

2017-2018

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en CHIRURGIE GENERALE**

**The predictive value of pulse wave velocity for anastomotic leakage after colorectal surgery**

Valeur prédictive de la vitesse d'onde de pouls dans la survenue de fistule anastomotique après chirurgie colorectale

**JAOUEN Romain**

Né le 1 janvier 1987 à Brest (29)

Sous la direction du Dr VENARA Aurélien

Membres du jury

Monsieur le Professeur HAMY Antoine | Président

Monsieur le Docteur VENARA Aurélien | Directeur

Madame le Professeur LERMITE Emilie | Membre

Monsieur le Professeur AUBE Christophe | Membre

Monsieur le Professeur ABRAHAM Pierre | Membre

Soutenue publiquement le :  
vendredi 5 octobre 2018



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Romain JAOUEN,  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le 17/08/2018

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS

**Directeur de l'UFR** : Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Nicolas Lerolle

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédiopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

## AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

## **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

## **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

## **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxicologie	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

## **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

# REMERCIEMENTS

## A Monsieur le Professeur Antoine HAMY

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse. Je ne peux que vous remercier de m'avoir confié la réalisation de ce travail, et d'être à l'origine de ce sujet innovant. Vous m'avez fait partager votre brillante intuition qui a vu aboutir ce travail. J'apprécie chaque jour, depuis mon premier semestre dans votre service, votre capacité d'analyse et votre enthousiasme. Vous avez toujours été disponible, à l'écoute de mes nombreuses questions. J'ai pu apprécier vos qualités humaines envers vos malades, vos internes et ressentir la passion de la chirurgie qui vous anime.

## A Monsieur le Docteur Aurélien VENARA

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Ta disponibilité, ta gentillesse permanente et les nombreux encouragements que tu m'as prodigué, tout au long de ce travail de thèse, m'ont énormément servi. Merci pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon internat de chirurgie. Tes qualités personnelles et professionnelles font de toi un excellent enseignant.

## A Madame le Professeur Emilie LERMITE

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Je suis ravi d'avoir découvert la chirurgie hépato-biliaire en votre compagnie. Pour votre encadrement lors de mon semestre aux soins intensifs de chirurgie viscérale, vos compétences médicales et votre optimisme au quotidien, veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

## A Monsieur le Professeur Pierre ABRAHAM

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Votre présence dans le jury me paraissait essentiel à la vue de vos connaissances et de vos travaux réalisés dans le domaine de la physiologie et des pathologies cardio-vasculaires. Il était donc important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un spécialiste de la physiologie vasculaire. Veuillez recevoir ici ma profonde estime.

## A Monsieur le Professeur Christophe AUBE

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Le staff matinal de radiologie que vous animez quotidiennement dans la bonne humeur m'a été d'une aide précieuse dans la compréhension de l'imagerie digestive au cours de mes cinq années d'internat. Veuillez recevoir ici la marque de ma sincère gratitude et mon plus profond respect.

# REMERCIEMENTS

A Claire, la femme de ma vie que j'aime plus que tout.

A mes parents

A Lauriane, ma soeur adorée

A ma famille,

A mes grands-parents et en particulier à toi papy qui nous a dit au revoir pour la dernière fois au début de l'été.

Au Dr Stéphanie Mucci,

Un grand merci pour tes encouragements, ton soutien, tes qualités d'altruisme envers ton équipe. Tu m'as apporté une aide inconditionnelle tout au long de mon internat. Ton encadrement m'aura permis, je l'espère, d'enrichir mon cerveau de "moule"!

Au Dr Christine Casa,

En vous remerciant sincèrement pour votre sympathie, votre disponibilité, votre rigueur et vos qualités pédagogiques indéniables. Votre enseignement et la passion qui vous anime ont permis de former des générations de chirurgiens dans le Grand Ouest. Votre pose de prothèse Progrip a souvent été imitée mais n'a pour le moment jamais été égalée!

A tous les chirurgiens qui m'ont formé durant ces cinq années d'internat: Dr Arnaud Provost, Dr Carlos Teyssedou, Dr Robert Azoulay, Dr Oussama Kanane, Dr Paul Le Naourès, Dr Jean-Baptiste Finel, Dr Sandra Aïssou, Dr Laure Blanchard, Dr Julien Barbeau, Dr Etienne Chuffart, Dr Dominique Fradin, Dr Grégory Dessertenne, Dr Hélène Loubière, Pr Jean-Pierre Faure, Pr Jean-Louis Kraimps, Pr Carretier, Dr Barussaud, Dr Dib, Dr Pierre-Yves Lefant, Dr Ducamp...

A mes co-internes de viscérale avec qui nous avons passé (et passeront encore) de supers moments: Jean-Baptiste, Quitterie, Paul, Constance, Adrien, les 2 Maxime, Corentin, Farouk, Annabelle, Marie, Elodie, Marine, Louis-Paul, David, Chloé, Elsa, Paul, Barnabé...

A mes deux anciens colocs Ugo et Xavier rencontrés lors de notre premier semestre, et avec qui nous avons tout partagé: des fêtes aux surgelés Picard!

A mes amis rencontrés lors de notre semestre d'hiver au Mans: Yasmine, Marie, Charlyne, Richard et Raphaël

A mes copains Brestois: JP, Billant, bibiche, Pluch, Jacques, Margo, Perrin et Marie, Ronan, Guillaume, Marc-Aurélio, Julien, Goulven, Pauline, Erwan... et tant d'autres.

A la formidable équipe du service de chirurgie viscérale du CHU d'Angers: aux infirmières, aux aide-soignantes, aux secrétaires

A toute l'équipe du bloc opératoire du PTO

A l'accueil chaleureux du service de chirurgie viscérale du CHU de Poitiers

Enfin, à tous ceux que j'oublie, qui ont fait un bout de chemin avec moi. En clair, si vous vous sentez concerné, je vous dis merci !

## Liste des abréviations

VOP	Vitesse d'onde de pouls
FA	Fistule anastomotique
PWV	Pulse wave velocity
AL	Anastomotic leakage
BMI	Body mass index
ASA	American Society of Anaesthesiology
HBP	High blood pressure
SSI	Surgical site infection
ISO	Infection du site opératoire
IMC	Indice de masse corporelle

## **Plan**

### **LISTE DES ABREVIATIONS**

**RESUME..... 2**

**I. VERSION ORIGINALE..... 3**

**II. VERSION ANGLOPHONE..... 14**

### **INTRODUCTION**

### **MÉTHODES**

### **RÉSULTATS**

### **DISCUSSION ET CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE..... 25 - 28**

**LISTE DES FIGURES..... 29 - 30**

**LISTE DES TABLEAUX..... 31 - 33**

**TABLE DES MATIERES..... 34**

### **ANNEXES**

**VENARA Aurélien\* (1-3), JAOUEN Romain\* (1,2), LERMITTE Emilie (1,2),  
LE NAOURES Paul (1), CASA Christine (1), MIRALLIE Eric (4), DUCHALAIIS Emilie  
(3,4), HAMY Antoine (1,2)**

\* les auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction du manuscrit.

1. Service de chirurgie viscérale et endocrinienne. CHU d'Angers. 4 rue Larrey, 49933 ANGERS CEDEX 9. FRANCE
2. LUNAM University of Angers. FRANCE
3. INSERM U1235- TENS. The enteric nervous system in gut and brain disorders. Institut des maladies de l'appareil digestif. 1 rue Gaston Veil 44035 NANTES. FRANCE
4. Service de chirurgie viscérale et endocrinienne. CHU de Nantes. 1 place Alexis Ricordeau 44000 NANTES. FRANCE

# Résumé

## **Introduction:**

Le défaut de perfusion artérielle est un facteur de risque de fistule anastomotique (FA) après chirurgie colorectale. La mesure de la rigidité artérielle par la vitesse d'onde de pouls (VOP) est connue pour refléter la qualité du réseau artériel. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la vitesse d'onde de pouls (VOP) dans la survenue d'une fistule anastomotique après résection colorectale.

## **Sujets et Méthodes/Matériels et Méthodes:**

Une étude prospective monocentrique a été menée entre le 1er mars 2016 et le 1er mai 2017 sur tous les patients consécutifs opérés d'une résection colorectale programmée. Les patients étaient répartis en deux groupes selon la VOP mesurée par le pOpmètre® en période pré-opératoire: VOP+ ( $VOP > 10 \text{ m/s}$ ) et VOP- ( $VOP \leq 10 \text{ m/s}$ ).

Les groupes VOP+ et VOP- étaient comparés. Le critère de jugement principal était le taux de fistule anastomotique.

## **Résultats:**

Un total de 96 patients était identifié, 60 dans le groupe VOP- et 36 dans le groupe VOP+. Les patients VOP+ étaient plus à risque de présenter une FA que ceux VOP- (6.25% vs 0%) ( $p=0.002$ ). Hormis la durée d'hospitalisation, il n'y avait pas de différence dans les complications opératoires immédiates entre les groupes. La VOP prédisait l'apparition d'une FA avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100%.

## **Discussion:**

La mesure de la VOP pourrait être un examen prédictif dans le dépistage précoce des FA après chirurgie colorectale.

## I. VERSION ORIGINALE

### INTRODUCTION

Les résections coliques et rectales sont associées à un taux de morbidité compris entre 17% et 35% [1,2]. Bien que la majorité de ces complications soient généralement sans conséquence majeure pour le patient, la fistule anastomotique reste la complication la plus redoutée de ce type de chirurgie. Son incidence, initialement recensée entre 1 et 26% selon le type de chirurgie [3], a diminué par l'apparition de la réhabilitation améliorée [4] permettant de réduire ce taux jusqu'à environ 2,9% pour certains auteurs [5].

Aux Etats-Unis, la fistule anastomotique entraîne un surcoût de prise en charge estimé à environ 20000 dollars par patient [6]. Les conséquences sont assez variables à titre individuel puisqu'elles peuvent justifier, selon le degré de gravité de la fistule, d'une simple antibiothérapie jusqu'à la reprise chirurgicale avec démontage de l'anastomose et dérivation digestive. Des conséquences plus graves ne sont pas rares, puisque la prise en charge des fistules anastomotiques (FA) s'associe à un taux de décès dans 6,8% des cas [7]. La précocité de la prise en charge de la fistule étant corrélée à la réussite de son traitement [8], il est donc absolument nécessaire d'identifier avant l'intervention les patients à risque, afin de leur proposer une surveillance postopératoire rapprochée.

De nombreuses études ont analysé les facteurs de risque indépendants de FA tels que la maladie diverticulaire [9], la chirurgie rectale sous-péritonéale [9,10], le score American Society of Anesthesiology (ASA) de 3 à 5 [11], la chirurgie en urgence [11], le sexe masculin [10]. Par ailleurs, le succès d'une anastomose digestive est corrélé à la qualité de la vascularisation artérielle et, sans une perfusion sanguine suffisante, le patient est exposé à un risque de fistule anastomotique d'origine ischémique [12]. En effet, les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'un indice de masse corporelle  $> 30\text{kg}/\text{m}^2$  [13], le tabac [14,15],

l'hypertension artérielle [16] ou les antécédents de pathologie cardiaque et vasculaire [15] sont également des facteurs individuels de risque de fistule anastomotique. L'étude de la qualité du réseau artériel périphérique pourrait ainsi être intéressante dans ce contexte. Pour cela, la mesure de la rigidité artérielle est un indicateur pertinent recommandé par la Société Européenne d'Hypertension et la Société Européenne de Cardiologie. Celle-ci peut être étudiée de manière simple, reproductible et non invasive par le pOpmètre® (*Axelife SAS, Saint Nicolas de Redon, France*). Cet appareil de mesure permet d'évaluer la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale et donc la rigidité artérielle par la mise en place d'un capteur au pouce et à l'hallux du patient. Celui-ci est relié à un ordinateur [17] et donne un résultat en m/s. La VOP étant corrélée à la morbidité cardiovasculaire [18] et l'altération de la perfusion artérielle de l'anastomose étant un facteur de risque de fistule, une mesure altérée de la VOP préopératoire pourrait aider à prédire la survenue d'une fistule anastomotique.

Le but de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la mesure de la rigidité artérielle dans la survenue d'une FA. L'objectif secondaire était d'évaluer la capacité de la mesure de la rigidité artérielle à prédire les suites opératoires après chirurgie colorectale programmée.

# MATERIEL ET METHODES

## ***Patients***

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective incluant tous les patients consécutifs opérés d'une résection colique ou rectale haute programmée par coelioscopie ou laparotomie, avec anastomose, entre le 1 Mars 2016 et le 1 mai 2017 au CHU d'Angers, France.

Les critères de non inclusion étaient: la chirurgie en urgence, la chirurgie rectale sous-péritonéale, les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Les critères d'exclusion secondaire étaient: (i) l'absence de mesure par l'appareil pOpmètre® (disponibilité du matériel ou contre-indication incluant une amputation d'un membre, une amputation de l'hallux droit et du pouce droit ou des plaies étendues des doigts et des orteils, présence d'une arythmie cardiaque lors de la mesure, présence d'une artériopathie des membres inférieurs de stade IV et (ii) échec de mesure.

Dix huit patients étaient inclus dans l'étude randomisée contrôlée pré-TAPIOCA (*ClinicalTrial.gov NCT02815956*)(p=0.95).

Le design de cette étude a été approuvé par notre comité d'éthique local.

## ***Mesure de la vitesse d'onde de pouls [19]***

Afin d'évaluer la qualité du réseau artériel des patients, la valeur de la vitesse de l'onde de pouls était mesurée à l'aide du pOpmètre®. Il s'agit de la méthode de référence pour déterminer la rigidité artérielle de manière non invasive [20]. La mesure de la vitesse de l'onde de pouls était effectuée en période pré-opératoire (la veille ou le jour de l'opération) par trois mesures successives dans la chambre du patient avec la mise en place de deux capteurs au pouce et à l'hallux du patient. La mesure était réalisée chez un patient au repos en décubitus dorsal. On obtenait au bout d'une dizaine de secondes la valeur de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale sur l'écran d'ordinateur relié à ces capteurs. La valeur de

vitesse d'onde de pouls était considérée comme pathologique si elle était supérieure à 10m/s [21]. A partir de cette valeur, deux groupes étaient définis : Le groupe VOP+ (>10m/s) et VOP- (<10m/s).

### ***Critères de jugement / Définitions***

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une fistule anastomotique.

La fistule était suspectée cliniquement par l'apparition d'un sepsis (fièvre, douleur abdominale, écoulement fécaloïde dans un drainage ou une cicatrice et apparition d'un syndrome inflammatoire biologique). Elle était systématiquement confirmée par une imagerie radiologique montrant un pneumopéritoine et/ou une collection intra-abdominale et/ou un épanchement péritonéal contigu de la zone anastomotique. Les fistules de découvertes fortuites étaient également incluses. Un scanner était systématiquement réalisé pour confirmer la fistule.

La survenue d'une fistule anastomotique était classée en 3 grades [22]:

grade A: fistule digestive ne nécessitant pas d'acte thérapeutique

grade B: fistule digestive nécessitant un acte thérapeutique actif gérable sans reprise chirurgicale

grade C: fistule digestive nécessitant une reprise chirurgicale

Les critères de jugement secondaires concernaient les suites opératoires. Les suites opératoires étudiées étaient :

- L'apparition d'une infection de site opératoire (ISO) définie selon la définition du Centre of Disease Control [23]. Ainsi, nous avons considéré trois types d'ISO. Les ISO superficielles de la plaie opératoire, les ISO profondes de la plaie opératoire et les ISO profondes (infection d'organe/espace concernés par l'intervention). Les fistules anastomotiques ont été incluses dans l'analyse des ISO profondes.
- L'apparition d'une complication postopératoire en lien avec la chirurgie, en dehors de l'iléus postopératoire, et classée selon le grade de Dindo Clavien [24].
- La durée d'hospitalisation définie par la durée entre l'entrée et la sortie du patient.

## **Analyses statistiques**

Pour les variables qualitatives, les résultats seront rapportés en effectifs et pourcentages puis comparés en utilisant le test de Chi-deux de Pearson (ou le test exact de Fisher). Pour les variables quantitatives, les résultats seront rapportés en moyenne et déviation standard (ou en médiane avec 25<sup>o</sup> et 75<sup>o</sup> centile) puis comparés en utilisant le test t de Student (ou le test non paramétrique de Mann-Whitney). Une valeur de p<0.05 est considérée comme statistiquement significative.

L'indice de Youden était utilisé pour évaluer l'efficacité du test.

# RESULTATS

## ***Population générale***

A partir d'une cohorte de 164 patients opérés d'une colectomie ou d'une proctectomie sus péritonéale durant la période d'inclusion, 96 patients ont été inclus dans l'étude (Figure 1). 18 patients étaient également inclus dans le protocole d'étude TAPIOCA, 7 du groupe VOP+ (30%) et 11 patients du groupe VOP- (30.6%) ( $p=0.95$ ).

Cinquante-six patients étaient des hommes (58,3 %) et l'âge médian était de 68 ans (32 - 89). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de  $25,5 \pm 0.48\text{kg/m}^2$ . Le score ASA était  $> 2$  chez trente-huit patients (39.6%). Trente-six patients avaient une VOP  $> 10 \text{ m/s}$  (groupe VOP+) (37.5%) et soixante patients avaient une VOP  $< 10 \text{ m/s}$  (groupe VOP-) (62.5%). Les caractéristiques démographiques de notre population générale étaient rapportées dans le tableau 1.

Les suites opératoires étaient marquées d'une fistule anastomotique chez 6 patients du groupe VOP+. Par ailleurs, 11 patients (11.5%) ont eu une ISO (tableau 3). Parmi eux, 3 (27.3%) avaient une ISO superficielle de la plaie opératoire, 1 (1.04%) avait une ISO profonde de la plaie opératoire et 7 (7.3%) avaient une ISO profonde (6 fistules anastomotiques et un abcès profond).

Une complication post-opératoire était rapportée chez 36 patients (37.5%) et un iléus postopératoire chez 33.3% des patients. La moyenne de la durée d'hospitalisation était de 9.8 jours.

## ***Comparaison groupe VOP- et VOP+***

Les facteurs de risques cardio-vasculaires habituels tels que l'hypertension artérielle (30% vs 64%), la dyslipidémie (15% vs 41.7%) et le diabète (5% vs 22%) avaient une prévalence plus importante dans le groupe VOP+ que dans le groupe VOP- (respectivement p

<0.001, p=0.02 et p=0.01). En revanche, le score ASA et la prévalence de l'obésité ne différaient pas entre les deux groupes (p=0.28 et p=0.29) (tableau 1).

Les indications opératoires, le type d'intervention chirurgicale ou l'abord chirurgical (p=0.24) ne différaient pas entre les deux groupes (tableau 2).

Les FA survenaient chez 6 patients, exclusivement dans le groupe VOP+ (16.7%). Aucun patient du groupe VOP- n'a présenté de FA (p=0.002). Parmi les 6 FA, 2 étaient classées de grade A, 2 étaient classées grade B et 2 étaient classées grade C. Aucune fistule anastomotique n'était diagnostiquée de manière précoce (< 72H après la chirurgie). Les fistules anastomotiques étaient apparues entre le 6ème et le 12ème jour post-opératoire.

Les complications post-opératoires ne différaient pas de manière significative lorsque nous considérons la morbidité globale. Parmi les complications, une ISO avait lieu plus fréquemment dans le groupe VOP+ (25%) que dans le groupe VOP- (3.3%) (p=0.002). Dans le groupe VOP-, 1 patient avait un abcès de paroi superficiel et 1 patient avait un abcès de paroi profond. Dans le groupe VOP+, 2 patients avaient un abcès de paroi superficiel, un patient avait un abcès profond et six patients avaient une fistule anastomotique.

Les taux de complication de stade Clavien 1-2 et Clavien 3-4 étaient similaires entre les deux groupes (Tableau 3). Chaque patient pouvait présenter plusieurs complications. Les complications de stade Clavien 1 et 2 incluaient un iléus réflexe (n=32), des abcès de paroi superficiels (n=3) et profonds (n=1), des fistules anastomotiques (n=3), une anémie nécessitant une transfusion (n=5), des rectorragies (n=3), une contusion splénique (n=1), une rétention aigüe d'urine nécessitant un sondage urinaire (n=3), une pneumopathie (n=5), un biliome (n=1) secondaire à un geste de métastasectomie associé à la chirurgie colorectale, un syndrome occlusif sur adhérences (n=1), des troubles du rythme cardiaque (n=1), une infection urinaire nosocomiale (n=1). Les complications de stade Clavien 3 et 4 incluaient un drainage radiologique pour épanchement pleural (n=1), une crise d'épilepsie nécessitant une

surveillance en unité de soins intensifs (n=1), un abcès profond sur une plaie de grêle (n=1), et 3 fistules anastomotiques.

Aucun décès n'est rapporté dans cette série.

La durée d'hospitalisation était de 11.6 jours dans le groupe VOP+ alors qu'elle était de 8.7 jours dans le groupe VOP- (p=0.04).

#### ***Valeur prédictive de la VOP pour la survenue de FA.***

La VOP avait une sensibilité de 100 % et une spécificité de 67 % pour prédire l'apparition d'une fistule anastomotique. La valeur prédictive négative et la valeur prédictive positive étaient respectivement 100% et 17%. La valeur du test de Youden était de 0.67. La médiane de la vitesse d'onde de pouls était significativement moins élevée dans le groupe sans fistule anastomotique (8,5;6,7-10,5) en comparaison du groupe avec fistule anastomotique (13,7; 12,2-17,2) (p = 0,002; figure 2).

## DISCUSSION

Dans cette étude analysant les données de 96 patients opérés d'une chirurgie colique ou rectale, 38% des patients avaient une VOP pathologique. Une VOP pathologique était significativement associée à la survenue postopératoire d'une FA. La découverte majeure de cette étude était que la VOP avait une sensibilité de 100% pour prédire la survenue d'une FA. Le taux de fistules anastomotiques était comparable à nos résultats puisqu'il est rapporté 7.2% de fistule par Sammour T *et al* en 2017 [25]. Il est intéressant de noter qu'il existait une relation significative entre l'apparition d'une fistule anastomotique et une vitesse d'onde de pouls pathologique ( $p=0.002$ ). Ce résultat est encourageant puisqu'il suggère que la qualité de la vascularisation artérielle digestive occupe un rôle essentiel dans les suites opératoires immédiates des patients en terme de complication anastomotique. La VOP étant développée pour dépister les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé [26], il existe une différence significative entre les groupes pour la prévalence de ces co-morbidités telles que le diabète ( $p=0.02$ ), l'hypertension artérielle ( $p<0.001$ ), et la dyslipidémie ( $p=0.007$ ) prédominant dans le groupe VOP+, entre le groupe VOP- et le groupe VOP+. Ces comorbidités sont, pour certaines, également connues pour être des facteurs de risque de fistule anastomotique. En effet, le diabète a récemment été rapporté comme étant un facteur de risque de fistule anastomotique [27], de même que l'hypertension artérielle [26]. Les facteurs de risque cardiovasculaires ne permettent toutefois pas de dépister de manière efficace les patients à risque de fistule, et c'est pour cette raison que la mesure de la VOP en préopératoire permet de cibler les patients à risque de fistule.

Les fistules anastomotiques sont souvent de survenue tardive, généralement vers le 8ème jour post-opératoire [23], et donc après la sortie habituelle des patients. L'évaluation du sur-risque en pré-opératoire pourrait permettre une surveillance accrue de cette population de patients et éventuellement anticiper la surveillance par des examens

biologiques systématiques même après la sortie. Une anormalité d'un marqueur biologique comme la CRP pourrait permettre de reconvoquer le patient afin de confirmer ou non la présence d'une fistule par imagerie afin d'assurer une prise en charge optimale et précoce. La précocité de prise en charge des fistules anastomotiques étant un facteur pronostic de survie [8], cela permettrait de réduire les conséquences de la fistule.

L'association entre la qualité du réseau artériel et la survenue de FA avait déjà été suggérée dans quelques études. En effet, Eveno *et al.* [28] ont étudié la présence de calcifications de l'aorte abdominale sur un scanner pré-opératoire comme facteur prédictif de fistule anastomotique. En établissant un score de calcifications aortiques en 3 stades, leur étude pilote suggérait qu'un score de calcifications aortiques élevé était corrélé avec un taux augmenté de complications postopératoires et en particulier de fistule anastomotique.

L'étude de Vignali *et al.* [29] publiée en 2000 a étudié la vascularisation colique et rectale par mini-doppler en per-opératoire pour les cancers du rectum et avait pu établir un lien entre réduction du flux artériel et survenue de fistule anastomotique. Une corrélation linéaire a été retrouvée entre la diminution du débit sanguin et le taux de fuite anastomotique avec une différence significative entre les groupes fistule et absence de fistule anastomotique ( $p < 0,01$ ). Ces deux derniers examens sont plutôt d'exercice contraignant et opérateur dépendant, à la différence de la mesure de la VOP qui est simple et reproductible.

Au regard des complications post-opératoires, la vitesse d'onde de pouls n'était pas significativement associée avec une morbidité globale augmentée, mais la prévalence d'infection du site opératoire était plus grande dans groupe VOP+ ( $p=0,002$ ). Cela pourrait être expliqué par une plus grande prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire dans ce groupe, comme le diabète ou une population plus âgée [30]. De plus, la durée d'hospitalisation était plus longue dans le groupe VOP+ ( $p=0,04$ ). Ce résultat était attendu étant donné que la prévalence de la maladie était plus élevée dans ce groupe. Les durées

d'hospitalisation retrouvées dans notre étude étaient plus courtes par rapport aux résultats retrouvés dans d'autres études françaises multicentriques (14 à 17 jours en moyenne). Les patients dans ces autres études n'étaient cependant pas pris en charge dans un programme de réhabilitation améliorée péri-opératoire. [31, 32]

Cette étude comporte toutefois des limites inhérentes à son caractère observationnel. Certains patients étaient inclus dans l'étude pré-TAPIOCA (*ClinicalTrial.gov NCT02815956*). La répartition était homogène et la différence entre les groupes non significative mais l'effet de la stimulation tibiale transcutanée n'est pas connue sur la cicatrisation des tissus et pourrait partiellement modifier nos conclusions. Par ailleurs, le petit nombre d'évènements ne permet pas de proposer une analyse multivariée pour ajuster les résultats aux facteurs confondants et notamment les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Cependant, notre étude rapporte une sensibilité de 100% avec une valeur prédictive négative de 100%, faisant de la VOP un excellent examen de dépistage des patients à risque d'ISO et de fistules anastomotiques. L'effectif limité de patients surestime certainement les résultats mais permet d'évoquer l'intérêt en pratique clinique courante de la mesure de la VOP. Une étude multicentrique de plus grande amplitude serait nécessaire pour confirmer ces résultats.

Notre étude pilote suggère qu'une mesure onde de pouls pathologique est corrélée à une augmentation du taux de fistule anastomotique et à un allongement de la durée d'hospitalisation. Ce nouvel outil, si son efficacité est confirmée, pourrait constituer un atout majeur dans l'arsenal du praticien pour cibler en préopératoire les patients à risque de fistule anastomotique et adapter leur surveillance postopératoire dans une démarche thérapeutique personnalisée.

**Conflits d'intérêt :** les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cette étude.

## II. VERSION ANGLOPHONE

### INTRODUCTION

Colorectal surgery is associated with a morbidity rate between 17% and 35% [1,2]. Although most complications do not usually have serious consequences for the patient, anastomotic leakage (AL) is the most-feared complication for this type of surgery. Its incidence rate was initially estimated at 1% to 26% depending on the type of surgery [3] but has decreased thanks to enhanced recovery [4] which has seen this rate reduced to 2.9%, according to some authors [5].

In the United States, AL leads to over-expenditure in healthcare and is estimated at approx. 20,000 dollars per patient [6]. The consequences are relative to the individual patient as they may range from simple antibiotic therapy to repeat surgery with dismantling of the anastomosis and intestinal diversion, depending on the severity of the leakage. More serious consequences are not rare given that the treatment of AL is associated with a death rate of 6.8% [7]. Considering that the treatment has a higher success rate the earlier the leakage is treated [8], it is absolutely necessary to preoperatively identify at-risk patients in order to offer them close post-operative monitoring.

Several studies have examined independent risk factors for AL, such as diverticular disease [9], subperitoneal rectal surgery [9,10], an American Society of Anaesthesiology (ASA) score > 2 [11], emergency surgery [11], and male sex [10]. Moreover, the success of an intestinal anastomosis is correlated with the efficiency of the arterial vascularisation, and without sufficient blood perfusion the patient is at risk of ischemic AL [12]. Indeed, cardiovascular risk factors such as a body mass index > 30kg/m<sup>2</sup> [13], smoking [14,15], high blood pressure [16], or a history of cardiovascular disease [15] are also individual risk

factors for AL. An assessment of the performance of the peripheral arterial network could therefore be of interest in this context.

To this end, measuring arterial stiffness is a relevant indicator recommended by the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Arterial stiffness is easy to measure, reproducible, and non-invasive when evaluated using the pOpmètre® (*Axelife SAS, Saint Nicolas de Redon, France*). This measuring device measures carotid-femoral pulse wave velocity and therefore arterial stiffness through a sensor placed on the patient's thumb and big toe. The sensor is connected to a computer [17] and gives a result in m/s. Given that PWV is correlated with cardiovascular morbidity [18] and that altered arterial perfusion of the anastomosis is a risk factor for leakage, an altered measurement of pre-operative PWV could help predict the occurrence of ALs.

The aim of this study was to assess the predictive value of measuring arterial stiffness for AL. The secondary objective was to evaluate extent to which measuring arterial stiffness can predict post-operative complications after scheduled colorectal surgery.

## MATERIAL AND METHODS

### ***Patients***

This was a prospective observational study that included all consecutive patients who underwent scheduled surgery for a colectomy or upper proctectomy by laparoscopy or laparotomy, including anastomosis, between 1 March 2016 and 1 May 2017 in one hospital.

Primary exclusion criteria were emergency surgery, neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy, subperitoneal rectal surgery and need for defunctionning stoma, and chronic inflammatory bowel disease (CIBD).

Secondary exclusion criteria were: (i) no measurement using the pOpmètre® device (due to lack of device availability or contraindication including amputation of a limb, amputation of the right big toe and right thumb or large wounds on fingers or toes, cardiac arrhythmia during the measurement, or stage IV arteriopathy of the lower limbs) and (ii) failure of measurement.

Eighteen patients from this study cohort were included in the pre-TAPIOCA randomised controlled study (*ClinicalTrial.gov NCT02815956*).

Our local Ethics Committee approved the study design.

### ***Pulse wave velocity measurement [19]***

To assess the performance of the patients' arterial network, pulse wave velocity was measured using the pOpmètre® device. This is a reference method used to determine arterial stiffness in a non-invasive manner [20]. Pulse wave velocity was measured prior to surgery (the day before or on the day of the surgery) using three successive measures in the patient's room having placed two sensors on the patient's thumb and big toe. The measurement was taken while the patient was in the dorsal decubitus position. After a few seconds, the value of the carotid-femoral pulse wave velocity appeared on the screen of the

computer connected to these sensors. The pulse wave velocity value was considered pathological if it was higher than 10 m/s [21]. Two groups were defined based on this value: the PWV+ group ( $> 10$  m/s) and the PWV- group ( $< 10$  m/s).

### ***Endpoints / Definitions***

The primary endpoint was the occurrence of AL.

The leak was clinically suspected with the appearance of sepsis (fever, abdominal pain, faecal discharge from the drainage device or the scar) and biologically suspected with the appearance of inflammation. Leakage was systematically confirmed by CT-scan that showed a pneumoperitoneum and/or an intra-abdominal collection and/or peritoneal effusion adjacent to the anastomotic zone.

The occurrence of an AL was classified into 3 grades [22]:

Grade A: intestinal leak not requiring treatment.

Grade B: intestinal leak requiring manageable active treatment without repeat surgery.

Grade C: intestinal leak requiring repeat surgery.

The secondary endpoints were related to post-operative complications. The post-operative complications examined were:

- The appearance of a surgical site infection (SSI) defined according to the definition set by the Centre for Disease Control [23]. Consequently, we took three types of SSI into account: superficial incisional SSIs, deep incisional SSIs, and deep SSIs (infection of organ/area affected by the surgery). ALs were included in the analysis of deep SSIs.

- The occurrence of a post-operative complication linked to the surgery, apart from post-operative ileus, classified according to the Clavien-Dindo- classification [24].
- The length of hospital stay, defined as the duration between the patient's admittance and discharge.

## **Statistical analysis**

For the qualitative variables, results were reported in numbers and percentages, then compared using Pearson's chi-squared test (or Fisher's exact test). For quantitative variables, results were reported in mean and standard deviation (or as a median with the 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> centile), then compared using Student's t-test (or the non-parametric Mann-Whitney U test).

A p value < 0.5 was considered statistically significant.

Youden's index was used to assess the test's effectiveness.

# RESULTS

## ***General population***

Of the 164 patients who underwent surgery for colectomy or intraperitoneal proctectomy during the inclusion period, 96 patients were included in the study (Figure 1). Eighteen patients were also included in the TAPIOCA study protocol: 7 from the PWV+ group (30%) and 11 from the PWV- group (30.6%) ( $p = 0.95$ )

Fifty-six patients were male (58.3 %) and the mean age was 68 years (32 - 89). Average body mass index (BMI) was  $25.5 \pm 0.48 \text{ kg/m}^2$ . The ASA score was  $> 2$  in 38 (39.6%) patients. Thirty-six patients had a PWV  $> 10 \text{ m/s}$  (PWV+ group) (37.5%) and 60 patients had a PWV  $< 10 \text{ m/s}$  (PWV- group) (62.5%). The demographic characteristics of our general population are reported in Table 1.

Post-operative complications were marked by the appearance of an AL in 6 patients from the PWV+ group. Moreover, 11 patients (11.5%) had an SSI (Table 3). Among them, 3 (27.3%) had a superficial incisional SSI, 1 (1.04%) had a deep incisional SSI, and 7 (7.3%) had a deep SSI (6 ALs and one deep abscess).

One postoperative complication was reported in 36 patients (37.5%) and postoperative ileus was reported in 33% of patients. The average length of hospital stay was 9.8 days.

### **Comparison of the PWV- and PWV+ groups**

Usual cardiovascular risk factors such as high blood pressure (30% vs 64%), dyslipidemia (15% vs 41.7%), and diabetes (5% vs 22%) were more prevalent in the PWV+ group compared to the PWV- group ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.02$  and  $p = 0.01$ , respectively). However, the ASA score and the prevalence of obesity did not differ between the two groups ( $p = 0.28$  and  $p = 0.29$ ) (Table 1).

Operative indications, the type of surgery, and the surgical approach ( $p = 0.24$ ) did not differ between the two groups (Table 2).

AL occurred in six cases, exclusively in the PWV+ group (16.7%). None of the patients in the PWV- group presented with AL ( $p = 0.002$ ). Among the 6 cases of AL, 2 were classified as grade A, 2 were classified as grade B, and 2 were classified as grade C. No leaks were diagnosed within 72 hours. ALs appeared between the 6th day and the 12th day.

Post-operative complications did not differ significantly when considering overall morbidity ( $p = 0.52$ ). However, an SSI occurred more frequently in the PWV+ group (25%) than in the PWV- group (3.3%) ( $p = 0.002$ ). In the PWV- group, 1 patient had a superficial wall abscess and 1 patient had a deep wall abscess. In the PWV+ group, 2 patients had a superficial wall abscess, 1 patient had a deep abscess, and 6 patients had an AL.

The rates of grade 1-2 and grade 3-4 complications according to the Clavien-Dindo classification were similar in both groups (Table 3). Each patient could present with several associated complications. Clavien-Dindo grade 1 and 2 complications included postoperative ileus ( $n = 32$ ), superficial ( $n = 3$ ) and deep ( $n=1$ ) wall abscesses, AL ( $n = 3$ ), anaemia requiring transfusion ( $n = 5$ ), rectal bleeding ( $n = 3$ ), splenic contusion ( $n = 1$ ), acute urine retention requiring urinary catherisation ( $n = 3$ ), pneumopathy ( $n = 5$ ), biloma ( $n = 1$ ) due to metastasectomy associated with colorectal surgery, intestinal obstruction on the adhesions

(n = 1), cardiac rhythm disorder (n = 1) and nosocomial urinary tract infection (n = 1).

Clavien-Dindo grade 3 and 4 complications included x-ray drainage due to pleural effusion (n = 1), epilepsy seizure requiring monitoring in the ICU (n = 1), deep abscess on the small intestine wound (n = 1), and three ALs.

No deaths were reported in this study.

The length of hospital stay was 11.6 days in the PWV+ group and 8.7 days in the PWV- group (p = 0.04).

### ***Predictive value of PWV for the occurrence of AL***

Pulse wave velocity gave a sensitivity of 100% and a specificity of 67% for predicting the occurrence of anastomotic leakage. The negative predictive value and the positive predictive value were 100% and 17%, respectively. Youden's index value was 0.67. Also, the median of the PWV was significantly lower in the group no AL (8,5;6,7-10,5) as compared to the group AL (13,7; 12,2-17,2) (p = 0,002; figure 2).

## DISCUSSION

In this study, which examined the data of 96 patients who underwent a colectomy or proctectomy, 38% of patients had a pathological PWV. A pathological PWN was significantly associated with the post-operative occurrence of AL ( $p = 0.02$ ). The study's most important finding was that PWV gave a sensitivity of 100% for predicting the occurrence of AL. The AL rate in literature is comparable to our results, given that it was reported to be 7.2% by Sammour T. *et al.* in 2017 [25]. It is also interesting to note that there was a significant link between the occurrence of AL and pathological pulse wave velocity ( $p = 0.002$ ).

Given that PWV is developed to screen patients presenting with a high cardiovascular risk [26], there was a significant difference between the groups regarding the prevalence of comorbidities such as diabetes ( $p = 0.02$ ), high blood pressure ( $p < 0.001$ ), and dyslipidaemia ( $p = 0.007$ ), which were predominant in the PWV+ group. Some of these comorbidities are also known to be risk factors for AL. Indeed, diabetes has recently been reported as a risk factor for AL [27], as has high blood pressure [26]. Nevertheless, cardiovascular risk factors do not screen patients at risk of leakage effectively, which is why measuring PWV prior to surgery helps target patients at risk of AL.

AL are often diagnosed late, usually on the 8<sup>th</sup> post-operative day [23], i.e. after the patient has usually already been discharged. Determining which patients are very high-risk prior to the surgery could help ensure that this patient population is closely monitored and potentially anticipate monitoring thanks to systematic biological examinations, even after the patient has been discharged. An abnormality of a biological marker such as C-Reactive Protein could lead to re-admitting the patient in order to confirm or refute the presence of leakage using imaging so as to ensure optimal and early treatment. Given that early

treatment of AL is a prognostic factor for survival [8], this could help reduce the consequences associated with the leak.

The link between the performance of the arterial network and the occurrence of AL has already been suggested in several studies. Indeed, Eveno *et al.*<sup>28</sup> studied calcifications in the abdominal aorta on a pre-operative scan as a predictor of AL. By establishing an aortic calcification score in 3 grades, their pilot study suggested that a high aortic calcification score was correlated with a high rate of post-operative complications, particularly AL. The study by Vignali *et al.* [29] published in 2000 examined colorectal vascularisation identified intraoperatively by Mini Doppler in cases of rectal cancer and was able to determine a link between a reduction in arterial flow and the occurrence of AL. A linear correlation was found between reduced blood flow and the rate of AL with a significant difference between the group with a leakage and the group without a leakage ( $p < 0.01$ ). These last two examinations are rather technically challenging and operator-dependent compared to PWV measurement, which is simple and reproducible.

With regard to post-operative complications, PWV was not significantly associated with overall morbidity, but the prevalence of SSIs was higher in the PWV+ group ( $p = 0.002$ ). This could partly be explained by a higher prevalence of risk factors for SSI in this group, such as diabetes and old age [30]. Moreover, the length of hospital stay was higher in the PWV+ group ( $p = 0.04$ ). This result was expected considering that the prevalence of AL was higher in this group. The lengths of hospital stay found in our study are shorter than those reported in older multi-centre French studies (14 to 17 days on average). Patients were not treated with an intraoperative enhanced recovery programme [31,32].

Nevertheless, this study contains limitations that are inherent to its observational nature. Some patients were included in the pre-TAPIOCA study ([ClinicalTrial.gov NCT02815956](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02815956)). The distribution was homogenous and the difference between the groups

was not significant, however the effects of transcutaneous tibial nerve stimulation on tissue wound healing are unknown and could partially modify our conclusions. Moreover, the small number of events makes it impossible to propose a multivariate analysis to adjust the results to confounding factors, and particularly other cardiovascular risk factors. On the other hand, our study reported a 100% sensitivity with a negative predictive value of 100%, which means that PWV is an excellent test for screening patients at risk of SSIs and AL. The limited number of patients certainly overestimates the results, but it nevertheless points to the benefits of measuring PWV for current clinical practices. A multi-centre study with a larger cohort is required to confirm these results.

Our pilot study suggests that measuring pathological pulse wave velocity is correlated with an increased rate of AL and an increased length of hospital stay. If its effectiveness can be confirmed, this new tool could be a major asset for the practitioner to target patients at risk of anastomotic leakage prior to surgery and to adapt their post-operative monitoring to ensure a tailored therapeutic approach.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Angelucci GP, Sinibaldi G, Orsaria P, et al. Morbidity and Mortality after Colorectal Surgery for Cancer. *Surg Sci.* 2013 ; 04:520.
2. Alves A, Panis Y, Mathieu P, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg.* 2005;140:278-283.
3. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;251:807-818.
4. Grant MC, Yang D, Wu CL, et al. Impact of Enhanced Recovery After Surgery and Fast Track Surgery Pathways on Healthcare-associated Infections: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2017;265:68-79.
5. Shetiwy M, Fady T, Shahatto F, et al. Standardizing the Protocols for Enhanced Recovery From Colorectal Cancer Surgery: Are We a Step Closer to Ideal Recovery? *Ann Coloproctology.* 2017;33:86-92.
6. Economic Impact of Anastomotic Leaks in Colectomy Procedures in the USA: 2005-2009 - SAGES Abstract Archives [Internet]. SAGES. [cited 2017 Nov 19]. Available from: <https://www.sages.org/meetings/annual-meeting/abstracts-archive/economic-impact-of-anastomotic-leaks-in-colectomy-procedures-in-the-usa-2005-2009/>
7. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:333-338.
8. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:420-426.

9. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, et al. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9:71–79.
10. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006;76:579–585.
11. Choi H-K, Law W-L, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1719–25.
12. Hamzaoğlu I, Karahasanoğlu T, Aydin S, et al. The effects of hyperbaric oxygen on normal and ischemic colon anastomoses. *Am J Surg.* 1998;176:458–61.
13. Komen N, Dijk J-W, Lalmahomed Z, et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:789–95.
14. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999 ;86:927–31.
15. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, et al. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:919–927.
16. Post IL, Verheijen PM, Pronk A, et al. Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2012 ;27:765–772.
17. Alivon M, Vo-Duc Phuong T, Vignon V, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108:227–234.
18. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:636–646.
19. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J*

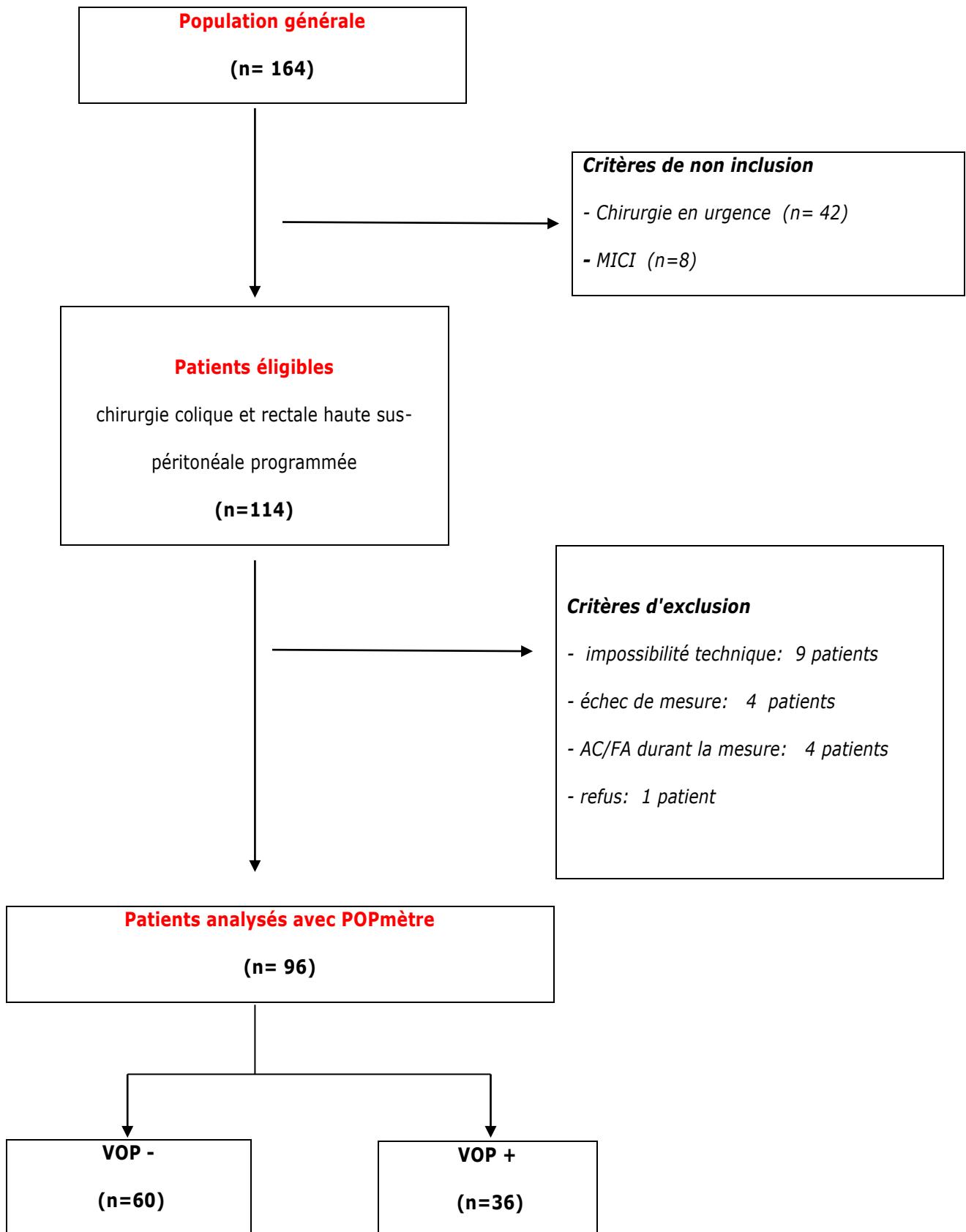
*Hypertens.* 2012; 30:445–448.

20. Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens.* 2014;32:1572–1576.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159–2219.
22. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, 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.* 2010;147:339–351.
23. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control.* 1992;20:271–274.
24. 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.
25. Sammour T, Cohen L, Karunatillake AI, et al. Validation of an online risk calculator for the prediction of anastomotic leak after colon cancer surgery and preliminary exploration of artificial intelligence-based analytics. *Tech Coloproctology.* 2017 [In Press].
26. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017.
27. Rencuzogullari A, Benlice C, Valente M, et al. Predictors of Anastomotic Leak in Elderly Patients After Colectomy: Nomogram-Based Assessment From the American College of Surgeons National Surgical Quality Program Procedure-Targeted Cohort. *Dis Colon Rectum.* 2017;60:527–536.

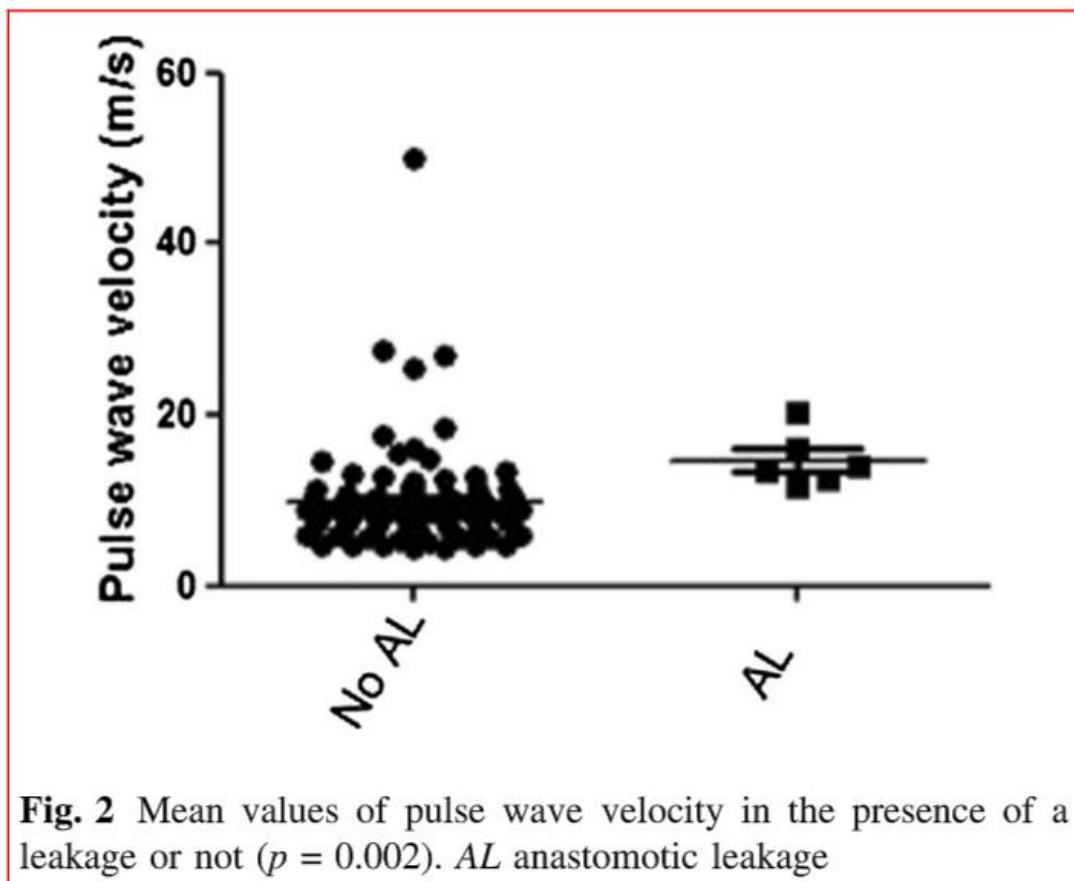
28. Eveno C, Latrasse V, Gayat É, et al. Colorectal anastomotic leakage can be predicted by abdominal aortic calcification on preoperative CT scans: A pilot study. *J Visc Surg.* 2016;153:253–7.
29. Vignali A, Gianotti L, Braga M, et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:76–82.
30. Silvestri M, Dobrinja C, Scomersi S, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for surgical site infection after colorectal surgery: a single-center experience. *Surg Today.* 2017.
31. Guinier D, Mantion GA, Alves A, et al. Risk factors of unplanned readmission after colorectal surgery: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1316–1323.
32. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002;26:499–502.

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1:** Diagramme des flux



**Figure 2:** Répartition des valeurs d'onde de pouls en fonction des groupes fistule et absence de fistule anastomotique



**Fig. 2** Mean values of pulse wave velocity in the presence of a leakage or not ( $p = 0.002$ ). *AL* anastomotic leakage

## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1: Comparaison des caractéristiques démographiques entre les groupes VOP + et VOP-**

	VOP- (n = 60)	VOP+ (n = 36)	Population générale (n = 96)	P
<b>Age</b>	63 (+/-1.5)	71 (+/-1.6)	65.7 (+/-1.2)	<b>0.001</b>
<b>Sexe masculin</b>	34 (56.7%)	22 (61.1%)	56 (58.3%)	0.83
<b>IMC</b>	25.1 (+/-0.6)	26.2 (+/-0.8)	25.5 (+/-0.48)	0.27
<b>Score ASA</b>				0.28
	<b>&lt; 2</b>	39 (65%)	19 (52.8%)	58 (60.4%)
	<b>&gt; 2</b>	21 (35%)	17 (47.2%)	38 (39.6%)
<b>Diabète</b>	3 (5%)	8 (22.2%)	11 (11.5%)	<b>0.02</b>
<b>Dyslipidémie</b>	9 (15%)	15 (41.7%)	24 (25%)	<b>0.007</b>
<b>HTA</b>	18 (30%)	25 (69.4%)	43 (44.8%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Obésité</b>	7 (11.7%)	7 (19.4%)	14 (14.6%)	0.29
<b>Tabac</b>	20 (33.3%)	9 (25%)	29 (30.2%)	0.49
<b>Alcool</b>	9 (15%)	11 (30.6%)	20 (20.8%)	0.12

**Tableau 2: Comparaison des caractéristiques chirurgicales entre les groupes VOP + et VOP -**

	VOP- (n = 60)	VOP+ (n = 36)	Population générale (n = 96)	P
<b>Indication</b>				
<b>Cancer</b>	36 (60%)	23 (63.8%)	59 (61.5%)	0.829
<b>Polype</b>	8 (13.3%)	8 (22.2%)	16 (16.7%)	0.272
<b>Diverticulite</b>	12 (20%)	5 (13.9%)	17 (17.7%)	0.584
<b>Autre</b>	4 (6.7%)	0 (0%)	4 (4.2%)	0.293
<b>Procédure chirurgicale</b>				
<b>Colectomie droite*</b>	17 (28.3%)	13 (36.1%)	30 (31.3%)	0.49
<b>Colectomie transverse</b>	2 (3.3%)	1 (2.8%)	3 (3.1%)	1
<b>Colectomie gauche*</b>	4 (6.7%)	3 (8.3%)	7 (7.3%)	1
<b>Sigmoïdectomie</b>	30 (50%)	16 (44.4)	46 (47.9%)	0.59
<b>Colectomie subtotale</b>	2 (3.3%)	2 (5.6%)	4 (4.2%)	0.63
<b>Protectomie haute</b>	5 (8.3%)	2 (5.6%)	7 (7.3%)	0.71
<b>Anastomose mécanique</b>	36 (60%)	21 (58.3%)	57 (58.7%)	0.87
<b>Voie d'abord chirurgical</b>				
<b>Laparotomie</b>	12 (20%)	11 (30.6%)	23 (24%)	
<b>Coelioscopie</b>	48 (80%)	25 (69.4%)	73 (76%)	
<b>Coelioscopie convertie</b>	11 (21.2%)	9 (32.1%)	20 (25%)	0.28
<b>Drainage</b>	24 (40%)	14 (38.9%)	38 (39.6%)	1
<b>Durée opératoire (min)</b>	178 (+/-6.9)	194 (+/-11.8)	184 (+/-6.2)	0.21

\*Un patient a bénéficié d'une colectomie gauche + une colectomie droite avec 2 anastomoses.

**Tableau 3: Comparaison des complications post-opératoires entre les groupes VOP - et VOP +**

	VOP - (n = 60)	VOP + (n = 36)	Total (n = 96)	P
<b>Morbidité globale</b>	27 (45%)	18 (50%)	45 (46.9%)	0.67
<b>Fistule anastomotique</b>	0	6 (100%)	6 (6.25%)	<b>0.002</b>
<b>Infection du site opératoire</b>	2 (3.3%)	9 (25%)	11 (11.5%)	<b>0.002</b>
<b>complications Dindo-Clavien (n=45)</b>				
<b>Grade 1 et 2</b>	24 (88%)	15 (83.3%)	39 (86.7%)	0.67
<b>Grade 3 et 4</b>	3 (12%)	3 (16.7%)	6 (13.3%)	0.67

# TABLE DES MATIERES

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>RESUME.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>11</b>
<b>VERSION ANGLOPHONE.....</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>25 - 28</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>29 - 30</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>31 - 33</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>35</b>

# ANNEXES

Publication de l'article dans la revue World Journal of Surgery Août 2018

World J Surg  
<https://doi.org/10.1007/s00268-018-4757-9>



ORIGINAL SCIENTIFIC REPORT

## The Predictive Value of Pulse Wave Velocity for Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery

A. Venara<sup>1,2,3</sup> · R. Jaouen<sup>1,2</sup> · E. Lermite<sup>1,2</sup> · P. Le Naoures<sup>1</sup> · C. Casa<sup>1</sup> · E. Mirallie<sup>4</sup> · E. Duchalais<sup>3,4</sup> · A. Hamy<sup>1,2</sup>

© Société Internationale de Chirurgie 2018

### Abstract

**Background** Arterial perfusion defects are a risk factor for anastomotic leakage (AL) following colorectal surgery. Measuring arterial stiffness using pulse wave velocity (PWV) is known to reflect the performance of the arterial network. The objective of this study was to assess the predictive value of PWV for AL after colorectal surgery.

**Methods** A prospective monocentric study was conducted on all consecutive patients who underwent colorectal surgery scheduled between March 1, 2016 and May 1, 2017. Patients were divided into two groups according to the PWV which was measured preoperatively using the pOpmetre® device: PWV+ (PWV > 10 m/s) and PWV- (PWV ≤ 10 m/s). We then compared the PWV+ and PWV- groups. The primary endpoint was the AL rate.

**Results** A total of 96 patients were studied, including 60 in the PWV- group and 36 in the PWV+ group. Patients in the PWV+ group were more at risk of presenting with AL than those in the PWV- group (6.25 vs 0%) ( $p = 0.002$ ). There was no difference in immediate postoperative complications between the two groups apart from the length of hospital stay. PWV predicted the appearance of AL with a sensitivity of and a negative predictive value of 100%.

**Conclusion** Measuring PWV could be a used as a predictive examination in the early detection of AL after colorectal surgery.



## JAOUEN Romain

### Valeur prédictive de la vitesse d'onde de pouls dans la survenue de fistule anastomotique après chirurgie colorectale

**Introduction:** Le défaut de perfusion artérielle est un facteur de risque de fistule anastomotique (FA) après chirurgie colorectale. La mesure de la rigidité artérielle par la vitesse d'onde de pouls (VOP) est connue pour refléter la qualité du réseau artériel. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la vitesse d'onde de pouls (VOP) dans la survenue d'une fistule anastomotique après résection colorectale.

**Sujets et Méthodes/Matériels et Méthodes:** Une étude prospective monocentrique a été menée entre le 1er mars 2016 et le 1er mai 2017 sur tous les patients consécutifs opérés d'une résection colorectale programmée. Les patients étaient répartis en deux groupes selon la VOP mesurée par le pOpmètre® en période pré-opératoire: VOP+ (VOP>10m/s) et VOP- (VOP≤10m/s). Les groupes VOP+ et VOP- étaient comparés. Le critère de jugement principal était le taux de fistule anastomotique.

**Résultats:** Un total de 96 patients était identifié, 60 dans le groupe VOP- et 36 dans le groupe VOP+. Les patients VOP+ étaient plus à risque de présenter une FA que ceux VOP- (6.25% vs 0%) ( $p=0.002$ ). Hormis la durée d'hospitalisation, il n'y avait pas de différence dans les complications opératoires immédiates entre les groupes. La VOP prédisait l'apparition d'une FA avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100%.

**Conclusion:** La mesure de la VOP pourrait être un examen prédictif dans le dépistage précoce des FA après chirurgie colorectale.

**Mots-clés :** Fistule anastomotique, vitesse d'onde de pouls, rigidité artérielle, chirurgie colorectale

### The predictive value of pulse wave velocity for anastomotic leakage after colorectal surgery

**Background:** Arterial perfusion defects are a risk factor for anastomotic leakage (AL) following colorectal surgery. Measuring arterial stiffness using pulse wave velocity (PWV) is known to reflect the performance of the arterial network. The objective of this study was to assess the predictive value of pulse wave velocity (PWV) for anastomotic leakage after colorectal surgery.

**Methods:** A prospective monocentric study was conducted on all consecutive patients who underwent colorectal surgery scheduled between 1 March 2016 and 1 May 2017. Patients were divided into two groups according to the PWV which was measured preoperatively using the pOpmètre® device: PWV+ (PWV > 10 m/s) and PWV- (PWV ≤ 10m/s). We then compared the PWV+ and PWV- groups. The primary endpoint was the AL rate.

**Results:** A total of 96 patients were identified, including 60 in the PWV- group and 36 in the PWV+ group. Patients in the PWV+ group were more at risk of presenting with AL than those in the PWV- group (6.25% vs 0%) ( $p = 0.002$ ). There was no difference in immediate post-operative complications between the two groups apart from the length of hospital stay. Pulse wave velocity predicted the appearance of anastomotic leakage with a sensitivity of and a negative predictive value of 100%.

**Conclusion:** Measuring PWV could be a used as a predictive examination in the early detection of AL after colorectal surgery.

**Keywords :** Anastomotic leakage, colorectal surgery, pulse wave velocity, morbidity, arterial stiffness