

ANNEE 2018

N°

**La protéine C réactive identifie les patients à risque de fistule digestive après
œsophagectomie**

C-Reactive Protein identifies patients at risk of digestive leak after esophagectomy

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 05/10/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Paul RAT

Né le 16/01/1989

A Chenôve

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2018

N°

**La protéine C réactive identifie les patients à risque de fistule digestive après
œsophagectomie**

C-Reactive Protein identifies patients at risk of digestive leak after esophagectomy

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 05/10/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Paul RAT

Né le 16/01/1989

A Chenôve

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} Septembre 2018

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Pablo ORTEGA-DEBALLON

Membres : Professeur Nicolas CHEYNEL

Professeur Guillaume PIESSEN

Professeur Olivier FACY

Docteur Thibault CROMBE

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

REMERCIEMENTS

A notre président de Jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pablo ORTEGA-DEBALLON

L'étendue de vos connaissances, votre esprit scientifique nous ont impressionné tout au long de ces deux années passées à vos côtés. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité, votre implication sans faille dans ce travail. Envisager l'avenir à vos côtés est rassurant. Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Nicolas CHEYNEL

Vos premiers conseils datent d'avant la P1, vous avez accompagné nos premiers pas d'interne. Votre application, votre ténacité, votre puissance de travail sont exemplaires. Nous nous réjouissons de commencer notre clinicat auprès de vous. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Vous nous avez accueilli, encadré avec une extrême gentillesse au sein de ce centre expert dans la spécialité qui nous passionne. Votre dynamisme, votre rigueur, votre aisance chirurgicale nous ont marqué. Vous êtes un modèle pour nous. Nous comptons sur vous pour continuer de nous guider dans le futur. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur Olivier FACY

Nous avons fait nôtre votre vision du service. Votre énergie est impressionnante. La chirurgie semble simple avec vous. Votre bonne humeur, votre enthousiasme, votre goût de la vie sont précieux au quotidien. Nous espérons nous montrer digne de la confiance que vous nous témoignez. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur Thibault CROMBE

Vous nous avez accompagné, soutenu pendant notre semestre Lillois. Nous avons apprécié tous ces moments passés ensemble, au bloc (avec votre playlist en fond sonore), et aussi en dehors du travail. Nous sommes devenus amis, nous espérons que ce lien perdurera tout au long de nos carrières.

Vous êtes un chirurgien hors pair, et « une belle personne ». Vous nous faites l'honneur de juger de cette thèse.

A nos maîtres d'internat,

Professeur Christophe MARIETTE : avoir travaillé à vos côtés est une fierté. Nous avons commencé ce travail ensemble, vous n'êtes malheureusement plus là pour le voir terminé. J'espère avoir été digne de votre confiance. Vous étiez quelqu'un d'extraordinaire.

Professeur Dominique ELIAS : pour m'avoir accueilli à L'IGR et permis de profiter de votre expérience et de vos connaissances lors de vos consultations.

Professeur Charles COUTANT : pour vos conseils, votre bienveillance, les réveils à 6h30...

Professeur Jean Michel REBIBOU : à mon Parrain, pour ton soutien, ta disponibilité, tes corrections d'ionogrammes, mes premiers condoms.

Docteur Giovanni DI GIACOMO : pour mes premiers pas chirurgicaux, les cafés, « ma poutin ».

Docteur Nicolas SANTUCCI : Gangoug, Santucc', pour ma sonnerie de téléphone, guiguigui, l'OM, les alexis, les fistulas, la MCN, mon petit gazon, under seventeen, notre duo karaoké.

Docteur Baptiste BORRACCINO : Goggagino, tu m'as pris sous ton aile dès mon premier stage, tu m'as toujours fait confiance, je te suis très reconnaissant. Je n'oublierai pas ta rigueur, les savons téléphoniques, ton imitation de ma mère à la revue, le sketch corse. Bonne chance pour ta nouvelle vie Auxerroise, n'oublie pas d'aller au stade.

Docteur Pierre LANDREAU : mon pierrot, pour les tutelles, les figues, « ça va aller », la colle dans les trocars, la présentation de la revue.

Docteur Aurélie BOUVIER : pour ta gentillesse, ta dextérité chirurgicale, tes malaises, mon année à tes côtés si enrichissante, la tutelle du chirurgien des tutelles.

Docteur Claire CHALUMEAU : pour les revues de presse, le relais H, la hernie coelio, « les dégommages » ; mon semestre à Chalon fut vraiment génial.

Docteur Nicolas LAGOUTTE : tu m'as appris à gérer un service, tu m'as fait grandir chirurgicalement. J'ai passé un réel cap à tes côtés, je te suis extrêmement reconnaissant. Pour Emily, le seul KSC gaulé, tes jeux de mots, mon premier colon coelio.

Docteur Anne Laure VILLING : pour m'avoir fait un stage sur mesure, pour l'IGR.

Docteur Jean FRAISSE : pour ma première gastrectomie, votre expérience et votre gentillesse.

Docteur Anne GANDON : pour tes consults, ton soutien, ta confiance.

Docteur Christian LALLOUE : pour mes premières gardes, ma première contracture, votre poire, pour m'avoir appris à résumer un dossier au téléphone.

Docteur Jean Louis JOUVE : pour les RCP décoiffantes, ta porte toujours ouverte.

Docteur Alexandre DOUSSOT

Docteur Mickael GOUT

Docteur Sophie JAMBET

Docteur Sabine HOLL

Docteur Luigi DE MAGISTRIS

Docteur Cédric ANGOT

Docteur Pierre GOUDET

Docteur Marie Martine PADEANO

Docteur Sylvain CAUSERET

Docteur David ORRY

Docteur Jahanshah GUDARZINEJAD

Docteur Marc RAMBAUD

Docteur José Luis PELAEZ

Docteur Zahed ASALI

Docteur Youcef Redha KHELIF

Docteur Flora HEC

Docteur Clément DUBOIS

Docteur Nicolas DHOME

Docteur Stella MANTZIARI

Docteur Christophe COMBIER : ta gentillesse, ton humour, ta bonne humeur, tu étais quelqu'un d'exceptionnel, tu nous manques.

Aux statisticiens,

Madame Christine BINQUET et Monsieur Cyril BOISSON, un grand merci pour votre aide, vos conseils et le temps accordé à la conception de ce travail.

A mes Co-internes,

JB : Jibi, Jizzi, Jibi Jizz, mon frère d'internat, on a commencé ensemble, on continue ensemble, toujours soudés, toujours présents l'un pour l'autre, tant de souvenirs. **A Morgane.**

Marine : pour nous avoir supportés avec JB, ta gentillesse, m'avoir (presque) fait aimer les Lyonnais, hâte de pouvoir retravailler à tes côtés.

Nathan : dit Mendes de Souza de Oliveira de Almeida, pour tes T-shirts, ton rire, le Rugby.

Axel : pour ton hyperactivité, tes « ultra tendu », le sabotage de rencard.

Florian : la Bardasse, quel semestre à tes côtés, pour ton rôle de PR, la revue.

Mathilde : pour notre semestre au CGFL, les CSO, les CIP, les cours, ta bonne humeur.

Marc : pour ta crête, tes muscles, ta gentillesse, tes T-shirts.

Pour Thomas, Estelle, Jojo, David G, Antoine, Sahal, Fawaz.

Pour David, Marine G, Fiona et Jeanne : merci pour ce dernier semestre et le temps que vous m'avez laissé pour ce travail, bon courage pour la suite.

A mes Co-internes Lillois :

Marguerite : Sans toi ce travail n'aurait jamais abouti, encore un grand merci. Pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton rôle de maman pendant mon semestre Lillois, ta phobie du pain.

Tchalla : mon Tchililou, pour avoir supporté toutes mes chansons avec ton prénom, notre rendez-vous matinal de 6h45, ton soutien, à quand l'interCHU Dijonnais ?

Cheb' : pour ton humour, ton côté geek et autiste, le Kremlin, la Pirogue, « Sa wat dii khaa », le recueil de données, les stats.

Mihane : pour ton soutien, ta joie, ta gentillesse, tes gueulantes, nos puteries.

Pour Mathilde, Hélène et Maxime.

Aux services,

Mathilde, Sylvie, Nathalie, Mickael, la chirurgie digestive, l'UMC, la chirurgie générale, le secrétariat, le DTU, le bloc des urgences.

A mes Amis,

Bertrand : Bi, bibabi, biii, le troisième fils, depuis toujours, inséparables, pour le golf, la Réunion, PES 2008, le Touquet, le tour d'Europe, l'Irlande, l'avenir. **A Michel, Lydie et Delphy.**

Roland : Merle, pour l'Espagne, les oursins, l'asador, Lagos, tes 30 ans, el carajillo. **A Rolanda.**

Paul : Pablo Malo, le tricheur, pour le Jamon, le Toss, London, le poker, la Corrèze. **A Mathilde.**

François : le Gauj', pour le Jerk, le Foie Gras, l'incontinence, Renaud, le tiramisu. **A Pauline.**

Lucas : mon Lucos, pour le panier en osier, le repérage, Cercot, la deuxième étoile. **A Alizée.**

Théo : ma bich', tes sous-colles en D4, le beerpong, Valencia, la raclette, le futur. **A Aude.**

Osef : ou Fabien il paraît, pour ton âge, nos soirées à 2, tes siestes, ah doudoudou, Shaaalut.

Etienne : Titi, pour le péage irlandais, Youhouuu, ta mère, tes poignets, ta soeur. **A Claudia.**

Mathieu : Günther, pour la Cure, le mannequin challenge, pile ou face Benzé, Colette. **A Anne.**

Thomas : Bardoul', pour ta boule à zéro, ton bouc, les Pizzas sous-colles. **A Julie et Antonin.**

Max : Jean-Mi, pour notre colloc', ta nifle, les radis, tes mèches blondes, Rory. **A Anne-Laure.**

Guillaume : le Gui, pour ton rire, ta future défaite, Simone, Primelin, la Ryder. **A Marie.**

Anna : pour ma D4, Viva O Portugal. **A Mathieu** pour ta défaite à PES en P1, le ski sans neige.

Eric : pour l'Ericaul, la philo, Sicié, Ibiza, on ne se voit clairement pas assez. **A Nadège et Anna.**

Florian : Flocar, pour les dimanches soir, la belote, le FCG, « jte ressers ». **A Elise et Margot.**

Benoit : pour la corposki, le congrès de montpel, Batman, les révisions au Moulin. **A Audrey.**

Alix : Geck', pour le Crit, le rhum arrangé, les pommes trouées, le rougail saucisse. **A Paulina.**

Raphaël : Cema, pour la corpo, ta performance sur Voyage-Voyage. **A Luise, Sarah et Félicia.**

A Margaux, Pc (alias Shelby), Chloé, Greg, la Coud, Julie M, Pop, Soline, Justine M, JeanBa.

A Leo La Glue, le meilleur externe.

Aux années fac : le soz', roro, la CEMD 2008, Clara, le MDFC, PE, Charly, Germain, Ben H, Vico, Lolo, Emma et Léon, Olivier et Ophélie, Manue, Bastoune, Rémi.

Au Lycée : Pauline, Loulou, Vinz, Cubcub, Pilou, Nayef, Papa ours, Ben Hautin, la Meul'.

A l'esprit Ryder : Henri, Sush, Doud, Hugo, Pq, Mathias, Brèch', #laprochaineestpournous.

A l'esprit Cure, A Bibou.

A Martine et Pierre, merci pour ce semestre à Cercot, que de bons souvenirs avec vous.

A Guy Roux, l'AJA et le doublé 96.

A la famille MAJNONI D'INTIGNANO,

A ma Famille,

A mes grands-parents, Mamie, Papy, Momone et Copain,

A mes Parents,

Je vous dois tout. Merci pour votre éducation, vos conseils, votre tolérance, votre soutien, votre écoute, votre amour. Maman, je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices faits pour Jules et moi, tu es vraiment une mère exceptionnelle. Merci aussi de supporter 2 chirurgiens à la maison et nos conversations redondantes. Papa, apprendre mon métier à tes côtés est vraiment fantastique. Ton éthique, ton abnégation et ta rigueur sont de véritables lignes directrices. Tu as toujours été présent malgré tes longues heures de travail.

A mon frère,

Mon Julot, mon Frangin, pour nos pauses PES pendant ma P1, le golf, la Cure Party, notre complicité, nos conneries, nos heures passées à se prendre pour Stéphane Guivarch' à Crimolois, on a fait tellement de choses ensemble, je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans ta nouvelle voie. Je serai toujours là pour toi.

A Laure,

Merci de m'avoir soutenu et d'avoir toujours été là quand il fallait. Ton amour m'a transformé. Tant d'envies et de projets avec toi pour notre vie future. Je n'en serais jamais là sans toi.

« Focus on remedies, not faults »

Jack Nicklaus

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
METHODES	20
DESIGN	20
CRITERES D'EXCLUSION.....	20
RECUEIL DE DONNEES	20
DEFINITION DES COMPLICATIONS.....	21
MESURE DE LA PROTEINE C REACTIVE.....	22
ANALYSES STATISTIQUES.....	22
RESULTATS.....	23
DESCRIPTION DE LA POPULATION.....	23
PERIODE POSTOPERATOIRE ET COMPLICATIONS	23
CINETIQUE ET CAPACITÉ DIAGNOSTIQUE DE LA PROTEINE C REACTIVE	24
DISCUSSION	25
CONCLUSIONS	36
REFERENCES.....	37

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, histologiques et opératoires	28
Tableau 2 : Description de la morbidité et de la mortalité postopératoires	30
Tableau 3 : Comparaison des seuils de la protéine C réactive pour la prédiction de la fistule digestive au 5 ^{ème} jour postopératoire	31
Figure 1 : Flow chart.....	32
Figure 2 : Cinétique de la protéine C réactive entre les 3 ^{ème} et 5 ^{ème} jours postopératoires ...	33
Figure 3 : Courbe ROC pour la prédiction de la fistule digestive par la protéine C réactive aux 3 ^{ème} , 4 ^{ème} et 5 ^{ème} jours postopératoires pour les patients ayant eu 3 mesures	34
Figure 4 : Courbe ROC pour la prédiction de la fistule digestive par la protéine C réactive au 5 ^{ème} jour postopératoire.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS

AJCC : American Joint Committee on Cancer
ARDS : Acute respiratory distress syndrome
ASA : American Society of Anesthesiologists
AUC : Area under the curve
BMI : Body mass index
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CRP : C-reactive protein
CT : Computerized tomography
DL : Digestive leak
ECCG : Esophagectomy Complications Consensus Group
ESMO : European Society for Medical Oncology
IQR : Interquartile range
PCT : Procalcitonin
POD : Postoperative day
ROC : Receiver operating characteristic
SD : Standard deviation
TNM : Tumor node metastasis

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage est une affection grevée d'un mauvais pronostic (15% de survie à 5 ans tous stades et traitements confondus). Selon les recommandations actuelles, il relève d'une prise en charge multimodale pouvant associer chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie (1).

La chirurgie est un élément pivot du traitement à visée curative (2). Malheureusement, elle reste de nos jours associée à une mortalité (3-11%) et une morbidité (26-41%) importantes, notamment en raison de la survenue de complications infectieuses graves dont la plus redoutable est la fistule anastomotique (3).

Des protocoles de réhabilitation précoce sont de plus en plus utilisés en chirurgie digestive pour réduire la morbidité et améliorer la récupération des patients (4–6). Leur efficacité est bien établie en chirurgie colo-rectale (7), et quelques études suggèrent aussi un intérêt en chirurgie œso-gastrique (8–10). Cependant, la gravité et la crainte de la fistule anastomotique peuvent être un frein à l'utilisation et à la généralisation de ces protocoles de réhabilitation précoce. Comme cela a été montré en chirurgie colo-rectale (11–15), la protéine C réactive (CRP) pourrait, en prédisant l'absence de survenue d'une fistule anastomotique, identifier les patients chez lesquels un tel protocole peut être démarré en toute sécurité.

De plus, diminuer l'impact des complications infectieuses postopératoires par un diagnostic et un traitement précoces peut améliorer le pronostic cancérologique de ces patients et diminuer le coût de leur prise en charge.

Quelques auteurs ont essayé de répondre à cette question mais leurs résultats ne permettent pas à ce jour de conclure que la CRP est un outil fiable pour le diagnostic de la fistule digestive après œsophagectomie, et ce en raison de l'inclusion de populations trop hétérogènes ou du choix de critères de jugement non adaptés (16-22).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la protéine C réactive pour le diagnostic précoce d'une fistule digestive après œsophagectomie pour cancer, dans une population homogène de patients avec chirurgie trans-thoracique et anastomose intra-thoracique droite.

INTRODUCTION

Esophageal cancer is a pathology with a poor prognosis (5-year overall survival rate of 15% whatever the grade or treatment), requiring multimodal therapy using radiotherapy, chemotherapy and surgery (1).

Surgery is a central element of the curative treatment (2). Despite recent progress in surgical and postoperative management, esophagectomy remains a surgery with high mortality (3-11%) and morbidity (26-41%) mainly due to major infectious complications including anastomotic leak (3).

Fast track protocols are increasingly used after digestive surgery to reduce the morbidity and improve the rehabilitation of the patients (4–6). Their efficiency is well established for colo-rectal surgery (7) and some studies suggest also its interest in esophageal surgery (8–10). Nevertheless, the gravity and the fear of anastomotic leak may be an obstacle to the using and generalization of this program of enhanced recovery. As was shown in colo-rectal surgery (11–15), by predicting the absence of digestive leak, C-reactive protein (CRP) might identify patients that can be safely included in a fast track program.

Moreover, reduce the impact of postoperative infectious complications by an early diagnosis and treatment can improve oncologic outcome and decrease costs of hospitalization.

Some authors have tried to answer this question but their results do not allow the use of CRP as a reliable tool to diagnose a digestive leak after esophagectomy because of the inclusion of heterogeneous population or the use of an inadequate primary endpoint (16-22).

The aim of this study is to evaluate the interest of C-reactive protein measurement for the early diagnosis of a digestive leak after esophagectomy for cancer, in a homogeneous population of patients with a transthoracic approach and a right intrathoracic anastomosis.

PATIENTS AND METHODS

Design

Patients having undergone transthoracic esophagectomy with intrathoracic esophageal anastomosis between January 2009 and September 2017 in the Department of Digestive Surgery of the University Hospital of Lille (CHRU Lille “Claude Huriez”) and Dijon (CHU Dijon “François Mitterrand”) were included in this retrospective study.

Exclusion Criteria

Patients having undergone emergency surgery, cervical anastomosis, reconstruction with a coloplasty and/or esophagectomy for benign tumor were excluded. Patients who did not have any postoperative CRP value available between postoperative day 3 (POD 3) and postoperative day 5 (POD 5) were also excluded.

Data collection

Data were extracted from prospectively collected databases. The following preoperative factors were collected: age, gender, body mass index, comorbidities, American Society of Anesthesia score (ASA), location of the tumor (middle third of esophagus: 24 to 32 cm from the dental arcade; lower third of esophagus 32 to 40 cm from the dental arcade), Siewert classification (23) for the esophagogastric junctional tumors, use of neoadjuvant therapy, tumor histology.

The following operative data were recorded: operation time, surgical approach (laparoscopy vs laparotomy, right thoracotomy vs right thoracoscopy), type of resection (Ivor-Lewis, total esophagogastrectomy or degastrogastrectomy), type of the anastomosis (mechanical vs hand-sewn).

The following postoperative data were recorded: CRP on POD 3,4 and 5, tumor stage according to the 7th edition of TNM classification system (24), postoperative complications and their severity according to the Dindo Clavien Classification until discharge (25), postoperative mortality, length of hospital stay.

Definition of complications

All complications were recorded up during the length of hospital stay. The primary endpoint was digestive leak (DL), including:

- anastomotic leak according to the International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated with Esophagectomy by the Esophagectomy Complications Consensus Group (26) : full thickness gastrointestinal defect involving esophagus, anastomosis, staple line (gastric or duodenal) and conduit irrespective of presentation or method of identification.

- conduit necrosis (26)
- pancreatic fistula (some patients underwent associated pancreatic resection), according to the definition of the International Study Group on Pancreatic Surgery (27)

We also recorded the other complications included major pulmonary complications, chylothorax, pleural empyema without DL, wound infection and any other forms of nosocomial infections (e.g. urinary tract infection, catheter-related infection). Infectious complications were defined according to the International Sepsis Conference criteria (28). Major postoperative pulmonary complications were defined as follows (29):

- major bronchic sputum, defined as bronchic sputum with atelectasis requiring bronchoscopy and lack of fever or hyperleukocytosis
- pneumonia, defined as alveolo-interstitial radiologic infiltration with the presence of at least two of the following criteria: purulent sputum, temperature $> 38.5^{\circ}\text{C}$ or $< 35^{\circ}\text{C}$ or leukocytes $> 10000/\text{mm}^3$ or $< 1500/\text{mm}^3$
- respiratory insufficiency, defined as the inability of a patient to maintain a $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ or a $\text{PaCO}_2 < 55\text{ mmHg}$, requiring an oro-tracheal intubation and assisted ventilation
- presence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), defined as severe hypoxia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), diffuse bilateral pulmonary infiltration and pulmonary wedge pressure less than 18 mmHg. Acute lung injury, defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ between 200 and 300, is considered ARDS.

Laboratory measurement of CRP

Serum CRP levels were determined by immunonephelometry (Dimension Vista[®] system, Siemens, Germany) in both hospitals. The method of CRP analysis did not change over the time period of the study.

Statistical analysis

Continuous variables were presented as means and standard deviations (SD) or medians with interquartile range (IQR) and compared with t-test or nonparametric tests, according to the distribution (normality or not). Categorical data were expressed with frequencies and percentages, and compared with χ^2 tests or Fischer's exact tests as appropriate.

Receiver operating characteristic (ROC) curves and the respective areas under the curve (AUC) were calculated to evaluate the predictive value of CRP marker and to determine a cut-off for DL prediction. The AUC were calculated for each postoperative daily value of CRP and compared day by day. The predictive power of CRP was evaluated by calculating the sensitivity and specificity, and by prioritizing the negative predictive value. Cut-off value for CRP were selected based on those that gave the best combination of high sensitivity, high negative predictive value and a specificity > 50%.

All p values were based on two-tailed statistical tests and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance. The analyses were performed using SAS[®] software, version 9.4 (SAS Institute Inc).

RESULTS

Description of patients and procedures

A total of 940 patients operated on for gastroesophageal cancer were identified in the databases. Among them, 211 patients were excluded as they did not meet the inclusion criteria. Furthermore, 109 patients were excluded due to the absence of CRP values between POD 3 and 5. Finally, 620 patients were included in the study. Their mean age was 62.5 ($\pm$ 9.4) years, with a majority of men 506 (81,6%). Among them, 161 patients had a CRP value on POD 3, 4 and 5, 420 had a CRP value on POD 3, 403 had a CRP value on POD 4 and 389 had a CRP value on POD 5 (Figure 1). Regarding therapeutic strategy, 491 patients (79,2%) had a neoadjuvant treatment with chemoradiotherapy being the most frequent (274 patients, 44.4% of all series).

Regarding surgical techniques, the great majority had an Ivor Lewis procedure (588 patients, 94,9%) with a hand-sewn anastomosis (581 patients, 93.7%) and a right transthoracic approach by thoracotomy (612 patients, 98.7%). The abdominal approach was mainly laparoscopic (355 patients, 57.3%). Among the 32 patients who did not undergo an Ivor-Lewis procedure, 30 of them had a total esophagogastrectomy and the 2 others had a degastrogastrectomy. For these 32 patients, the esophago-jejunal anastomosis was an intrathoracic anastomosis with Roux-en-Y reconstruction by right thoracotomy. Patient characteristics, surgical indications and techniques are summarized in Table 1.

Postoperative period and complications

Postoperative morbidity and mortality are summarized in Table 2. Of the 620 patients studied, 265 (42.7%) developed infectious complications. Among the 79 patients who developed one or several DL (12.7%), 56 (9%) were anastomotic leak; the eight remaining DL were from the duodenal stump (3 patients), the pancreas (3 patients), the foot-point anastomosis (1 patient) and colic anastomosis (concomitant left colectomy, 1 patient). The median interval between surgery and the diagnosis of DL was 6 ± 5.5 days.

The other complications were mainly major pulmonary complications which concerned 181 patients (29.2%). Overall mortality was 3.0% (19 patients).

Kinetics and Diagnostic accuracy of CRP

Kinetics was established considering only the 161 patients who had a CRP value on POD 3, 4 and 5. CRP values on POD 3 were the highest, values then decreased continuously. Kinetics did not change whether there is a DL or not. The mean CRP levels were higher in patients with DL compared to those who did not leak. (Figure 2)

First, we analyzed CRP accuracy based on the area under the ROC curve only in the population of 161 patients who had a CRP value on POD 3, 4 and 5, in order to find which day is the more accurate. CRP had the best diagnostic accuracy on POD 5 (AUC=0.73; 95% CI: 0.64–0.81), followed by POD 4 (AUC=0.70; 95% CI: 0.60–0.80) and POD 3 (AUC=0.69; 95% CI: 0.59–0.79). (Figure 3)

We analyzed CRP accuracy on POD 3, POD 4, POD 5 respectively in patients who had CRP measurement on POD 3 (n=420), POD 4 (n=403), POD 5 (n=389). AUC of the CRP level on POD 5 was 0.74 (95% CI: 0.67–0.81) (Figure 4), while those for POD 3 and 4 were 0.73 (95% CI: 0.67–0.80), and 0.72 (95% CI: 0.65–0.80) respectively. It confirms our conclusion on the population of 161 patients that the best diagnostic accuracy for CRP is on POD 5, with the same trend of the AUC in the two analysis.

On POD 5, a cut-off value of 140 mg/L yielded a sensitivity of 85%, a specificity of 55% and a negative predictive value of 96% for the detection of digestive leak. Accuracy of the different cutoff on POD 5 are described on Table 3.

DISCUSSION

This study states that CRP measured on POD 5 is a very accurate marker to exclude DL after transthoracic esophagectomy. At the time of early oral feeding and enhanced recovery programs in such a life-threatening operation, identifying those patients for whom it is safe to go ahead with the program and leave the intensive care unit is essential. Indeed, CRP is better to exclude DL than to diagnose it, as it has an excellent negative predictive value (96%) but a scarce specificity (<60%).

According to the results obtained in other areas of digestive surgery, we chose to study CRP between POD 3 and 5 (13,30). This is consistent with the results obtained by Gordon et al, who measured CRP on POD 2, 3 and 6 for the detection of anastomotic leak and found it was more accurate on POD 3 and 6 than on POD 2 (16). Two other reports found CRP accurate on POD 2, but all complications were considered as endpoint and not specifically DL (17,18). Two studies have found that CRP was more accurate on POD 4 but they included heterogeneous groups of patients and their primary endpoint was not DL (19,20). Finally, other studies have found a higher accuracy later on, after POD 5, but in the presence of a clinically-evident DL (16,21). The main interest of CRP should be to alert about the complication before it becomes clinically evident as this is the way to avoid severe sepsis and minimize its impact on patients outcome. Indeed, it has been reported that anastomotic leak was significantly associated with long term survival (31–33). An early treatment can lead to decrease morbidity and better long-term survival. Early diagnosis is the corner stone to offer a tailored therapeutic approach which might prevent the failure to rescue after esophagectomy (34,35). Interestingly, the median delay between surgery and the diagnosis of DL was 6 ± 5.5 days in this study, which is consistent with the current literature (18).

Regarding the CRP threshold on POD 5 (140 mg/l) suggested in our study, it is consistent with what have been obtained by other groups (16,21). Asti et al found a lower cut-off in CRP values (83 mg/l) but this can be explained by the minimally-invasive surgery performed during the whole operation (abdominal and thoracic approaches) while we used mainly thoracotomy and laparoscopy (22). Minimally-invasive resections have been shown to result in less systemic inflammation and CRP values as compared to open surgery (36). It has not been assessed yet if the cut-off values obtained in open surgery can be applied in minimally-invasive surgery for esophagectomy. In colorectal surgery, Facy et al found that the

impact of infection on inflammatory markers was more important than the impact of the surgical approach (laparoscopy or laparotomy), so that a specific value according to the surgical approach was not necessary (37).

For the choice of an optimal cut-off of CRP after esophagectomy, we chose to prioritize the sensitivity and the negative predictive value as the consequences of a false negative (discharging a patient with an ongoing infection) are more deleterious than those with a false positive (keeping the patient under clinical surveillance or performing further studies). According to our results, patients with a CRP value higher than 140 mg/l on POD 5 should undergo further diagnostic measures and oral feeding should be delayed. On the opposite, patients with CRP values under 140 mg/l might be safely discharged from intensive care unit and oral intake should be begun. In addition to increase the quality of care, this protocol might save money as the routine CT scan or contrast swallow still performed in many institutions before authorizing oral intake might be avoided (38,39). This could also lead to an earlier hospital discharge.

Interestingly, the peak levels of CRP occurred on POD 2 and was more elevated for patients with DL than those without, but values decreasing in both groups after POD 2 (the shape of both curves was the same even if one was higher than the other and curves did never cross). This fact enhances the interest of absolute values over tendencies (surgeons may feel falsely reassured by decreasing values of CRP). As several infectious complications after esophagectomy may be benign and not require intensive care or contraindicates fast track protocols, we chose to focus on digestive leaks and combined the definition of anastomotic leak and conduit necrosis to make our criteria: DL.

Digestive leaks are mainly due to impaired perfusion rather than technical issues (40,41). This may explain the good accuracy of CRP, as it is very sensitive to tissue ischemia (42).

Procalcitonin (PCT) and interleukin-6 have been also assessed as predictors of surgical complications after esophagectomy in some studies but it is not clear whether they add anything to CRP or not (18,22,43–45). In colorectal surgery a recent meta-analysis showed that PCT has no added value as compared to C-reactive protein and that combining both markers did not improve their accuracy (46). On the same way, some authors have included CRP and other biologic markers into scores to improve the diagnostic accuracy for anastomotic leak after esophagectomy (47). This warrants further studies.

Our study is the first including exclusively patients undergoing esophagectomy by a transthoracic approach and an intrathoracic anastomosis, while other authors included patients with several operations in their studies. We decided to focus on these specific patients because the impact of a cervical anastomosis in terms of systemic inflammation and mortality is lower than the impact of a leak within the mediastinum; furthermore, esophagectomy without transthoracic approach would probably result in less systemic inflammation. With these criteria we obtained a large and homogeneous patient cohort which allow us to generalized our results.

Our study has several limits. As it is retrospective, CRP values were not available for all patients each POD. The exclusion of 109 patients due to lack of CRP measurements could have induced a selection bias with only high-risk or symptomatic patients included. This is unlike as morbidity and mortality in our population were consistent with those reported in the current literature (3). The reasons explaining this fact are more related to the organization of our departments than to the clinical status of patients. Another limit is that CT scan was not routinely performed in our patients and it is possible to have undetected silent DL. However, DL without clinical significance have probably no impact on the patients outcome. Some patients treated as pneumonia or other infectious complications could have subclinical DL but we can expect that DL would have been detected when oral feeding was started. Finally, preoperative CRP values were not available and it could be claimed that some patients might have a preoperatively elevated CRP as this has been shown to increase the risk of postoperative complications (48).

Conclusions

We conclude that CRP may accurately identify patients at very low risk of DL after esophagectomy. Patients with CRP values < 140 mg/l on postoperative day 5 should not undergo any routine imaging and can safely begin an enhanced recovery protocol with early oral feeding aiming an early discharge.

Table 1: Demographic, histologic and operative characteristics in the study sample

		All Patients n = 620
Demographics		
Age (year), mean $\pm$ SD		62.5 $\pm$ 9.4
Sex, n (%)		
Men		506 (81.6)
Women		114 (18.4)
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD		25.9 $\pm$ 4.8
Comorbidities		
Cardiovascular, n (%)		325 (52.4)
Respiratory, n (%)		133 (21.5)
Diabetes, n (%)		92 (14.8)
ASA score, n %)		
1		80 (12.9)
2		395 (63.7)
3		145 (23.4)
Tumor location, n (%)		
Middle third of esophagus		185 (29.8)
Lower third of esophagus		191 (30.8)
Esophagogastric junctional tumor (Siewert)		244 (39.4)
1		108 (17.4)
2		122 (19.7)
3		14 (2.3)
Neoadjuvant therapy, n (%)		491 (79.2)
Chemotherapy		216 (34.8)
Chemoradiotherapy		275 (44.4)
Surgical characteristics		
Type of resection, n (%)		
Ivor-Lewis procedure		588 (94.9)
TEG with intrathoracic anastomosis		30 (4.8)
Other (degastrogastrectomy)		2 (0.3)
Abdominal approach, n (%)		
Laparotomy		239 (38.5)
Laparoscopy		355 (57.3)
Conversion		26 (4.2)
Thoracic approach, n (%)		
Thoracotomy		612 (98.7)
Thoracoscopy		8 (1.3)

Anastomosis, n (%)	
Hand-sewn	581 (93.7)
Mechanical	39 (6.3)
Length of operation (min), mean $\pm$ SD	341.1 $\pm$ 99.8
Histology, n (%)	
Squamous cell tumor	225 (36.3)
Adenocarcinoma	380 (61.3)
Others	15 (2.4)
Pathological Stage, n (%)	
0	90 (14.5)
I	167 (26.9)
II	138 (22.3)
III	205 (33.1)
IV	20 (3.2)
Hospital Stay (day), mean $\pm$ SD	17.9 $\pm$ 16.0

SD, standard deviation; *BMI*, Body Mass Index; *ASA*, American Society of Anesthesiologists; *TEG*, total esophagogastrectomy

Table 2: Description of postoperative morbidity and mortality

	All Patients n = 620
Infectious complications (all), n (%)	265 (42.7)
Major pulmonary complications, n (%)	181 (29.2)
Pleural empyema without DL, n (%)	8 (1.3)
Digestive leak, n (%)	79 (12.7)
Anastomotic leak	56 (9.0)
Staple line of gastric conduit	17 (2.7)
Conduit necrosis	17 (2.7)
Other (duodenal stump, pancreas, colon, bowel)	8 (1.3)
Wound infection, n (%)	13 (2.1)
Other infectious complications, n (%)	84 (13.5)
Chylothorax, n (%)	42 (6.8)
Normal postoperative course, n (%)	89 (14.4)
Dindo Clavien classification, n (%)	
1	115 (18.6)
2	218 (35.2)
3a	60 (9.7)
3b	47 (7.6)
4a	53 (8.5)
4b	19 (3.0)
Postoperative mortality, n (%)	19 (3.0)

Table 3: Comparison of CRP threshold in predictive DL on POD 5 (n = 389) (AUC=0.74)

CRP threshold (mg/l)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	VPN (%)
150	81	60	24	95
140	85	55	23	96
130	87	51	22	96

CRP, C-reactive protein; *DL*, digestive leak; *POD*, postoperative day; *AUC*, area under the curve; *PPV*, positive predictive value; *VPN*, negative predictive value

Figure 1: Flow chart (*CRP*, C-reactive protein; *POD*, postoperative day)

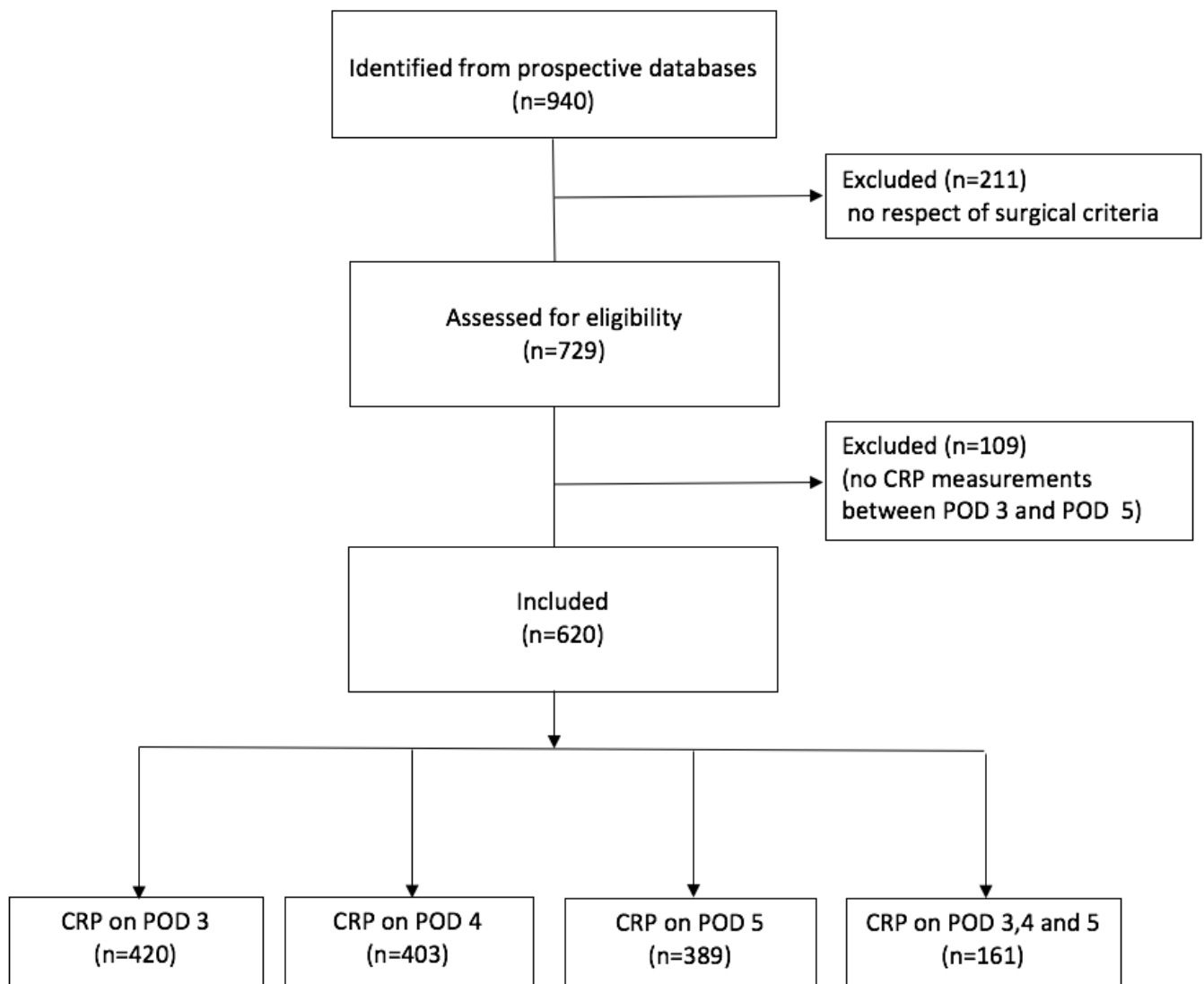


Figure 2: Kinetics of CRP between postoperative day 3 and 5 based on patients with CRP measurements on POD 3, 4 and 5 (n=161). (mean and 95% CI) (CRP, C-reactive protein; DL, digestive leak)

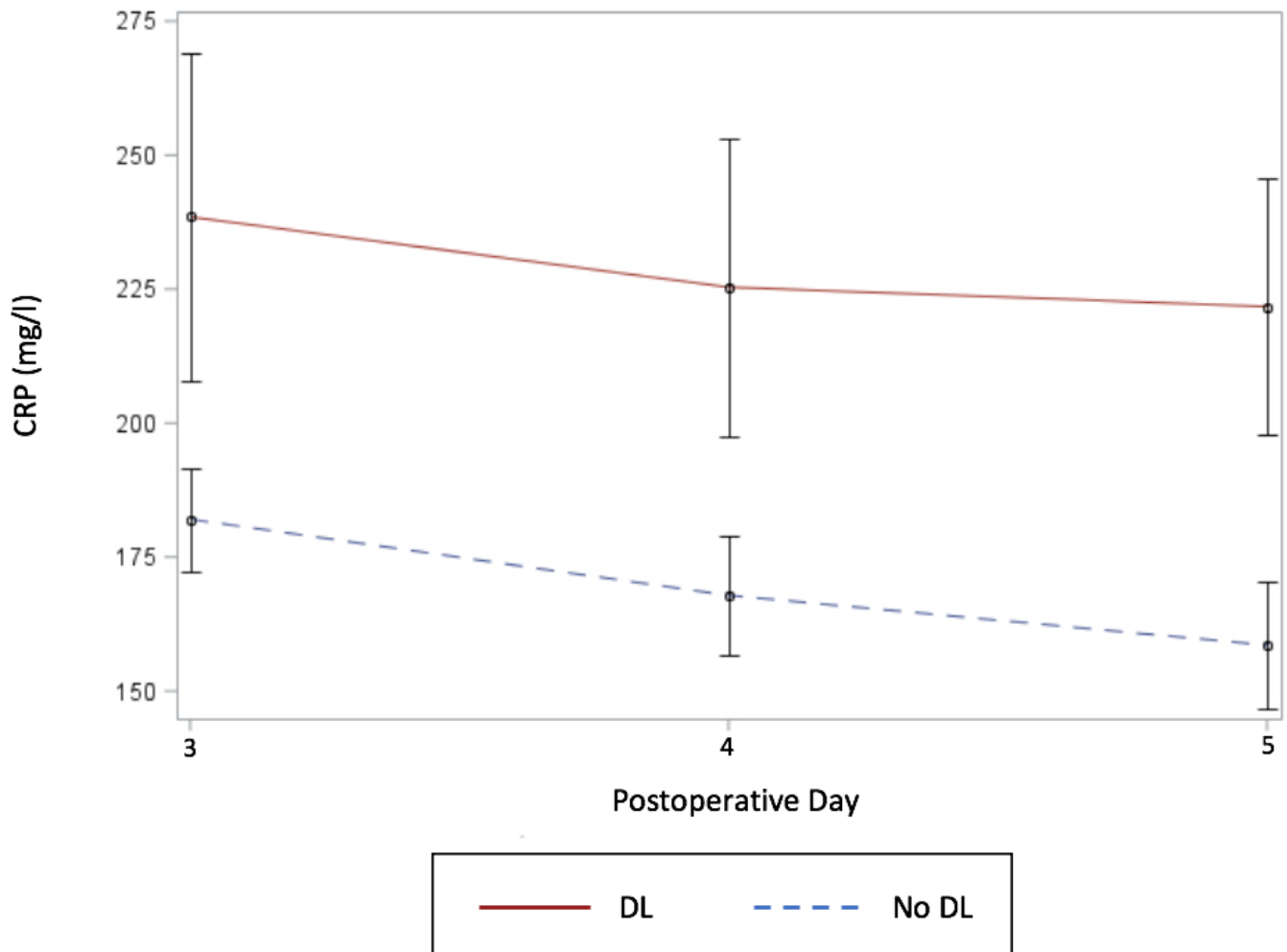


Figure 3: ROC curve analysis for CRP on POD 3 (a), 4 (b) and 5 (c) for prediction of DL in patients with CRP measurements on POD 3, 4 and 5 (n=161). (CRP, C-reactive protein; POD, postoperative day; DL, digestive leak; AUC, area under the curve)

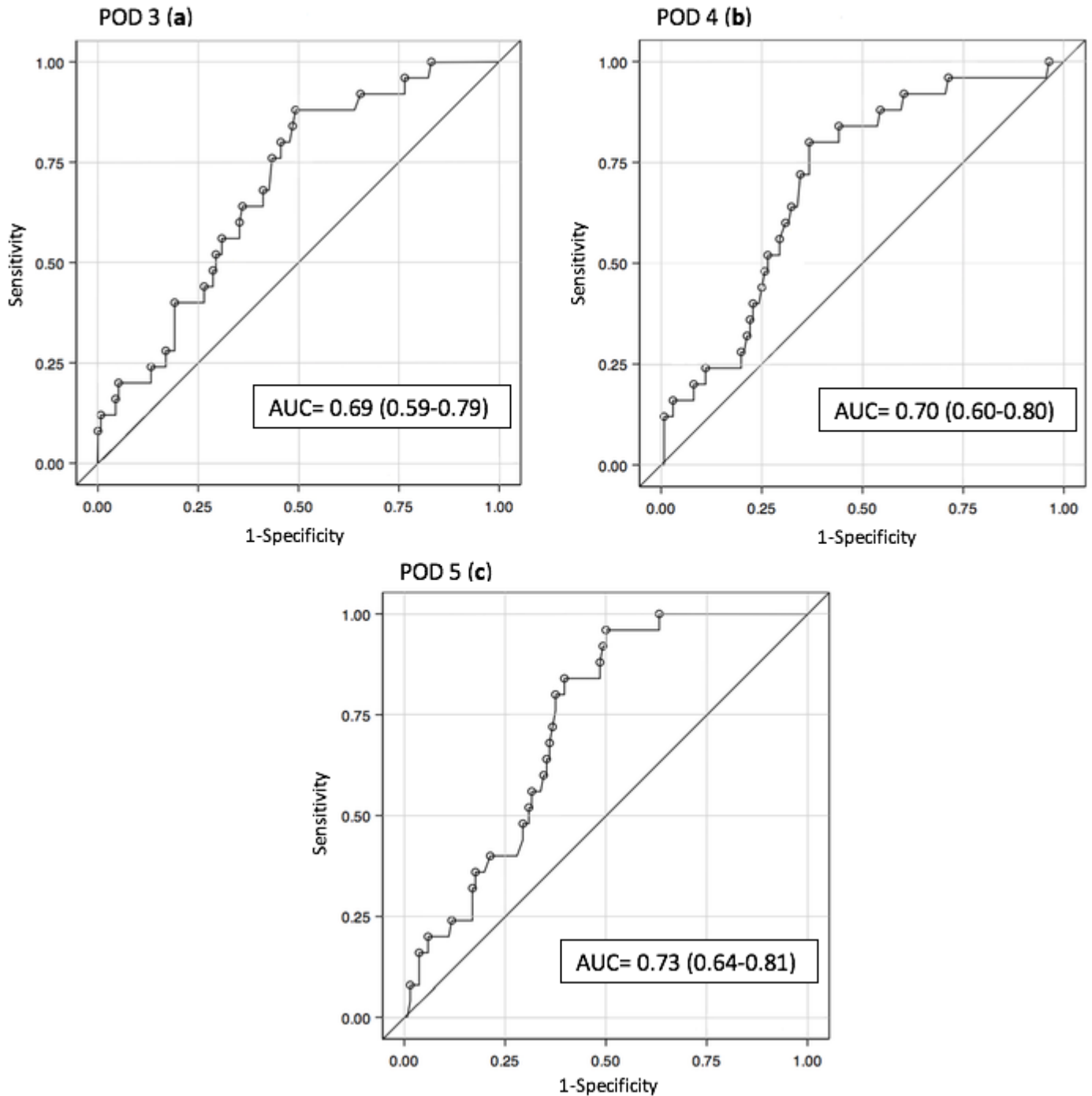
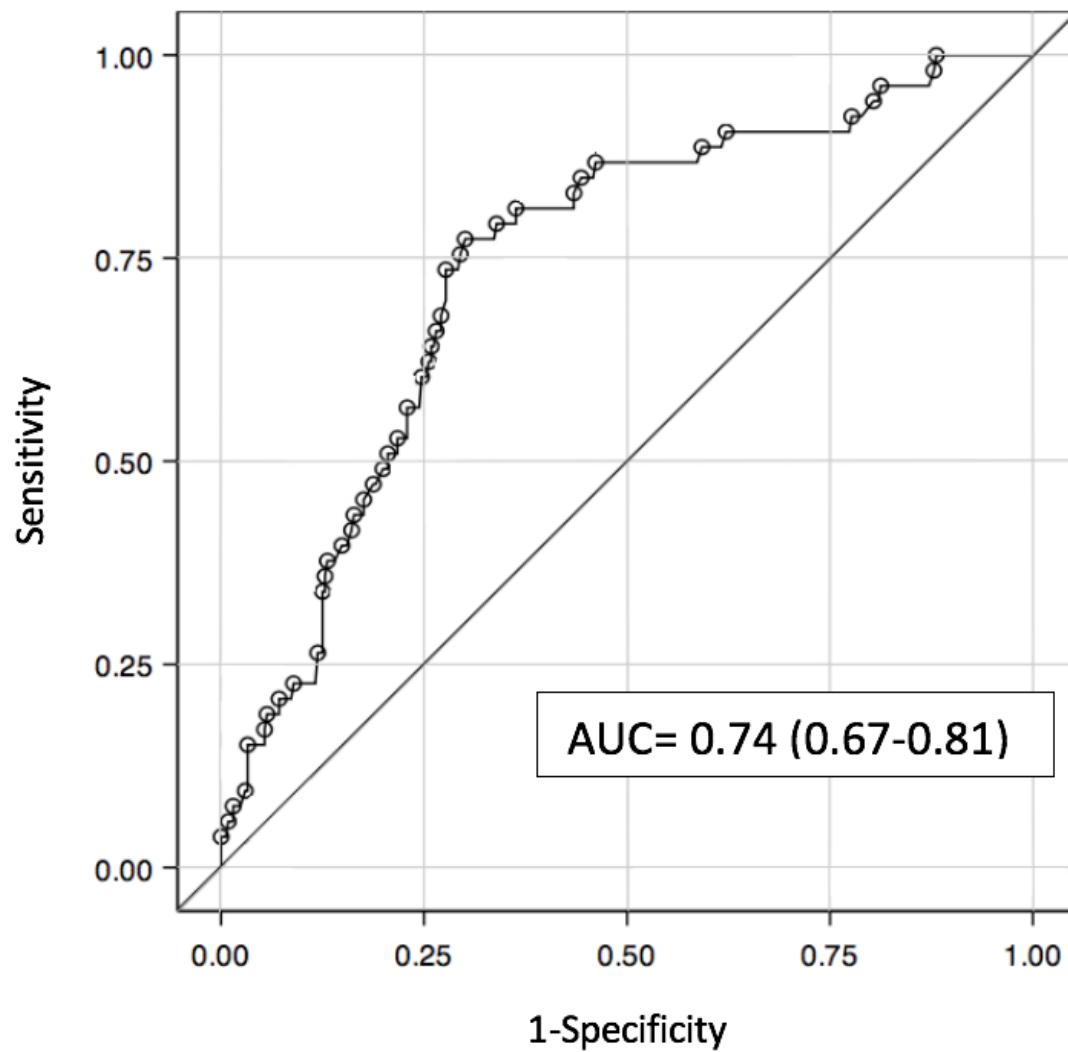


Figure 4: ROC curve analysis for CRP on POD 5 for prediction of DL in patients with CRP measurement on POD 5 (n=389). (*CRP*, C-reactive protein; *POD*, postoperative day; *DL*, digestive leak; *AUC*, area under the curve)

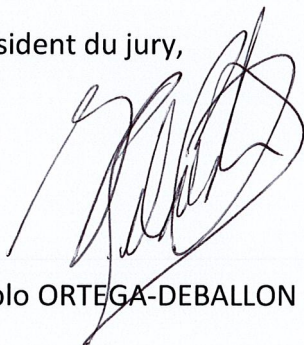


THESE SOUTENUE PAR Mr Paul RAT

CONCLUSIONS

La protéine C réactive permet d'identifier les patients à très faible risque de fistule digestive après œsophagectomie. Les patients ayant des valeurs de protéine C réactive inférieures à 140 mg/l au 5ème jour postopératoire n'ont pas besoin d'imagerie de contrôle et peuvent intégrer un protocole de réhabilitation améliorée incluant une réalimentation orale qui devrait permettre leur sortie précoce de l'hôpital.

Le Président du jury,



Pr. Pablo ORTEGA-DEBALLON

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 4 SEPTEMBRE 2018
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERENCES

1. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011; 12: 296-305.
2. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 50-57.
3. G. Lledo, C. Mariette, J.-L Raoul, L. Dahan, B. Landi, T. Conroy, G. Piessen, D. Tougeron, G. Créange, V. Lepillez, P. Artru, A. Drouillard, J.-F Bosset. Cancer de l'oesophage. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. 2016; [Internet]. Disponible sur: <http://tncd.org>.
4. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-641.
5. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001; 322: 473-476.
6. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-198.
7. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007635.
8. Wang D, Kong Y, Zhong B, Zhou X, Zhou Y. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 620-627.
9. Findlay JM, Gillies RS, Millo J, Sgromo B, Marshall REK, Maynard ND. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines. *Ann Surg* 2014; 259: 413-431.
10. Dorcaratto D, Grande L, Pera M. Enhanced recovery in gastrointestinal surgery: upper gastrointestinal surgery. *Dig Surg* 2013;30:70-78.
11. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg* 2012; 256: 245-250.

12. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg* 2012; 149: 345-349.
13. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic accuracy of Inflammatory markers as early predictors of Infection after elective colorectal surgery: results from the IMACORS study. *Ann Surg* 2016; 263: 961-966.
14. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 808-814.
15. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg* 2014; 101: 339-346.
16. Gordon AC, Cross AJ, Foo EW, Roberts RH. C-reactive protein is a useful negative predictor of anastomotic leak in oesophago-gastric resection. *ANZ J Surg* 2018; 88: 223-227.
17. Van Genderen ME, Lima A, de Geus H, Klijn E, Wijnhoven B, Gommers D, et al. Serum C-reactive protein as a predictor of morbidity and mortality in intensive care unit patients after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1775-1779.
18. Hoeboer SH, Groeneveld ABJ, Engels N, van Genderen M, Wijnhoven BPL, van Bommel J. Rising C-reactive protein and procalcitonin levels precede early complications after esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 613-624.
19. Dutta S, Fullarton GM, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg* 2011; 35: 1017-1025.
20. Miki Y, Toyokawa T, Kubo N, Tamura T, Sakurai K, Tanaka H, et al. C-reactive protein indicates early stage of postoperative infectious complications in patients following minimally invasive esophagectomy. *World J Surg* 2017; 41: 796-803.
21. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 727-736.

22. Asti E, Bonitta G, Melloni M, Tornese S, Milito P, Sironi A, et al. Utility of C-reactive protein as predictive biomarker of anastomotic leak after minimally invasive esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403: 235-244.
23. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90: 139-146.
24. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474.
25. 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* 2004; 240: 205-213.
26. Low DE, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International consensus on standardization of data collection for complications associated with esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg* 2015; 262: 286-294.
27. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017; 161: 584-591.
28. Calandra T, Cohen J, The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33: 1538-1548.
29. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 310.
30. Romain B, Chemaly R, Meyer N, Chilintseva N, Triki E, Brigand C, Rohr S. Diagnostic markers of postoperative morbidity after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for obesity. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 503-508.
31. Andreou A, Biebl M, Dadras M, Struecker B, Sauer IM, Thuss-Patience PC, et al. Anastomotic leak predicts diminished long-term survival after resection for gastric and esophageal cancer. *Surgery* 2016; 160: 191-203.
32. Lagarde SM, de Boer JD, ten Kate FJW, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Postoperative complications after esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus are related to timing of death due to recurrence. *Ann Surg* 2008; 247: 71-76.

33. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut J-Y, Bail J-P, Carrere N, et al. The impact of severe anastomotic leak on long-term survival and cancer recurrence after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg* 2015; 262: 972-980.
34. Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G, et al. Recent improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 258-269.
35. Liou DZ, Serna-Gallegos D, Mirocha J, Bairamian V, Alban RF, Soukiasan HJ. Predictors of failure to rescue after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2018; 105: 971-878.
36. Okholm C, Goetze JP, Svendsen LB, Achiam MP. Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1027-1034.
37. Facy O, Paquette B, Orry D, Santucci N, Rat P, Rat P, et al. Inflammatory markers as early predictors of infection after colorectal surgery: the same cut-off values in laparoscopy and laparotomy? *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 857-863.
38. Griffin SM, Lamb PJ, Dresner SM, Richardson DL, Hayes N. Diagnosis and management of a mediastinal leak following radical oesophagectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 1346-1351.
39. Park JK, Kim JJ, Moon SW. C-reactive protein for the early prediction of anastomotic leak after esophagectomy in both neoadjuvant and non-neoadjuvant therapy case: a propensity score matching analysis. *J Thorac Dis* 2017; 9: 3693-3702.
40. Pham TH, Perry KA, Enestvedt CK, Gareau D, Dolan JP, Sheppard BC, et al. Decreased conduit perfusion measured by spectroscopy is associated with anastomotic complications. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 380-385.
41. Kusano C, Baba M, Takao S, Sane S, Shimada M, Shirao K, et al. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 252-257.
42. Benz S, Bergt S, Obermaier R, Wiessner R, Pfeffer F, Schareck W, Hopt UT. Impairment of microcirculation in the early reperfusion period predicts the degree of graft pancreatitis in clinical pancreas transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 759-763.
43. Durila M, Bronský J, Haruštiak T, Pazdro A, Pechová M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol* 2012; 12: 12.

44. Ito S, Sato N, Kojika M, Yaegashi Y, Suzuki Y, Suzuki K, et al. Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infectious complications. *Eur Surg* 2005; 37: 22-28.
45. Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-217.
46. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for the early diagnosis of intra-abdominal infection after elective colorectal surgery: A meta-analysis. *Ann Surg* 2016; 264: 252-256.
47. Noble F, Curtis N, Harris S, Kelly JJ, Bailey IS, Byrne JP, et al. Risk assessment using a novel score to predict anastomotic leak and major complications after oesophageal resection. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1083-1095.
48. De Magistris L, Paquette B, Orry D, Facy O, Di Giacomo G, Rat P, Binquet C, Ortega-Deballon P. Preoperative inflammation increases the risk of infection after elective colorectal surgery: results from a prospective cohort. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 1611-1617

TITRE DE LA THESE : La protéine C réactive identifie les patients à risque de fistule digestive après œsophagectomie

AUTEUR : PAUL RAT

RESUME :

INTRODUCTION : Des protocoles de réhabilitation précoce sont de plus en plus utilisés en chirurgie digestive pour réduire la morbidité et améliorer la récupération des patients. Après œsophagectomie, la gravité et la crainte de la fistule anastomotique peuvent être un frein à leur généralisation. La protéine C réactive (CRP) pourrait être un outil fiable pour identifier les patients à faible risque de fistule digestive après œsophagectomie et ainsi permettre de démarrer en toute sécurité un tel protocole.

METHODES : Tous les patients ayant bénéficié d'une œsophagectomie pour cancer avec une anastomose intra-thoracique par voie trans-thoracique droite entre janvier 2009 et septembre 2017 ont été inclus. Les valeurs de la CRP ont été recueillies aux 3^{ème} (J3), 4^{ème} (J4), et 5^{ème} (J5) jours postopératoires, ainsi que toutes les complications postopératoires, notamment la survenue d'une fistule digestive.

RESULTATS : Au total, 620 patients ont été inclus. Parmi eux, 265 (42.7%) ont présenté une complication infectieuse, dont 79 (12.7%) une fistule digestive. Le jour où la CRP était la plus discriminante pour le diagnostic de fistule digestive était J5 (AUC 0.74; 95% CI: 0.67–0.81). Un taux sanguin de CRP de 140 mg/l à J5 permettait d'obtenir une sensibilité de 85%, une spécificité de 55% et une valeur prédictive négative de 96% pour la détection de la fistule digestive.

CONCLUSION : La protéine C réactive permet d'identifier les patients à très faible risque de fistule digestive après œsophagectomie. Les patients ayant des valeurs de protéine C réactive inférieures à 140 mg/l au 5^{ème} jour postopératoire n'ont pas besoin d'imagerie de contrôle et peuvent intégrer un protocole de réhabilitation améliorée incluant une réalimentation orale qui devrait permettre leur sortie précoce de l'hôpital.

MOTS-CLES : ŒSOPHAGECTOMIE, PROTEINE C REACTIVE, FISTULE DIGESTIVE