.13
	WIT	0.26	- 0.17 ; 1.37	0.13
	Surgical technique	0.43	3.01 ; 18.54	0.008 *

Table 5: Predictors of 3-month percent variation in serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$), eGFR (mL/min), DMSA renal scintigraphy (%) and split eGFR ($\mu\text{mol/L}$) on multivariate analysis

Discussion

We herein report the results of a matched-pair analysis comparing renal functional outcome of zero-ischemia RAPN using indocyanine green fluorescence to main artery early-unclamping. Over time PN surgery has sustained several technical refinements with the overall goal to reach an ideal PN, which would achieve the best possible functional outcome, while ensuring oncological safety. Early-unclamping emerged with the expansion of laparoscopic PN to reduce ischemia time, as it resulted in a 10-min longer WIT compared to open PN³. Initial descriptions report a 50% reduction of WIT due to early-unclamping^{4,5}, with a trend towards a reduction of 3-month postoperative complications, and eGFR decline⁵. Early-unclamping in RAPN, showed the same benefit on WIT compared to conventional clamping⁶. However, depriving the whole kidney from arterial blood flow during tumor excision may lead to ischemic injuries on healthy parenchyma^{7,8}.

The concept and safety of zero-ischemia PN

In 2010, Gill described the concept of “zero-ischemia PN”, based on an anatomic microdissection of tumor-specific segmental arteries, up to the tertiary or higher-order branches¹, in order to eliminate ischemia of the remnant kidney while assuring a satisfying hemostasis during tumor excision. In our study, zero-ischemia RAPN was successful in 25 out of 30 patients (83.3%), provided that an accurate preoperative planning through segmental imaging was available. All patients were matched based on tumor complexity and preoperative eGFR in order to account for the other main parameters potentially influencing functional outcome. Perioperative outcome showed no difference in terms of operative times, blood loss, transfusion rate or positive margins, reflecting the feasibility and safety of zero-ischemia, both on a clinical and oncological level. Indeed, only minor complications occurred, at an equivalent rate for both techniques. Several international teams report the feasibility and

safety of zero-ischemia PN, with a benefit in terms of functional outcome⁹⁻¹². though some found slightly longer operative times^{9,12} or blood loss⁹.

The renal functional benefit of zero-ischemia PN

The main goal behind zero-ischemia PN is an improvement of postoperative renal function due to the persistent blood flow in healthy parenchyma during tumor excision. The present study supports this theory, as variation in eGFR and serum creatinine favored zero-ischemia RAPN on all follow-up measurements, Super-selective clamping also led to fewer upstaging to CKD stage \geq 3. Even more, super-selective clamping was the only predictor of 3-month postoperative renal function, when adjusted to other factors potentially influencing functional outcome, such as tumor characteristics and WIT. These findings are consistent with other recent reports. The same benefit on eGFR variation at discharge was supported by Harke, McClintock, Boroskfy (-6.2% vs -18.6% $p=0.045$; -1.9% vs -16.8% $p<0.01$ and -1.8% vs -14.9% $p=0.03$ respectively)⁹⁻¹¹. Despite larger and more complex tumors in the zero-ischemia group, Desai found a lower eGFR decrease at discharge and 4 to 6-month follow-up (11% vs 17% $p=0.03$)¹². Shao, in a series of 75 patients, also reported the benefit of super-selective clamping on 3-month eGFR variation¹³. More interestingly, when comparing patients requiring secondary main artery clamping due to an unsuccessful super-selective procedure, eGFR variation was equivalent to the initial conventional PN group (-25.5% vs -26.2% $p=0.65$), attesting for the likely protective role of segmental clamping.

However, most authors only assess global renal function, without taking under account the potential compensation of controlateral kidney, thus undermining the impact on the injured one. The strength of our study was to evaluate the impact of super-selective versus global ischemia directly on operated kidney. DMSA-scintigraphy showed a significantly higher relative renal function in case of super-selective clamping (46% vs 40% $p=0.04$), leading to a higher homolateral eGFR. Despite the absence of preoperative DMSA-scintigraphy, the

superior outcome of injured kidney further shows the benefit of zero-ischemia on renal function preservation.

The contribution of ICG near-infrared fluorescence

Zero-ischemia PN has certain requirements in order to be successful, among which a meticulous preoperative planning using 3-dimensional CT angiography to assess arterial anatomy. It also requires the ability to verify intraoperatively the absence of tumoral vascularization before excision to ensure adequate hemostasis. Several methods have been reported, such as Doppler ultrasound^{1,12,14}, or NIRF using ICG intravenous injections⁹⁻¹². In our study, we used NIRF imaging to confirm tumor devascularization, as it provides an easy and quick visualization of the quality of super-selective clamping. Only 30 seconds after indocyanine injection and a switch between white-light to Firefly mode on the DaVinci console, the surgeon can verify tumor extinction before excision. Doppler ultrasonography, although providing similar information, requires a specific set-up and is, as always, operator-dependant. On the contrary, NIRF can easily be used by any operator, and is all-the-more valuable during the learning curve period. In case of a persistent perfusion, the peri-tumoral area will appear fluorescent green immediately warning the surgeon of an incomplete tumoral clamping and a potentially increased bleeding risk. In the present study, 5/30 patients (16,7%) underwent secondary main artery clamping due to persistent fluorescence, which is consistent with current literature⁹. Two patients underwent zero-ischemia PN despite slightly fluorescent edges, which led to significant bleeding during tumor excision, suggesting the potentially valuable assistance of NIRF. Although unsuccessful cases did not reveal any specific tumor characteristics, several reasons were identified. First, preoperative imaging must include an accurate angiogram to properly assess renal vasculature. To do so, either a quality partnership with radiologists who clearly understand the surgery's requirements or a self-imaging training is mandatory. Nonetheless, even with a preoperative identification of feeding arteries,

deviation from the initial direction of the segmental artery during dissection may cause inappropriate clamping. Finally per-operative bleeding from parenchymal defect may occur, resulting in a choice between main artery clamping or an increased blood loss.

Zero-ischemia PN: is it relevant for all renal tumors?

While this study was conducted including all tumors regardless of location, zero-ischemia PN appears best suited for medially located or hilar tumors for which vascularisation can be meticulously evaluated on preoperative imaging and target arteries can be progressively dissected up to distally located supplying branches^{1,2,12}. Conversely, lateral masses are more likely supplied by multidirectional intrarenal branches, making them less opportune to super-selective vascular control¹⁵.

Limitations

The first limitations are the limited cohort and retrospective nature of matched-pair studies, even though follow-up in the zero-ischemia group was prospective. Patient's matching on nephrometry score and preoperative eGFR was done to account for the potential selection bias inherent to the absence of randomization. The main shortcoming was the missing assessment of CT-volumetric parameters, and their potential influence on functional outcome. Indeed, if it is admitted that the amount of spared parenchyma is correlated to postoperative renal function^{7,16}, there is an ongoing debate over which of ischemia time or volume preservation has the most impact on postoperative renal function. Nonetheless, on multivariate analysis taking under account RENAL score, which is a reflection of tumor size and depth, therefore indirectly of volume preservation, super-selective clamping was the only predictor of postoperative eGFR. Furthermore, recent reports suggest that super-selective PN surgery may actually lead to a greater volume preservation compared to conventional clamping¹².

Conclusion

The concept zero-ischemia RAPN emerged from the endless desire for technical refinement to achieve the best possible functional outcome for patients. Our study showed super-selective clamping with NIRF using ICG to be safe and feasible, leading to an increased preservation of overall and split postoperative renal function, while keeping the benefit of main artery clamping on blood loss and perioperative complications.

References

1. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al: “Zero Ischemia” Partial Nephrectomy: Novel Laparoscopic and Robotic Technique. *Eur. Urol.* 2011; **59**: 128–134.
2. Satkunasivam R, Tsai S, Syan S, et al: Robotic Unclamped “Minimal-margin” Partial Nephrectomy: Ongoing Refinement of the Anatomic Zero-ischemia Concept. *Eur. Urol.* 2015; **68**: 705–712.
3. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al: Comparison of 1,800 Laparoscopic and Open Partial Nephrectomies for Single Renal Tumors. *J. Urol.* 2007; **178**: 41–46.
4. Baumert H, Ballaro A, Shah N, et al: Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques. *Eur. Urol.* 2007; **52**: 1164–1169.
5. Nguyen MM and Gill IS: Halving ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy. *J. Urol.* 2008; **179**: 627–632; discussion 632.
6. Peyronnet B, Baumert H, Mathieu R, et al: Early unclamping technique during robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy can minimise warm ischaemia without increasing morbidity: Early unclamping can reduce WIT during RAPN without increasing morbidity. *BJU Int.* 2014; **114**: 741–747.
7. Lane BR, Russo P, Uzzo RG, et al: Comparison of Cold and Warm Ischemia During Partial Nephrectomy in 660 Solitary Kidneys Reveals Predominant Role of Nonmodifiable Factors in Determining Ultimate Renal Function. *J. Urol.* 2011; **185**: 421–427.
8. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al: Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2010; **58**: 340–345.
9. Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, et al: Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy: Near-infrared fluorescence imaging in zero ischaemia RPN. *BJU Int.* 2013; **111**: 604–610.
10. Harke N, Schoen G, Schiefelbein F, et al: Selective clamping under the usage of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green in robot-assisted partial nephrectomy: a single-surgeon matched-pair study. *World J. Urol.* 2014; **32**: 1259–1265.
11. McClintock TR, Bjurlin MA, Wysock JS, et al: Can Selective Arterial Clamping With Fluorescence Imaging Preserve Kidney Function During Robotic Partial Nephrectomy? *Urology* 2014; **84**: 327–334.
12. Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, et al: Robotic Partial Nephrectomy with Superselective Versus Main Artery Clamping: A Retrospective Comparison. *Eur. Urol.* 2014; **66**: 713–719.
13. Shao P, Qin C, Yin C, et al: Laparoscopic Partial Nephrectomy With Segmental Renal Artery Clamping: Technique and Clinical Outcomes. *Eur. Urol.* 2011; **59**: 849–855.
14. Ng CK, Gill IS, Patil MB, et al: Anatomic Renal Artery Branch Microdissection to Facilitate Zero-Ischemia Partial Nephrectomy. *Eur. Urol.* 2012; **61**: 67–74.
15. Leslie S, Gill IS, de Castro Abreu AL, et al: Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2014; **66**: 884–893.
16. Simmons MN, Hillyer SP, Lee BH, et al: Functional Recovery After Partial Nephrectomy: Effects of Volume Loss and Ischemic Injury. *J. Urol.* 2012; **187**: 1667–1673.

PARTIE 3



zEro-ischeMia robot-assistEd paRtiAL nephrectomy

using near-infrareD fluorescence

Essai prospectif randomisé

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMÉDICALE HORS PRODUIT de SANTE (HPS)

zEro-ischeMia robot-assistEd paRtiAL nephrectomy using near-infrareD fluorescence

EMERALD

Étude monocentrique

Numéro CHU Promoteur

N° ID/RCB :

Rédigé par : Cécilia Lanchon

Soumis au CIC-IT le 03/05/2015

**Validé par la cellule du Guichet Unique du Pôle de Recherche du CHU de Grenoble
le 16/06/2016**

Investigateur coordonnateur / principal	Dr. Jean-Alexandre Long, MCU-PH, Service d'urologie, CHU de Grenoble JALong@chu-grenoble.fr Tél : 04 76 76 76 42
Promoteur	CHU de Grenoble, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation Pavillon Dauphiné CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement de :

Intuitive Surgical

Appel d'Offre Interne de la DRCI en cours

« Ce document est la propriété exclusive du CHU Grenoble. Il ne peut être copié, reproduit ou communiqué, totalement ou partiellement, sans son autorisation écrite ».

PRINCIPAUX INTERVENANTS

Promoteur	<p>CHU de Grenoble, Pavillon Dauphiné, CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09</p> <p>Chef de projet Promoteur: Tél : 04 76 76 75 75 Télécopie : 04 76 76 52 21</p>
Investigateur coordonnateur	<p>Dr. Jean-Alexandre Long, MCU-PH, Service d'urologie, CHU de Grenoble JALong@chu-grenoble.fr Tél : 04 76 76 76 42</p>
Investigateurs	<p>Service d'urologie, CHU de Grenoble</p> <p>Professeur Jean-Luc Descotes, jldescotes@chu-grenoble.fr Professeur Jean-Jacques Rambeaud, jjrambeaud@chu-grenoble.fr Dr. Guillaume Pic, gpic@chu-grenoble.fr Dr. Gaëlle Fiard, gfiard@chu-grenoble.fr</p>
Intervenants	<p>Cécilia Lanchon, clanchon@chu-grenoble.fr Service d'urologie, CHU de Grenoble</p>
Contact(s) investigateur	<p>Emilie Chipon CIC-IT CHU GRENOBLE Tél : 04 76 76 73 13 Mail : echipon@chu-grenoble.fr</p>
Responsable des analyses statistiques	<p>Maud Médict CIC-IT CHU GRENOBLE Tél : 04 76 76 73 13 Mail : maud.medici@imag.fr</p>
Tout autre service impliqué	<p>Médecine nucléaire et CURIM CHU de Grenoble</p>
Vigilance de la Recherche Clinique	<p>Edith SCHIR, Marylaure GAVARD CHU de Grenoble, Pavillon Dauphiné DRCI Tel : 04 76 76 67 51 Télécopie : 04 76 76 83 54 Mail : vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr</p>
Méthodologie et Gestion des données	<p>Pr. Alexandre Moreau-Gaudry CIC-IT Pavillon Taillefer CHU de Grenoble Tél : 04 76 76 76 14 Alexandre.Moreau-Gaudry@imag.fr</p>

PROTOCOLE

1. RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

TITRE	zEro-ischeMia robot-assistEd paRtiAL nephrectomy using near-infrareD fluorescence
TITRE COURT	EMERALD
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr. Jean-Alexandre Long Service d'urologie - CHU de Grenoble
PROMOTEUR	CHU de GRENOBLE
METHODOLOGIE	Étude prospective, monocentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert
OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluer le bénéfice sur la fonction rénale post-opératoire du clampage supra-sélectif (technique de « zéro ischémie ») aidé par la fluorescence au vert d'indocyanine au cours de la néphrectomie partielle robot-assistée, en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Variation en pourcentage entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) du rein opéré pré et post-opératoire à 3 mois des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Objectif secondaire 1 : évaluer la faisabilité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine.</p> <p>Objectif secondaire 2 : évaluer la sécurité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.</p> <p>Objectif secondaire 3 : comparaison de la durée opératoire entre la « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et la « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».</p> <p>Objectif secondaire 4 : comparaison entre les deux groupes du pourcentage de variation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) global pré-opératoire et le DFG global à la sortie du patient.</p> <p>Objectif secondaire 5 : impact de la quantité de parenchyme rénal restant sur la fonction rénale post-opératoire à 3 mois.</p>
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<p>Critère secondaire 1 : nombre de cas nécessitant une conversion vers un clampage de l'artère rénale dans le groupe « néphrectomie partielle zéro-ischémie ».</p> <p>Critère secondaire 2 : comparaison entre les deux groupes :</p> <p>1) du nombre de complications per et post-opératoires à 1 mois selon la</p>

	<p>classification de Clavien ;</p> <p>2) des pertes sanguines per-opératoires en ml (= volume contenu dans la poche de recueil - volume de sérum physiologique injecté) ;</p> <p>3) de la variation du taux l'hémoglobine, mesuré en g/dL, entre le pré et le post-opératoire à la sortie du patient pour les patients non transfusés;</p> <p>4) du nombre de marges chirurgicales positives, évalué sur l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse.</p> <p>Critère secondaire 3 : durées d'interventions opératoires, en minutes, des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale », L'heure de début de l'intervention est définie comme l'heure de première incision. L'heure de fin d'intervention est définie comme l'heure de début de suture pour la fermeture.</p> <p>Critère secondaire 4 : pourcentage de variation du DFG global entre le pré-opératoire et la sortie du patient pour les 2 groupes.</p> <p>Critère secondaire 5 : estimation du pourcentage de parenchyme rénal préservé par volumétries rénales scannographiques pré et post opératoires à 3 mois, et étude de sa relation au DFG du rein opéré à 3 mois.</p>
CRITERES D'INCLUSION	Patient majeur, candidat à une néphrectomie partielle robot-assistée pour tumeur suspecte unique, disponibilité du robot Da Vinci, affilié à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, ayant signé le consentement de participation.
CRITERES DE NON INCLUSION	Patient visé aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP, allergie avérée ou suspectée au vert d'indocyanine, trouble de la coagulation contre-indiquant un geste de NP robot-assistée, pathologie médicale contre-indiquant la réalisation d'un pneumopéritoine (pathologie cardiopulmonaire, cérébrovasculaire...), tumeurs multiples, rein en fer à cheval, en période d'exclusion d'une autre étude
NOMBRE DE SUJETS	50
NOMBRE PREVU DE CENTRES	1
CALENDRIER PREVISIONNEL DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 2 ans</p> <p>Durée du traitement : 1 journée</p> <p>Durée de participation de chaque sujet : 4 mois et demi</p> <p>Durée totale de la recherche : 2 ans et demi</p>
RETOMBEES ATTENDUES	<p>Clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de la fonction rénale à moyen terme après néphrectomie partielle robot-assistée. <p>Scientifique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Publication dans une ou plusieurs revues urologiques de grand impact - Amélioration des pratiques et/ou création de nouvelles recommandations

Grille budgétaire

Titre de L'étude : EMERALD DUREE : 30 mois
 Nombre d'inclusion : 50
 nombre de centres: 1

Items Easydore	NATURE DE LA DEPENSE	DETAIL	Coûts complets	Coûts supportés par le financeur
DEPENSES DE PERSONNEL				
	* Personnel Médical et paramédical	Investigateur : information sur l'étude 5 min	342	0
		Investigateur : consultation à 3 mois non prévue en pratique habituelle, 10 min	683	683
	* Personnel non médical	Méthodologiste CIC-IT (1 jour)	609	0
		Statisticien CIC-IT (1 mois) [1 semaine]	4900	1225
		ARC CIC-IT : recueil des données au bloc opératoire, accompagnement investigateur, saisie des données sur l'eCRF (5 heures/patient); contrôle qualité des données (1 heure/patient) [2 heures]	9900	3300
		ARC chef de projet CIC-IT : préparation du dossier réglementaire, cahier d'observation, suivi de l'étude (1 mois) [0 mois]	4767	0
		Data-management; création de la BD; eCRF [1,6 mois]	12200	4880
	Sous total 1		33401	10088
DEPENSES MEDICALES				
3.03-3.10--5.04-5.04-03-5.04.04-	* Pharmacie	Aucun, circuit habituel pour l'infracyanine et le 99mTc-MAG3	0	0
3.02-3.14.01	Petit matériel médical		0	0
3.01-	Fourniture de laboratoires		0	0
5.12-5.03	Imagerie	Scintigraphie rénale au 99mTc-MAG3 : 2 par patient [1/patient]	26887	13444
5.11	Biologie	Créatininémie à 3 mois	108	108
5.10.01-5.10.02	Hospitalisations		0	0
5.15	Actes Médicaux		0	0
5.16	Actes paramédicaux		0	0
5.05-5.04.04	Sous traitance à caractère Médical		0	0
	Sous total 2		26 995	13551,5
DEPENSES GENERALES				
3.05	Papeterie	Impression cahier de recueil des données, lettre d'information, consentement	50	0
4.06-4;07	Indemnisation volontaires-Transport patient	Indemnisation déplacement visite à 3 mois = 20€, non réalisée en pratique courante [15€]	1000	750
3.06-4.25	Frais de publication		0	0
3.11-6.01-	Equipement		0	0
5.02	Frais logistique	Transport (pharmacie vers centres Associés)	0	0
4.01-4.01.01-4.01.02-4.02	Frais de Mission		0	0
	Congrès		1 500	0
4.08-4.10-4.11	Sous traitance non médical		0	0
3.07-4,12-6.02-6.03	Fourniture et prestation Informatique		0	0
	Envois courriers aux centres		0	0
3.14-3.14.01-3.14.02	Autres		0	0
	SOUS TOTAL 3		2550	750
FRAIS DE PROMOTION (si applicables)				
4.05	Assurance		1500	1500
5.19	* Vigilance	5% budget global cout complet	3603	1517
5.19	Temps chef de projet	12 jours arc promoteur [10 jours]	3540	2950
	Temps Arc monitoring	3 jours [2 jours]	741	494
5.19	Gestion Administrative et juridique		0	0
	Frais d'établissement	10% cout complet personnel (sous total 1)	3340	1009
	Sous total 4		12724	7470
	TOTAL GENERAL		75670	31860
	TOTAL CHU			

* Les couts sont à renseigner selon les grilles de la DGOS (http://www.sante.gouv.fr/IMG/xls/Projet_AAP2013-Couts_unitaires_personnel_GT5.xls)

2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

Nous proposons ici la première étude visant à comparer de manière prospective les résultats du clampage supra-sélectif aidé par la fluorescence au clampage pédiculaire traditionnel dans le cadre de la néphrectomie partielle robot-assistée (RAPN).

En évitant l'ischémie et l'hypoperfusion du parenchyme rénal sain lors de l'exérèse tumorale, la technique de néphrectomie partielle zero-ischémie devrait limiter la baisse de fonction rénale post-opératoire, et par conséquent améliorer le pronostic fonctionnel de cette chirurgie, tout en conservant la même sécurité carcinologique.

2.1 Rapport bénéfique / risques

Bénéfices attendus

- Améliorer la préservation néphronique au cours de la RAPN permettant d'obtenir de meilleurs résultats fonctionnels à moyen terme.
- Réduire le taux d'insuffisance rénale chronique post-opératoire, et ses conséquences à long terme dans cette population de patients parfois fragiles.

Les contraintes

La principale contrainte imposée par cette recherche biomédicale est l'ajout d'une procédure supplémentaire *en parallèle de la prise en charge habituelle* pour :

- la dissection minutieuse du hile rénal et des branches de vascularisation tumorale,
- l'injection de vert d'indocyanine par voie veineuse périphérique,
- l'analyse à l'aide du mode Firefly du robot DaVinci de la fluorescence du parenchyme rénal sain, ainsi que de l'extinction tumorale complète avant le début de l'exérèse,
- la courbe d'apprentissage du chirurgien et des équipes paramédicales.

Risques

Cette recherche biomédicale ne fait courir **aucun risque prévisible supplémentaire au patient** :

1. En cas de difficulté trop importante de dissection du hile rénale, de la tumeur, ou d'un éventuel échec de la fluorescence, le retour à la procédure conventionnelle est **immédiat**.
2. Cette technique à l'étude est maintenant bien connue et a été décrite à plusieurs reprises dans la littérature internationale. Les différentes séries expérimentales ont conduit à des résultats plus que probants. Il est maintenant nécessaire d'en valider et confirmer, par cette première recherche biomédicale prospective randomisée, son bénéfice à moyen terme pour les patients. Il n'est pas rapporté de majoration du risque opératoire en cas de clampage supra-sélectif. Enfin, aucune allergie au vert d'indocyanine n'a été décrite, et son utilisation ne fait pas encourir de risque supplémentaire aux patients.
3. Le monitoring en per-opératoire du saignement permettra de prévenir toute hémorragie potentiellement liée à la réalisation de la NP zéro-ischémie aidé par la fluorescence. En cas d'hémorragie non contrôlée ou de saignement actif persistant après clampage des branches de vascularisation tumorale, le clinicien reviendra à la technique conventionnelle de clampage pédiculaire.
4. Le vert d'indocyanine injecté sera reconstitué en per-opératoire à partir d'un flacon à usage unique, à l'aide de matériel stérile à usage unique. Sa durée d'utilisation est faible, de l'ordre de quelques minutes. Ainsi, cette recherche n'introduit pas de risques supplémentaires infectieux. Le traitement du patient n'est donc pas inférieur au traitement de référence.

5. Enfin, le clinicien pourra naturellement décider à tout moment d'interrompre l'utilisation de la fluorescence pour revenir à la technique conventionnelle (cas d'évènements inattendus, autres).

Ainsi, cette recherche biomédicale ne fait courir **aucun sur-risque prévisible au patient**.

2.2 Retombées attendues

Clinique :

- Amélioration de la fonction rénale à moyen terme après néphrectomie partielle robot-assistée.

Scientifique :

- Publication dans une ou plusieurs revues urologiques de grand impact.
- Amélioration des pratiques et/ou création de nouvelles recommandations.

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITÈRES DE JUGEMENTS

3.1 Objectif et critère de jugement principal

Objectif principal : évaluer le bénéfice sur la fonction rénale post-opératoire du clampage supra-sélectif (technique de « zéro ischémie ») aidé par la fluorescence au vert d'indocyanine au cours de la néphrectomie partielle robot-assistée, en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.

Critère de jugement principal : variation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) du rein opéré pré et post-opératoire à 3 mois des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Le DFG global sera estimé selon l'équation CKD-EPI, et exprimé en mL/min/1,73m², conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Le DFG du rein opéré sera obtenu à l'aide d'une scintigraphie rénale au ^{99m}DMSA permettant de connaître la valeur fonctionnelle de chaque rein (DFG global x part relative du rein à la scintigraphie).

La variation sera exprimée en pourcentage.

3.2 Objectifs et critères de jugement secondaires

- ❖ **Objectif secondaire 1** : évaluer la faisabilité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine.

Critère de jugement secondaire 1 : nombre de cas nécessitant une conversion vers un clampage de l'artère rénale dans le groupe « néphrectomie partielle zéro-ischémie ».

- ❖ **Objectif secondaire 2** : évaluer la sécurité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.

Critère de jugement secondaire 2 : comparaison entre les deux groupes :

- 1) Du nombre de complications per et post-opératoires à un mois selon la classification de Clavien ;
- 2) Des pertes sanguines per-opératoires en ml (= volume contenu dans la poche de recueil - volume de sérum physiologique injecté) ;
- 3) De la variation du taux l'hémoglobine, mesuré en g/dL, entre le pré et le post-opératoire à la sortie du patient pour les patients non transfusés;
- 4) Du nombre de marges chirurgicales positives, évalué sur l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse.

- ❖ **Objectif secondaire 3** : comparaison de la durée opératoire entre la « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et la « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Critère de jugement secondaire 3 : durées d'interventions opératoires, en minutes, des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale »,

L'heure de début de l'intervention est définie comme l'heure de première incision.

L'heure de fin d'intervention est définie comme l'heure de début de suture pour la fermeture.

❖ **Objectif secondaire 4 :** comparaison entre les deux groupes du pourcentage de variation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) global pré-opératoire et le DFG global à la sortie du patient.

Critère de jugement secondaire 4 : pourcentage de variation du DFG global entre le pré-opératoire et la sortie du patient pour les 2 groupes.

❖ **Objectif secondaire 5 :** impact de la quantité de parenchyme rénal restant sur la fonction rénal post-opératoire à 3 mois.

Critère secondaire 5 : estimation du pourcentage de parenchyme rénal préservé par volumétries rénales scannographiques pré et post-opératoires à 3 mois, et étude de sa relation au DFG du rein opéré à 3 mois.

4. CONCEPTION/MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Il s'agit d'une étude :

- d'efficacité d'une technique chirurgicale,
- prospective,
- monocentrique,
- randomisée en deux groupes parallèles,
- comparative,
- en ouvert.

5. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ/ CARACTERISTIQUES DES SUJETS

5.1 Critères d'inclusion

Seront proposés pour l'étude les sujets répondant à chacun des critères suivants :

- âge > 18 ans,
- patient candidat à une néphrectomie partielle robot-assistée pour tumeur suspecte,
- disponibilité du robot Da Vinci,
- personne affiliée à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime,
- consentement éclairé signé par le patient.

5.2 Critères de non inclusion

Ne pourront pas être inclus les sujets répondant à au moins un des critères suivants :

- personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP (correspond à l'ensemble des personnes protégées) : femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale),
- allergie avérée ou suspectée au vert d'indocyanine,
- trouble de la coagulation contre-indiquant un geste de NP robot-assistée,
- pathologie médicale contre-indiquant la réalisation d'un pneumopéritoine (pathologie cardiopulmonaire, cérébrovasculaire...),
- tumeurs multiples,
- rein en fer à cheval,
- sujet en période d'exclusion d'une autre étude.

5.3 Traitement(s)/ procédure(s) autorisée(s)

Traitements usuels autorisés par les anesthésistes dans le cadre d'une néphrectomie partielle robot-assistée.

Le vert d'indocyanine monopic ne doit jamais être utilisé avec des solutions de chlorure de sodium (floculation de la solution).

5.4 Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés au sein du service d'Urologie et de Transplantation Rénale du CHU de Grenoble. Sur 2015, 34 néphrectomies partielles robotisées ont été réalisées au CHU de Grenoble. Pour les années à venir, nous estimons qu'il y a en aura environ 35-40 par an.

Inclure 50 patients dans cette étude sur deux années, nous paraît réalisable.

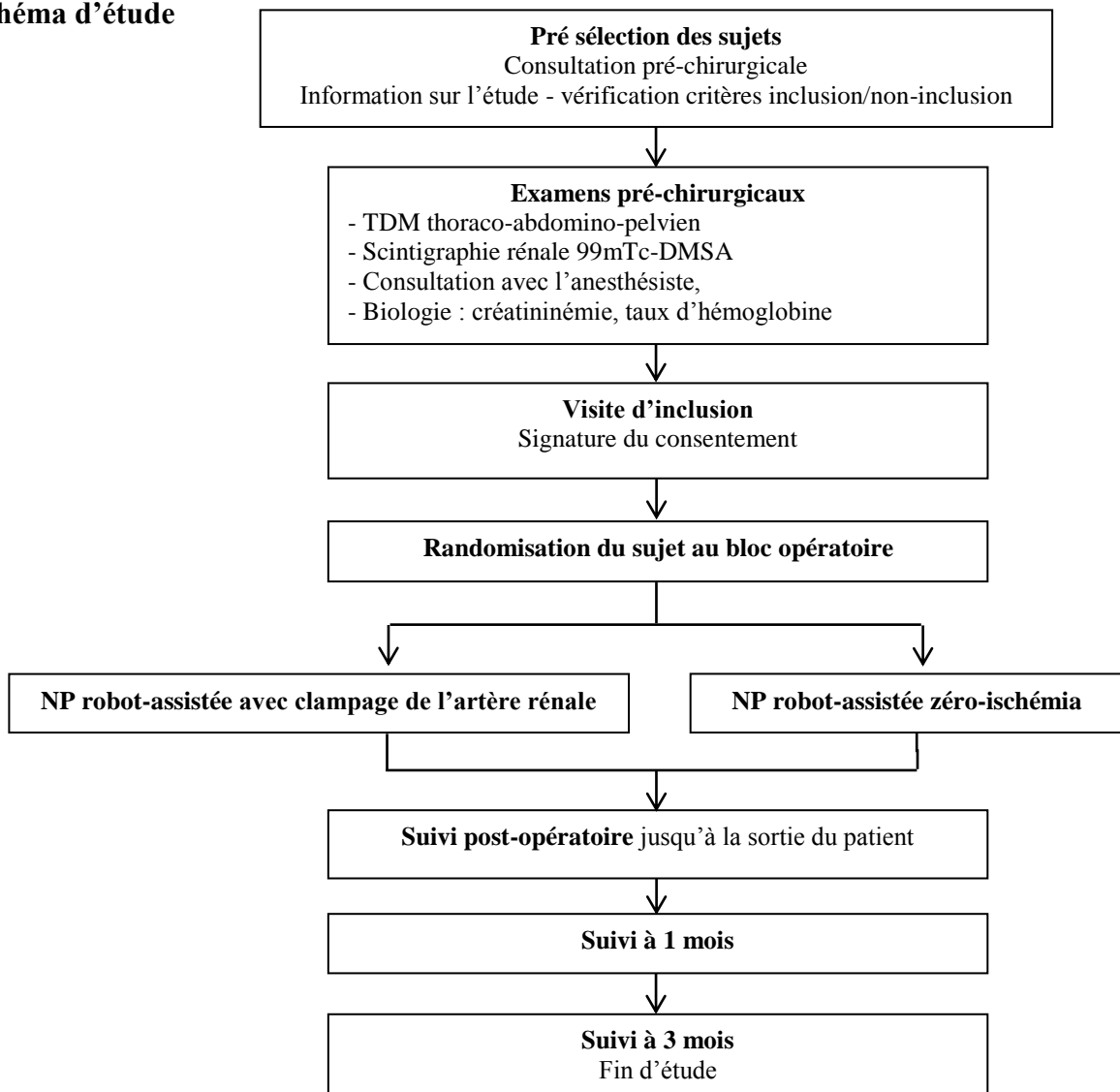
6. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

6.1 Calendrier prévisionnel de la recherche

- Début des inclusions : janvier 2017
- Durée de la période d'inclusion : 2 ans
- Durée du traitement : 1 journée
- Durée de participation de chaque sujet : 4 mois et demi maximum
- Durée totale de la recherche : 2 ans et demi
- Fin des inclusions : janvier 2019
- Fin de la recherche (si différente de la fin des inclusions) : juin 2019

6.2 Déroulement des visites liées à l'étude

Schéma d'étude



6.3 Tableau récapitulatif du suivi sujet

	Pré inclusion S-3 à S-1	Visite S0 à S+6	Inclusion S 0	Chirurgie S4 ± 2	Suivi post-op S4 ± 2	Suivi à 1 mois S8 ± 2	Suivi à 3 mois S16 ± 2
Consentement éclairé			✓				
Examen clinique : examen abdominal, TA	✓		✓				
Créatininémie		✓			✓	✓	✓
Taux d'hémoglobine		✓			✓		
Consultation anesthésiste		✓					
TDM thoraco-abdomino-pelvien		✓					✓
Scintigraphie rénale au ^{99m} DMSA		✓					✓

6.4 Visite de Sélection

Les patients potentiellement éligibles à l'étude recevront une première information sur l'étude lors de leur consultation pré-chirurgicale avec le chirurgien, médecin investigateur. Cette visite de sélection aura lieu entre 1 et 3 semaines avant la visite d'inclusion, permettant au patient de disposer d'un délai de réflexion.

Le médecin investigateur informera le patient et répondra à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il lui précisera également ses droits dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifiera les critères d'éligibilité. La lettre d'information de l'étude sera remise au patient.

6.5 Réalisation des examens pré-chirurgie

Les examens nécessaires pour la chirurgie et pour l'étude listés ci-dessous seront réalisés entre l'inclusion du patient dans l'étude et la chirurgie. Dans l'idéal tous ces examens seront planifiés le même jour, mais en cas de difficultés organisationnelles ils pourront être réalisés au cours de différentes visites.

- TDM thoraco-abdomino-pelvien : ce scanner est réalisé au CHU de Grenoble en routine clinique avant toute néphrectomie partielle.
- scintigraphie rénale au ^{99m}Tc-DMSA pré-opératoire : elle est réalisée dans le cadre de l'étude au CHU de Grenoble selon le protocole habituel du service de médecine nucléaire.
- examens biologiques réalisés en routine clinique : créatininémie, taux d'hémoglobine. La créatininémie sera utilisée pour le calcul du DFG global pré-chirurgie.
- consultation avec l'anesthésiste : réalisée en routine clinique au CHU de Grenoble.

6.6 Visite d'inclusion

Une à trois semaines après la visite de sélection, les patients intéressés pour participer à l'étude se rendront à une consultation avec le chirurgien investigateur. Celui-ci leur expliquera à nouveau l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche ; il répondra à toutes les questions du patient. Il vérifiera que la totalité des examens complémentaires prescrits et nécessaires à la chirurgie ont été effectués. Si le patient souhaite participer à l'étude, ils compléteront et signeront tous les deux en deux exemplaires le formulaire de consentement. Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors répartis comme suit :

- un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient,
- l'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur dans un lieu sûr inaccessible à des tiers,
- à la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, une copie de chaque formulaire de consentement est transmise au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Un examen clinique préalable à la réalisation de la recherche biomédicale sera réalisé : examen abdominal, tension artérielle.

6.7 Randomisation et réalisation de la chirurgie

La chirurgie sera programmée à environ 1 mois +/- 2 semaines de la visite d'inclusion.

La randomisation sera réalisée le jour de l'intervention chirurgicale au plus près du début du geste. Avant d'effectuer la randomisation, une personne de l'équipe investigatrice s'assurera que :

- les critères d'éligibilité sont toujours respectés,

- les images du TDM thoraco-abdomino-pelvien sont de qualité suffisante pour la réalisation du NP robot-assistée avec technique « zéro-ischémie » (visualisation assez fine des branches de division de l'artère rénale permettant l'identification de pédicules tumoraux)
- le robot Da Vinci et l'outil de fluorescence sont fonctionnels,
- un flacon d'indocyanine est disponible.

En fonction de la randomisation, le patient sera opéré avec la technique chirurgicale :

- soit conventionnelle : NP robot-assistée avec clampage de l'artère rénale,
- soit à l'étude : NP robot-assistée avec technique « zéro-ischémie ».

En cas de difficulté au cours de la chirurgie « zéro-ischémie », le chirurgien pourra revenir en méthode conventionnelle.

6.8 Visites de suivi

Les patients seront suivis jusqu'à 3 mois post-opératoires.

Lors du suivi du patient après l'intervention, l'investigateur sera chargé de recueillir les éléments cliniques et paracliniques du patient inclus dans l'étude sur le cahier d'observation (en particulier, recueil de la fonction rénale et des complications post-interventionnelles).

- Suivi en post-opératoire immédiat et jusqu'à la sortie d'hospitalisation du patient

La durée prévisible d'hospitalisation pour néphrectomie partielle est de 5 jours. Au cours de l'hospitalisation post-chirurgicale, les événements indésirables et complications post-opératoires seront recueillis et classifiés selon la classification de Clavien.

Avant la sortie du patient, une mesure de la fonction rénale (DFG global) à partir de la créatininémie et une mesure du taux d'hémoglobine seront réalisées. Ces évaluations sont réalisées dans la pratique courante d'une néphrectomie partielle.

➤ Consultation de suivi à 1 mois de la chirurgie

Au cours de cette consultation identique à celle réalisée en routine, l'investigateur recueillera les éléments suivants :

- interrogatoire du patient,
- recueil du débit de filtration glomérulaire (DFG global) à partir de la créatininémie,
- recueil des évènements indésirables,
- résultats carcinologiques de la pièce d'exérèse : type histologique, marges positives.

➤ Consultation et scintigraphie de suivi à 3 mois de la chirurgie

Une consultation de suivi, spécifique pour l'étude, à environ 3 mois de la chirurgie sera réalisée par l'investigateur. Il recueillera les éléments suivants :

- interrogatoire du patient,
- recueil du débit de filtration glomérulaire (DFG global) à partir de la créatininémie,
- recueil des évènements indésirables.

Une scintigraphie rénale post-opératoire, nécessaire pour l'étude, sera réalisée au CHU de Grenoble le même jour que cette consultation ou au plus près en fonction des plannings.

À la fin de cette consultation et de la scintigraphie, la participation du patient à l'étude sera terminée.

7. VARIABLES MESURÉES ET MÉTHODES DE MESURE

7.1 Paramètres cliniques

L'ensemble des données cliniques suivantes seront recueillies :

- âge,
- sexe,
- score de Charlson pré-opératoire,

- indication de la NP : impérative, élective,
- pertes sanguines au cours de l'intervention (en millilitres) = volume dans la poche de recueil - volume de sérum injecté,
- transfusion sanguine et nombre de culots globulaires transfusés,
- durée opératoire totale (en minutes) = temps entre l'heure de la première incision et l'heure de début de fermeture,
- conversion en méthode conventionnelle,
- expérience du chirurgien
- durée de clampage en minutes :
 - de l'artère rénale en cas de clampage de l'artère rénale,
 - des branches de division en cas de clampage supra-sélectif,
- complications per et post-opératoires : classification de Clavien-Dindo.

7.2 Paramètres para-cliniques

Les paramètres para-cliniques recueillis sont les suivants :

1) A partir du TDM thoraco-abdomino-pelvien pré-opératoire réalisé dans la prise en charge classique du patient

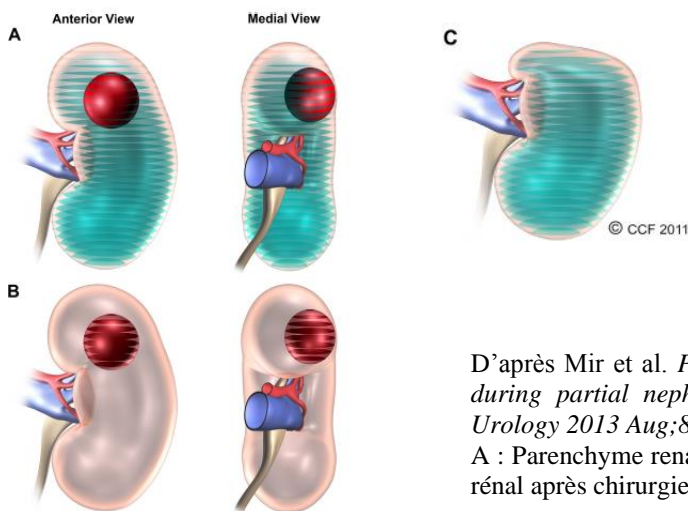
- côté à opérer,
- taille de la tumeur,
- score RENAL, score PADUA et score MAP,
 - caractéristique tumorale : hilare, sinusale, corticale
 - angiographie précise de la vascularisation rénale et tumorale

2) A partir des TDM abdomino-pelviens pré et post-opératoires réalisés dans la prise en charge classique du patient:

Réalisation d'une volumétrie rénale permettant de mesurer la quantité de parenchyme rénal sain préservé :

- Préopératoire :
 - Mesure du volume rénal total et du volume tumoral seul
- A 3 mois :
 - Mesure du volume rénal restant : Le pourcentage de parenchyme préservé sera calculé par comparaison à la volumétrie initiale par l'équation :

$$\% \text{ Parenchyme préservé} = \frac{\text{Volume rénal restant}}{\text{Volume rénal total} - \text{volume tumoral}} \times 100$$



D'après Mir et al. *Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis.* *Urology* 2013 Aug;82(2):263-8.

A : Parenchyme rénal + tumeur; B : Tumeur seule ; C : Parenchyme rénal après chirurgie

3) A partir des scintigraphies rénales au ^{99m}Tc -DMSA:

- valeur fonctionnelle relative de chaque rein :

- Préopératoire,
- A 3 mois

- quantité de parenchyme restant :

- A 3 mois

4) A partir des résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire :

- Type tumoral
- Taille de la tumeur (en centimètres)
- Marges chirurgicales : positives/ négatives, mesure (millimètre)

7.3 Paramètres biologiques

Paramètres mesurés et méthodes utilisées

- Créatininémie, exprimée en $\mu\text{mol/L}$:
 - pré-opératoire,
 - à la sortie du patient,
 - aux consultations de suivi à 1 et 3 mois.
- Estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) global selon l'équation CKD-EPI, exprimé en $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$:
 - pré-opératoire,
 - à la sortie du patient,
 - aux consultations de suivi à 1 et 3 mois.
- Estimation du débit de filtration glomérulaire relatif du rein opéré en multipliant la valeur du DFG global par la part relative du rein obtenue à la scintigraphie :
 - pré-opératoire,
 - à 3 mois.
- Taux d'hémoglobine, exprimé en g/dL :
 - pré opératoire,
 - à la sortie du patient.

Étiquetage

Les tubes adressés directement aux laboratoires du CHU seront étiquetés avec les étiquettes habituelles du CHU.

Aucun tube ne nécessitera de conservation au congélateur.

Lieux des analyses

Laboratoire d'analyse, CHU de Grenoble.

8. VIGILANCE ET SÉCURITÉ

8.1 Définitions

Événement indésirable (EI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable d'un essai ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du CSP

Tout événement indésirable dû à la recherche.

Tout événement indésirable considéré soit par l'investigateur soit par le promoteur comme ayant un lien de causalité scientifiquement raisonnable est qualifié d'effet indésirable. L'expression « lien de causalité scientifiquement raisonnable » signifie qu'il existe une preuve ou un argument permettant de suggérer, sur le plan scientifique, une relation de cause à effet entre la réaction nocive et non désirée observée et la recherche (à savoir la procédure, la méthode, l'acte ou le produit faisant l'objet de la recherche).

L'événement indésirable dû à la recherche peut être lié, par exemple, aux procédures, aux méthodes, aux actes pratiqués ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués, et méthodes utilisées au cours de la recherche.

Pour chaque effet indésirable, le promoteur doit évaluer s'il est ou non inattendu.

L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans le protocole ou les documents de référence, relatifs notamment, le cas échéant, aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Si l'effet indésirable concerne un produit de santé utilisé pour les besoins de l'essai, il convient pour déterminer le caractère inattendu de cet effet, de se référer aux informations contenues dans les référentiels en vigueur si le produit est utilisé conformément à ces référentiels [par exemple le résumé des caractéristiques du produit de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, lorsque ce médicament est utilisé, dans le cadre de l'essai, conformément à cette AMM].

Événement ou effet indésirable grave (EIG)

Un événement ou effet indésirable grave est un événement :

- dont l'évolution est fatale,
- ou qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale
- ou tout autre événement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques
- ou événement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur
- ou encore un événement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précités.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociales ou administratives
- hospitalisation prédéfinie par le protocole
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche
- passage en hôpital de jour.

Fait nouveau

Tout fait intéressant la recherche et susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui s'y prêtent, qui conduit le promoteur et l'investigateur à prendre des mesures de sécurité urgentes appropriées.

Imputabilité

Relation entre l'événement indésirable et le produit expérimental de l'étude. L'événement indésirable lié au produit expérimental deviendra un effet indésirable en fonction de certains facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité : facteurs chronologiques, sémiologiques.

Intensité

L'intensité des événements indésirables est évaluée par l'investigateur avec l'échelle de Clavien-Dindo.

8.2 Documents de référence

L'évaluation du caractère inattendu d'un effet indésirable se fait sur la base des informations décrites dans **le protocole** ou tout autre document relatif notamment, le cas échéant aux actes et méthodes pratiqués au cours de la recherche ou aux produits faisant l'objet de la recherche ou utilisés pour les besoins de la recherche.

Concernant l'utilisation de l'infracyanine, le document de référence est le résumé des caractéristiques du produit.

8.3 Responsabilités

Responsabilités de l'Investigateur

L'investigateur doit pour chaque événement indésirable :

- notifier tous les Evénements indésirables **graves** survenus dans l'essai au promoteur sans retard indu et au plus tard dans un délai maximal de 24H après avoir eu connaissance des événements, à l'aide du formulaire de déclaration élaboré par la Vigilance des essais cliniques et mis en annexe du protocole et/ou du cahier d'observation.
- donner un diagnostic étiologique
- évaluer leur gravité
- évaluer leur intensité
- établir un lien de causalité avec les explorations conduites au cours de la recherche
- communiquer au promoteur des informations complémentaires pertinentes sur l'EIG dans les 8 jours suivant la déclaration.
- suivre le sujet ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le sujet est sorti de l'essai.

Responsabilités du promoteur

Le promoteur doit évaluer :

- le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le produit utilisé ou les actes pratiqués.

En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire.

- le caractère attendu ou inattendu de l'EIG,
- effectuer une cotation de l'imputabilité de la recherche.

Le promoteur doit déclarer toutes les suspicions d'effets indésirables graves et inattendus (EIGI) ainsi que tout fait nouveau ou donnée susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou d'avoir un impact sur la conduite de l'essai:

- à l'Autorité de Santé française (ANSM),
- au Comité de Protection des Personnes (CPP),
- aux investigateurs.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de 7 jours calendaires pour tous les effets indésirables graves inattendus (fatals ou menaçant le pronostic vital, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, incapacité ou handicap important ou durable, anomalie ou malformation congénitale, événement médicalement significatif). Des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu à l'autorité de santé et au CPP après avoir levé l'insu.

8.4 Modalités et délais de déclaration par l'investigateur

Modalités de déclaration

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

Tout événement indésirable grave (EIG) **doit être déclaré par l'investigateur** à la structure en charge de la vigilance du promoteur :

Vigilance des essais cliniques, Edith SCHIR / Marylaure GAVARD, Pavillon Dauphiné, CHU de Grenoble. Tel : 04 76 76 67 51 Fax : 04 76 76 83 54

Courriel : vigilance-essaiscliniques@chu-grenoble.fr

et ce, quelle que soit sa relation de causalité avec le(s) médicament(s) de l'essai ou la recherche.

En utilisant **le formulaire** de déclaration daté et signé d'événement indésirable grave, situé en annexe du cahier d'observation et /ou du protocole ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examens ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du sujet.

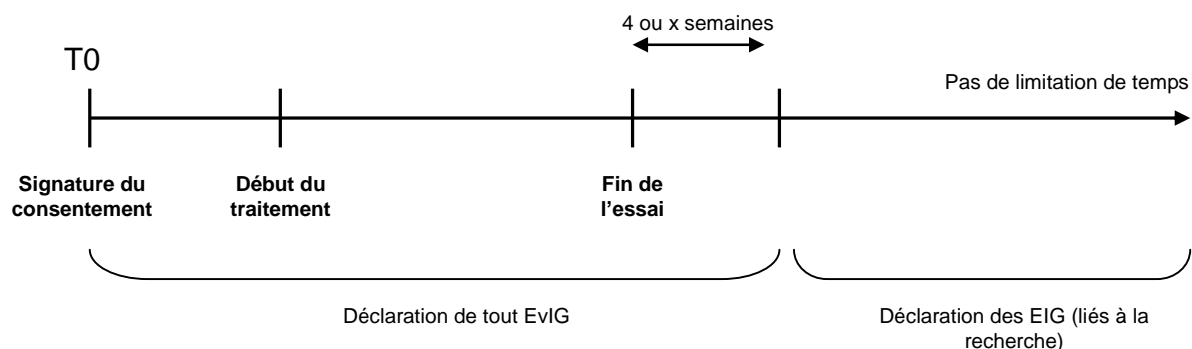
La déclaration initiale doit être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les 8 jours.

Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche

- A partir de la date de signature du consentement,
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- Jusqu'à 4 semaines après la fin de l'essai pour le participant à la recherche,

Après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche et sans limitation de durée (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



9. ASPECTS DATA MANAGEMENT STATISTIQUES

9.1 Recueil et protection des données

Un cahier d'observation électronique (eCRF), de la société Clinsight sera créé pour l'étude.

Le(s) personne(s) responsables du remplissage du CRF devra/devront être clairement identifié(s) dans le document de délégation de tâches. Un code d'accès à l'eCRF sera transmis au promoteur.

La collecte des données cliniques reposera sur une base de données conforme aux données présentes dans le CRF papier.

9.2 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Comme introduit précédemment, deux groupes de patients sont constitués dans cette étude :

1. les patients opérés avec la technique « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale » (groupe « Conventionnel »),
2. les patients opérés avec la technique « néphrectomie partielle zéro-ischémie » (groupe « Zéro-ischémie »).

Le calcul du nombre de sujets par groupe est basé sur les estimations de la distribution du critère principal dans chacun des groupes constitués. Le critère principal étant le pourcentage de variation du débit de filtration glomérulaire (DFG) du rein opéré, en ml/min/1.73m², entre les valeurs pré et post-opératoires à 3 mois des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Parmi les études comparant la variation de DFG global entre les techniques de clampage artériel et de zéro-ischémie, deux rapportent du suivi allant de un à six mois :

Publication 1: McClintock TR, Bjurlin MA, Wysock JS, et al: *Can Selective Arterial Clamping With Fluorescence Imaging Preserve Kidney Function During Robotic Partial Nephrectomy?* Urology 2014; 84: 327–334.

Publication 2: Desai MM, de Castro Abreu AL, Leslie S, et al: *Robotic Partial Nephrectomy with Superselective Versus Main Artery Clamping: A Retrospective Comparison.* Eur. Urol. 2014; 66: 713–719.

9.2.1 Distribution du critère principal dans le groupe « Conventionnel »

Conformément aux deux publications, le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé, *pour l'ensemble des deux reins*, en pré-opératoire (DFG_{initial}) puis en post-opératoire (DFG_{final}) est estimé par :

Publication 1 :

- DFG_{initial} = 83 mL/min
- DFG_{final} = 67 mL/min

Publication 2 :

- DFG_{initial} = 83 mL/min
- DFG_{final} = 65 mL/min

Dans l'hypothèse où en pré-opératoire le DFG est identique pour les 2 reins et que le DGF post-opératoire du rein non opéré n'est pas altéré, le DGF *pour le rein opéré* peut être estimé de la manière suivante :

Publication 1 :

- DFG_{initial} = 41.5 mL/min (83/2)
- DFG_{final} = 25.5 mL/min (67-41.5)

Publication 2 :

- DFG_{initial} = 41.5 mL/min (83/2)
- DFG_{final} = 23.5 mL/min (65-41.5)

Le pourcentage de variation du débit de filtration glomérulaire calculé entre le pré-opérateur et le post-opérateur est de :

- -38.6% $((25.5-41.5)*100/41.5)$ pour la publication 1,
- -43.4% $((23.5-41.5)*100/41.5)$ pour la publication 2,

soit un pourcentage de variation moyen ($m_{\text{Conventionnel}}$) de -41%.

9.2.2 Distribution du critère principal dans le groupe « Zéro-ischémie »

Conformément aux deux publications, le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé, *pour l'ensemble des deux reins*, en pré-opérateur (DFG_{initial}) puis en post-opérateur (DFG_{final}) est estimé par :

Publication 1 :

- $DFG_{\text{initial}} = 80 \text{ mL/min}$
- $DFG_{\text{final}} = 77 \text{ mL/min}$

Publication 2 :

- $DFG_{\text{initial}} = 75 \text{ mL/min}$
- $DFG_{\text{final}} = 69 \text{ mL/min}$

Dans l'hypothèse où en pré-opérateur le DFG est identique pour les 2 reins et que le DGF post-opérateur du rein non opéré n'est pas altéré, le DGF *pour le rein opéré* peut être estimé de la manière suivante :

Publication 1 :

- $DFG_{\text{initial}} = 40 \text{ mL/min } (80/2)$
- $DFG_{\text{final}} = 37 \text{ mL/min } (77-40)$

Publication 2 :

- $DFG_{\text{initial}} = 37.5 \text{ mL/min } (75/2)$
- $DFG_{\text{final}} = 31.5 \text{ mL/min } (69-37.5)$

Le pourcentage de variation du débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé entre le pré-opératoire et le post-opératoire est de :

- -7.5% $((37-40)*100/40)$ pour la publication 1,
- -16% $((31.5-37.5)*100/37.5)$ pour la publication 2,

soit un pourcentage de variation moyen ($m_{\text{Zéro-ischémie}}$) de -12%.

9.2.3 Calcul de l'effectif

Ainsi, suite aux estimations réalisées, avec $m_{\text{Zéro-ischémie}} = 12\%$ et $m_{\text{Conventionnel}} = 41\%$, un écart-type estimé à 30%, une puissance à 90%, un intervalle de confiance à 95% (risque alpha à 5%), la mise en œuvre d'un test de comparaison de moyenne bilatéral, le nombre total de patients à inclure dans l'étude est donc $n_{\text{Total}} = 46$ avec $n_{\text{Conventionnel}} = 23$ et $n_{\text{Zéro-ischémie}} = 23$.

En considérant 5% de perdu de vue potentiel ou retrait de consentement, le nombre de sujets effectivement à inclure est de 25 par groupe, soit 50 au total.

Ce calcul d'effectif a été réalisé avec le logiciel GNU R, version 3.1.0 « Frisbee Sailing » (package epiR, fonction epi.studyssize). Il a été conforté avec un calcul d'effectif effectué par le logiciel Nquery.

9.3 Randomisation

La randomisation centralisée s'effectuera avec un outil dédié du cahier d'observation électronique Clinsight. La liste de randomisation sera élaborée avant la première inclusion par la statisticienne du CIC-IT et sera conservée par le promoteur.

La randomisation comportera deux groupes : néphrectomie partielle robot assistée par clampage de l'artère rénale ou néphrectomie partielle robot assistée zéro-ischémie. Chaque groupe de randomisation comportera des blocs de taille aléatoire (2 types de blocs).

La randomisation sera effectuée au plus près du début de l'intervention, donc au bloc opératoire.

Cette procédure vise à éviter, pour l'analyse en intention de traiter, le recodage de données en cas d'arrêt prématuré pour raison de robot ou de matériel nécessaire pour le groupe « zéro-ischémie » non disponible. La randomisation centralisée s'effectuera avec un outil dédié du cahier d'observation électronique.

9.4 Méthodes statistiques employées

L'analyse sera réalisée en intention de traiter. Elle pourra être complétée d'une analyse en per-protocole.

9.4.1 Analyse descriptive des paramètres

La normalité des paramètres quantitatifs sera déterminée par le test de Shapiro-Wilks. Lorsque la normalité de la distribution d'un tel paramètre aura été démontrée, il sera décrit par sa moyenne et son écart-type. Sinon il sera décrit par sa médiane, le 25ème et le 75ème percentile. Les paramètres qualitatifs seront exprimés en effectif et pourcentage.

9.4.2 Analyse de l'objectif principal

Objectif principal : évaluer le bénéfice sur la fonction rénale post-opératoire du clampage supra-sélectif (technique de « zéro ischémie ») aidé par la fluorescence au vert d'indocyanine au cours de la néphrectomie partielle robot-assistée, en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.

Critère de jugement principal : Pourcentage de variation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) du rein opéré (en ml/min/1.73m²), en pré et post-opératoire à 3 mois des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Test statistique utilisé : Un test de comparaison de moyenne sera mis en œuvre. Pour cela, le test de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé si les conditions d'application du test de Student ne sont pas vérifiées.

9.4.3 Analyse des objectifs secondaires

Objectif 1 : évaluer la faisabilité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine.

Critère de jugement secondaire 1: nombre de cas nécessitant une conversion vers un clampage de l'artère rénale dans le groupe « NP zéro-ischémie ».

Objectif 2 : évaluer la sécurité de la néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine en comparaison à la technique habituelle de clampage de l'artère rénale.

Critère de jugement secondaire 2 : comparaison entre les deux groupes :

- 1) du nombre de complications per et post-opératoires à un mois selon la classification de Clavien ;
- 2) des pertes sanguines per-opératoires en ml (= volume contenu dans la poche de recueil - volume de sérum physiologique injecté) ;
- 3) de la variation du taux l'hémoglobine, mesuré en g/dL, entre le pré et le post-opératoire à la sortie du patient pour les patients non transfusés;
- 4) du nombre de marges chirurgicales positives, évalué sur l'anatomopathologie de la pièce d'exérèse.

Objectif 3 : comparaison de la durée opératoire entre la « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et la « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Critère de jugement secondaire 3 : durées d'interventions opératoires, en minutes, des groupes « néphrectomie partielle zéro-ischémie » et « néphrectomie partielle avec clampage de l'artère rénale ».

Objectif 4 : comparaison entre les deux groupes du pourcentage de variation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) global pré-opératoire et le DFG global à la sortie du patient.

Critère de jugement secondaire 4 : pourcentage de variation du DFG global entre le pré-opératoire et la sortie du patient pour les 2 groupes.

Tests statistiques utilisés :

Pour l'objectif secondaire 1, l'effectif et le pourcentage de la conversion vers un clampage de l'artère rénale dans le groupe « NP zéro-ischémie » sera donné.

Concernant les objectifs secondaires 2, 1) et 4), un test de comparaison de proportion sera mis en œuvre. Pour cela, le test du Chi 2 ou le test non paramétrique de Fisher sera utilisé si les effectifs sont insuffisants.

Pour les autres objectifs secondaires, un test de comparaison de moyenne sera mis en œuvre. Pour cela, le test de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon sera utilisé si les conditions d'application du test de Student ne sont pas vérifiées.

Pour le critère secondaire 3, une analyse des durées d'interventions opératoires sera également faite selon l'expérience du chirurgien.

Objectif secondaire 5 : impact de la quantité de parenchyme rénal restant sur la fonction rénale post-opératoire à 3 mois.

Critère de jugement secondaire 5 : estimation du pourcentage de parenchyme rénal préservé par volumétries rénales scannographiques pré et post-opératoires à 3 mois, et étude de sa relation au DFG du rein opéré à 3 mois.

Tests statistiques utilisés :

Le pourcentage de parenchyme préservé sera calculé à partir des scanners pré et post-opératoires en utilisant l'équation :

$$\% \text{ de parenchyme préservé} = \frac{\text{Volume rénal restant}}{\text{Volume rénal total} - \text{volume tumoral}} \times 100$$

L'étude de la relation entre le pourcentage de parenchyme rénal préservé et le DFG du rein opéré à 3 mois sera effectuée par réalisation d'une régression linéaire partielle.

9.4.4 Justification du risque α de première espèce

De manière usuelle, le risque d'erreur α de première espèce est fixé à 5%.

9.4.5 Documentation des données manquantes et garantie de l'intégrité des données

Une étude de la base de données sera effectuée afin de détecter d'éventuelles données aberrantes. Après vérification auprès des intervenants de l'étude, celles-ci seront corrigées en accord avec ces intervenants. Ainsi, une nouvelle base de données sera créée prenant en compte ces changements. Ces modifications seront tracées dans un document dans lequel seront également répertoriées les données manquantes.

Le gel de la base de données s'effectuera sur cette nouvelle base de données qui sera archivée.

Le statisticien travaillera sur une copie.

Gestion des données manquantes :

Les données manquantes seront remplacées par une méthode d'imputation multiple ou selon une stratégie d'analyse au pire en défavorisant l'hypothèse que l'on cherche à démontrer.

9.4.6 Analyse intermédiaire

Une analyse intermédiaire portant notamment sur l'analyse du critère principal sera effectuée suite à l'inclusion de 5 patients dans chacun des deux groupes. Cette analyse intermédiaire aura pour but de :

- vérifier et confirmer la sécurité des patients,

- se prononcer sur la poursuite ou l'arrêt de l'étude (arrêt pour toxicité ou arrêt pour futilité),
- réajuster l'effectif si besoin.

Afin de conserver un seuil global de 5% lors de l'analyse finale, l'analyse intermédiaire sera réalisée avec un seuil de 0.1%. Les résultats de l'analyse intermédiaire seront pris en compte par le comité de pilotage pour proposer des modifications du plan d'analyse.

9.4.7 Comité de pilotage

Un comité de pilotage sera constitué dès le début de cette étude. Il sera composé à minima du Dr Jean-Alexandre Long et/ou du Pr Jean-Luc Descotes et du Pr Alexandre Moreau-Gaudry. Ce comité transmettra au promoteur l'analyse intermédiaire réalisée en vue de se prononcer en concertation, en particulier à partir des résultats obtenus suite à cette analyse, sur la poursuite ou l'arrêt de l'étude. Il sera aussi en charge de la gestion des modifications apportées au plan statistique initial.

9.5 Responsable des analyses

Les analyses statistiques seront réalisées par madame Maud Medici, biostatisticienne au CIC-IT de Grenoble, sous la responsabilité du professeur Alexandre Moreau-Gaudry, PU-PH, au Centre d'Innovation Technologique du Département de Méthodologie et d'Information en Santé (DMIS).

9.6 Lieu d'analyse des données et logiciels utilisés

Le CIC-IT de Grenoble sera le lieu d'analyse des données rendues non identifiables. Cette analyse aura lieu conformément aux bonnes pratiques d'analyse statistique après gel de la base de données et sera réalisée avec le logiciel R (version 3.1.0).

10. RÈGLES D'ARRÊT DE LA RECHERCHE

10.1 Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

Les critères d'arrêt prématuré de l'étude sont les suivants :

- sujet qui retire son consentement de participation à l'étude,
- images du TDM thoraco-abdomino-pelvien de qualité insuffisante pour la réalisation du NP robot-assistée avec technique « zéro-ischémie » (visualisation assez fine des branches de division de l'artère rénale permettant l'identification de pédicules tumoraux)
- indisponibilité ou détérioration avant la randomisation du système de fluorescence du robot Da Vinci Si,
- indisponibilité avant la randomisation d'infracyanine,
- patient pour lequel une complication grave survient, ne permettant plus la poursuite de l'étude.

Si un sujet sort de l'étude, il bénéficiera de la prise en charge habituelle.

Dans le cas d'un retrait de consentement par un sujet, les données acquises jusqu'à cette date pourront être utilisées dans l'analyse statistique sauf refus de celui-ci.

Une procédure de remplacement des patients qui auront arrêté prématurément l'étude sera mise en place si nous observons plus de 8% d'arrêt prématuré. Ce seuil sera ajusté suite à l'analyse intermédiaire.

10.2 Arrêt prématuré de la procédure expérimentale par le sujet

Critères et modalités d'arrêt de la chirurgie « zéro-ischémie » :

- Critère : survenue d'une allergie au vert d'indocyanine monopie en per-opératoire.
- Modalité :

- arrêt de la chirurgie et arrêt de la fluorescence (retour au mode de visualisation normale du robot Da Vinci) ;
- si besoin retrait des instruments chirurgicaux et du robot Da Vinci ;
- prise en charge anesthésique et mesure de réanimation éventuelle ;
- reprise de la chirurgie avec la technique conventionnelle ;
- Modalité de suivi des personnes après l'arrêt du traitement.
 - poursuite du suivi post-opératoire selon le protocole initial ;
 - prise en compte des résultats pour analyse en intention de traiter.

10.3 Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- incapacité de l'investigateur à inclure les sujets selon le calendrier prévu,
- absence de consentement signé,
- violations majeures au protocole,
- données incomplètes ou erronées.

Le promoteur établit une déclaration de fin d'essai dans un délai de 90 jours suivant la fin de la recherche.

Si l'essai clinique est arrêté (définitivement) de façon anticipée, cet arrêt doit être déclaré à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui le motivent.

10.4 Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des sujets, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

10.5 Contraintes liées à la recherche et indemnisation éventuelle des sujets

Les sujets se prêtant à cette étude ne pourront pas participer simultanément à d'autres recherches. À l'issue de leur participation à cette étude il n'est pas prévu de période au cours de laquelle ils ne pourront pas participer à une autre recherche

Aucune indemnisation des sujets n'est prévue pour leur participation à la recherche.

11. DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

11.1 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

11.2 Données sources

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche est défini comme document source.

Les documents sources de cette étude sont : le dossier médical, les résultats des examens biologiques, les comptes rendus de la scintigraphie et du TDM thoraco-abdomino-pelvien.

11.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seules la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées, accompagnées du numéro d'inclusion.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

12. CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITÉ

12.1 Consignes pour le recueil des données

Les données récoltées au cours de l'intervention chirurgicale seront reportées en temps réel dans un cahier de recueil des données par un ARC du CIC-IT. Ces données seront validées et/ou corrigées par l'investigateur à la fin de l'intervention. Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Les données issues de ce cahier de recueil des données ainsi que les données pré-chirurgicales et de suivi seront recueillies dans l'eCRF par un ARC du CIC-IT au fur et à mesure qu'elles sont obtenues.

12.2 Contrôle de Qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Les éléments à revoir lors de ces visites et la fréquence de ces visites seront définis préalablement à la mise en place de l'étude en collaboration avec l'équipe investigatrice et le CIC-IT et selon l'évaluation du niveau de risque de l'étude.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit. Une copie sera transmise à l'Investigateur principal.

12.3 Gestion des données

Les données saisies dans l'eCRF seront extraites par le data-manager au format .csv et remises au statisticien du CIC-IT en vue de leur analyse.

Le gel de base de données sera réalisé conformément aux procédures du CIC-IT.

12.4 Audit et inspection

Un audit mené sur demande du promoteur ou une inspection conduite par les autorités de santé peuvent être conduits à tout moment par des personnes indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les auditeurs/inspecteurs devront avoir un accès direct aux données sources et médicales et à tout document utile lié à la conduite de l'étude clinique.

La confidentialité des données et l'anonymat des sujets seront alors respectés.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

L'étude sera conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki (modifiée à Fortaleza en 2013 Cf version intégrale <http://www.wma.net>), aux recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC, ICHG6) ainsi qu'à toute réglementation applicable localement.

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, les investigateurs s'engagent à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Le CHU de Grenoble, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

L'étude ne débutera qu'après réception des approbations du comité d'éthique (Comité de Protection des Personnes CPP) et des autorités de santé (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ANSM).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au sein du Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique du CHU de Grenoble dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Grenoble a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et/ou une autorisation de l'ANSM.

Tous les amendements sont validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et/ou à l'ANSM.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des sujets ou les bénéfiques, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

14. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

Par les médecins investigateurs :

- **pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche**
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les cahiers d'observation
 - Les dossiers sources des participants ayant signé un consentement
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Par le promoteur :

- **pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche**
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants (si applicable)
 - Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

15. RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION

15.1 Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par le centre investigateur est réalisée par le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique du CHU de Grenoble. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des sujets dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du (des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et du financeur. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (The Uniform Requirements for Manuscripts de l'ICMJE, avril 2010).

15.2 Communication des résultats aux sujets

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les sujets peuvent être informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

15.3 Cession des données

Le recueil et la gestion des données sont assurés par les services associés. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur propriétaire des données de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

**INTERET DU CLAMPAGE SUPRA-SELECTIF DANS LA NEPHRECTOMIE
PARTIELLE ROBOT-ASSISTEE :
RESULTATS D'UNE ETUDE PROSPECTIVE APPARIEE ET MISE EN PLACE
D'UN ESSAI PROSPECTIF RANDOMISE**

THESE SOUTENUE PAR : Cécilia LANCHON

CONCLUSION

Over the past decade, nephron-sparing surgery has been evolving towards an ideal partial nephrectomy, with the endless desire for technical refinement to achieve the best possible functional outcome for patients. There is an ongoing debate to determine which of ischemia time or kidney volume preservation has the most impact on postoperative renal function. Current literature suggests that warm-ischemia time (WIT) is inseparably linked to parenchymal loss, thus representing a significant modifiable surgical factor that impacts postoperative renal function. Although a unanimous cut-off value for ischemia time preventing from renal damages has yet to be determined, a WIT<25min seems commonly accepted. Cold ischemia can be helpful, especially if a prolonged ischemia is anticipated. More sophisticated techniques, such as super-selective and unclamped PN, have emerged.

Our study reports the results of a prospective matched-pair analysis comparing zero-ischemia robot-assisted partial nephrectomy (RAPN) using indocyanine green near-infrared fluorescence to early-unclamping of the renal artery. It showed zero-ischemia RAPN to be safe and feasible leading to an increased preservation of overall and split postoperative renal function, while keeping the benefit of main artery clamping on blood loss and perioperative

complications. Although promising, studies with higher level of evidence are still required, perpetuating the quest for the perfect PN.

To address those limitations, we therefore introduce EMERALD (zEro-ischeMia robot-assistEd paRtiAL nephrectomy using near-infrareD fluorescence), the first prospective randomized trial comparing zero-ischemia RAPN to main artery clamping, at the initiative of the Urology Department of Grenoble University Hospital.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 08/09/16

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET

PROFESSEUR J.L. DESCOTES

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

CHU de GRENOBLE
SERVICE D'UROLOGIE
Professeur J.J. RANBEAUD
Unité de consultation
Tél. 04 76 76 59 70
N° ADELI 38 1 03465 1 03 33 1

ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettres d'information et de consentement



Néphrectomie partielle robot-assistée zéro-ischémie guidée par la fluorescence



<i>Investigateur principal :</i> Dr Jean-Alexandre LONG MCU-PH, Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale CHU de Grenoble jalong@chu-grenoble.fr	<i>Promoteur :</i> CHU de Grenoble Boulevard de la Chantourne 38043 Grenoble cedex 9
--	---

Lettre d'information aux patients

Madame, Monsieur,

Vous allez bénéficier d'une néphrectomie partielle robot-assistée et êtes invité à participer à une étude financé par le CIC-IT de Grenoble, dont le but est d'évaluer une nouvelle technique permettant une amélioration de la fonction rénale post-opératoire.

Afin d'éclairer votre décision d'accepter ou non votre participation cette étude, nous vous demandons de lire attentivement les informations suivantes qui expliquent les buts de l'étude ainsi que votre implication en cas de participation.

Objectif de l'étude :

Cette étude a lieu au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. Son but est d'évaluer l'efficacité du clampage artériel super-sélectif au niveau des branches de l'artère rénale (appelée néphrectomie partielle « zero-ischemia »), à l'aide d'un guidage par fluorescence. Cette technique à l'avantage de ne pas nécessiter de clampage de l'artère rénale principale au moment de retirer la tumeur, ce qui entraîne une ischémie temporaire du parenchyme sain, et d'en limiter les conséquences négatives à court et moyen terme.

Nous souhaitons recueillir anonymement des informations concernant votre état de santé, la durée de l'intervention, les saignements pendant l'intervention, votre fonction rénale avant et après l'intervention.

Cette étude venant s'ajouter au protocole de référence actuel du service, vous recevrez dans tous les cas les mêmes soins que si vous n'y participez pas.

Prise en charge innovante :

Cette nouvelle technique chirurgicale permet de retirer la tumeur sans toucher à l'artère rénale principale mais seulement aux branches la vascularisant. Cela permet de limiter les effets négatifs de l'ischémie rénale temporaire induite par le clampage artériel.

Cette méthode est facilitée par l'administration d'un produit fluorescent, visible sur la console du robot Da Vinci, permettant de vérifier que toutes les branches ont bien été identifiées.

Déroulement de l'étude :

1- Visite de pré-inclusion :

Une fois votre accord recueilli et les critères d'inclusion et d'exclusion vérifiés, vous serez pré-inclus dans l'étude.

Votre chirurgien collectera de manière anonyme l'ensemble des données se rapportant : à votre âge, sexe, antécédents médicaux et chirurgicaux, caractéristiques et côté de la tumeur.

Il vous sera alors demandé de réaliser une scintigraphie rénale ainsi qu'un nouveau scanner dans notre centre, afin que nos radiologues puissent effectuer des reconstructions précises de la vascularisation de votre rein, nécessaire à la chirurgie.

2- Inclusion :

La veille de l'intervention, votre consentement signé, ainsi que les examens demandés seront récupérés. En cas de dossier complet, vous pourrez être inclus dans l'étude.

Le jour de l'intervention, vous serez rattaché à un groupe : néphrectomie partielle classique ou néphrectomie partielle zero-ischemia. Cette répartition se fera grâce à un système informatique, et chaque patient aura donc la même chance d'appartenir à l'un ou l'autre des 2 groupes.

3- Visite en cours d'étude :

Le suivi comportera 2 visites : une visite à un mois postopératoire et une visite à 3 mois postopératoire.

Les critères évalués par le médecin lors de ces visites seront :

A 1 mois postopératoire : le dosage de la créatinine ainsi que la mesure de la clairance de la créatine (appelé Débit de Filtration Glomérulaire). Les résultats histologiques vous seront remis lors de cette consultation.

A 3 mois post-opératoire : dosage de la créatinine et mesure du DFG, scintigraphie rénale de contrôle et scanner abdominopelvien de contrôle, avec mesure du volume rénal restant.

Afin de ne pas influencer les résultats, seul le médecin connaîtra le groupe auquel vous appartenez..

4- Visite de fin d'étude.

Votre suivi dans le cadre de l'étude prendra fin après la 2^{ème} visite post opératoire (prévue au 3e mois). Un suivi prolongé selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie sera bien évidemment assuré par votre chirurgien après cette étude.

Durée de l'étude :

Votre suivi dans le cadre de l'étude sera de 3 mois.

L'étude sera menée sur une période de 2 ans afin d'inclure un nombre suffisant de patients.

Quels bénéfices attendus en cas de participation à l'étude ?

L'objectif principal de cette étude est de comparer la variation de fonction rénale à 3 mois post-opératoire après néphrectomie partielle robot-assistée avec clampage super-sélectif et après néphrectomie partielle robot-assistée « classique » .

Nous souhaitons également évaluer l'impact de la quantité de parenchyme préservé sur la fonction rénale post-opératoire à 3 mois.

Quels sont les contraintes de cette étude ?

Les principales contraintes prévisibles de cette étude sont :

- L'ajout d'une consultation de suivi par rapport au suivi classique sans étude au 3e mois.
- La nécessité de réaliser une scintigraphie rénale avant l'intervention et avant la consultation de suivi à 3 mois.

Quels sont les risques de cette études ?

Les patients tirés au sort dans le Groupe « néphrectomie partielle robot-assistée selon la technique actuelle du service » recevront exactement les mêmes soins que ceux qu'ils auraient reçus s'ils n'avaient pas participé à l'étude. Pour les patients du groupe « néphrectomie partielle avec

Fluorescence », ils bénéficieront au moment de l'excérèse de la tumeur, d'un clampage sélectif des branches de vascularisation en direction de la tumeur, sans clampage de l'artère rénale. Un produit spécial visible en fluorescence grâce au robot Da Vinci (l'Infracyanine®) sera ensuite injecté par les veines afin de s'assurer que toutes les branches allant à la tumeur ont bien été identifiées.

En cas de doute sur leur identification ou de résultats non satisfaisants, votre chirurgien pourra à tout moment changer pour la technique classique de néphrectomie partielle, si celui-ci estime que cela est nécessaire.

La participation à l'étude ne comporte en aucun cas de sur-risque ou de perte de chance pour aucun des groupes et l'étude a reçu l'accord de l'ensemble des autorités nécessaires.

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, cela n'entraînera aucune modification de traitement ou de décision médicale au cours de votre hospitalisation et vous recevrez exactement les mêmes soins que ceux dispensés actuellement par le service.

Le produit injecté pour permettre la fluorescence peut entraîner quelques effets indésirables mineurs, tels que des nausées passagères, une hypersudation ou des bouffées de chaleur. Toutefois, ces effets indésirables sont très peu fréquents à rare et ne comportent pas de risque à long terme. Aucun cas d'allergie n'a été rapporté après injection d'Infracyanine. Si cela devait se produire, nos équipes anesthésiques présentes au bloc opératoire pourront intervenir immédiatement.

Retrait de l'étude :

Même si vous avez donné votre accord pour la participation à cette étude, vous pouvez le retirer à tout moment, sans aucune condition et sans devoir donner la moindre explication. Vous n'avez pas à justifier votre décision.

Protection des personnes :

Cette étude a reçu l'accord du comité de protection des personnes le

Confidentialité et utilisation des données informatiques :

Afin de réaliser l'étude, il sera nécessaire de consulter et d'utiliser certaines informations apparaissant dans votre dossier médical. Votre accord nous autorise à consulter et traiter l'information selon le processus qui suit :

- L'information sera stockée sur une base de données électroniques du centre d'investigation des innovations technologiques de Grenoble (CIC-IT)
- Une fois les informations cliniques recueillies, vous ne serez identifié dans la base de données que par un numéro. Aucune donnée concernant votre identification personnelle ne sera révélée.

Résultats de l'étude :

Les résultats obtenus par cette étude seront analysés et publiés de manière à contribuer à l'amélioration de la prise en charge de la chirurgie partielle du rein et l'amélioration du pronostic fonctionnel rénal après néphrectomie partielle.

Nous souhaitons également attirer votre attention sur le fait que le consentement actuel ne porte que sur votre participation à l'étude. Votre accord pour l'anesthésie et la chirurgie feront l'objet de consentements séparés.

Pour toutes questions relatives concernant vos droits en tant que participant à l'étude, vous pouvez contacter la Commission d'Ethique de notre institution.

Résumé :

Nous vous proposons de participer à une étude évaluant une nouvelle technique de néphrectomie partielle ne nécessitant pas de clampage de l'artère rénale principale afin d'étudier si cela permet d'améliorer les résultats fonctionnels sur la fonction rénale à moyen terme. Cette étude nécessite un suivi spécifique de 3 mois, inclus dans le suivi général de votre maladie. Quelque soit le groupe auquel vous allez appartenir, aucune perte de chance n'est à retenir.

Date :

Signature du patient :



<i>Investigateur principal :</i> Dr Jean-Alexandre LONG MCU-PH, Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale CHU de Grenoble jalong@chu-grenoble.fr	<i>Promoteur :</i> CHU de Grenoble Boulevard de la Chantourne 38043 Grenoble cedex 9
--	---

Consentement

Si je le désire, j'ai le droit de refuser de participer à cette recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

J'en informerai alors le Dr.....

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche. Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès des médecins investigateurs. Je pourrai joindre son médecin au **04 76 76 76 42**.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après codage des informations suffisantes, par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que mon droit d'accès prévu par la loi informatique et liberté s'exerce à tout moment. En cas de retrait de consentement, j'accepte que les données récoltées jusqu'ici soient utilisées, dans le cas contraire, je le signalerai à l'investigateur pour qu'elles soient détruites. En signant ce consentement, je reconnais avoir reçu une information préalable sur la recherche et l'avoir comprise.

Je reconnais avoir reçu toutes les réponses à mes questions que j'ai pu poser librement concernant cette recherche.

J'ai reçu une copie du présent document, j'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par les organisateurs dans des conditions garantissant la confidentialité. J'y consens.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches biomédicales :

- Le Comité de Protection des Personnes a donné un avis favorable le
 - L'agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM) a donné son autorisation le
- pour la réalisation de cette recherche.

J'atteste, par la présente, être affilié(e) à un régime de Sécurité Sociale ou un autre régime d'assurance maladie.

Je m'engage, en outre, à ne pas participer à une autre recherche biomédicale simultanément à celle-ci.

<i>Partie à compléter par le patient</i>	<i>Partie à compléter par l'investigateur</i>
Nom/Prénom du patient :	Nom/Prénom de l'investigateur :
Date :	Date :
Signature du patient :	Signature de l'investigateur :

Ce formulaire signé est établi en 3 exemplaires. L'exemplaire signé original sera remis au patient, le 2^{ème} exemplaire sera conservé par le médecin et le 3^{ème} au promoteur.

V - 006

Néphrectomie partielle
laparoscopique robot assistée zéro
ischémie aidée par fluorescence au
vert d'indocyanine



C. Lanchon*, V. Arnoux, G. Fiard, J. Descotes, J. Rambeaud,
T. Hostiou, D. Poncet, E. Bey, J. Long
CHU de Grenoble, Grenoble, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : clanchon@chu-grenoble.fr (C. Lanchon)

Objectifs Présenter la technique de néphrectomie partielle (NP) laparoscopique robot assistée avec clampage supra-sélectif des pédicules tumoraux (technique du « zéro ischémie »), ainsi que l'apport de la fluorescence peropératoire au vert d'indocyanine dans la vérification de l'extinction tumorale avant exérèse.

Méthodes Trois interventions sont présentées, réalisées avec le robot chirurgical Da-Vinci (Intuitive Surgical) par voie transpéritonéale, utilisant 3 bras opérateurs et 2 trocarts de 5 et 10 mm pour l'aide opératoire. Les reconstructions 3D de l'angioscanner préopératoire permettent une étude de la vascularisation rénale et tumorale. Après dissection fine du pédicule rénal, seules les artères à destinée tumorale sont clampées à l'aide de bulldogs de 25 mm à usage robotique. Une injection intraveineuse de 0,5 à 1 cm³ de vert d'indocyanine est alors effectuée par l'anesthésiste. Le parenchyme rénal apparaît fluorescent alors que la tumeur reste éteinte, garantissant une exérèse dans de bonnes conditions d'hémostase.

Résultats Le premier patient, âgé de 71 ans, présente une tumeur de 20 mm du pôle supérieur du rein droit, RENAL 5a, PADUA 7a. Deux branches tumorales sont disséquées et clampées. La fluorescence permet de confirmer l'extinction tumorale. La durée opératoire est de 1 h 28, pertes sanguines 50 cm³, sans nécessiter de clamer l'artère rénale. Le 2^e patient, aux antécédents de NP controlatérale pour carcinome à cellules claires, présente une tumeur de 25 mm postérieure gauche RENAL 9p. Le rein est entièrement mobilisé avant clampage d'un pédicule tumoral unique. Le 3^e patient, de 54 ans, aux antécédents de maladie de Von Hippel-Lindau et de néphrectomie droite, présente une tumeur de 35 mm du pôle inférieur RENAL 6p, dont l'exérèse est réalisée après clampage de 2 branches tumorales. Toutes les tumeurs sont malignes et en marges saines.

Conclusion La NP robot assistée zéro ischémie est une technique réalisable pour des tumeurs de localisations et difficultés diverses. Une planification préopératoire par imagerie est indispensable. La fluorescence au vert d'indocyanine permet de s'assurer du clampage tumoral et d'en réaliser l'exérèse dans de bonnes conditions d'hémostase.

Déclaration d'intérêts Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2015.08.294>

ANNEXE 3 : Communication vidéo, congrès EAU 2016

V40	<p data-bbox="363 577 1278 607">Zero-ischemia robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence</p> <p data-bbox="363 636 611 658">Eur Urol Suppl 2016;15(3):eV40</p> <p data-bbox="678 629 759 663">Print!</p>
-----	---

Lanchon C., Fiard G., Descotes J-L., Rambeaud J-J., Long J-A.

Grenoble University Hospital, Dept. of Urology, Grenoble, France

INTRODUCTION & OBJECTIVES: We aim to present a robot-assisted partial nephrectomy (PN) technique with supra-selective clamping of tumour-specific arterial branches ("zero-ischemia" partial nephrectomy), as well as the contribution of intraoperative near-infrared fluorescence using indocyanin green to verify tumour extinction before resection.

MATERIAL & METHODS: Three transperitoneal PN are presented, using the Da Vinci surgical system (Intuitive Surgical). The procedures are performed using 3 arms of the Da Vinci and 2 complementary trocars of 5 and 10 mm for the operating aid. Preoperative angiographic CT scan with 3D reconstruction is necessary to study renal and tumor-specific vascularization. After a fine dissection of the renal pedicle, only tumor-specific arterial branches are clamped using 25 mm robotic bulldogs. An intravenous injection of 0.5 to 1 cc of indocyanin green is then carried out by the anesthesiologist. Renal parenchyma rapidly appears fluorescent while the tumour remains extinct, guaranteeing a satisfactory hemostasis during tumour resection.

RESULTS: The first patient is a 71 year-old male, with a 20 mm tumour of the upper pole of the right kidney, RENAL 5a and PADUA 7a. Two tumour-specific arteries are dissected and clamped. Intraoperative near-infrared fluorescence confirms tumour extinction. Operating time is 80 min, blood loss 50cc, with no need to resort to main renal artery clamping. The second patient has a history of contralateral PN for clear-cell carcinoma, and presented a 25 mm posterior tumour of the left kidney, RENAL score 9a. After complete mobilization of the kidney, a single tumour-specific artery is clamped. Intravenous injection of 0.5 cc of indocyanin green confirms tumour extinction before exision. The third patient is a 54 yaear-old male with a history of right nephrectomy due to Von-Hippel Lindau disease. He presented a 35 mm tumour of the lower pole, RENAL score 6p, which is safely removed after clamping of 2 tumour-specific arterial branches. All tumours are malignant with negative margins.

CONCLUSIONS: Zero-ischemia robot-assisted partial nephrectomy is feasible for tumours of various size, location and difficulty. Preoperative planning with high quality imaging is essential. Near-infrared fluorescence using indocyanin green enables a fast, easy and reproducible verification of tumoural clamping to achieve tumour resection with a satisfying hemostasis.

ANNEXE 4 : Communication vidéo, acceptée pour le congrès AFU 2016

Néphrectomie partielle robotique zéro-ischémie aidée par fluorescence au vert d'indocyanine: application aux tumeurs complexes

Cecilia Lanchon ^a, Gaëlle Fiard ^a, Valentin Arnoux ^a, Jean-Luc Descotes ^a, Jean-Jacques Rambeaud ^a,
Delphine Poncet ^a, Damien Carnicelli ^a, Jean-Alexandre Long ^a

^a Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale, CHU de Grenoble

Objectif

Le clamage sura-sélectif dans la néphrectomie partielle robot-assistée, aidée par la fluorescence au vert d'indocyanine, est une technique réalisable même en cas de tumeur complexe de score RENAL \geq 10.

Méthodes

Deux néphrectomies partielles pour tumeur complexes RENAL \geq 10 réalisées avec le robot chirurgical Da-Vinci (Intuitive Surgical) sont présentées. Les reconstructions 3D de l'angioscanner préopératoire permettent une étude de la vascularisation rénale et tumorale. Après dissection fine du pédicule rénal, seules les artères à destination tumorale sont clampées à l'aide de bulldogs de 25 mm à usage robotique. Une injection intraveineuse de 0,5 à 1cc de vert d'indocyanine est alors effectuée par l'anesthésiste. Le parenchyme rénal apparaît fluorescent alors que la tumeur reste éteinte, garantissant une exérèse dans de bonnes conditions d'hémostase.

Résultats

Le premier patient, âgé de 63 ans, aux antécédents de NP controlatérale, présente une tumeur de 60mm du rein droit, RENAL 10p, PADUA 12p. Les branches tumorales sont disséquées et clampées. La fluorescence permet de confirmer l'extinction tumorale. La durée opératoire est de 150min, pertes sanguines 300cc, sans nécessiter de clamer l'artère rénale. Le 2^e patient présente une tumeur intrahilaire de 45mm, RENAL 11x, PADA 13x. Les artères à destinations tumorales sont clampées avant de débiter l'exérèse tumorale, en arrière des calices moyens et inférieurs. La durée opératoire est de 120 min, pertes sanguines 100cc. Toutes les tumeurs sont malignes et en marges saines.

Conclusion:

La NP robot-assistée zero-ischemia est une technique réalisable pour des tumeurs de haut score de complexité selon les classifications RENAL et PADUA. Une planification préopératoire par imagerie est indispensable. La fluorescence au vert d'indocyanine permet de s'assurer du clamage tumoral et d'en réaliser l'exérèse dans de bonnes conditions d'hémostase.

**Néphrectomie partielle robot-assistée avec clampage supra-sélectif aidé par le vert
d'indocyanine versus déclampage précoce de l'artère rénale :
Résultats d'une cohorte prospective appariée**

Cecilia Lanchon ^a, Valentin Arnoux ^a, Gaëlle Fiard ^a, Damien Carnicelli ^a, Delphine Poncet ^a, Camille Overs ^a, Nicolas Peilleron ^a, Quentin Franquet ^a, Elsa Bey ^a, Jean-Benjamin Lefranc ^a, Stanislas Grisard ^a, Guillaume Pic ^a, Ji-Wan Lee ^a, Caroline Thuillier ^a, Jean-Jacques Rambeaud ^a, Jean-Luc Descotes ^a,
Jean-Alexandre Long ^a

^a Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale, CHU de Grenoble

Introduction

Le concept de clampage supra-sélectif des pédicules tumoraux a été développé dans le but de réduire le temps d'ischémie infligé au parenchyme rénal sain au cours de la néphrectomie partielle (NP). L'objectif est ici d'évaluer son bénéfice sur la fonction rénale post opératoire comparé à un déclampage précoce de l'artère rénale.

Matériel et méthode

Entre février 2015 et mars 2016, ont été étudiés prospectivement 30 patients ayant eu une NP robot-assistée avec clampage supra-sélectif pour tumeur unique réalisée par un seul opérateur. Le module de fluorescence Firefly du système DaVinci permettait de vérifier l'ischémie sélective avant excision tumorale. Les résultats périopératoires, carcinologiques et fonctionnels à 3 mois ont été comparés à ceux d'une cohorte rétrospective opérée avec déclampage précoce de l'artère rénale après appariement sur le score RENAL et le débit de filtration glomérulaire (DFG) préopératoire. Une analyse multivariée a recherché les facteurs prédictifs de variation de fonction rénale et d'apparition d'une insuffisance rénale chronique de novo.

Résultats

Parmi les 30 patients, un clampage supra-sélectif a été possible pour 25 (83%), 5 ayant présenté une tumeur fluorescente témoignant d'une mauvaise dévascularisation, motivant une conversion vers un clampage artériel. L'analyse appariée ne montrait aucune différence entre les 2 techniques sur la durée opératoire, pertes sanguines, taux de marges positives ou complications postopératoires. Le clampage supra-sélectif était associé à un meilleur impact sur la fonction rénale, à la fois en postopératoire immédiat ($p=0.002$), 1 mois ($p=0.01$) et à 3 mois (DFG -2% vs -16%, $p=0.001$). On notait de plus une réduction du nombre d'insuffisance rénale chronique de novo survenant après clampage supra-sélectif comparé au clampage artériel (4% vs 24%, $p=0.03$). En analyse multivariée, le clampage supra-sélectif était prédictif de variation de DFG et créatinine à 3 mois.

Conclusion

Le clampage supra-sélectif dans la NP robot-assistée permet une meilleure fonction rénale postopératoire tout en conservant les avantages du clampage artériel sur les pertes sanguines et complications périopératoires. Elle est de plus associée à une diminution du risque d'insuffisance rénale chronique de novo. Un essai prospectif randomisé en cours permettra prochainement de palier aux limites de cette étude.

ANNEXE 6 : Communication orale, acceptée pour le congrès AFU 2016

Les scores morphométriques RENAL et PADUA sont-ils encore prédictifs de difficulté chirurgicale à l'ère de la néphrectomie partielle robot-assistée ?

Cecilia Lanchon^a, Gaëlle Fiard^a, Delphine Poncet^a, Damien Carnicelli^a, Camille Overs^a, Nicolas Peilleron^a, Quentin Franquet^a, Elsa Bey^a, Jean-Benjamin Lefrancq^a, Stanislas Grisard^a, Jean-Jacques Rambeaud^a, Jean-Luc Descotes^a, Jean-Alexandre Long^a

^a Service d'Urologie et de la Transplantation Rénale, CHU de Grenoble

Introduction

La chirurgie robot-assistée a permis de repousser les limites techniques de la coelioscopie rendant accessible à une chirurgie conservatrice des tumeurs rénales de plus en plus complexes. L'objectif est ici d'évaluer si les scores morphométriques RENAL et PADUA permettent encore de prédire la difficulté chirurgicale des néphrectomies partielles (NP) robotisées.

Matériel et méthode

Les données des patients opérés par un même opérateur d'une NP robot-assistée pour tumeur rénale unique entre Janvier 2014 et Février 2016 ont été prospectivement collectées et étudiés selon les scores RENAL et PADUA. Les tumeurs étaient étiquetées comme de complexité «faible» (RENAL=4-6, PADUA=6-7), «modérée» (RENAL=7-9, PADUA=8-9) ou «élevée» (RENAL=10-12, PADUA \geq 10). Les caractéristiques préopératoires (score de Charlson, BMI, fonction rénale préopératoire), les données opératoires (durée de clampage, d'intervention, pertes sanguines) et les résultats carcinologiques et fonctionnels ont été évalués.

Une analyse multivariée a été effectuée pour rechercher les facteurs prédictifs de durée d'ischémie, durée opératoire, pertes sanguines et fonction rénale à 3 mois.

Résultats

Sur la période, 72 patients ont bénéficié d'une NP robot-assistée pour tumeur unique. Les caractéristiques initiales étaient équivalentes entre les groupes. La durée d'ischémie augmentait significativement avec la complexité tumorale pour les 2 scores (RENAL $p<0.001$, PADUA $p=0.02$), contrairement au taux de complication et durée d'hospitalisation.

Le score RENAL était associé à une majoration des pertes sanguines ($p=0.04$), taux de conversion en néphrectomie élargie ($p=0.02$), variation de créatinine ($p=0.005$) et débit de filtration glomérulaire (DFG) à 3 mois ($p=0.004$). Une tendance similaire s'observait avec le score PADUA. En analyse multivariée, les scores RENAL et PADUA étaient prédictifs de durée d'ischémie, durée opératoire, pertes sanguines. Le score RENAL était aussi prédictif de la variation de DFG à 3 mois ($p=0.02$) et la survenue d'une insuffisance rénale chronique ($p=0.04$).

Conclusion

A l'ère de la NP robot-assistée, les scores morphométriques RENAL et PADUA demeurent prédictifs de difficulté chirurgicale peropératoire, sans incidence sur les complications. Le score RENAL apparaît en outre comme prédictif de la fonction rénale post-opératoire.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

SUPER-SELECTIVE CLAMPING IN ROBOT-ASSISTED PARTIAL NEPHRECTOMY: RESULTS OF A PROSPECTIVE MATCHED-PAIR ANALYSIS AND ELABORATION OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

Introduction

Super-selective clamping in partial nephrectomy was developed to eliminate ischemia of the remnant kidney while limiting the risk of hemorrhage. The objective is here to evaluate its beneficence on renal functional outcome, compared to early-unclamping of the renal artery.

Method

From March 2015 to July 2016, data from 30 patients undergoing super-selective robot-assisted PN (RAPN) for a solitary tumor by a single surgeon were prospectively collected. A matched-pair analysis with a retrospective cohort undergoing main artery early-unclamping was conducted, adjusting on tumor complexity and preoperative eGFR. Oncologic and functional outcomes using DMSA-renal scintigraphy were assessed.

Results

Super-selective RAPN was successful in 25 patients (83%). Matched-pair analysis showed similar operating time, blood loss and complication rates. Super-selective clamping was associated with an improved eGFR variation at discharge ($p=0.002$), 1-month ($p=0.01$) and 3-month follow-up (-2% vs -16% $p=0.001$), a better split renal function on scintigraphy (46% vs 40% $p=0.04$) and ipsilateral eGFR ($p=0.04$), and fewer upstaging to chronic kidney disease (CKD) stage ≥ 3 ($p=0.03$). On multivariate analysis, super-selective clamping was a predictor of 3-month postoperative renal function.

Conclusion

Super-selective RAPN leads to improved renal function preservation and a reduced risk of de novo CKD, while keeping the beneficence of main artery clamping on perioperative outcomes. EMERALD, the first prospective randomized trial comparing zero-ischemia RAPN to main artery clamping, supported by the Urology Department of Grenoble University Hospital, should complete these results.

Key-words: partial nephrectomy, laparoscopy, ischemia, renal function, fluorescence

Introduction

Le clampage supra-sélectif dans la néphrectomie partielle a pour but de réduire l'ischémie infligée au parenchyme rénal sain. L'objectif est ici d'évaluer son bénéfice sur la fonction rénale postopératoire, comparé à un déclampage précoce de l'artère rénale.

Méthode

De février 2015 à mars 2016, ont été étudiés prospectivement 30 patients opérés par le même opérateur d'une NP robot-assistée avec clampage supra-sélectif pour tumeur unique. Les résultats carcinologiques et fonctionnels à 3 mois, avec scintigraphie rénale au DMSA, ont été comparés à une cohorte rétrospective bénéficiant d'un déclampage pédiculaire précoce appariée sur le score RENAL et le DFG préopératoire.

Résultats

Un clampage supra-sélectif a été possible pour 25 patients (83%). L'analyse appariée ne montrait aucune différence sur la durée opératoire, les pertes sanguines, les complications postopératoires. Le clampage supra-sélectif permettait une meilleure préservation rénale à la sortie du patient ($p=0.002$), 1 mois ($p=0.01$), 3 mois (DFG -2% vs -16% $p=0.001$), une fonction rénale supérieure en scintigraphie (46% vs 40% $p=0.04$) et sur le DFG homolatéral ($p=0.04$), ainsi que moins d'insuffisance rénale chronique de novo ($p=0.03$). En analyse multivariée, le clampage supra-sélectif était prédictif de variation de fonction rénale à 3 mois.

Conclusion

Le clampage supra-sélectif dans la NP robot-assistée permet une meilleure fonction rénale postopératoire et un moindre risque d'insuffisance rénale chronique de novo, en conservant les avantages du clampage artériel total sur la morbidité périopératoire. L'essai prospectif randomisé EMERALD permettra prochainement de palier aux limites de cette étude.