UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE

Année : 2021 N° : 2021LARE045M

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Incidence et facteurs de risque de fistule anastomotique après Exérèse Totale du Mésorectum (TME) par cœlioscopie pour adénocarcinome rectal. Évaluation d'un score prédictif de fistule.

Présentée et soutenue publiquement le 27 août 2021 à 19h
à La Réunion

Par Alisson Pluchon

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Quentin Denost

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Malik Boukerrou
Monsieur le Docteur Gilles Manceau
Monsieur le Docteur Radwan Kassir
Madame le Docteur Johanna Zemour

Directrice de thèse :
Madame le Docteur Cécile de Chaisemartin

Table des matières

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES *4*

ABREVIATIONS *5*

SERMENT D'HIPPOCRATE *6*

INTRODUCTION *7*

L'adénocarcinome du rectum : épidémiologie **7**

La chirurgie du cancer du rectum **7**

Type d'exérèse carcinologique : recommandations (1) **8**

Exérèse totale du mésorectum (TME) 8

Exérèse partielle du mésorectum (PME) 8

Exérèse totale du mésorectum par voie transanale (TaTME) 9

Spécificités des tumeurs du bas rectum 9

La stomie de protection **10**

Indications de radio-chimiothérapie **11**

Les fistules anastomotiques **11**

Définition 11

Diagnostic 12

Classification 12

Conséquences des fistules anastomotiques 12

Effet centre / effet volume **13**

Les scores prédictifs de fistule anastomotique **13**

Rationnel de l'étude **14**

Objectifs de l'étude **15**

MATERIELS ET METHODES *15*

Description de l'étude **15**

Sélection des patients **15**

Critères d'inclusion 15

Critères d'exclusion 16

Chirurgie d'exérèse rectale 16

Recueil de données **16**

Les caractéristiques des patients 16

Les critères tumoraux initiaux 17

Le score prédictif de fistule évalué (24) 17

Les données per opératoires 17

Les données post opératoires 18

L'analyse histologique de la pièce d'exérèse 18

Le suivi oncologique 18

Analyses statistiques **19**

RESULTATS *20*

Description de la population globale des exérèses rectales (Tableau 1) **20**

Description des TME (n=292) **21**

Caractéristiques des patients (Tableau 1) 21

Caractéristiques tumorales (Tableau 1) 22
Données chirurgicales (Tableau 2) 22
Morbi-mortalité post opératoire des TME (Tableau 3) 23
Résultats carcinologiques (Tableaux 4 et 5) 24
Survie / Récidive (Tableau 5) 25

Fistules anastomotiques 26
Taux de fistule anastomotique 26

Facteurs de risque de fistule anastomotique dans les TME 26
Analyses univariées (Tableaux 6 et 7) 26
Analyses multivariées (Tableau 8) 29
Corrélation avec le score de Penna et al (25) 29

Caractéristiques des fistules anastomotiques après TME 32

Survie et récidive en fonction de la survenue de fistule dans les TME (Tableau 11) 33

DISCUSSION 35
Diagnostic, prise en charge et impact oncologique des fistules 37
Facteurs prédictifs de fistule anastomotique 38

CONCLUSION 41

BIBLIOGRAPHIE 42

SOMMAIRE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1……..…21
Caractéristiques des patients et des tumeurs
Tableau 2……..…23
Traitement néoadjuvant et chirurgie
Tableau 3……..24
Morbimortalité post-opératoire
Tableau 4……...……..….25
Résultats histologiques
Tableau 5…….……..……25
Suivi oncologique
Tableau 6……..…27
Facteurs de risque de fistule anastomotique après TME
Tableau 7……..…28
Facteurs de risque de fistule anastomotique précoce après TME
Tableau 8……..29
Analyses multivariées des facteurs de risque de fistule anastomotique
Tableau 9…….…….30
Corrélation entre les facteurs de risque et la survenue d'une fistule anastomotique
Figure 1……31
Corrélation avec le score de Penna *et al* (25) concernant les facteurs de risque de fistule globale
Tableau 10……...….32
Corrélation entre les facteurs de risque et la survenue d'une fistule anastomotique précoce
Figure 2……...….32
Corrélation avec le score de Penna *et al* (25) concernant les facteurs de risque de fistule précoce
Tableau 11……..…..…34
Conséquences des fistules anastomotiques après TME
Figure 3……35
Récidives loco-régionales en fonction de la survenue d'une fistule anastomotique
Figure 4……35
Survie globale en fonction de la survenue d'une fistule anastomotique

ABREVIATIONS

AIT : Accident ischémique transitoire

AMI : Artère mésentérique inférieure

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CRM : Circumferential resection margin

CT : Chimiothérapie

FA : Fistule anastomotique

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

RAAC : Réhabilitation améliorée après chirurgie

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RIS : Résection inter sphinctérienne

RT : Radiothérapie

TaTME : Transanal total mesorectal excision

TDM : Tomodensitométrie

TME : Total mesorectal excision

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.
Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.
Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.
J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.
Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE DE FISTULE ANASTOMOTIQUE APRES EXERESE TOTALE DU MESORECTUM (TME) PAR CŒLIOSCOPIE POUR ADENOCARCINOME RECTAL.
ÉVALUATION D'UN SCORE PREDICTIF DE FISTULE.

Mots clés : cancer du rectum, TME, fistules anastomotiques, cœlioscopie, score prédictif

INTRODUCTION

La prise en charge des cancers du rectum a beaucoup évolué durant ces vingt dernières années sur le plan des stratégies oncologiques mais également sur le plan technique avec le développement des chirurgies mini-invasives telles que la cœlioscopie et sur le plan fonctionnel avec la prise en compte de la qualité de vie post thérapeutique des patients dorénavant longs survivants.
La complication chirurgicale la plus problématique après exérèse rectale conservatrice est la fistule anastomotique qui impacte lourdement le pronostic oncologique et fonctionnel des patients malgré une connaissance de plus en plus approfondie de ses mécanismes et la mise en place de moyens de prévention.

L'adénocarcinome du rectum : épidémiologie

Les cancers du rectum représentent en France environ 40 % des cancers colorectaux, soit près de 20 % des cancers digestifs et 6 % de l'ensemble des cancers. Il existe une prédominance masculine avec un *sex ratio* compris entre 1,5 et 2. L'incidence est de 15 000 nouveaux cas par an en France et augmente avec l'âge, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans (1).

La chirurgie du cancer du rectum

Le but de la chirurgie est le contrôle local de la maladie, obtenu par une résection rectale (proctectomie), emportant le mésorectum (curage ganglionnaire du rectum) et ménageant des marges distales et circonférentielles saines.

La chirurgie comporte plusieurs impératifs oncologiques, la qualité de l'exérèse impactant directement le pronostic :

- les marges de résection longitudinales doivent être au minimum de 5 cm en hauteur sur la pièce fraiche, de part et d'autre de la tumeur. Pour les tumeurs du bas et du moyen rectum, la marge distale peut être diminuée pour préserver la fonction sphinctérienne, sans impact sur la survie (2).

La marge distale (distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la recoupe distale du rectum), doit être supérieure ou égale à 1 cm, distance mesurée sur une pièce non fixée et sans traction (1)(3).

- la marge circonférentielle (CRM) est un critère pronostique majeur. Elle doit être supérieure à 1 mm pour que la résection soit considérée comme complète (R0). En cas de marge inférieure ou égale à 1 mm, la résection sera considérée comme R1 (1).
- la qualité d'exérèse du mésorectum est un élément fondamental : le mésorectum doit être enlevé de manière extrafasciale, en totalité dans le plan du fascia recti (4).

La qualité de cette exérèse est évaluée par la classification de Quircke et est un facteur pronostique indépendant (5).

Pour choisir la chirurgie la plus appropriée, il faut prendre en compte le siège de la tumeur, ses marges distales et latérales, la morphologie du patient, la fonction sphinctérienne pré-opératoire et la réponse au traitement néoadjuvant.

Type d'exérèse carcinologique : recommandations (1)

Exérèse totale du mésorectum (TME)

Elle correspond à une exérèse emportant tout le mésorectum avec une anastomose colo sus-anale ou coloanale, éventuellement associée à la création d'un réservoir.

Elle est indiquée pour les tumeurs du moyen et du bas rectum.

Exérèse partielle du mésorectum (PME)

Indiquée pour les tumeurs du haut rectum, la section rectale se fait 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, emportant le mésorectum correspondant. La reconstruction se fait par une anastomose colorectale le plus souvent directe et mécanique.

Exérèse totale du mésorectum par voie transanale (TaTME)

Cette technique chirurgicale récente avec une résection débutée par voie transanale puis poursuivie par voie haute est en cours d'évaluation dans plusieurs études randomisées (GRECCAR 11 (6), COLOR 3 (7)) et une cohorte prospective (RESET (8)). Il s'agit de réaliser l'exérèse du mésorectum par voie transanale coelioscopique. L'anastomose sera colo sus-anale mécanique ou coloanale manuelle. Elle vise à diminuer les difficultés techniques rencontrées lors de l'exérèse rectale chez les patients à haut risque de laparoconversion.

Spécificités des tumeurs du bas rectum

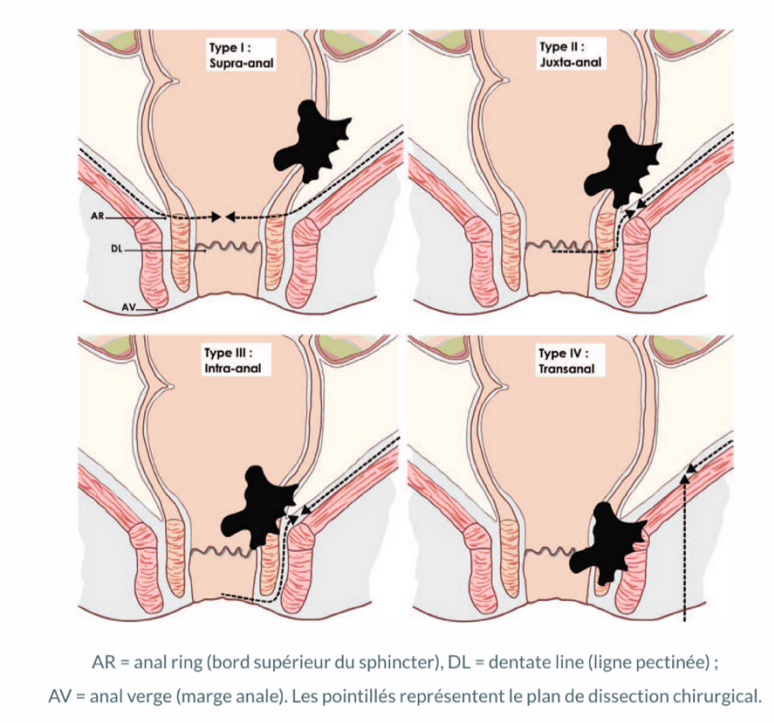
Pour les cancers du bas rectum, la règle est l'exérèse totale du mésorectum (TME) avec anastomose coloanale, après une éventuelle résection inter-sphinctérienne totale ou partielle si la conservation sphinctérienne est jugée possible. En cas d'envahissement de l'espace inter-sphinctérien, une amputation abdomino-périnéale sera nécessaire.

La classification de Rullier permet, en fonction de la localisation de la tumeur sur le bas rectum, de déterminer la prise en charge chirurgicale nécessaire carcinologiquement (9). Le choix sera ensuite à moduler et à discuter avec le patient en fonction du résultat fonctionnel prévisible.

La décision du type de résection à réaliser se prend lors de la réévaluation après traitement néoadjuvant.

Classification de Rullier des cancers du bas rectum :

- Type I : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anale)
- Type II : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne partielle)
- Type III : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection intersphincterinne totale)
- Type IV : tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement conservateur possible, amputation abdomino-périnéale)



Classification de Rullier pour le traitement des tumeurs du bas rectum (9)

La stomie de protection

Une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée en cas d'anastomose sous douglassienne (sous péritonéale) (1). Il faut préférer la réalisation d'une iléostomie, qui est plus facile à rétablir (pas de risque vasculaire) et qui génère moins de complications péristomiales qu'une colostomie.

Le rétablissement de la continuité digestive par voie élective intervient entre 6 et 8 semaines après l'intervention, après contrôle de l'intégrité de l'anastomose (évaluation clinique ou radiologique). La voie d'abord coelioscopique facilite ce rétablissement et pourrait permettre de proposer aux patients une fermeture plus précoce.

Cependant, les stomies de dérivation, même temporaires, sont sources de morbidité non négligeable avec de nombreuses complications possibles, susceptibles de retarder un éventuel traitement adjuvant qui, s'il est nécessaire, doit débuter dans les 6 à 8 semaines après la chirurgie.

Les complications précoces comprennent les rétractions stomiales, les hémorragies et hématomes, les éviscérations péristomiales, les occlusions, les suppurations péristomiales, les

œdèmes et nécroses de la stomie, et surtout l'hyperdébit stomial (supérieur à 1 litre/24h) pouvant entrainer des troubles hydroélectrolytiques et une déshydratation.
Des difficultés d'appareillage peuvent également survenir et impliquent des soins précis et réguliers avec auto-éducation du patient, éventuel régime adapté et traitement médicamenteux pour réguler le transit.
Les conséquences psychologiques pour les patients sont également à prendre en compte.

La stomie de protection n'évite pas la fistule mais en diminue la gravité (10).
Ainsi, il serait intéressant de pouvoir définir un sous-groupe de patients, opérés pour une TME avec anastomose sous douglasienne, qui pourrait en bénéficier le plus, afin d'éviter la stomie systématique et ses inconvénients potentiels.

Indications de radio-chimiothérapie

La radiothérapie a une place prépondérante dans la prise en charge des cancers du rectum avec pour objectif d'améliorer le contrôle local en diminuant le risque de récidive locorégionale (11).
Réalisée en préopératoire, elle est plus efficace sur la récidive locale et présente moins de toxicité cellulaire (12).
L'adjonction d'une chimiothérapie par Capécitabine permet de potentialiser l'effet des rayons (13).
Le protocole le plus largement utilisé en France est le schéma Cap50. Des essais récents ont montré un intérêt de l'intensification du traitement néoadjuvant par une chimiothérapie de type FOLFIRINOX dans les tumeurs localement évoluées (14).
Les indications retenues de radio-chimiothérapie sont bien codifiées, elle s'adresse aux patients porteurs de tumeurs classées T3/T4 et/ou N+ du bas et moyen rectum (1).

Les fistules anastomotiques

Définition

La fistule anastomotique peut être définie comme un défect de la paroi intestinale après suture digestive mettant en communication les compartiments intra et extra digestifs (15).

Elle peut être libre et réaliser une péritonite généralisée ou un abcès pelvien, ou communiquant avec d'autres organes, notamment avec le vagin chez les patientes hystérectomisées.

Diagnostic

Les fistules peuvent être totalement asymptomatiques et découvertes fortuitement sur un examen d'imagerie, notamment chez les patients dérivés en per opératoire. Le diagnostic peut être clinique, en post opératoire avec de la fièvre, des douleurs abdominales, un iléus réflexe, à l'extrême un drain ramenant un liquide fécaloïde. Le scanner peut aider au diagnostic en objectivant la déhiscence anastomotique ou en montrant un épanchement liquidien ou gazeux extra-digestif.

Il peut également être per opératoire, après une reprise chirurgicale pour une autre cause.

Le diagnostic peut également être tardif après le rétablissement de la continuité digestive ou même plus à distance, des mois après la chirurgie.

Classification

Plusieurs classifications ont été proposées pour grader les fistules et orienter leur prise en charge.

L'*International Study Group of Rectal Cancer* proposait en 2010 une classification en fonction du degré de sévérité avec trois grades, A, B et C (16).

Grade A : fistules asymptomatiques, de diagnostic radiologique et ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique.

Grade B : fistules avec retentissement clinique (fièvre, douleurs abdominales) avec état général conservé pour lesquelles une prise en charge thérapeutique était nécessaire, à type de drainage.

Grade C : fistules avec dégradation de l'état général du patient ou signes d'irritation péritonéale, nécessitant une réintervention chirurgicale par voie abdominale.

Conséquences des fistules anastomotiques

La survenue d'une fistule anastomotique n'est pas sans conséquences.

D'un point de vue oncologique, on note une augmentation des récidives locales (17), ainsi que la diminution de la survie sans récidive (18). La prise en charge des fistules retardent la mise en place du traitement adjuvant (19), voire en empêche la réalisation si elle est prolongée au-delà de 8 semaines.

Les fistules ont également un impact sur le pronostic fonctionnel des anastomoses, de par la fibrose induite.
Un grand nombre des patients réopérés pour une fistule garderont une stomie définitive par la suite (20).
Les fistules ont de plus un impact économique en augmentant la durée de séjour, et entrainant des réinterventions et des soins à long termes couteux (21).
Enfin l'impact psychologique pour les patients n'est pas à minorer.

Effet centre / effet volume

L'association a été établie entre volume opératoire et mortalité hospitalière après chirurgie du rectum (22), suggérant l'importance de l'effet centre dans la prise en charge des cancers du rectum, permettant de limiter la morbidité et notamment la survenue d'une fistule anastomotique.

Les scores prédictifs de fistule anastomotique

Plusieurs scores prédictifs de fistule ont été établis dans la littérature à partir de facteurs de risque ressortant de façon significative dans des séries rétrospectives de patients.
On peut citer Kim *et al* (23) qui publie en 2017 un normogramme afin d'établir un score personnalisé de risque de fistule, en utilisant les critères suivants : le genre, le score ASA, la durée opératoire, la transfusion per opératoire, la localisation tumorale.
The REAL (24) est un score en ligne permettant de définir la probabilité de fistules en fonction de critères pré-opératoires.
Un des plus aboutit est celui issu de l'*International TaTME Registry*, publié par Penna *et al* (25) qui établit un score prédictif de fistule anastomotique après TaTME à partir de cinq critères : le genre, l'IMC, le tabagisme, le diabète et la taille tumorale. Ce score récent est celui que nous avons choisi de transposer à notre propre cohorte afin d'évaluer s'il est applicable pour nos patients.

PRE -OPERATIVE RISK SCORING		
RISK FACTOR	SCORE	
Gender	Female - 0	Male - 1
Body Mass Index	<30 kg/m² - 0	≥30 kg/m² - 1
Smoking	No – 0	Yes - 1
Diabetes	No – 0	Yes - 2
Tumo r size	≤25mm - 0	>25mm - 1
	Cumulative Score : _____	



Score de Penna et al (25)

Rationnel de l'étude

Les fistules anastomotiques aggravent le pronostic fonctionnel et oncologique des patients. Elles augmentent la durée de séjour, le taux de réinterventions et ont un impact économique non négligeable. Leur prévention et leur traitement sont devenus des enjeux essentiels de la prise en charge des cancers du rectum.

Du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des patients et de par l'amélioration des traitements systémiques et locaux, la chirurgie doit permettre aux patients une qualité de vie optimale. La réalisation d'une stomie en première intention pour prévenir ou en post opératoire pour traiter une fistule n'est pas anodin car pourvoyeur de complications somatiques et psychologiques.

La tendance est à la personnalisation du traitement sur le plan oncologique comme sur le plan chirurgical avec l'apparition de scores (25) permettant d'adapter la stratégie au patient et à la tumeur, notamment le fait de dériver ou non les patients opérés.

Nous nous sommes posé la question de l'incidence et des facteurs de risques présents chez les patients opérés dans un centre de référence des cancers du rectum par voie mini-invasive et si nous pouvions appliquer les scores établis dans la littérature sur notre population.

Objectifs de l'étude

C'est dans ce contexte que nous avons voulu :
- définir les facteurs de risque de fistule anastomotique après TME par laparoscopie pour adénocarcinome du rectum, dans un centre à haut volume
- tester la reproductibilité d'un score prédictif de fistule après TME rapporté dans la littérature (25), afin de sélectionner au mieux les patients nécessitant une dérivation par stomie temporaire
- évaluer les conséquences et l'impact sur le pronostic carcinologique des fistules dans notre série.

MATERIELS ET METHODES

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique réalisée au sein du service de chirurgie digestive oncologique de l'Institut Paoli Calmettes à Marseille.
Les données recueillies concernent des patients pris en charge à l'Institut entre janvier 2014 et décembre 2019.

Sélection des patients

Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient ceux opérés d'un cancer du haut, moyen ou bas rectum, par laparoscopie, avec ou sans assistance robotique, et avec rétablissement de la continuité digestive (conservation sphinctérienne).
Afin d'homogénéiser les résultats de notre série, nous avons inclus tous les rectums puis sélectionnés uniquement les patients porteurs d'un adénocarcinome du rectum ayant bénéficié d'une TME pour l'évaluation des facteurs prédictifs de fistule anastomotique.
Concernant la technique chirurgicale, ont été inclus les exérèses totales du mésorectum (TME) par voie abdominale pure, ainsi que par voie transanale (TaTME) associée avec anastomose coloanale manuelle ou colo sus-anale mécanique.

Critères d'exclusion

Ont été exclus les laparotomies, les patients opérés pour une tumeur autre qu'un adénocarcinome, les exérèses transanales, les amputations abdomino-périnéales et les *low Hartmann,* puisque ne comportant pas d'anastomose.

Chirurgie d'exérèse rectale

La chirurgie était réalisée par laparoscopie multitrocard classique, robot-assistée ou par TaTME, par deux chirurgiens référents, spécialisés en chirurgie colorectale oncologique.
Tous les patients ont reçu une préparation colique avant la chirurgie selon les recommandations en vigueur (26).
La RAAC est systématique pour chaque patient depuis 2017.
L'anastomose était mécanique ou manuelle selon la hauteur de l'anastomose.
Les patients étaient dérivés par une iléostomie selon les recommandations, sauf en cas de conditions per opératoires particulièrement favorables et le choix était laissé à l'opérateur.
Un drainage de la cavité pelvienne au contact de l'anastomose était réalisé.

Recueil de données

Pour réaliser ce travail, les données ont été recueillies dans la base institutionnelle prospective de l'IPC et les données manquantes ont été recueillies sur les dossiers médicaux électroniques des patients via le serveur Hopital Manager.
Une recherche bibliographique en se référant aux bases de données MEDLINE et PUBMED a été effectuée, en utilisant les mots clés suivants : « *rectal cancer* », « *anastomotic leakage* », « *anastomotic failure risk score* ».

Pour comprendre quelles caractéristiques étaient significativement associées aux fistules, les critères suivants ont été étudiés :

Les caractéristiques des patients

- le sexe
- l'âge
- l'indice de masse corporelle (IMC)

- la dénutrition, définie par une albuminémie < 30 g/L ou une perte de poids récente > 10 % ou un IMC < 18,5 (ou 21 après 70 ans) (0/1)
- le score ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (27)
- les antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, cardiopathie, insuffisance rénale chronique, AOMI, BPCO, AVC/AIT (0/1)
- le tabagisme actif (0/1)
- la consommation d'alcool (0/1)
- l'anémie pré-opératoire, définie comme inférieure à 13g/dl d'hémoglobinémie chez l'homme et inférieure à 12 g/dl d'hémoglobinémie chez la femme (0/1)

Les critères tumoraux initiaux

- la localisation tumorale, la distance entre la tumeur et la marge anale ou le sphincter externe
- la taille tumorale, mesurée en IRM pré-thérapeuthique
- le stade TNM initial
- le type de traitement néoadjuvant administré et le délai avec la chirurgie
- la CRM initiale
- la CRM post traitement néoadjuvant

Le score prédictif de fistule évalué (24)

- en évaluant chaque items et chaque pondération de 0 à 6
- en regroupant les résultats en 3 groupes A, B ou C
- en regroupant les résultats en 2 groupes : Bas risque et Haut risque

Les données per opératoires

- la voie d'abord utilisée (laparoscopie, robot assistée)
- le type de chirurgie (TME, TaTME)
- le type d'anoproctectomie selon la classification de Rullier pour les bas rectum (RIS)
- le type d'anastomose (colorectale, colo-sus-anale, coloanale, manuelle ou mécanique)
- la confection d'un réservoir rectal (anastomose latéroterminale ou réservoir en J) (0/1)
- la réalisation d'une stomie de protection (iléostomie ou colostomie) (0/1)
- la libération de l'angle colique gauche (0/1)
- le niveau de section de l'artère mésentérique inférieure (en amont ou en aval de l'artère colique supérieure gauche)

- la réalisation d'un test étanchéité à l'air (0/1) et son résultat
- le drainage pelvien (0/1)
- la durée opératoire (minutes)
- des données anesthésiques : pertes sanguines en ml, transfusion (0/1), volume de remplissage en ml, le bilan entrée-sortie en ml, l'administration d'amines per opératoire (0/1)

Les données post opératoires

- la durée d'hospitalisation (en jours)
- la survenue d'une fistule anastomotique (0/1)
- le délai d'apparition de la fistule (en jours)
- la survenue d'une fistule anastomotique précoce définie comme survenant dans les 30 jours post-opératoires (0/1)
- le grade de la fistule A,B,C
- le diagnostic et le traitement de la fistule
- la mortalité à J30
- le morbidité selon le score de Dindo Clavien (28) à J30
- le taux de réhospitalisation dans les 30 jours
- la réalisation d'une fermeture précoce de l'iléostomie et son délai après la chirurgie initiale

L'analyse histologique de la pièce d'exérèse

- la CRM (mm)
- la longueur de pièce (mm) et la taille tumorale (mm)
- le stade ypTNM (1)
- la taux de résection R0 et R1
- la qualité d'exérèse du mésorectum (grade selon Quircke (4))
- la réponse après traitement néo adjuvant TRG

Le suivi oncologique

- l'administration d'un traitement adjuvant et son délai après chirurgie
- la date des dernières nouvelles et l'état du patient à cette date (vivant, décédé ou perdu de vue)
- le devenir oncologique avec la récidive locorégionale ou à distance, la survie sans récidive

Analyses statistiques

Les données recueillies ont été saisies et traitées statistiquement à l'aide d'un logiciel Pvalue. (Medistica. *pvalue.io, a graphic user interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications*, 2020)

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne plus ou moins un écart type, et en médiane et valeurs d'extrêmes.
Les variables qualitatives étaient exprimées en effectif et en pourcentage.
Les comparaisons de moyenne ont été effectuées en utilisant un test t de Welch.
Les effectifs ont été comparés avec un test de Chi 2.
Un test exact de Fisher a été utilisé dans le cas où les hypothèses du test du Chi 2 n'étaient pas vérifiées.
Une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme étant statistiquement significative.

Dans un second temps nous avons réalisé une analyse univariée pour déterminer les facteurs de risques prédictifs de fistule.
Nous avons réalisé une régression logistique pour définir les facteurs de risque indépendants de fistule anastomotique.
Seules les variables avec $p < 0,1$ en analyse univariée ont été utilisées pour l'analyse multivariée.

Nous avons sélectionné les variables d'ajustement potentielles parmi l'ensemble des variables recueillies de telle manière à ce qu'il y ait moins de 20 % des patients avec une donnée manquante ou les variables ayant moins de 5 % de valeurs manquantes.

RESULTATS

Description de la population globale des exérèses rectales (Tableau 1)

Entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019, 434 patients ont été opérés pour une exérèse rectale conservatrice par laparoscopie à l'Institut Paoli Calmettes pour un adénocarcinome.
Il s'agissait de 274 hommes (63 %) et 160 femmes (37 %), soit un *sex ratio* de 2/3, l'âge moyen était de 63,9 ans +/- 10,9 (24-88). L'IMC moyen était de 25,4 +/- 4 (15,4-43,4), la majorité des patients avaient un score ASA de 1 ou 2 (86 %).
Dans notre population il y avait 47 % de fumeurs et 6,2 % des patients consommaient quotidiennement de l'alcool. 19 % des patients étaient dénutris au moment du diagnostic.
En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, 34 % des patients étaient hypertendus, 10 % étaient diabétiques de type 2, 11 % étaient atteints de cardiopathie, 2,1 % d'insuffisance rénale chronique, 5,1 % d'AOMI, 12 % de BPCO et 4,4 % avaient déjà présenté un épisode d'accident vasculaire cérébral.
Concernant la localisation tumorale, il y avait 33 % de tumeur du haut rectum, 34 % du moyen rectum et 33 % du bas rectum. 53 patients (12 %) présentaient des métastases synchrones au moment du diagnostic. La distance moyenne entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale était de 87,2 mm et la distance moyenne avec le sphincter était de 51,4 mm.
La CRM initiale moyenne mesurée en IRM était de 2,80 mm et la CRM moyenne post traitement néoadjuvant était de 3,90 mm.

Dans cette série, 292 patients ont eu une exérèse totale du mésorectum (TME). Nous nous sommes concentrés sur les résultats de ce sous-groupe afin d'avoir un groupe d'étude le plus homogène possible.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et des tumeurs

Patients	Série entière, n=434	TME, n=292
Sexe n (%)		
Femme	160 (37%)	103 (35%)
Homme	274 (63%)	189 (65%)
Age, moyenne +/- écart type (extrêmes)	63.9 ± 10.9 (24-88)	63.7 ± 10.6 (24-85)
IMC, moyenne +/- écart type (extrêmes)	25.4 ± 4.02 (15-43)	25.1 ± 3.98 (15.4-36.5)
Score ASA n (%)		
ASA 1-2	373 (86%)	255 (88%)
ASA 3	60 (14%)	36 (12%)
ASA 4	1 (0.23%)	1 (0.34%)
Diabète n (%)	44 (10%)	25 (8.6%)
Tabac n (%)	202 (47%)	139 (48%)
Alcool n (%)	27 (6.2%)	18 (6.2%)
ATCD chirurgie abdominale n (%)	205 (47%)	137 (47%)
Dénutrition n (%)	81 (19%)	60 (21%)
Tumeurs		
Localisation n (%)		
Haut rectum	144 (33%)	16 (5.5%)
Moyen rectum	146 (34%)	133 (46%)
Bas rectum	144 (33%)	143 (49%)
Distance marge anale (mm) +/- écart type	87.2 ± 40.1	67.5 ± 28.2
Taille > 25 mm n (%)	364 (84%)	249 (85%)
T0 n (%)	7 (1.6%)	7 (2.4%)
T1 n (%)	24 (5.6%)	14 (4.8%)
T2 n (%)	56 (13%)	34 (12%)
T3 n (%)	318 (74%)	226 (77%)
T4 n (%)	22 (5.2%)	11 (3.8%)
N + n (%)	235 (55.95%)	169 (58%)
M1 n (%)	53 (12%)	27 (9.2%)
CRM prévisible (mm) +/- écart type (extrêmes)	2.8 ± 3.97 (0-20)	2.89 ± 4.12 (0-50)

Description des TME (n=292)

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

Le groupe des patients ayant bénéficié d'une exérèse totale du mésorectum (TME) comportait 292 patients, avec 65 % d'hommes, 8,6 % de diabétiques de type 2, 48 % de fumeurs, un âge moyen de 63,7 ans +/- 10,6, et un IMC moyen de 25,1 +/- 4,0. 255 patients avaient un score ASA inférieur ou égal à 2.

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire, 32 % des patients étaient hypertendus, 9,9 % étaient atteints de cardiopathie, 1,7 % d'insuffisance rénale chronique, 6,8 % d'AOMI, 12 % de BPCO et 5,5 % avaient déjà présenté un épisode d'accident vasculaire cérébral.

Caractéristiques tumorales (Tableau 1)

Concernant les tumeurs, il y avait 16 tumeurs du haut rectum (5,5 %), 133 tumeurs du moyen rectum (46 %) et 143 tumeurs du bas rectum (49 %).

19 % des tumeurs étaient circulaires, 25 % antérieures, 27 % postérieures et 28 % latérales.

La distance moyenne entre le bord inférieur de la tumeur et la marge anale mesurée lors de l'IRM de réévaluation était de 67,5 mm +/- 28,2, et la distance moyenne au sphincter interne de 31,7 mm +/- 25,4.

La majorité des patients étaient porteurs de tumeur T3 (77 %). 169 patients avaient des ganglions envahis (58 %).

La CRM initiale moyenne était de 2,89 mm +/- 4,12 et la CRM moyenne post traitement néoadjuvant était de 4,09 mm +/- 4,51.

243 patients (83 %) ont reçu une radio-chimiothérapie néoadjuvante et 90 (31 %) une chimiothérapie d'intensification néoadjuvante.

10 % des patients ont bénéficié d'une exérèse transanale pré opératoire par endoscopie ou chirurgie.

Le délai moyen entre la radio-chimiothérapie et la chirurgie était de 65 jours.

Données chirurgicales (Tableau 2)

208 (71 %) des proctectomies ont été réalisées par cœlioscopie et 84 (29 %) par robot, avec un taux de conversion de 0,3 % (1 patient).

119 patients (41 %) ont bénéficié d'un abord périnéal premier dont 92 (32 %) TaTME avec anastomose coloanale manuelle.

Les résections intersphinctériennes ont concerné 34 patients (12 %).

La technique chirurgicale était standardisée avec une libération de l'angle colique gauche réalisée chez 99 % des patients et une section de l'artère mésentérique inférieure en amont de l'artère de l'angle colique gauche chez 99 % des patients.

En ce qui concerne les anastomoses, 122 (42 %) ont été réalisées manuellement et 170 (58 %) de façon mécanique.

Un test d'étanchéité à l'air a été réalisé chez 32 % des patients, et était positif chez un patient.

La reconstruction a été effectuée par anastomose avec réservoir (en J ou latéroterminale) chez 212 patients (73 %).

287 patients (98 %) ont été dérivés par une iléostomie ou plus rarement une colostomie, et un drainage pelvien a été réalisé dans 96 % des cas.

La durée moyenne d'intervention était de 377 minutes +/- 91.

Concernant les données anesthésiques, le volume de remplissage moyen était de 2776 ml, le bilan entrée-sortie moyen était à +1031 ml avec des valeurs variant entre -812 et +3180 ml.
68 % des patients avaient des pertes sanguines per opératoires inférieures à 100 ml, 3 patients ont été transfusés et un patient a reçu des amines en peropératoire.

Tableau 2. Traitement néoadjuvant et chirurgie

Traitement	Série entière, n=434	TME, n=292
CT néoadjuvante n (%)	134 (31%)	90 (31%)
RT néoadjuvante n (%)	256 (59%)	243 (83%)
Chirurgie n (%)		
Cœlioscopie	299 (69%)	208 (71%)
Robot	135 (31%)	84 (29%)
Conversion	7 (1.6%)	1 (0.34%)
PME	142 (33%)	
TME	292 (67%)	
TaTME	93 (21%)	92 (32%)
RIS	34 (8%)	34 (11.68%)
Abord périnéal premier	120 (28%)	119 (41%)
Stomie de dérivation	350 (81%)	287 (98%)
Réservoir	223 (52%)	212 (73%)
Anastomose		
Manuelle n (%)	122 (28%)	122 (42%)
Mécanique n (%)	312 (72%)	170 (58.1%)
Drainage	390 (90%)	279 (96%)
CT adjuvante n (%)	173 (40%)	103 (35%)

Morbi-mortalité post opératoire des TME (Tableau 3)

A 30 jours, aucun décès n'a été constaté.
47 patients (16 %) ont présenté une fistule anastomotique.
80 % des patients, soit 236, avaient un score de Dindo Clavien à J30 inférieur ou égal à 1.
23 patients (7,9 %) ont présenté de la fièvre en post opératoire, le taux d'iléus était de 16 %. Le taux de réhospitalisation dans les 30 jours était de 13 %. La durée moyenne de séjour était de 9,2 jours + /- 5,3.
La fermeture de la stomie de protection a été pratiquée chez 99 % des patients avec un délai moyen de 11,7 semaines +/- 9,8. 12 patients soit 2,8 % avaient une stomie en place à la date des dernières nouvelles (stomie initiale ou *de novo*).

Tableau 3. Morbimortalité post-opératoire

Suites post-opératoires	Série entière, n=434	TME, n=292
Décès 30J n (%)	0	0
Fistules anastomotiques n (%)	56 (13%)	47 (16%)
Reprise chirurgicale n (%)	39 (9%)	32 (11%)
Morbidité Dindo-Clavien 30J n (%)		
0-1	366 (84%)	236 (80%)
2	32 (7.4%)	24 (8.2%)
3	37 (8.5%)	30 (10%)
4	2 (0.46%)	2 (0.68%)
Durée de séjour +/- écart type (extrêmes)	9.22 ± 5.31 (2-43)	9.99 ± 5.61 (3-43)
Délai de fermeture de la stomie (semaines)	11.5 ± 9.49	11.7 ± 9.8

Résultats carcinologiques (Tableaux 4 et 5)

Concernant les données oncologiques, 94 % des patients soit 275 étaient R0, le grade d'exérèse du mésorectum était de III chez 249 patients (86 %), II dans 12 % des cas (36 patients).

La longueur moyenne de la pièce opératoire était de 299 mm +/- 107. La taille tumorale moyenne était de 24,4 mm +/- 15,6. La CRM moyenne était de 9,07 mm +/- 7,07.

Concernant le grade histologique, 46 patients (16 %) étaient classés pT0, 43 patients (15 %) pT1, 88 patients (30 %) pT2, 110 patients (38 %) pT3 et 5 patients (1,7 %) pT4. 30 % des patients soit 88 avaient des ganglions envahis.

Le taux de réponse complète était de 15 % soit 45 patients, le taux de réponse partielle était de 53 % soit 156 patients.

Un traitement adjuvant a été administré à 103 patients (35 %).

Tableau 4. Résultats histologiques

	Série entière, n=434	TME, n=292
pTNM		
pT0 n (%)	48 (11%)	46 (16%)
pT1 n (%)	60 (14%)	43 (15%)
pT2 n (%)	112 (26%)	88 (30%)
pT3 n (%)	197 (45%)	110 (38%)
pT4 n (%)	17 (3.9%)	5 (1.7%)
N + n (%)	154 (35%)	88 (30%)
M1 n (%)	47 (11%)	24 (8.2%)
Taille tumorale (mm) +/- écart type (extrêmes)	28.7 ± 17.3 (0-160)	24.4 ± 15.6 (0-160)
Grade Mésorectum n (%)		
1	10 (2.3%)	6 (2.1%)
2	45 (10%)	36 (12%)
3	377 (87%)	249 (86%)
CRM (mm) +/- écart type (extrêmes)	9.75 ± 8.18 (0-60)	9.07 ± 7.07 (0-50)
Marge distale (mm) +/- écart type (extrêmes)	26.2 ± 20.5 (0-120)	20.5 ± 17.4 (0-100)
Ganglions prélevés +/- écart type (extrêmes)	17.3 ± 7.32 (2-49)	15.8 ± 6.13 (2-49)
R0 n (%)	409 (94%)	275 (94%)
Réponse n (%)		
Complète	51 (12%)	45 (15%)
Partielle	197 (46%)	156 (53%)
Pas de réponse	182 (42%)	91 (31%)

Survie / Récidive (Tableau 5)

Avec un suivi médian de 87,8 mois [2,4 - 210,4], à la date des dernières nouvelles, la mortalité spécifique par cancer était de 4,5 % soit 13 patients.

77 % des patients soit 225 étaient vivants sans récidive. 11 patients (3,8 %) ont présenté une récidive loco-régionale.

Le taux de métastase à distance était de 18 % (53 patients).

Tableau 5. Suivi oncologique

	Série entière, n=434	TME, n=292
Suivi n (%)		
Survie sans récidive	327 (75%)	225 (77%)
Récidive loco-régionale	16 (3.8%)	11 (3.8%)
Métastases à distance	87 (20%)	53 (18%)
Décès par cancer	25 (5.8%)	13 (4.5%)

Fistules anastomotiques

Taux de fistule anastomotique

Le taux de fistule anastomotique était de 13 % (56 patients sur 434) sur la population totale des résections rectales conservatrices (TME + PME).

Dans la suite des résultats présentés ci-après, nous nous attacherons à décrire les fistules après TME.

Le taux de fistules anastomotiques dans le groupe des TME était de 16 % (47 patients sur 292).

Le taux de fistules précoces survenant dans les 30 jours post-opératoires était de 7,8 % (23 patients).

Le taux de fistules tardives survenant plus de 30 jours après la chirurgie initiale était de 8,2 % (24 patients).

Facteurs de risque de fistule anastomotique dans les TME

Analyses univariées (Tableaux 6 et 7)

En analyses univariées, les critères suivants étaient statistiquement significativement plus fréquents dans le groupe des fistules anastomotiques globales :

- la dénutrition ($p = 0,035$),
- la taille tumorale ($p = 0,014$),
- l'abord périnéal premier ($p = 0,027$),
- l'anastomose manuelle ($p < 0,01$),
- la libération de l'angle colique gauche ($p = 0,026$),
- la durée opératoire ($p = 0,018$),
- l'iléus post opératoire ($p < 0,01$).

Les seuls facteurs de risque de fistule précoce, survenant dans les 30 jours après la chirurgie, étaient la taille tumorale mesurée avant traitement néoadjuvant ($p = 0,035$) et le tabac ($p = 0,012$).

Il s'agissait le plus souvent de fistules de grade C ($p = 0,026$).

La réalisation d'une radiothérapie préopératoire et le score évalué (de 0 à 6, et avec regroupement bas risque/haut risque) n'étaient pas prédictifs de fistule anastomotique.

Tableau 6. Facteurs de risque de fistule anastomotique après TME

	Pas de fistule anastomotique, n= 245 (84%)	Fistule anastomotique, n= 47 (16%)	*p value*
Patients			
Sexe n (%)			
Femme	88 (36%)	15 (32%)	0.6*
Homme	157 (64%)	32 (68%)	
Age, moyenne +/- écart type	63.6 ± 10.9	64.2 ± 8.93	0.67
IMC, moyenne +/- écart type	25.1 ± 4.02	25.2 ± 3.78	0.14
Score ASA n (%)			
ASA 1-2	215 (88%)	40 (85%)	0.65**
ASA 3	29 (12%)	7 (15%)	
ASA 4	1 (0.41%)	0	
Diabète n (%)	20 (8.2%)	5 (11%)	0.57**
Tabac n (%)	114 (47%)	25 (53%)	0.4*
Alcool n (%)	15 (6.1%)	3 (6.4%)	1**
ATCD chirurgie abdominale n (%)	111 (45%)	26 (55%)	0.21*
Dénutrition n (%)	45 (18%)	15 (32%)	**0.035***
Tumeurs			
Localisation n (%)			
Haut rectum	12 (4.9%)	4 (8.5%)	0.15**
Moyen rectum	117 (48%)	16 (34%)	
Bas rectum	116 (47%)	27 (57%)	
Distance marge anale (mm) +/- écart type	68.4 ± 27.4	62.8 ± 32	0.27
Taille tumorale (mm) +/- écart-type	41.5 ± 16.7	49.5 ± 20.4	**0.014**
T0 n (%)	6 (2.4%)	1 (2.1%)	0.29**
T1 n (%)	14 (5.7%)	0	
T2 n (%)	27 (11%)	7 (15%)	
T3 n (%)	190 (78%)	36 (77%)	
T4 n (%)	8 (3.3%)	3 (6.4%)	
N + n (%)	138 (56%)	31 (66%)	0.22*
M1 n (%)	25 (10%)	2 (4.3%)	0.27 **
CRM prévisible (mm) +/- écart type	2.92 ± 4.24	2.75 ± 3.48	0.8
Traitement			
CT néoadjuvante n (%)	70 (29%)	20 (43%)	0.057*
RT néoadjuvante n (%)	203 (83%)	40 (85%)	0.71 *
Chirurgie n (%)			
Cœlioscopie	174 (71%)	34 (72%)	0.85*
Robot	71 (29%)	13 (28%)	
Conversion	1 (0.41%)	0	1**
TaTME	75 (31%)	17 (36%)	0.45*
RIS	25 (10.21%)	9 (19.1%)	0.11**
Abord périnéal premier	93 (38%)	26 (55%)	**0.027**
Stomie de dérivation	241 (98%)	46 (98%)	0.59 **
Réservoir	177 (73%)	35 (74%)	0.79*
Anastomose			
Manuelle n (%)	93 (38%)	29 (62%)	**<0.01** *
Mécanique n (%)	152 (61.9%)	18 (38.3%)	
Drainage n (%)	235 (96%)	44 (96%)	0.69 **
Pertes sanguines > 100 cc n (%)	57 (30%)	13 (39%)	0.31*

*Test de Welch * Test de Chi2 ** Test de Fisher*

Tableau 7. Facteurs de risque de fistule anastomotique précoce après TME

	Absence de fistule anastomotique précoce, n= 269 (92.2%)	Fistule anastomotique précoce, n= 23 (7.8%)	*p value*
Patients			
Sexe n (%)			0.16*
Femme	98 (36%)	5 (22%)	
Homme	171 (64%)	18 (78%)	
Age, moyenne +/- écart type	63.7 ± 11.0	64.0 ± 5.62	0.68
IMC, moyenne +/- écart type	25.1 ± 4.05	25.1 ± 3.09	0.89
Score ASA n (%)			0.25**
ASA 1-2	237 (88%)	18 (79%)	
ASA 3	31 (12%)	5 (22%)	
ASA 4	1 (0.37%)	0	
Diabète n (%)	22 (8.2%)	3 (13%)	0.43**
Tabac n (%)	122 (45%)	17 (74%)	**<0.01***
Alcool n (%)	17 (6.3%)	1 (4.3%)	1**
ATCD chirurgie abdominale n (%)	126 (47%)	11 (48%)	0.92*
Dénutrition n (%)	54 (20%)	6 (26%)	0.59
Tumeurs			
Localisation n (%)			0.19**
Haut rectum	13 (4.8%)	3 (13%)	
Moyen rectum	124 (46%)	9 (39%)	
Bas rectum	132 (49%)	11 (48%)	
Distance marge anale (mm) +/- écart type	67.3 ± 27.5	69.1 ± 35.6	0.91
Taille tumorale (mm) +/- écart-type	24.1 ± 14.7	27.5 ± 24.2	0.84
Traitement			
CT néoadjuvante n (%)	82 (30%)	8 (35%)	0.67*
RT néoadjuvante n (%)	223 (83%)	20 (87%)	0.78**
Chirurgie n (%)			
Cœlioscopie	194 (72%)	14 (61%)	0.25*
Robot	75 (28%)	9 (39%)	
Conversion	1 (0.37%)	0	
TaTME	88 (33%)	4 (17%)	0.13*
RIS	33 (12.74%)	1 (4.3%)	0.57**
Abord périnéal premier	108 (40%)	11 (48%)	0.47*
Stomie de dérivation	265 (99%)	22 (96%)	0.34
Réservoir	195 (73%)	17 (74%)	0.92*
Anastomose			
Manuelle n (%)	110 (41%)	12 (52%)	0.35**
Mécanique n (%)	159 (59%)	11 (47.3%)	
Drainage	259 (97%)	20 (91%)	0.2**
Pertes sanguines > 100 cc n (%)	63 (31%)	7 (41%)	0.39*

*Test de Welch * Test de Chi2 ** Test de Fisher*

Analyses multivariées (Tableau 8)

Fistules anastomotiques

Au risque de 5 %, il existait une relation statistiquement significative entre la survenue d'une fistule anastomotique et la taille tumorale (OR = 1,20 ; p = 0,038), la réalisation d'une anastomose manuelle (OR = 0,393 ; p = 0,03) et l'abord périnéal premier (OR = 1,96 ; p = 0,044).

La dénutrition n'était pas un facteur indépendant significatif.

Fistules anastomotiques précoces

Au risque de 5 %, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre fistule anastomotique précoce et la dénutrition (p = 0,44), la taille tumorale (p = 0,096) et l'anastomose manuelle (p = 0,036).

La survenue d'une fistule précoce était significativement liée à la consommation de tabac (OR = 3,45 ; p = 0,012).

Tableau 8. Analyses multivariées des facteurs de risque de fistule anastomotique

	Fistules globales		Fistules précoces	
Variables	**OR (95% IC)**	**p**	**OR (95% IC)**	**p**
Taille tumorale (mm)	1.20 (1.01-1.43)	**0.038**	2.20 (0.899-5.91)	0.096
Dénutrition	2.05 (0.971-4.22)	0.053	1.48 (0.506-3.81)	0.44
Abord périnéal premier	1.96 (1.02-3.79)	**0.044**	NS	
Tabac	NS		3.45 (1.39-9.83)	**0.012**
Anastomose manuelle	0.393 (0.201-0.754)	**0.03**	0.668 (0.278-1.59)	0.36

Corrélation avec le score de Penna *et al* (25)

Fistules précoces et tardives (Tableau 9)

Concernant les facteurs de risque de fistules après TME précoces et tardives, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne le sexe, l'IMC > 30, le tabac et le diabète. Le seul critère commun avec les facteurs de risque indépendants de fistule anastomotique identifiés dans l'article de Penna *et al* (25) était la taille tumorale < 25 mm.

En appliquant le score aux patients de notre recueil présentant une fistule (Figure 1), les patients ne présentant aucun des critères ne présentaient pas de fistule, les patients avec un

critère présentaient une fistule dans 19 % des cas, dans 14 % des cas avec deux critères, dans 18 % des cas avec trois critères, dans 5,3 % des cas avec quatre critères, dans 40 % des cas avec cinq critères et une chance sur deux si tous les items étaient présents. Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de point et la survenue d'une fistule anastomotique (p = 0,11).

Nous avons regroupé les items en 3 groupes, avec pour le groupe A les patients présentant 0 ou 1 point, le risque de fistule était alors de 16 %.

Dans le groupe B comprenant les patients présentant 2, 3 ou 4 points, le risque de fistule était de 15 %.

Dans le groupe C comprenant les patients présentant au moins 5 points, le risque de fistule anastomotique était de 42 %.

Il n'y avait pas de différence significative entre l'appartenance à un groupe et la survenue de fistule anastomotique (p = 0,061).

Nous avons également séparé les scores en deux groupes :

- groupe à bas risque (0, 1, 2 ou 3 points), le risque de présenter une fistule anastomotique était de 15,7 %
- groupe à haut risque (4, 5 ou 6 points), le risque de présenter une fistule anastomotique était de 19,3 %

La différence entre les deux groupes n'était pas significative (p = 0,61).

Tableau 9. Corrélation entre les facteurs de risque et la survenue d'une fistule anastomotique

	Pas de fistule anastomotique, n= 245 (84%)	Fistule anastomotique, n= 47 (16%)	n	*p value*
Score de Penna et al (0-6)				
0	9 (100%)	0	9	0.11
1	48 (81%)	11 (19%)	59	
2	95 (86%)	15 (14%)	110	
3	68 (82%)	15 (18%)	83	
4	18 (95%)	1 (5.3%)	19	
5	6 (60%)	4 (40%)	10	
6	1 (50%)	1 (50%)	2	
Groupes A, B, C				
Groupe A n (%)	57 (84%)	11 (16%)	68	0.061
Groupe B n (%)	181 (85%)	31 (15%)	212	
Groupe C n (%)	7 (58%)	5 (42%)	12	
Groupes BR/HR				
Bas risque n (%)	220 (84%)	41 (16%)	261	0.61
Haut risque n (%)	25 (81%)	6 (19%)	31	

Test de Fisher

PRE -OPERATIVE RISK SCORING		
RISK FACTOR	SCORE	
Gender	Female - 0	Male - 1
Body Mass Index	<30 kg/m² - 0	≥30 kg/m² - 1
Smoking	No – 0	Yes - 1
Diabetes	No – 0	Yes - 2
Tumo r size	≤25mm - 0	>25mm - 1
	Cumulative Score : _____	

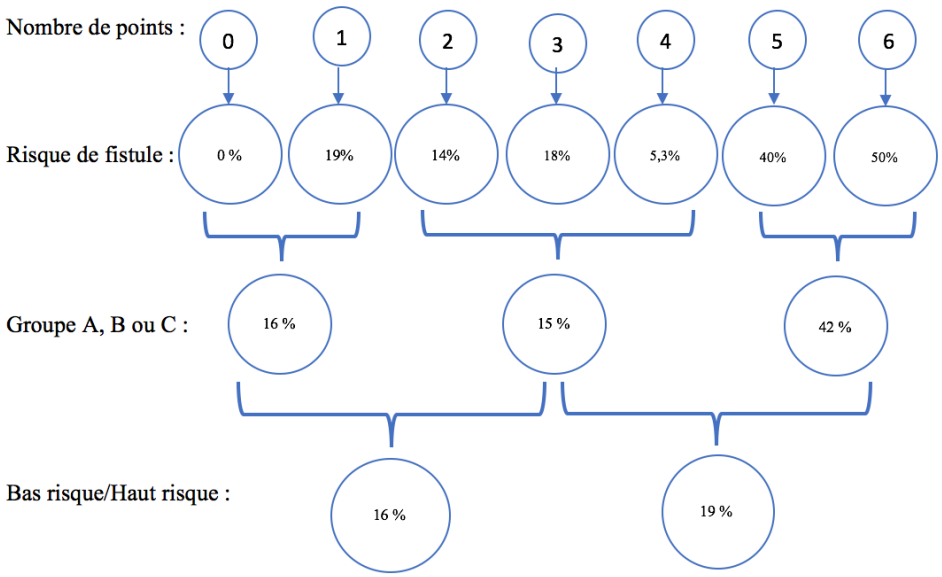


Figure 1 : Corrélation avec le score de Penna et al (25) concernant les facteurs de risque de fistule globale

Fistules précoces (Tableau 10 et Figure 2)

Nous avons appliqué le score aux patients présentant une fistule anastomotique précoce.

Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de points et la survenue d'une fistule précoce (p = 0,17).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre l'appartenance au groupe haut risque ou bas risque et la survenue de fistule (p = 0,28).

Concernant les groupes A, B et C, la différence approchait la significativité sans pour autant l'atteindre (p = 0,069).

Tableau 10. Corrélation entre les facteurs de risque et la survenue d'une fistule anastomotique précoce

	Pas de fistule anastomotique, n= 269 (92.2%)	Fistule anastomotique, n= 23 (7.8%)	n	*p value*
Score de Penna et al (0-6)				
0	9 (100%)	0	9	0.17
1	56 (95%)	3 (5.1%)	59	
2	103 (94%)	7 (6.4%)	110	
3	74 (89%)	9 (11%)	83	
4	18 (95%)	1 (5.3%)	19	
5	8 (80%)	2 (20%)	10	
6	1 (50%)	1 (50%)	2	
Groupes A, B, C				
Groupe A n (%)	65 (96%)	3 (4.4%)	68	0.069
Groupe B n (%)	195 (92%)	17 (8%)	212	
Groupe C n (%)	9 (75%)	3 (25%)	12	
Groupes BR/HR				
Bas risque n (%)	242 (93%)	19 (7.3%)	261	0.28
Haut risque n (%)	27 (87%)	4 (13%)	31	

Test de Fisher

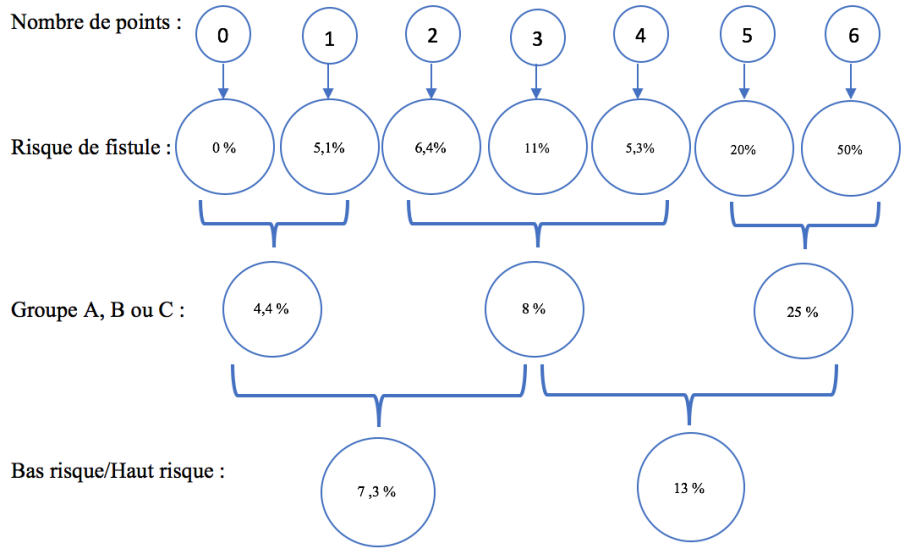


Figure 2 : Corrélation avec le score de Penna et al (25) concernant les facteurs de risque de fistule précoce

Caractéristiques des fistules anastomotiques après TME

47 patients (16 %) ont présenté une fistule anastomotique.

Il y avait 7,8 % de fistules précoces (23 patients) et 8,2 % de fistules tardives (24 patients).

On distingue 8,5 % de fistule de grade A, 38 % de grade B et 53 % de grade C.

Concernant le diagnostic il était clinique dans 72 % des cas (34 patients), avec 36 % des patients présentant une fièvre supérieure à 38,5°C, et un iléus dans 30 % des cas.
La confirmation diagnostique était scannographique chez 29 patients (62 %) et per opératoire dans 19 % des cas (9 patients).

Le traitement de ces fistules a été multimodal :
39 patients (soit 83 % des patients atteints de fistule) ont reçu un traitement antibiotique,
un drainage radiologique a été réalisé chez 6 patients (13 %), et un drainage chirurgical chez 49,3 % des patients soit 8 patients (dont 34 % par voie basse, 4,3 % par voie abdominale et un drainage combiné dans 11 % des cas).
49 % des patients (soit 23) ont nécessité une reprise chirurgicale, avec réfection de l'anastomose dans 23 % des cas (11 patients) et une stomie terminale définitive dans 13 % des cas (6 patients).
7 patients (15 %) ont eu un lambeau de Martius pour fistule colovaginale.

Concernant les suites opératoires, la durée de séjour était significativement supérieure chez les patients atteints d'une fistule avec une moyenne de 14,9 +/- 9,5 jours versus 9,1 +/- 3,9 dans le groupe indemne de fistule ($p < 0,001$), ainsi que le taux de réhospitalisations dans les 30 jours qui s'élevait à 43 % dans le groupe fistule versus 7,3 % dans le groupe sans fistule ($p < 0,001$).
Le score de Dindo Clavien était par définition significativement supérieur chez les patients ayant présenté une fistule ($p < 0,001$).
Le délai de fermeture de la stomie était significativement supérieur dans le groupe fistule avec une moyenne de 20,3 +/- 12,8 semaines versus 10,2 +/- 8,4 semaines dans le groupe sans fistule ($p < 0,001$).

Survie et récidive en fonction de la survenue de fistule dans les TME (Tableau 11)

La moyenne de suivi était de 93,3 mois (+/- 51) et la médiane était de 87,8 mois [2,4 - 210,4].
11 % des patients avec fistule anastomotique étaient R1 versus 5 % dans le groupe sans fistule ($p = 0,16$).
13 % des patients porteurs d'une fistule ont présenté une récidive locorégionale ($p < 0,01$) versus 2,1 % chez les patients non compliqués ($p < 0,01$) (Figure 3).
Il n'y a eu aucun décès dans les 30 jours dans les deux groupes.

Il existait une différence statistiquement significative de la survie globale entre les deux groupes (Figure 4). En revanche il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la survie sans récidive et le taux de métastase à distance.

A la date des dernières nouvelles, 11 % des patients atteints d'une fistule étaient décédés versus 3,3 % dans le groupe sans fistule (p = 0,04), 15 % étaient toujours porteurs d'une stomie versus 0,41 % chez les patients non compliqués (p < 0,001).

Tableau 11. Conséquences des fistules anastomotiques après TME

	Pas de fistule anastomotique, n= 245 (84%)	Fistule anastomotique, n= 47 (16%)	*p value*
Suites post-opératoires			
Décès 30J n (%)	0	0	1
Reprise chirurgicale n (%)	12 (4.9%)	20 (43%)	**<0.01***
Morbidité Dindo-Clavien 30J n (%)			
0-1	212 (86%)	24 (51%)	**<0.001****
2	18 (7.3%)	6 (13%)	
3	14 (5.7%)	16 (34%)	
4	1 (0.41%)	1 (2.1%)	
Iléus post-opératoire n (%)	33 (13%)	14 (30%)	**<0.01***
Durée de séjour (jours) +/- écart type	9.05 ± 3.87	14.9 ± 9.49	**<0.001**
Réhospitalisation < 30 jours n (%)	18 (7.3%)	20 (43%)	**<0.001***
Délai de fermeture de la stomie (semaines) +/- écart-type	10.2 ± 8.37	20.3 ± 12.8	**<0.001**
Suivi oncologique			
Suivi n (%)			
Survie sans récidive	190 (78%)	35 (74%)	0.13**
Récidive loco-régionale	5 (2.1%)	6 (13%)	**<0.01****
Métastases à distance	44 (18%)	9 (20%)	0.8*
Décès par cancer	8 (3.3%)	5 (11%)	**0.04****
R0 n (%)	233 (95%)	42 (89%)	0.16**
CT adjuvante n (%)	85 (35%)	18 (38%)	0.64*

*Test de Welch * Test de Chi2 ** Test de Fisher*

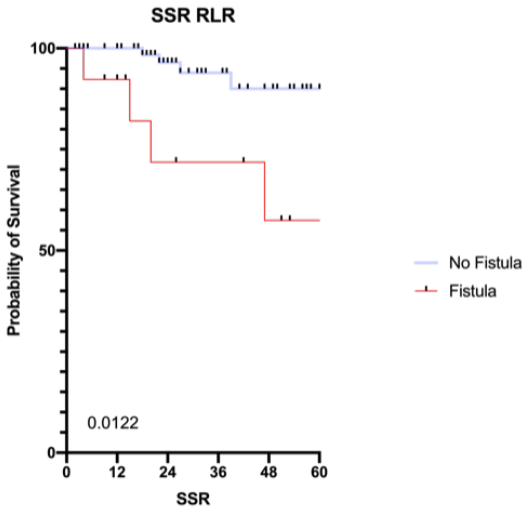


Figure 3 : Récidives locorégionales en fonction de la survenue d'une fistule anastomotique

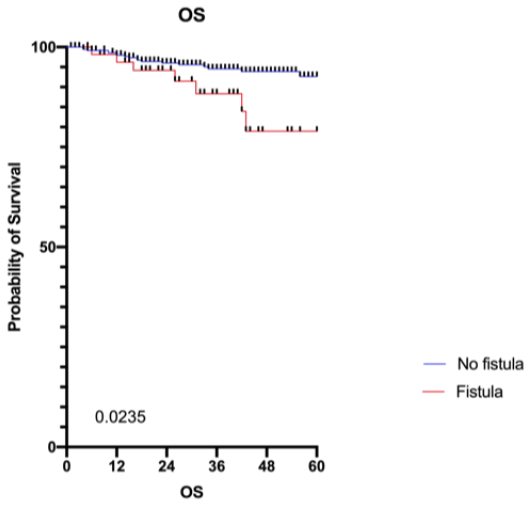


Figure 4 : Survie globale en fonction de la survenue d'une fistule anastomotique

DISCUSSION

Les fistules anastomotiques après proctectomie sont sources de mortalité et de morbidité majeures avec des répercutions sur les plans oncologique et fonctionnel.

Afin de la prévenir et d'en diminuer la gravité, des précautions sont prises en pré-opératoire, avec notamment le développement de la RAAC (prise en charge nutritionnelle, activité physique, perte de poids, arrêt du tabac), la préparation colique et en per-opératoire avec les techniques mini-invasives, la réalisation d'un test au vert d'indocyanine pour évaluer la vascularisation ainsi que la dérivation des selles par une stomie.

La protection systématique des anastomoses basses sous péritonéales après TME est actuellement recommandée (29).

Cependant, la mise en place d'une stomie expose également à une morbidité propre non négligeable, et de nombreux patients indemnes de fistule sont exposés à ces risques.

La tendance est à la personnalisation du traitement oncologique, en fonction des caractéristiques du patient et de la tumeur. Plusieurs études évaluent des scores prédictifs de fistule afin de déterminer quels patients sont plus à risque de présenter une fistule anastomotique et quels patients ne le sont pas et pourrait se passer de dérivation.

Nous avons voulu rechercher dans notre centre à haut volume de résection rectale oncologique les facteurs de risque de fistules, leurs caractéristiques et conséquences et évaluer si un score prédictif de fistule pouvait s'appliquer à cette population avant d'envisager une abstention à la dérivation systématique.

Nous avons inclus 434 patients opérés par voie mini-invasive (cœlioscopie ou robot) pour un cancer du rectum à l'Institut Paoli-Calmette sur 5 ans. Deux tiers des interventions étaient réalisées par cœlioscopie, un tiers par robot. Le taux de conversion était très faible (0,3 %), validant l'utilisation de la chirurgie mini-invasive pour la prise en charge de l'adénocarcinome rectal dans notre centre.
La technique chirurgicale était standardisée avec une libération de l'angle colique gauche dans 99 % des cas, 98 % de section haute de l'artère mésentérique inférieure (en amont de l'artère colique gauche), une stomie de protection dans 81 % des cas, majoritairement des iléostomies, car récemment démontré par une méta analyse comme réduisant la gravité des fistules et le taux de réintervention (30). Dans le groupe des TME, « seuls » 81 % des patients étaient dérivés par une iléostomie alors que toutes les anastomoses étaient sous-douglassienne. Certains patients considérés comme à faible risque de fistule par leur chirurgien n'étaient pas protégés. L'absence de dérivation n'était pas statistiquement liée à un sur-risque de fistule anastomotique. Ce qui montre qu'une sélection pourrait permettre d'éviter la dérivation temporaire à certains patients.

Le taux de fistule globale était de 13 %, incluant les fistules de grade A qui étaient peu symptomatiques et nécessitaient uniquement une surveillance ou un traitement antibiotique, sans nécessité de reprise chirurgicale. Nous avons également inclus les fistules tardives survenant trente jours après la chirurgie, ce qui est rarement le cas dans la littérature où seuls les fistules symptomatiques et précoces sont retenues (31).
Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans la littérature qui varie entre 5 et 20 % en fonction de la chirurgie (32)(33) et peut être expliqué par l'effet centre-expert avec un haut volume de patients opérés par deux chirurgiens référents en chirurgie colorectale oncologique. Des études retrouvent en effet, comme facteur de risque de fistule, des opérations menées par des chirurgiens non spécialistes du colorectal (34). Concernant les tumeurs localement avancées du bas et du moyen rectum, une chimiothérapie néoadjuvante était réalisée et peut expliquer de par la réduction du volume tumoral, une résection plus aisée avec une meilleure visibilité des plans et un taux de fistule plus bas (14).

Toutes les proctectomies incluses étaient pratiquées par cœlioscopie ou par voie robot-assistée. La voie d'abord mini-invasive peut aussi expliquée ce taux de fistule plus faible. Zheng *et al* démontrait dans son étude une diminution du taux de fistule chez les patients opérés par cœlioscopie (35).
La RAAC mise en place dans l'institut en 2017 n'a pas permis de faire diminuer le taux de fistule anastomotique.

Nous avons choisi de nous intéresser aux fistules et facteurs de risque de fistules après exérèse totale du mésorectum (TME) et de ne pas retenir les exérèses partielles du mésorectum dans nos analyses afin de corréler notre population à celle de l'étude de Penna *et al* (25). Les exérèses partielles sont en effet moins pourvoyeuses de fistules du fait d'une anastomose plus haute (36). Le score que nous avons étudié (25) concernait seulement les TME et dans un soucis d'homogénéité, nous nous sommes concentrés sur ces patients.

Dans notre cohorte, les TME concernaient 292 patients. La majorité des patients ont reçu un traitement néoadjuvant, principalement par radio-chimiothérapie (83 %). 31 % ont reçu une chimiothérapie d'intensification néoadjuvante. Dans notre étude, la réalisation d'un traitement néoadjuvant n'était pas un facteur de risque de fistule anastomotique.
Une approche transanale coelioscopique TaTME a été pratiquée chez 32 % des patients. Les anastomoses étaient réalisées mécaniquement dans 58 % des cas et manuellement dans 42 % des cas.
Le taux de fistule était de 16 % et rejoignait la littérature, ce qui correspond pour des raisons évidentes à un taux plus élevé de fistule que chez les patients porteurs d'une tumeur du haut rectum avec une exérèse partielle et une anastomose haute.

Diagnostic, prise en charge et impact oncologique des fistules

La moitié des fistules étaient considérées comme précoces car survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie. Le diagnostic était majoritairement clinique (72 % des cas) avec des patients présentant de la fièvre, des douleurs abdominales ou un iléus réflexe.
Les patients présentant des fistules de grade A, ce qui correspondait à 8,5 % des patients, peu symptomatiques, étaient traités par antibiotiques, majoritairement par Tazocilline puisque considérées comme des infections nosocomiales (37).

Pour les fistules symptomatiques avec sepsis, un patient sur deux a nécessité un drainage chirurgical après examen de l'anastomose sous anesthésie générale. Le recours à un démontage de l'anastomose avec stomie terminale était réalisé après échec des autres techniques ou si le patient présentait des signes de choc septique. Cette prise en charge rejoint celle conseillée par l'équipe de Panis *et al* (38) de ne pratiquer qu'en dernier recours la colostomie terminale chez des patients qui seront par la suite pour la majorité non rétablis.

La morbidité chez les patients traités pour fistule était significativement augmentée, avec plus de réhospitalisations et de reprises chirurgicales. Le suivi moyen était de 93 mois avec peu de patients perdus de vue. Le pronostic oncologique était également significativement impacté avec une augmentation des récidives locorégionales et de la survie globale, ce qui rejoint la littérature (12)(15) et confirme l'intérêt de prévenir les fistules anastomotiques.

Facteurs prédictifs de fistule anastomotique

Dans cette étude, nous retrouvons plusieurs facteurs de risque de fistule anastomotique comme la taille tumorale, démontrée dans plusieurs études (39)(40), l'abord périnéal premier lié au critère anastomose manuelle, probablement en rapport avec la localisation tumorale basse (41). Les anastomoses colorectales basses manuelles présentaient un risque de fistule significativement supérieur aux anastomoses mécaniques. Cong *et al* (42) rapportaient de même un taux de fistule supérieur après anastomose coloanale manuelle en comparaison aux anastomoses mécaniques.
La dénutrition pré opératoire était significativement associée aux fistules en analyse univariée, résultat retrouvé dans plusieurs séries rétrospectives (43)(44), d'où l'importance du dépistage de celle-ci et de la correction préopératoire dans le cadre d'une préhabilitation. La durée opératoire était également significativement associée au risque de fistule, ce paramètre peut être expliqué par des chirurgies techniquement plus difficiles.
En analyse de sous-groupes, nous avons étudié les fistules anastomotiques précoces, définies comme survenant dans les 30 jours après la chirurgie rectale. Le taux de fistule précoce était de 7,8 %, soit la moitié des fistules. Les facteurs de risque de fistule précoce étaient la taille tumorale et le tabac. Le tabagisme est régulièrement rapporté dans la littérature comme facteur de risque de fistule (24)(45), et expliqué par la vasoconstriction et la diminution de la perfusion tissulaire induite par la nicotine et l'hypoxie cellulaire induite par le monoxyde de carbone (46).

Certains facteurs de risques établis dans la littérature ne sont pas retrouvés dans notre série.
Kim *et al* en 2017 (23), définissaient un score prédictif de fistules anastomotiques après proctectomie par cœlioscopie, incluant le sexe masculin, le score ASA, la transfusion per opératoire, la durée de l'intervention et la localisation tumorale. Seuls ces deux derniers paramètres sont retrouvés dans notre série. En 2019, Zheng *et al* (35) se servent de cette étude pour élaborer leur propre score en incluant en plus le diabète, la taille tumorale, la dérivation et l'abord mini-invasif.
Nous ne retrouvons pas dans notre série de différence significative concernant la transfusion per opératoire, très peu des patients de la cohorte ont reçu des culots globulaires lors de la chirurgie, ni concernant l'administration d'amines, expliqué par la trop faible proportion de patients traités.
La radiothérapie néoadjuvante ne ressort pas non plus contrairement à certaines séries (33), puisqu'il s'agit d'une série homogène de TME pour laquelle la très large majorité des patients étaient irradiés (83 %).

Penna *et al* (25) ont publié leur propre score sur les facteurs de risque de fistule après TaTME dont les items étaient l'obésité définie comme un IMC supérieur à 30, le genre masculin, la taille tumorale supérieure à 25 mm, le tabagisme et le diabète. Pour mémoire, dans ce registre, la TME était réalisée par voie transanale avec anastomose mécanique ou manuelle.
Nous avons appliqué ce score à notre cohorte, avec la même pondération (le genre masculin, l'IMC > 30, le tabac et la taille tumorale > 25 mm cotant pour 1, et le diabète cotant pour 2).
Nos résultats ne concordent pas avec ceux retrouvés dans l'étude de Penna *et al*, les patients présentant un seul point avaient dans notre série 18 % de risque de présenter une fistule anastomotique, alors que ceux présentant 4 points avaient 5,2 % de risque de présenter une fistule. Seuls les patients présentant 5 ou 6 points avaient un risque similaire.
Nous avons également regroupé les patients en plusieurs groupes, soit en 3 groupes A, B et C en fonction du nombre de points, soit en deux groupes de bas risque et de haut risque de fistule. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes, le score ne s'appliquant pas à notre série.

Pour comprendre ces résultats, nous avons analysé chacun des items proposés par Penna *et al*, et nous ne retrouvons pas comme facteur de risque de fistule l'obésité, ni le genre masculin. Comme explication, nous pouvons avancer la chirurgie robotique permettant de s'affranchir des difficultés techniques rencontrées chez les patients obèses ou de genre masculin avec un

bassin plus étroit (47). Il serait intéressant de compléter nos analyses en différenciant robot et cœlioscopie sur ces seuls facteurs. Il n'y avait pas de différence significative du taux de fistule entre l'approche laparoscopique et la voie robot-assistée.
Notre recueil ne portait pas seulement sur les TaTME, mais incluait toutes les TME.
Nous avons corrélé la population du registre TaTME avec notre propre cohorte avant de conclure à une comparabilité. La proportion d'hommes est égale, ainsi que le nombre de diabétiques, le score ASA, la taille et la localisation tumorale par rapport à la marge anale, l'âge et l'IMC. Le taux de fistule était comparable dans les deux séries (15,7 % vs 16 %).
Le tabagisme n'est pas un facteur prédictif de fistule totale dans notre recueil, comme explication nous pouvons avancer le fait que près d'un patient sur deux est tabagique dans notre série contre 14 % dans le registre TaTME. Notre taux de fistule devrait être majoré au vu du nombre de tabagique, ce qui n'est pas le cas.
Cependant, le tabagisme est un facteur prédictif de fistule précoce dans notre cohorte.

Un de nos objectifs était de vérifier la validité du score pronostique de fistule du registre TaTME dans notre série rétrospective avant de changer les pratiques et de dériver seulement les patients à haut risque de fistule.
Du fait de nos résultats portant sur une grosse série de patients, nous ne validons pas ce score dans notre centre.
Le score approche la significativité pour les facteurs de risques de fistules précoces, ayant un score inférieur ou égal à 2 ($p = 0,069$), il serait peut-être plus applicable sur ces patients.

Les facteurs de risque retrouvés nous permettent de continuer de proposer aux patients en préopératoire un sevrage tabagique avec programme actif d'arrêt du tabac et une préhabilitation comportant une correction de la dénutrition déjà réalisée dans notre centre mais qui pourrait peut-être encore être améliorée afin que le moins possible de patients ne soit opérés en état de dénutrition.
Les autres facteurs ne sont pas modifiables puisque liés à la tumeur (taille tumorale, localisation nécessitant une anastomose manuelle).
Pour ce qui concerne la taille tumorale, nous avons étudiés la taille avant traitement néoadjuvant pour corréler au mieux notre cohorte à celle de Penna *et al* (25). Du fait de l'amplification et de la systématisation du traitement néoadjuvant ainsi que de ses effets, il serait judicieux de considérer la taille tumorale après traitement néoadjuvant dans les facteurs de risque.

Nos indications de dérivation temporaire ne peuvent donc être modifiées par les résultats de cette étude.

Une étude prospective française (GRECCAR 17- Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du Rectum) est actuellement en cours, évaluant le risque de fistules anastomotiques après TME et anastomose mécanique (sont exclues les anastomoses manuelles), avec un score reprenant les 5 critères de Penna *et al* (25) mais avec un ajustement en fonction des paramètres per opératoire. Notre centre participe à cette étude dont les résultats pourraient nous autoriser à sélectionner les patients chez qui l'ont pourrait se passer d'une dérivation systématique, même en cas d'anastomose sous-douglassienne.

CONCLUSION

Dans notre série rétrospective menée sur 292 patients opérés pour une TME, le taux de fistule de 16 % était similaire à celui décrit dans la littérature. Nous ne retrouvons pas les facteurs de risque de fistule anastomotique après TME pour cancer du rectum établis dans le score prédictif de Penna *et al*, et ne validons donc pas ce score comme étant prédictif de fistule anastomotique dans notre centre.

Les conséquences sur le pronostic oncologique après fistule anastomotique nous poussent à continuer de traquer les facteurs prédictifs pour permettre de limiter sa survenue . Il nous conforte également dans l'idée que malgré ses inconvénients, la dérivation temporaire des anastomoses sélectionnées (manuelle, sous-douglasienne) est impérative.

D'autres études sont nécessaires afin de valider ce score avant d'envisager l'abstention à la dérivation systématique et la modification de nos pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendredly V. « Cancer du rectum », Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mai 2021

2. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. févr 2017;19(2):115-22.

3. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. mai 2013;56(5):535-50.

4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. oct 1982;69(10):613-6.

5. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JHJM, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2002;20(7):1729-34.

6. Lelong B, De Chaisemartin C, Meillat H, Cournier S, Boher JM, Genre D, Karoui M, Tuech JJ, Delpero JR. A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP-GRECCAR 11 TRIAL).

7. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ESM, Sietses C, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. Surg Endosc. août 2016;30(8):3210-5.

8. Rouanet P, Gourgou S, Gogenur I, Jayne D, Ulrich A, Rautio T, et al. Rectal Surgery Evaluation Trial: protocol for a parallel cohort trial of outcomes using surgical techniques for total mesorectal excision with low anterior resection in high-risk rectal cancer patients. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mai 2019;21(5):516-22.

9. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low rectal cancer: classification and standardization of surgery. Dis Colon Rectum. mai 2013;56(5):560-7.

10. Shiomi A, Ito M, Maeda K, Kinugasa Y, Ota M, Yamaue H, et al. Effects of a diverting stoma on symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: a propensity score matching analysis of 1,014 consecutive patients. J Am Coll Surg. févr 2015;220(2):186-94.

11. van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM-K, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol. juin 2011;12(6):575-82.

12. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 21 oct 2004;351(17):1731-40.

13. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2006;24(28):4620-5.

14. Conroy et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial - The Lancet Oncology.

15. van Helsdingen CP, Jongen AC, de Jonge WJ, Bouvy ND, Derikx JP. Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study. World J Gastroenterol. 21 juin 2020;26(23):3293-303.

16. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. mars 2010;147(3):339-51.

17. Kang J, Choi G-S, Oh JH, Kim NK, Park JS, Kim MJ, et al. Multicenter Analysis of Long-Term Oncologic Impact of Anastomotic Leakage After Laparoscopic Total Mesorectal Excision: The Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. Medicine (Baltimore). juill 2015;94(29):e1202.

18. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. Ann Surg. mai 2011;253(5):890-9.

19. Nordholm-Carstensen A, Rolff HC, Krarup P-M. Differential Impact of Anastomotic Leak in Patients With Stage IV Colonic or Rectal Cancer: A Nationwide Cohort Study. Dis Colon Rectum. mai 2017;60(5):497-507.

20. Maggiori L, Bretagnol F, Lefèvre JH, Ferron M, Vicaut E, Panis Y. Conservative management is associated with a decreased risk of definitive stoma after anastomotic leakage complicating sphincter-saving resection for rectal cancer. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. juin 2011;13(6):632-7.

21. Ashraf SQ, Burns EM, Jani A, Altman S, Young JD, Cunningham C, et al. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. avr 2013;15(4):e190-198.

22. Clément G, Lenne X, Bruandet A, Elamrani M, Zerbib P, Theis D. Impact du volume de proctectomies pour cancer du rectum par centre sur la mortalité hospitalière en France, données PMSI nationales 2012–2016. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 1 mars 2018;66:S18.

23. Kim CH, Lee SY, Kim HR, Kim YJ. Nomogram Prediction of Anastomotic Leakage and Determination of an Effective Surgical Strategy for Reducing Anastomotic Leakage after Laparoscopic Rectal Cancer Surgery. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:4510561.

24. Arezzo A, Migliore M, Chiaro P, Arolfo S, Filippini C, Di Cuonzo D, et al. The REAL (REctal Anastomotic Leak) score for prediction of anastomotic leak after rectal cancer surgery. Tech Coloproctology. juill 2019;23(7):649-63.

25. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry. Ann Surg. 2019;269(4):700-11.

26. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. Ann Surg. nov 2010;252(5):863-8.

27. Abouleish AE, Leib ML, Cohen NH. ASA Provides Examples to Each ASA Physical Status Class. ASA Newsl. 1 juin 2015;79(6):38-49.

28. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. août 2004;240(2):205-13.

29. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. avr 2017;49(4):359-67.

30. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Ann Surg. juill 2008;248(1):52-60.

31. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjödahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. nov 2004;6(6):462-9.

32. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Br J Surg. avr 2015;102(5):462-79.

33. Asklid D, Ljungqvist O, Xu Y, Gustafsson UO. Risk Factors for Anastomotic Leakage in Patients with Rectal Tumors Undergoing Anterior Resection within an ERAS Protocol: Results from the Swedish ERAS Database. World J Surg. juin 2021;45(6):1630-41.

34. Cong Z, Fu C, Yu E, Liu L, Zhang W, Meng R, et al. Factors associated with anastomotic leakage after anterior resection in rectal cancer. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 15 avr 2009;47(8):594-8.

35. Zheng H, Wu Z, Wu Y, Mo S, Dai W, Liu F, et al. Laparoscopic surgery may decrease the risk of clinical anastomotic leakage and a nomogram to predict anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. févr 2019;34(2):319-28.

36. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. Br J Surg. mars 1998;85(3):355-8.

37. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin Jean-M, Mertes P-M, Laterre P-F, et al. Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Réanimation. 1 févr 2015;1(1):75-99.

38. Sabbagh C, Maggiori L, Panis Y. Management of failed low colorectal and coloanal anastomosis. J Visc Surg. juin 2013;150(3):181-7.

39. Qu H, Liu Y, Bi D. Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. déc 2015;29(12):3608-17.

40. Rodríguez-Ramírez SE, Uribe A, Ruiz-García EB, Labastida S, Luna-Pérez P. Risk factors for anastomotic leakage after preoperative chemoradiation therapy and low anterior resection with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer. Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr. juin 2006;58(3):204-10.

41. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg. avr 2013;257(4):665-71.

42. Cong JC, Chen CS, Ma MX, Xia ZX, Liu DS, Zhang FY. Laparoscopic intersphincteric resection for low rectal cancer: comparison of stapled and manual coloanal anastomosis. Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel. mai 2014;16(5):353-8.

43. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, Gutiérrez de la Barrera M, Labastida S. Multivariate analysis of risk factors associated with dehiscence of colorectal anastomosis after anterior or lower anterior resection for sigmoid or rectal cancer. Rev Investig Clin Organo Hosp Enfermedades Nutr. déc 2002;54(6):501-8.

44. Hoshino N, Hida K, Sakai Y, Osada S, Idani H, Sato T, et al. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. avr 2018;33(4):411-8.

45. Klose J, Tarantino I, von Fournier A, Stowitzki MJ, Kulu Y, Bruckner T, et al. A Nomogram to Predict Anastomotic Leakage in Open Rectal Surgery-Hope or Hype? J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2018;22(9):1619-30.

46. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. Br J Surg. juill 1999;86(7):927-31.

47. Hellan M, Ouellette J, Lagares-Garcia JA, Rauh SM, Kennedy HL, Nicholson JD, et al. Robotic Rectal Cancer Resection: A Retrospective Multicenter Analysis. Ann Surg Oncol. juill 2015;22(7):2151-8.

Incidence et facteurs de risque de fistule anastomotique (FA) après Exérèse Totale du Mésorectum (TME) par cœlioscopie pour adénocarcinome rectal. Évaluation d'un score prédictif de fistule.

RESUME

Objectifs
Les fistules anastomotiques (FA) après proctectomie grèvent le pronostic fonctionnel et oncologique des patients. Une dérivation temporaire est recommandée pour les anastomoses sous-douglassiennes.
L'objectif était de définir les facteurs de risque de FA après TME par laparoscopie pour adénocarcinome du rectum dans un centre à haut volume et de tester la reproductibilité d'un score prédictif de FA afin de tenter d'en diminuer l'incidence et de sélectionner les patients chez qui la stomie pourrait être évitée.

Matériels et méthodes
Étude monocentrique et rétrospective, incluant les patients opérés d'une exérèse partielle ou totale du mésorectum sur 5 ans pour un adénocarcinome du rectum par laparoscopie. L'incidence et les facteurs de risque de FA ont été étudiés dans la série globale puis plus spécifiquement dans le sous-groupe des TME. Le score prédictif de fistule évalué était celui du registre international des TaTME, comportant 5 critères : le genre, l'IMC, le tabac, le diabète et la taille tumorale (25).

Résultats
Entre janvier 2014 et décembre 2019, 434 patients ont été opérés d'une exérèse rectale conservatrice par laparoscopie pour un adénocarcinome. 292 patients ont eu une TME, le taux de FA globale était de 16 % et le taux de fistule précoce était de 7,8 %. Les facteurs de risque de FA globale était la dénutrition ($p = 0,035$),la taille tumorale ($p = 0$,014), l'abord périnéal premier ($p = 0,027$), l'anastomose manuelle ($p < 0,01$). Les facteurs de risque de FA précoce étaient la taille tumorale ($p = 0,035$) et le tabac ($p = 0,012$). En analyse multivariée, seuls la taille tumorale ($p = 0,038$), l'abord périnéal premier ($p = 0,044$) et le caractère manuel de l'anastomose ($p = 0,03$) étaient des facteurs de risque indépendants de FA. Le tabac ($p = 0,012$) était un facteur de risque indépendant de FA précoce. Le score évalué n'était pas prédictif de FA dans notre série. La survenue d'une FA était significativement liée à une augmentation des récidives locorégionales ($p < 0,01$) et à une diminution de la survie globale ($p = 0,023$).

Conclusion
Avec un taux de FA comparable à la littérature sur une large série, nous n'avons pas validé le score prédictif choisi. La gravité des FA et l'absence de facteur de risque modifiable identifié doivent nous rendre prudents quant à un éventuel changement de pratique sur la dérivation temporaire. Des études prospectives en cours pourraient permettre de mieux sélectionner les patients chez qui il serait licite de proposer l'abstention de dérivation systématique.

Discipline : Chirurgie oncologique digestive

Mots-clés : Cancer du rectum, TME, fistules anastomotiques, cœlioscopie, score prédictif

---

Incidence and risk factors for anastomotic leak (AL) after laparoscopic Total Mesorectal Excision (TME) for rectal adenocarcinoma. Evaluation of a predictive score for anastomotic leak.

ABSTRACT

Purpose
AL after proctectomy is a major problem for the functional and oncological prognosis of patients. Current recommendations advise systematic loop ileostomy for subdouglasian anastomoses.
The aim of our study was to define risk factors for AL after laparoscopic TME for rectal adenocarcinoma in a high-volume center and to test the reproducibility of a predictive score of AL after TME in order to define for which patients loop ileostomy could be avoided.

Materials and methods
Monocentric and retrospective study, including all patients undergoing surgery for partial or total mesorectal excision (TME) over 5 years for rectal cancer. The incidence and risk factors for AL were studied in the overall series and then more specifically in the TME subgroup. The predictive risk score of AL tested was that of the international TME registry, included 5 criteria: gender, BMI, smoking, diabetes and tumor size (25).

Results
Between January 2014 and December 2019, 434 patients underwent laparoscopic conservative rectal excision for cancer.
The TME group included 292 patients, the overall AL rate was 16 % and the early AL rate was 7.8 %. The risk factors for overall AL were undernutrition ($p = 0.035$), tumor size ($p = 0.014$), first perineal approach ($p = 0.027$) and manual anastomosis ($p < 0.01$). Risk factors for early AL were tumor size ($p = 0.035$) and smoking ($p = 0.012$). In multivariate analysis, only tumor size ($p = 0.038$), first perineal approach ($p = 0.044$) and manual anastomosis ($p = 0.03$) were independent risk factors for AL. Smoking ($p = 0.012$) was an independent risk factor for early AL. The score assessed was not predictive of AL in our study. The occurrence of an AL was significantly associated with increased locoregional recurrence ($p < 0.01$) and decreased overall survival ($p = 0.023$).

Conclusion
With a rate of AL similar to the literature on a large cohort, we did not validate the chosen predictive risk score. The severity of AL and the absence of an identified modifiable risk factor should make us very cautious about changing the practice of temporary stomia. Ongoing prospective studies could allow us to select the patients for which it would be appropriate not to propose the systematic temporary loop ileostomy.

Discipline : Oncologic visceral surgery

Keywords : Rectal cancer, TME, anastomotic leak, laparoscopy, predictive score