

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pierre BARON

Né le 14 avril 1990 à Nantes (44)

TITRE

VALIDATION FRANÇAISE D'UN PENTAFECTA POUR UNE
EVALUATION STANDARDISEE DES RESULTATS DE LA
CYSTECTOMIE TOTALE LAPAROSCOPIQUE ROBOT-ASSISTEE POUR
CANCER DE VESSIE.

Présentée et soutenue publiquement le **15 juin 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Franck BRUYERE, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Olivier HAILLOT, Urologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Hubert LARDY, Chirurgie infantile, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Patrick JANIN, Urologie, Pole Santé Léonard de Vinci - Tours

Docteur Benjamin PRADERE, Urologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Benjamin PRADERE, Urologie, CCA, Faculté de Médecine –
Tours**

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN - ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A.SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis Denis Cardiologie
AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique Cardiologie
BAKHOS David.....Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora Pharmacologie clinique
BERNARD Anne Cardiologie
BERNARD Louis Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck Urologie
BUCHLER Matthias Néphrologie
CALAIS Gilles Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe Neurologie
COTTIER Jean-Philippe Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand Neurologie
DEQUIN Pierre-François Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe Anatomie
DIOT Patrice Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan Réanimation
FAUCHIER Laurent Cardiologie
FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand Gériatrie
FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe Rhumatologie
GRUEL Yves Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge Anatomie et cytologie pathologiques

GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

POTIER Alain Médecine Générale

ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2nd DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise Chirurgie digestive

BERHOUE Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique

BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie

CAILLE Agnès Biostat, informatique médical et technologies de communication

CLEMENTY Nicolas Cardiologie

DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire

ELKRIEF Laure Hépatologie - gastroentérologie

FAVRAIS Géraldine Pédiatrie

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe Néphrologie

GOUILLEUX Valérie Immunologie

GUILLOIN Antoine Réanimation

GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille Immunologie

IVANES Fabrice Physiologie

LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

LEFORT Bruno Pédiatrie

LEGRAS Antoine Chirurgie thoracique

LEMAGNEN Adrien Maladies infectieuses

MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques

MOREL Baptiste Radiologie pédiatrique

PIVER Éric Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille Médecine légale

ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire

SAUTENET Bénédicte Thérapeutique

TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

VUILLAUME – WINTER Marie - Laure Génétique

ZEMMOURA Ilyess Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences

BOREL Stéphanie..... Orthophonie

NICOGLU Antonine Philosophie – histoire des sciences et des techniques

PATIENT Romuald Biologie cellulaire

RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine Médecine Générale
RUIZ Christophe Médecine Générale
SAMKO Boris Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.
Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

INTRODUCTION : Cacciamani et al ont proposé en 2019 un pentafecta pour l'évaluation de la cystectomie totale laparoscopique robot-assistée avec dérivation urinaire intra corporelle (CTRA avec DUIC). Il associe des critères fonctionnels et oncologiques. L'objectif de notre étude est de proposer une validation externe de ce pentafecta.

MATERIEL ET METHODES : Entre janvier 2007 et décembre 2019, cent quatre vingt patients opérés d'une CTRA avec DUIC au sein de 6 centres urologiques français ont été analysés de manière rétrospective. Le pentafecta était considéré comme validé si les 5 critères suivants étaient réunis : marges négatives, plus de 16 ganglions prélevés, absence de complication majeure (grade III-IV Clavien-Dindo) dans les 90 jours, absence de complication urinaire dans les 12 mois et absence de récurrence locale ou à distance dans les 12 mois. Une comparaison entre les groupes « pentafecta validé » et « pentafecta non validé » a été réalisée. Une analyse multivariée a été réalisée pour définir les facteurs prédictifs de pentafecta validé. Nous avons analysé l'influence de ce pentafecta sur la survie et évalué l'impact de la courbe d'apprentissage.

RESULTATS : Avec une durée médiane de suivi de 11 mois, 31% (n=55) des procédures validaient les 5 critères du pentafecta. L'analyse multivariée montrait que l'âge {odds ratio (OR) 0,96 ; p=0,03}, le diabète (OR 0,12 ; p=0,005) et le stade N+ (OR 0,23 ; p=0,02) étaient des facteurs prédictifs indépendants de la réussite du pentafecta. La survie globale à 1 an et à 3 ans était supérieure pour les patients du groupe « pentafecta validé ». La courbe d'apprentissage avait un impact sur la validation des critères.

CONCLUSION : Notre étude confirme que le pentafecta proposé par Cacciamani et al est reproductible, que sa validation augmente avec l'expérience du chirurgien et influence les résultats oncologiques à court et moyen terme.

Mots clés : Cystectomie totale robot assistée, dérivation urinaire intra corporelle, cancer de vessie, pentafecta, validation externe.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS :

BACKGROUND: Cacciamani et al proposed in 2019 a pentafecta for reporting outcomes of robot-assisted radical cystectomy (RC) with intracorporeal urinary diversion (UD). It combines functional and oncological criteria. The aim of our study is to propose an external validation of this pentafecta.

METHODS: Between January 2007 and December 2019, 180 consecutive patients who underwent robot-assisted RC with intracorporeal UD within 6 urological centers were analysed retrospectively. Patients who simultaneously demonstrated negative soft tissue surgical margins (STSMs), ≥ 16 lymph node (LN) yield, absence of major (grade III– IV) 90-day postoperative complications, absence of UD-related long-term sequelae and absence of 12-month clinical recurrence, were considered as having achieved the pentafecta. A comparison between the "pentafecta validated" and "pentafecta not validated" groups was performed. A multivariable logistic regression model was assessed to measure predictors for achieving pentafecta. We have analysed the influence of this pentafecta on survival and the impact of the learning curve.

RESULTS: After a mean follow-up of 11 months, 31% (n=55) of the procedures validated the 5 pentafecta criteria. Multivariate analysis showed that age {odds ratio (OR) 0.96; p=0.03}, diabetes (OR 0.12; p=0.005) and stage N+ (OR 0.23; p=0.02) were independent predictors of pentafecta success. 1-year and 3-year overall survival rates were higher for patients in the "validated pentafecta" group. The learning curve had an impact on the validation of the criteria.

CONCLUSION: Our study confirms that the pentafecta proposed by Cacciamani et al is reproducible, that its validation increases with the surgeon experience and impacts the oncological outcomes in the short and medium term.

Key words: robot-assisted radical cystectomy, intracorporeal urinary diversion, bladder cancer, pentafecta, external validation.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Franck Bruyère,

Merci de me faire l'honneur de présider et de juger mon travail.
Je tiens à vous remercier pour votre investissement au quotidien pour votre service et pour vos internes. Je revendique avec fierté ma formation au sein du service d'urologie de Tours.

A Monsieur le Professeur Olivier Haillot,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Je vous remercie tout particulièrement de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir permis d'accéder à cette spécialité. Je vous remercie pour votre bienveillance et pour la sincérité de vos jugements.

A Monsieur le Professeur Hubert Lardy,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.
Merci de m'avoir accueilli avec bienveillance au sein de votre service. La chirurgie infantile est une spécialité exigeante et j'ai, grâce à votre rigueur et votre disponibilité, beaucoup appris pendant 6 mois, tant d'un point de vue universitaire que chirurgical.

A Monsieur le Docteur Benjamin Pradère,

Merci infiniment d'avoir accepté de diriger mon travail.
Tu as été pour moi un soutien depuis mon premier jour d'internat. Tu as été présent lors de ma première visite dans le service, tu es présent le jour de ma thèse et tu seras présent, je suis sûr, pendant mon post internat. Merci pour ta disponibilité sans faille !
L'urologie Tourangelle ne serait pas la même si tu n'avais pas fait le déplacement depuis Toulouse !

A Monsieur le Docteur Patrick Janin,

Vous me faites le plaisir et l'honneur de juger mon travail.
Je mesure à ce jour la chance que les internes d'urologie de Tours ont de pouvoir vous accompagner, vous et toute l'équipe du PSLV, pendant ces 6 mois de stage très sportif !
Même s'il est régulièrement, difficile de vous suivre... j'ai redécouvert l'urologie à vos côtés ! C'est un privilège incroyable de bénéficier de votre expérience. Merci de votre gentillesse et de votre confiance.

A mes maitres,

A Monsieur le Docteur Jean Michel Boutin,

Au fil des années et des thèses des internes d'urologie qui ont eu la chance de vous connaître les remerciements à votre égard se répètent et se ressemblent. Je crois que ce n'est pas un hasard. Merci pour la rigueur que vous avez tenté de me transmettre, merci pour votre disponibilité et votre bienveillance. Vous êtes un exemple à suivre.

A Monsieur le Docteur Benjamin Faivre D'Arcier,

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité. Merci pour nos heures de discussion « la tête dans le robot » ! Merci pour ces greffes expresses sur des gros sons ! Tu es le grand frère du service d'urologie de Tours, on a beaucoup de chance de t'avoir. J'ai hâte de continuer de progresser à tes cotés !

A Monsieur le Docteur Grégoire Léonard,

J'ai trop de choses qui me viennent à l'esprit... beaucoup trop de remerciements à te transmettre... c'est vraiment trop le BORDEL !
Tu es l'une des plus belle rencontre de mon internat ! Tant d'un point de vu chirurgical que amical. J'espère qu'on ne perdra jamais contact. TIN NIN NIN.

A Monsieur le Docteur François Xavier Vincenneux,

Commencer l'urologie à tes cotés a été pour moi une grande chance. Nombreux de tes enseignements m'ont marqué et te savoir loin du CH de Blois est l'un de mes plus grands regrets.

A Madame le Docteur Laure Monléon,

Aie...Chef suprême. Tu es la première personne que j'ai eu au téléphone avant d'arriver en tant qu'interne à Tours j'ai tout de suite compris que ça ne rigolait pas ! Mes 3 mois de binomat à tes cotés m'ont fait grandir. J'aurais aimé te côtoyer d'avantage pendant mon internat.

A Madame le Docteur Mélanie Fouquet,

Merci de ta confiance et de ta gentillesse. Ce semestre à Blois, à tes cotés, a marqué un tournant dans mon internat. J'ai hâte de commencer notre future collaboration !

A Monsieur le Docteur Colas Tanchoux,

Tu es un chef qu'on n'oublie pas ! Merci pour tous ces bons moments lors de mon 1^{er} semestre d'internat ! Il n'est pas sûr que tu lises ces remerciements un jour... tu es bien trop occupé à faire des tours de l'Ile de Ré en Porsche !

A Monsieur le Docteur Alexandre May,

Notre première rencontre m'a marqué ! Toi, les pieds sur ton bureau le premier jour de ton assistantat et moi fébrile, le premier jour de mon internat : « salut gros ! Je suis le nouvel assistant ! Bon l'urologie c'est simple : tu vas toujours voir les patients et tu regardes toujours les scanners ! Allez dégage maintenant tu me fais chier. »

Merci pour ce que tu m'as appris entre 2 parcours de golf !

Aux chirurgiens qui ont participé à ma formation :

Aux Docteurs Arnaud Piquard, Arnaud Bellouard, Baudoin Thebault, Olivier Saint Marc : merci pour votre accueil à Orléans dans ce service de chirurgie digestive hors normes sur tous les points !

Aux Docteurs Thierry Villemagne et Aurélien Binet : découvrir la chirurgie pédiatrique à vos cotés a été un vrai bonheur ! Et merci Thierry de m'avoir fait découvrir les marches de Saint Cyr !

Aux Docteurs David Dussard, Nicolas Michot, Frédérique Marques : une sacrée équipe de chirurgiens digestifs. Ce n'est pas de tout repos d'être votre interne !

Aux Docteurs Céline Bourbao, Pascal Bourlier, Louise Barbier et au Professeur Ephrem Salamé, merci pour votre accueil au sein de votre service ! J'ai énormément appris à vos cotés.

Aux Docteurs Martinez, Marchand et Loreille, merci de m'avoir fait découvrir la chirurgie vasculaire qui est une spécialité très exigeante. J'en tire beaucoup de bénéfices pour mon exercice futur.

Au Docteur Kevin Kraft, merci pour ton accueil plus que chaleureux au CH de Blois. Merci pour tous tes conseils qui m'ont fait avancer ! J'espère sincèrement pouvoir travailler dans ton service ! Et surtout pouvoir de te suivre à pied comme en vélo !

Au Docteur Luc Dalmasso, merci pour ton investissement pour mon avenir ! Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité.

Aux Docteurs Zeynal Anil et Giovanni Giretti, encore deux très belles rencontres aux cours de mon internat ! En plus d'être des chirurgiens hors pair, vous êtes vraiment beaux gosses et ça c'est énervant ! J'ai hâte de travailler à vos cotés !

Au Docteur Thomas Pichon, merci pour ton accueil à Blois, j'ai hâte d'être assistant à tes cotés !

Aux Docteurs Caroline Fontaine, Jacques Vannier et Christophe Callier,

Courir à vos cotés pendant 6 mois au PSLV à été pour moi un honneur et un véritable plaisir. Je ne compte plus les choses que j'ai apprises ! Merci.

A Madame Gamard et Angélique, travailler à vos cotés pendant 6 mois a été un vrai plaisir.

A mes chefs de clinique et assistants à mi temps préférés :

A Monsieur le Dr Grevez Tristan,

J'ai été très heureux et fier d'avoir été ton co-interne puis ton interne et je serai encore plus fier de devenir ton co-chef ! Merci pour ton sens clinique ! Tu es un homme très doué mais aussi très courageux et travailleur. Il nous reste beaucoup de chemin à parcourir ensemble.

A Monsieur le Dr Vanalderwerelt Victor,

Nous n'avions pas beaucoup travaillé ensemble avant mon 9^{ème} semestre et tu as été pour moi une rencontre marquante de la fin de mon internat ! Marquante par ta prestance, tes chemises impeccables, ton bureau parfaitement rangé, ta voiture allemande, tes pantalons moulants et ton humour ravageur... Mais surtout marquante par tes qualités techniques, par ton calme au bloc et par ton organisation. Merci pour nos discussions, pour tous ces cafés dans ton bureau et merci de m'avoir fait confiance pour mes premières greffes.

A Monsieur le Docteur Rayan Atme,

Tu as marqué de ton passage le service d'urologie de Tours, avec ton caractère parfois difficile mais surtout avec de grandes qualités chirurgicales ! Tu es un homme courageux et dévoué pour tes patients. Quand on apprend à t'écouter tu as énormément de choses à transmettre, j'ai beaucoup appris à tes cotés. Merci.

A Madame le Docteur Encatassamy Florence,

Merci pour ce semestre riche en émotion ! Merci pour toute ta confiance au bloc opératoire et pour ta disponibilité auprès de tes internes !

A mes co internes et amis

Merci à mes co-internes d'urologie avec qui j'ai passé énormément de bons moments pendant ces 5 années.

Merci à mon Paulo, je suis triste de ne pas pouvoir continuer l'aventure à tes côtés, je te souhaite beaucoup de bonheur sur Paris et j'espère qu'on se croquera régulièrement.

A Axelle et Marina, j'ai hâte de commencer le post internat à vos côtés.

Merci à Gael, Marie Lou, Charles, Marie.

Merci à ce bon vieux communiste parisien-Marseillais de Guillaume ! Une incroyable découverte à Orléans, j'aurais adoré être ton interne !

Merci à tous les internes qui ont croisé ma route pendant ces nombreux stages : Lichie, Perrine, Khalid, Sarah A, Sarah C, Pierre-olivier, Marion, Elias, Louis Paul, Lucie, Antoine, Camille, Alice, Quentin, Jean bat, Hakim.

Et bien sûr à l'équipe de mon semestre actuel :

Pauline la courtisane, Clem la terreur, Méloch et le Killian de la chirurgie ! Merci pour ces 7 mois de bons moments, merci pour mes 30 ans confinés ! Je suis ravi de clôturer, à 5 mois prêt, mon internat à vos côtés.

A mes amis de toujours,

Vincent, Rapha, Antoine, Raph. Ca fait plus de 25 ans qu'on se connaît pour les plus vieux ! Et c'est toujours un plaisir de vous retrouver années après années.

A Matthieu avec qui ma P1 n'aurait pas été la même ! (Vive Julien Clerc !)

A mon bon vieux Rodolphe, avec qui cette belle aventure a commencé. Merci pour toutes ces réunions ultra secrètes, ces bêtes noires, ces cours de batteries, ces déguisements et j'en passe ! Tu es un homme exceptionnel ! J'espère qu'on ne se perdra pas de vu.

Au psychiatre le plus musclé de France, Robin Puil. Si j'avais pu intégrer à cette thèse une des nombreuses photos que tu m'envoies je l'aurais fait...mais j'ai eu peur de choquer.

A l'équipe d'urologie du CHU qui m'a accueilli,

Merci aux infirmières et ASH du service d'urologie.

Merci à Florence, Anne et Fabienne des consultations.

Merci aux secrétaires : Joelle, Florence, Marie, Elodie, Mireille, Dorianne et Angélique

Merci à l'équipe du bloc opératoire ! Adeline, Kathia, Carole, Myriam, Laure, Maxime, Anne, Gaille, Marie Pierre, Amélie, Séverine.

Cela peut vous paraître beaucoup, mais une thèse de médecine ça serre aussi à ça, dire ce qu'on n'a pas pris le temps de dire pendant toutes ces années d'étude.

A ma famille,

A ma grand-mère Madame Nicole Belan,

Je n'ai pas de mot pour te dire à quel point je t'aime et quel point j'aurais aimé que tu sois encore là aujourd'hui. Tu as toujours fait partie intégrante de ma vie, tu m'as toujours soutenu et écouté. C'est un déchirement de ne pas pouvoir croiser ton regard et te serrer encore une fois dans mes bras le jour de l'aboutissement de mes études. Ça me tenait à cœur de te dire encore une fois quelques mots, tu as été tout au long de ta vie le soleil de toute une famille et tu es partie trop vite. Je t'aime.

A mon grand-père Monsieur le Docteur Baron Jean,

Tu es le point de départ d'une passion chirurgicale familiale. Je suis admiratif de ton courage, de ta force et de ta générosité. Je travaille au quotidien pour te remercier et pour que tu sois fier de moi.

A ma Mamie Madame Baron Anne-Marie et a mon grand-père Monsieur Belan Marcel,

Je sais aujourd'hui à quel point vous étiez aimés par les personnes qui me sont chères, ne pas vous avoir connu est l'un des plus grand regret de ma vie.

A ma mère Madame Corinne Belan,

Comment résumer en quelques lignes le soutien sans faille que tu m'as apporté pendant toutes ces années... Je suis tellement fier de la femme courageuse que tu es. Je ne serai pas arrivé jusque là sans toi. Je t'aime.

A mon père Monsieur le Docteur Michel Baron,

Il n'est pas simple de commencer un internat d'urologie avec un père urologue mais j'ai toujours été très fier de l'homme que tu es et ça m'a motivé au quotidien. Nous sommes de plus en plus proche au fil des années qui passent et ça me remplit d'émotion. Je t'aime.

A ma grande sœur Emmanuelle,

Je n'ai qu'une grande sœur et quelle grande sœur... Une femme indépendante qui a su traverser les difficultés de la vie et les transformer en force pour devenir une mère pleine de courage. Ton soutien est de plus en plus présent et indispensable à mon quotidien. Je sais que tu feras tout, pour que rien ne change. Je t'aime.

A ma Nièce Madeleine,

J'espère qu'un jour tu liras ces mots. Tu n'as pas 2 ans et je suis déjà extrêmement fier d'être ton oncle et ton parrain. Tu pourras toujours compter sur moi.

A mes beaux frères, Marc et Pierre.

Vous faites partie de ma famille depuis maintenant plus de 10 ans et j'en suis très fier. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

A mes cousins Jean, Sarah, Elisabeth, Philippe. Etre de votre famille n'est pas de tout repos ! Vous avez toujours fait partie intégrante de ma vie, je ne pouvais pas ne pas vous écrire quelques mots. Je vous aime.

A mon oncle, Luc.

Monsieur le directeur, te revoir chaque année lors des fêtes de famille et autres voyages me rempli de joie et de bonheur. Tu es l'un des piliers de ma famille.

A mes beaux Parents, Jean Marc Barbin et Nathalie Breerette,

Cela fait maintenant 10 ans que votre fille fait partie de ma vie. Son courage et sa force m'ont permis d'arriver là où je suis et je sais que vous y êtes pour beaucoup. Merci.

A Eva,

Je le sais au fond de moi, tu es la femme de ma vie depuis le premier jour où je t'ai rencontré. Cela fait maintenant presque 10 ans et je t'aime encore plus jours après jours. Tu es l'un des piliers de ma vie. Je suis tellement fier du chemin que nous avons parcouru ensemble. Sans toi, je ne serai pas parvenu à écrire les derniers mots de cette thèse, qui signe l'aboutissement d'une partie de ma vie. Je t'aime.

Liste des abréviations

TVIM: tumeur de vessie infiltrant le muscle

CT: cystectomie totale

DUIC: dérivation urinaire en intra corporelle

CTRA: cystectomie totale robot-assistée

CHU: centre hospitalo-universitaire

CHRU: centre régional hospitalo-universitaire

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ASA: American Society of Anesthesiology

IMC: indice de masse corporelle

CD: Clavien-Dindo

WHO: World Health Organisation

EAU: European association of urology

AFU: Association Française d'urologie

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	19
Epidémiologie.....	19
Prise en charge thérapeutique.....	20
Evaluation d'une prise en charge chirurgicale.....	21
Objectif de l'étude.....	23
Matériel et Méthodes	24
Evaluation péri-opératoire.....	25
Evaluation anatomopathologique.....	26
Suivi des patients.....	27
Le pentafecta.....	27
Validation externe du pentafecta.....	27
Analyse statistique.....	28
Résultats	30
Caractéristiques des patients.....	30
Résultats péri-opératoires.....	32
Résultats anatomopathologiques.....	34
Résultats oncologiques.....	37
Validation externe du pentafecta et impact de la courbe d'apprentissage.....	39
Réévaluation du pentafecta.....	44
Discussion	47
Conclusion	52
Bibliographie	53
Annexes	57

INTRODUCTION

Epidémiologie :

Chaque année, 2,7 millions de personnes dans le monde sont diagnostiquées ou traitées pour une tumeur de vessie (1,2). Le cancer de vessie occupe en France la 4^{ème} place des cancers en incidence avec 12 305 nouveaux cas estimés en 2015 et est la 7^{ème} cause des décès tous cancers confondus (InVs 2015) (3). Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an (3).

Dans 20 % des cas, les tumeurs de la vessie se présentent d'emblée au stade de tumeur infiltrant le muscle (TVIM). La survie des patients présentant une TVIM est inférieure à 50% à 5 ans, alors que celle des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle est de plus de 80 %. Le principal risque des TVIM est l'évolution métastatique, responsable le plus souvent du décès du patient (4).

Prise en charge thérapeutique :

En cas de TVIM non métastatique, la cystectomie totale (CT) avec curage pelvien bilatéral étendu précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine, est le traitement curatif de première intention recommandé (5).

L'intervention chez l'homme consiste généralement à réaliser une cysto-prostatectomie totale en bloc. Chez la femme on réalise une pelvectomie antérieure emportant l'utérus, les trompes, les ovaires, la vessie, l'urètre et la paroi antérieure du vagin (6). Ces procédures sont techniquement complexes et présentent un taux de complications de près de 25% et une mortalité de l'ordre de 1 à 2% (7). Pour réduire cette morbidité et mortalité péri-opératoire, de nombreuses évolutions techniques ont été décrites au cours de ces 20 dernières années. Initialement réalisée par voie ouverte, la première cystectomie totale laparoscopique pour cancer a été réalisée en 1995 (8). Plus récemment la cystectomie totale par voie laparoscopie robot-assistée (CTRA) s'est développée. Il a été montré que cette voie d'abord diminuait le taux de transfusion, la durée d'hospitalisation et le taux de complications majeures dans les 90 jours (9). D'un point de vue oncologique, l'étude RAZOR publiée en 2018 montrait la non infériorité de la voie robot-assistée par rapport à la voie ouverte en termes de survie sans progression à deux ans (10). Sa récente actualisation, confirmait des résultats oncologiques similaires sur la survie sans progression et sur la survie globale (11). La CTRA semble donc être moins morbide sans impacter les résultats oncologiques.

Une fois le temps d'exérèse réalisé, une dérivation urinaire est nécessaire. Il est réalisé dans la majorité des cas une entérocystoplastie ou une urétérostomie cutanée trans-iléale selon Bricker. Cette étape opératoire complexe, engendre un taux élevé de complications allant de 20 à 50% selon les études (12).

Dans le même objectif de réduction de la morbidité péri-opératoire, des évolutions techniques se développent, comme la dérivation urinaire intra corporelle (DUIC) (13). En effet, la réalisation d'une DUIC permettrait de réduire les pertes sanguines par rapport à une dérivation réalisée en extra corporelle. Elle a également pour avantage de limiter l'incision de la paroi abdominale source de douleur et la manipulation des anses digestives qui sont connues pour augmenter le risque de complications postopératoires (13). Cette technique est néanmoins soumise à une réelle courbe d'apprentissage, bien que la voie robot-assistée facilite sa réalisation, il a été rapporté un taux de complications majeures plus élevé au début de la courbe d'apprentissage (14).

Évaluation d'une prise en charge chirurgicale :

Aujourd'hui, l'évaluation de la prise en charge thérapeutique des patients est un élément important tant d'un point de vue sanitaire qu'administratif. En effet, l'évaluation de nos prises en charge est un critère pour l'accréditation de l'exercice de notre spécialité, notamment pour la chirurgie oncologique (15).

Actuellement, l'organisation des soins en onco-urologie est régie par les mesures du plan cancer (février 2005) (15). L'accréditation est délivrée après validation :

- de critères organisationnels (dispositif d'annonce, applications des recommandations, participations aux réunions de concertation pluridisciplinaires, programme personnalisé de soins etc).

- d'un critère purement quantitatif, puisque seul le nombre de procédures est pris en compte pour évaluer la qualité chirurgicale avec un seuil d'activité minimal de 30 interventions d'exérèse par an et par équipe et un minimum de 10 interventions par opérateur.

En urologie, les interventions d'exérèse sont: la prostatectomie totale, la néphrectomie, la néphro-urétérectomie totale et la cystectomie totale pour cancer.

Néanmoins, pour des chirurgies complexes comme la CT, la prise en compte exclusive du volume opératoire ne semble pas suffisante. Des critères composites évaluant le geste chirurgical, la morbidité péri-opératoire et les résultats oncologiques semblent être plus informatifs de la qualité de la prise en charge. Il a été développé, pour la plupart des interventions chirurgicales urologiques comme la prostatectomie totale et la néphrectomie partielle, des scores d'évaluation comportant des critères composites (16,17). De la même manière, le premier pentafecta (association de 5 critères) pour évaluer la CT à été proposé en 2015 (18) et récemment modifié par Cacciamani et al. Il associe des critères fonctionnels et oncologiques pour évaluer la CTRA avec DUIC (19). Ces critères, nécessaires pour l'évaluation des pratiques et de la courbe d'apprentissage imposent des validations par des cohortes extérieures.

Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude était de réaliser la validation externe du pentafecta évaluant les résultats péri-opératoire et oncologiques de la cystectomie totale avec curage ganglionnaire laparoscopique robot-assistée avec dérivation urinaire intra corporelle (CTRA DUIC). L'objectif secondaire était de confirmer son utilisation pour évaluer la courbe d'apprentissage

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude multicentrique Française réalisée entre janvier 2007 et décembre 2019, à laquelle ont participé 6 centres urologiques français (CHRU Tours, CHU Rennes, CHU hôpital Pitié-Salpêtrière, CHU Toulouse, Clinique La Croix du sud à Toulouse, l'Institut Paliou-Calmettes à Marseille). Nous avons constitué une base de données multicentrique nationale utilisant le même schéma pour la collection des données cliniques. L'ensemble des patients ayant eu une CTRA pour cancer avec DUIC a été inclus. Les patients opérés par voie ouverte ou coelioscopique pure et les patients avec dérivation urinaire réalisée en extra corporelle étaient exclus. Les patients métastatiques au moment de la chirurgie étaient exclus.

La chirurgie par voie robot-assistée était réalisée à l'aide d'un robot Da Vinci ® Surgical System S, Si, X ou Xi (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) à l'aide de 4 bras selon la technique chirurgicale classiquement décrite et selon les habitudes de chaque centre (20). La décision de réaliser une entérocystoplastie ou un dérivation urinaire trans-iléale selon Bricker restait à la discrétion du chirurgien, en fonction de l'évaluation préopératoire et du stade de la maladie selon les recommandations (21).

Evaluation périopératoire :

Pour chaque patient, les données médicales préopératoires étaient recueillies, comprenant : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel (IMC), le score ASA (American Society of Anesthesiology), l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), les comorbidités cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme), la créatininémie et l'hémoglobininémie préopératoire ainsi que la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Les variables périopératoires recueillies comprenaient notamment le type de dérivation urinaire, le temps opératoire (min), le taux de saignement (ml) et les transfusions de culots globulaires en périopératoire.

Les données postopératoires comprenaient : les complications dans les 90 jours selon la classification de Clavien-Dindo (CD) (22) en séparant les complications majeures ($CD \geq 3$) et mineures ($CD \leq 2$), les complications urinaires dans les 12 mois, la durée d'hospitalisation, le taux de ré hospitalisation dans les 90 jours et la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Les complications urinaires étaient définies selon les mêmes modalités que dans l'article de Cacciamani (19) : tous les événements urinaires dans l'année de la chirurgie, impactant la morbidité et imposant une prise en charge étaient relevés, incluant : les fistules urinaires, les sténoses anastomotiques urétéro-iléales, les hernies stomiales, les calculs etc...(23).

Les résultats oncologiques comprenaient le taux de récurrence globale, les récurrences dans les 12 mois en séparant les récurrences locales et à distance. L'ensemble des récurrences (loco-régionale, ganglionnaire ou métastatique) était recueilli après contrôle du dernier bilan d'imagerie. Le décès toute cause confondue et le décès spécifique étaient rapportés selon le certificat de décès ou le dossier médical du patient.

Evaluation anatomopathologique :

Toutes les pièces opératoires étaient évaluées selon le protocole standard anatomopathologique de chaque centre selon la stadification de l'American Joint Committee on Cancer (24). Le grade tumoral était déterminé selon la classification de World Health Organisation (WHO) de 2016. Les marges positives étaient définies par la présence de cellules tumorales en regard de la tranche de section. Les résultats pris en compte comprenaient : le nombre de ganglions prélevés, le stade T et N anatomopathologique et le taux de patients avec une maladie localement avancée définie par un stade T ≥ 3 et / ou un stade N positif.

Suivi des patients :

Les patients étaient suivis selon le protocole de chaque centre et selon les recommandations de l'European Association of Urology (EAU) et de l'Association Française d'Urologie (AFU) (4,5). Il comprenait un examen clinique, un bilan biologique et une imagerie avec temps tardif et coupes thoraciques. En cas de conservation de l'urètre une surveillance annuelle par fibroscopie et cytologie urinaire était réalisée. La fréquence de suivi était adaptée au stade initial de la maladie.

Le pentafecta :

Pour considérer un pentafecta validé les patients devaient remplir l'ensemble des 5 critères suivant comme défini dans l'étude princeps :

1. Plus de 16 ganglions prélevés
2. Marges négatives
3. Absence de complication majeure ($CD \geq 3$) dans les 90 jours
4. Absence de complication urinaire dans les 12 mois
5. Absence de récurrence locale ou à distance dans les 12 mois

Validation externe du pentafecta :

Pour réaliser une validation externe du pentafecta de Cacciamini et al, nous avons réalisé les mêmes tests statistiques avec notre population. Nous avons porté une attention toute particulière aux résultats sur la survie mais aussi sur les critères prédictifs pour évaluer l'influence et la reproductibilité de ces 5 critères. Nous sommes allés plus loin dans l'analyse en réalisant de nouveaux tests statistiques en modifiant la limite du nombre de ganglions prélevés à 10 ainsi que le supprimant pour créer un quadripecta pour tester spécifiquement l'impact de ce critère.

Pour évaluer l'influence de la courbe d'apprentissage sur la validation des critères du pentafecta, l'expérience du chirurgien était classée selon 3 stades : chirurgien en début d'expérience (<10 CTRA), phase intermédiaire (10-30 CTRA), chirurgien expérimenté (>30 CTRA).

Analyse statistique :

Les caractéristiques des patients, les données périopératoires, anatomopathologiques et oncologiques ont été étudiées et comparées entre le groupe « pentafecta validé » et « pentafecta non validé » par des analyses univariées. Les tests du Chi² et de Fisher ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et le test de Welch pour les variables quantitatives. Les variables continues étaient exprimées en moyennes et en médianes avec les dérivations standard (DS) et interquartile range (IQR). Les variables discontinues étaient exprimées en pourcentages. L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique afin d'identifier les facteurs prédictifs de « pentafecta validé ». L'ensemble des données avec un $p < 0,2$ en analyses univariées a été étudié en analyse multivariée.

Les courbes de survie globale et sans récurrence ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier et le log-rank test a été appliqué pour tester la différence entre les courbes des deux groupes. La survie globale était calculée grâce à la durée moyenne en mois entre la date opératoire et la date du décès ou du dernier suivi des patients en considérant cette date de consultation comme décès par hypothèse du pire. Nous avons calculé de la même façon la survie sans récurrence. Le seuil de significativité de ces tests était fixé pour un $p < 0,05$.

Nous avons par ailleurs réalisé une analyse exploratoire statistique de la valeur ajoutée clinique (évaluation de la capacité de prédiction) du pentafecta à l'aide d'une courbe d'analyse décisionnelle (DCA) (25,26) en utilisant la récurrence à 36 mois comme critère de jugement et en évaluant les différentes possibilités de modèles (16 ganglions, 10 ganglions). En annexe les explications pour l'interprétation du DCA.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface du logiciel R statistical analysis pour la publication scientifique médicale 2019, disponible sur <https://www.pvalue.io/fr> ainsi que grâce au logiciel R version 3.6.2. (2009-2019 RStudio, Inc.).

RESULTATS

Caractéristiques des patients :

Cent quatre vingt patients ayant bénéficiés d'une CTRA DUIC ont été inclus. Au sein de la cohorte, l'âge médian était de 68 ans [61.0; 73.0], l'IMC moyen de 26,2 kg/m² ($\pm 4,97$) et 138 (77%) patients étaient ASA \leq II. Une chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée dans 67% (n=120) des cas. L'ensemble des caractéristiques des patients est résumé dans le *tableau 1*.

Tableau 1 caractéristiques des patients

Caractéristiques		Total	CT-pentafecta validé	CT-pentafecta non validé	p
Patients	n (%)	180	55 (31%)	121 (69%)	
Age, année	moyenne (DS)	67 (±9.7)	64 (±9.52)	68 (±9.36)	0,01
IMC, kg/m2	moyenne (DS)	26.2 (±4.97)	26.1 (±3.95)	26.2 (±5.38)	0,91
Sexe	n (%)				0,29
- Homme		154 (86%)	50 (91%)	103 (85%)	
- Femme		26 (14%)	5 (9.1%)	18 (15%)	
Score ASA	n (%)				
- ASA I		28 (16%)	14 (25%)	13 (11%)	0,07
- ASA II		110 (61%)	30 (55%)	79 (65%)	
- ASA III		41 (23%)	11 (20%)	28 (23%)	
- ASA IV		1 (0.56%)	0 (0%)	1 (0.83%)	
Tabagisme	n (%)				
- actif		112 (62%)	37 (67%)	73 (60%)	0,47
- sévère		24 (13%)	5 (9.1%)	19 (16%)	
- jamais		44 (24%)	13 (24%)	29 (24%)	
HTA	n (%)	78 (44%)	18 (33%)	59 (49%)	0,04
Diabète	n (%)	23 (13%)	1 (1.8%)	21 (17%)	<0,01
ECOG :	n (%)				
- 0		120 (67%)	33 (60%)	85 (70%)	0,32
- 1		56 (31%)	21 (38%)	33 (27%)	
- 2		4 (2.2%)	1 (1.8%)	3 (2.5%)	
Hb préopératoire, g/dl	moyenne (DS)	12.3 (1.76)	12.5 (±1.88)	12.1 (±1.72)	0.21
Chimiothérapie néo-adjuvante	n (%)	120 (67%)	38 (69%)	82 (68%)	0,86
Stade T clinique	n (%)				
- cT≤2					
o cTIS		6 (3.3%)	0 (0%)	4 (3.3%)	0,5
o cTa		8 (4.4%)	1 (1.8%)	7 (5.8%)	
o cT1		22 (12%)	5 (9.1%)	15 (12%)	
o cT2		135 (75%)	45 (82%)	90 (74%)	
- cT≥3					
o cT3		6 (3.3%)	3 (5.5%)	3 (2.5%)	
o cT4		3 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	
Stade N clinique	n (%)				
- cN0		159 (88%)	51 (93%)	104 (86%)	0,27
- cN1		19 (11%)	3 (5.5%)	16 (13%)	
- cN2		2 (1.1%)	1 (1.8%)	1 (0.83%)	
- cN3		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
- cNx		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Résultats périopératoires :

Les résultats périopératoires sont résumés dans le **tableau 2**. Le temps opératoire moyen (DS) était de 346 min (± 105) et le taux de perte sanguine de 459 ml (± 483). Une dérivation urinaire par urétérostomie cutanée trans-iléale selon Bricker était réalisée dans 37% des cas (n=66), une entérocytoplastie continente était réalisée dans 62% (n=111) des cas. Le taux de transfusion globulaire périopératoire était de 17,2% dont 6,1% en peropératoire. La durée d'hospitalisation moyenne était de 13,9 ($\pm 7,94$) jours. Le taux de réhospitalisation dans les 90 jours était de 28%.

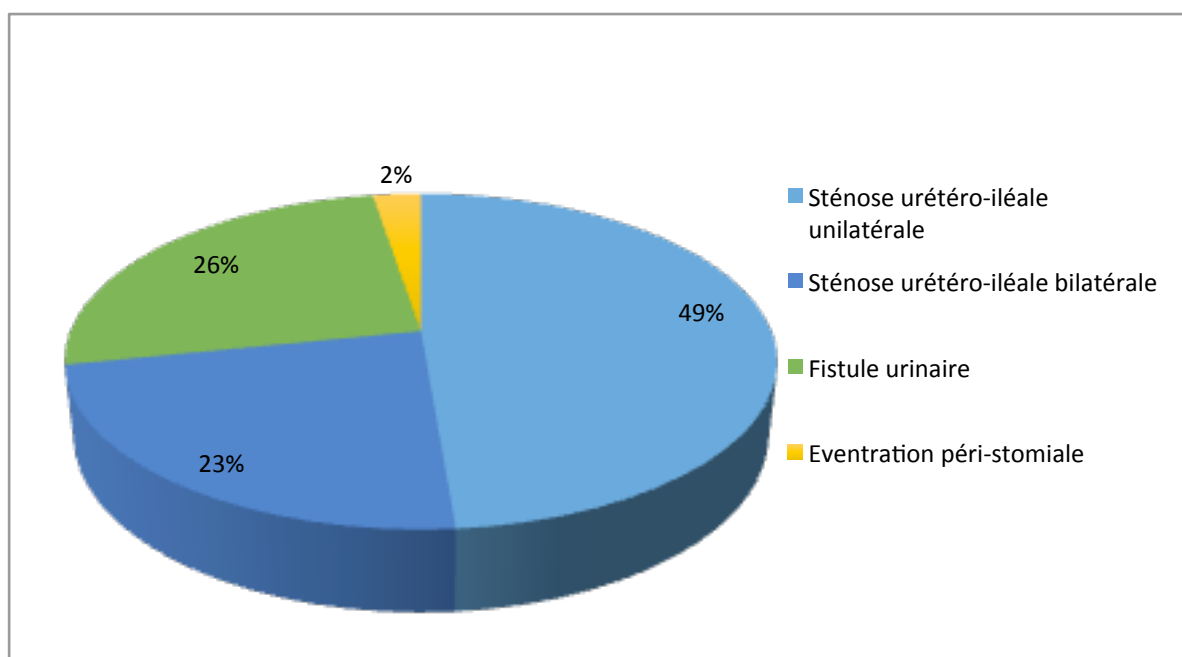
Le taux de complication global était de 61% (n=109), dont 72,5% (n=79) de complications mineures ($CD \leq 2$) et 27,5% (n=30) de complications majeures ($CD \geq 3$).

Le taux de complications urinaires dans les 12 premiers mois était de 22%, dont plus des deux tiers (72 %) étaient des sténoses urétéro-iléales. Les détails des complications urinaires au cours de la première année sont présentés dans la **figure 1**.

Tableau 2 résultats périopératoires

Résultats péri-opératoires		Total	CT-pentafecta validé	CT-pentafecta non validé	p
Patients	n (%)	180	55 (31%)	121 (69%)	
Temps opératoire, min	moyenne (ET) médiane (IQR)	346 (±105) 340 [270; 420]	337 (±90.6)	354 (±110)	0,28
Perte sanguine, ml	moyenne (ET) médiane (IQR)	459 (±483) 345 [200; 500]	456 (±458)	472 (±499)	0,83
Type de dérivation urinaire :	n (%)				
- Bricker		66 (37%)	16 (29%)	46 (38%)	0,53
- Entérocytoplastie		111 (62%)	38 (69%)	73 (60%)	
- Urétérostomie		3 (1.7%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	
Transfusion :	n (%)				
- Peropératoire		11 (6.1%)	2 (3.6%)	9 (7.4%)	0,51
- Postopératoire		20 (11%)	4 (7.3%)	16 (13%)	0,25
Complications ≤ 90 jours :	n (%)	109 (61%)	27 (47%)	80 (67%)	0,01
- Globales		79 (72,5%)	27 (100%)	48 (60%)	0,11
o Mineures		30 (27,5%)	0 (0%)	30 (40%)	<0,001
o Majeures					
Complications urinaires ≤12 mois	n (%)	39 (22%)	0 (0%)	39 (32%)	<0,001
Durée d'hospitalisation, jours	moyenne (ET)	13.9 (±7.94)	13.3 (±4.96)	14.2 (±9.06)	0,4
Taux de ré hospitalisation ≤ 90 jours	n (%)	51 (28%)	10 (18%)	41 (34%)	0,03
Chimiothérapie adjuvante	n (%)	7 (3.9%)	1 (1.8%)	6 (5%)	0,44

Figure 1 Répartition des complications urinaires ≤12 mois



Résultats anatomopathologiques :

Un total de 60 (34%) patients avaient une maladie localement avancée ($pT \geq 3$ et /ou N+). Par ailleurs il y avait 34% de patients pT0 dont 77% avaient bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante (ypT0). Le type histologique majoritaire était le carcinome urothélial avec 61% des patients (**figure 2**). Le nombre moyen de ganglions prélevés était de 16,7 ($\pm 7,68$). L'ensemble des résultats est rapporté dans le **tableau 3**.

Figure 2 histologies postopératoires

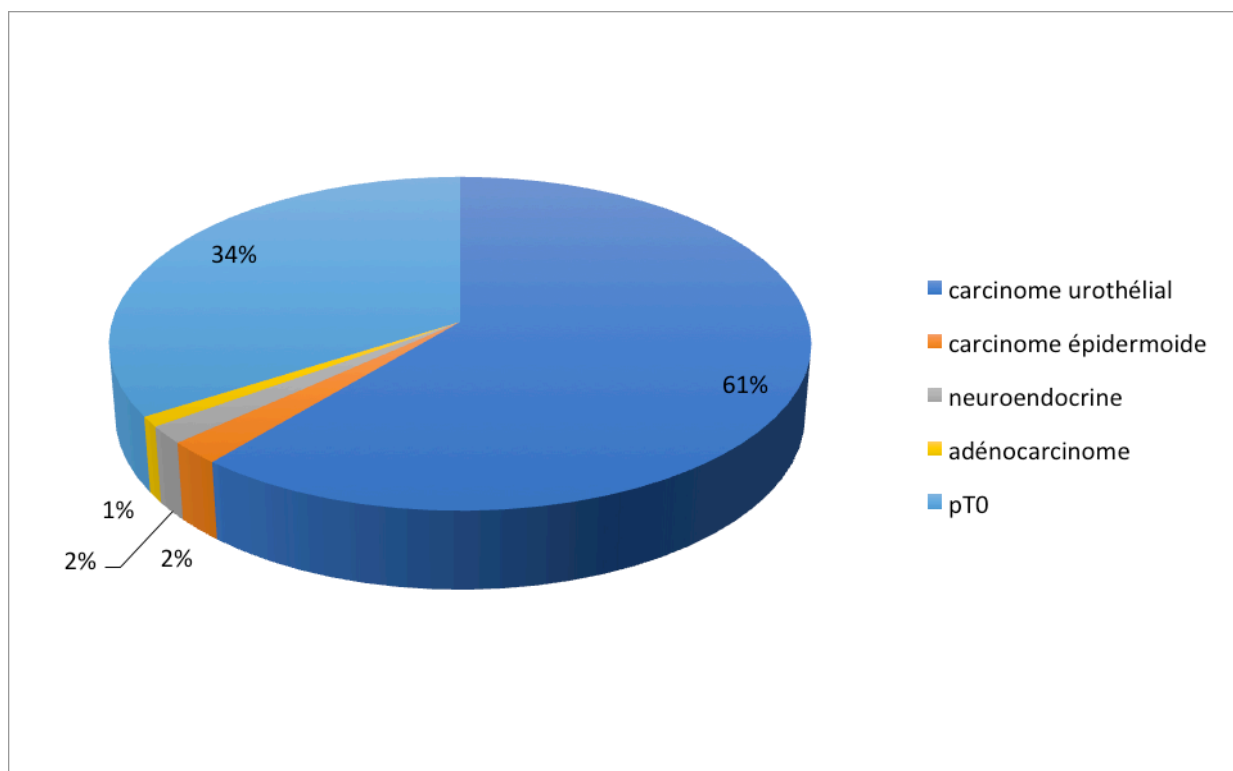


Tableau 3 résultats anatomopathologiques

Résultats anatomopathologiques		Total	CT-pentafecta validé	CT-pentafecta non validé	p
Patients	n (%)	180	55 (31%)	121 (69%)	
Nombre de ganglions prélevés	moyen (ET) médiann (IQR)	16.7 (7.68) 16.0 [11.0; 20.0]	22.8 (±6.67)	13.8 (±6.36)	<0,001
Curage ≥ 16 ganglions	n (%)	88 (51%)	54 (100%)	34 (28%)	<0,001
Stade T anatomopathologique					
- pT≤ 2	n (%)	62 (34%)	23 (42%)	38 (31%)	0,29
○ pT0		26 (14%)	8 (15%)	17 (14%)	
○ pTis		16 (8.9%)	7 (13%)	7 (5.8%)	
○ pT1		27 (15%)	6 (11%)	21 (17%)	
○ pT2					
- pT≥3		29 (16%)	5 (9.1%)	24 (20%)	
○ pT3a		10 (5.6%)	4 (7.3%)	6 (5%)	
○ pT3b		9 (5%)	2 (3.6%)	7 (5.8%)	
○ pT4a		1 (0.56%)	0 (0%)	1 (0.83%)	
○ pT4b					
Stade N anatomopathologique					
- pN0	n (%)	144 (80%)	51 (93%)	91 (75%)	0,11
- pN1		17 (9.5%)	3 (5.5%)	14 (12%)	
- pN2		11 (6.1%)	1 (1.8%)	10 (8.3%)	
- pN3		2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1.7%)	
- pN3		5 (2.8%)	0 (0%)	4 (3.3%)	
- pNx					
Maladie localement avancée *	n (%)	60 (34%)	12 (23%)	48 (40%)	0,03

*Maladie localement avancée : pT≥3 et /ou N positive

Résultats oncologiques :

Le nombre de patient avec des marges positives était de 12 (7%) (**Tableau 4**). Avec une durée de suivi médiane de 11 mois, le nombre de patient ayant récidivé était de 31 (17%) dans la première année après la chirurgie. Il y avait 22,7% de récidives locales, 72,7 % de récidives à distance.

Le taux de décès toutes causes était de 7,8 % soit 14 patients et le taux de décès spécifique était de 5,6 % soit 10 patients. La durée de survie globale et de survie spécifique (DS) étaient respectivement de 15.5 (15.2) et 14.6 (15.3) mois.

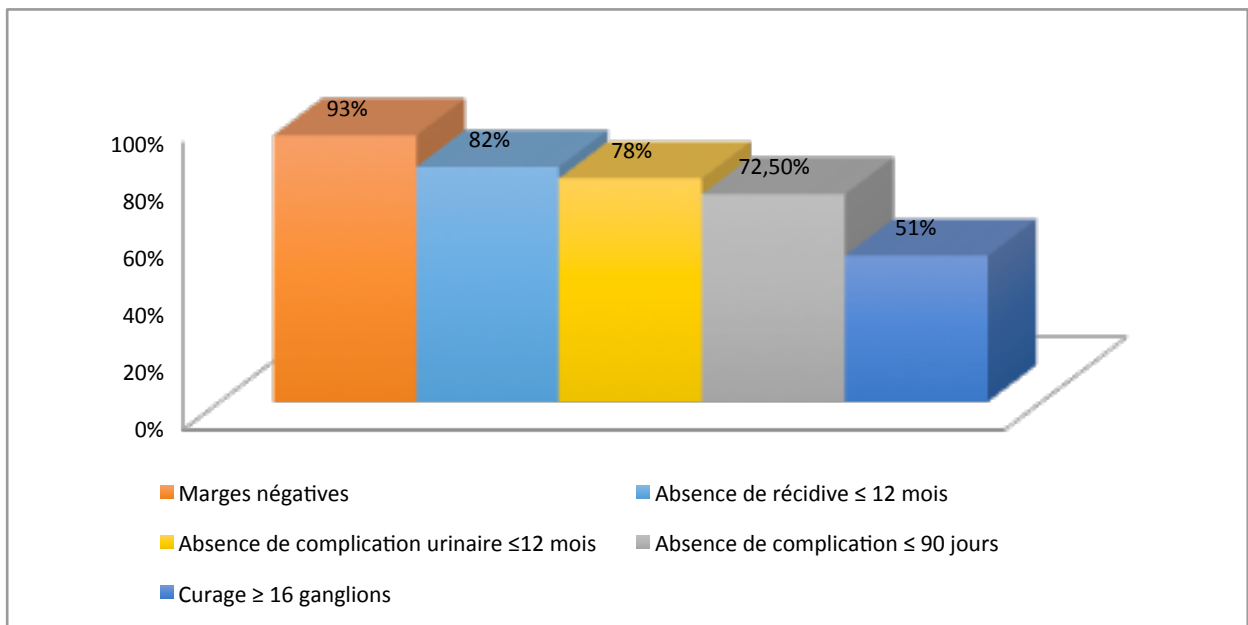
Tableau 4 Résultats oncologiques

Résultats oncologiques		Total	CT-pentafecta validé	CT-pentafecta non validé	p
Patients	n (%)	180	55 (31%)	121 (69%)	
Suivi	moyen (DS) médiann (IQR)	15.5 (±15.2) 11.0 [6.00; 19.5]	18.2 (±14.1)	14.5 (±15.7)	0,12
Taux de marges positives	n (%)	12 (7%)	0 (0%)	12 (9.9%)	0,02
Taux de récurrence globale	n (%)	31 (17%)	3 (5.5%)	28 (23%)	<0,01
Taux de récurrence ≤ 12 mois	n (%)	22 (12%)	0 (0%)	22 (18%)	<0,001
- locale		5 (22,7%)	0 (0%)	5 (22,7%)	<0,01
- à distance		16 (72,7%)	0 (0%)	16 (72,7%)	
- les deux		3 (13,6%)	0 (0%)	3 (13,6%)	
Décès toutes causes	n (%)	14 (7.8%)	2 (3.6%)	12 (9.9%)	0,23
Décès spécifique	n (%)	10 (5.6%)	1 (1.8%)	9 (7.4%)	0,18
Survie globale, mois	moyenne (DS) médiann (IQR)	15.5 (±15.2) 11.0 [6.00; 19.5]	18.2 (±14.1)	14.5 (±15.7)	0,12
Survie sans récurrence, mois	moyenne (DS) médiann (IQR)	14.6 (±15.3) 10.0 [4.00; 18.2]	17.7 (±13.9)	13.3 (±15.8)	0,07

Validation externe du pentafecta et impact de la courbe d'apprentissage :

Au total 31% (n=55) des procédures validaient les 5 critères du pentafecta décrits par Cacciamani et al. Les pourcentages de validation des différents critères du pentafecta sont résumés dans la **figure 3**.

Figure 3 Pourcentages de validation des différents critères du pentafecta



En comparant les différents types de dérivation urinaire, les entérocystoplasties, avaient un taux de pentafecta validé supérieur aux dérivations trans-iléales selon Bricker mais de manière non significative (34% vs 26% p=0,43 ; **figure 4a**). Les détails de la comparaison entre entérocystoplastie et Bricker sont résumés dans la **figure 4b**.

Figure 4a Validation du pentafecta en fonction du type de dérivation urinaire

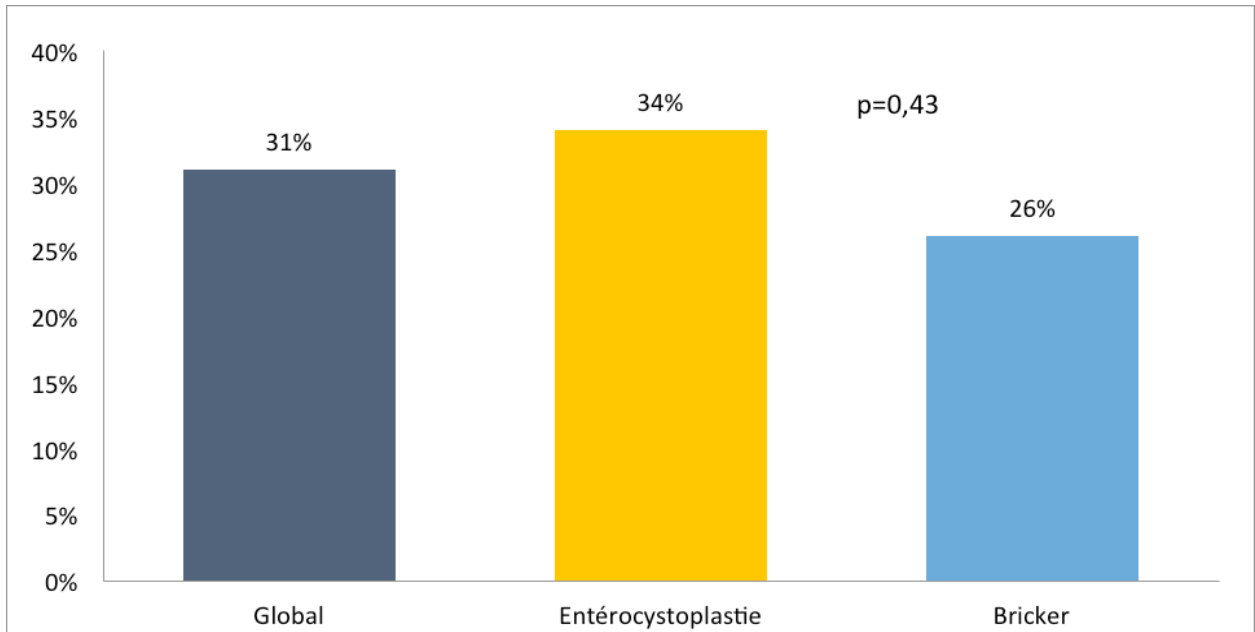
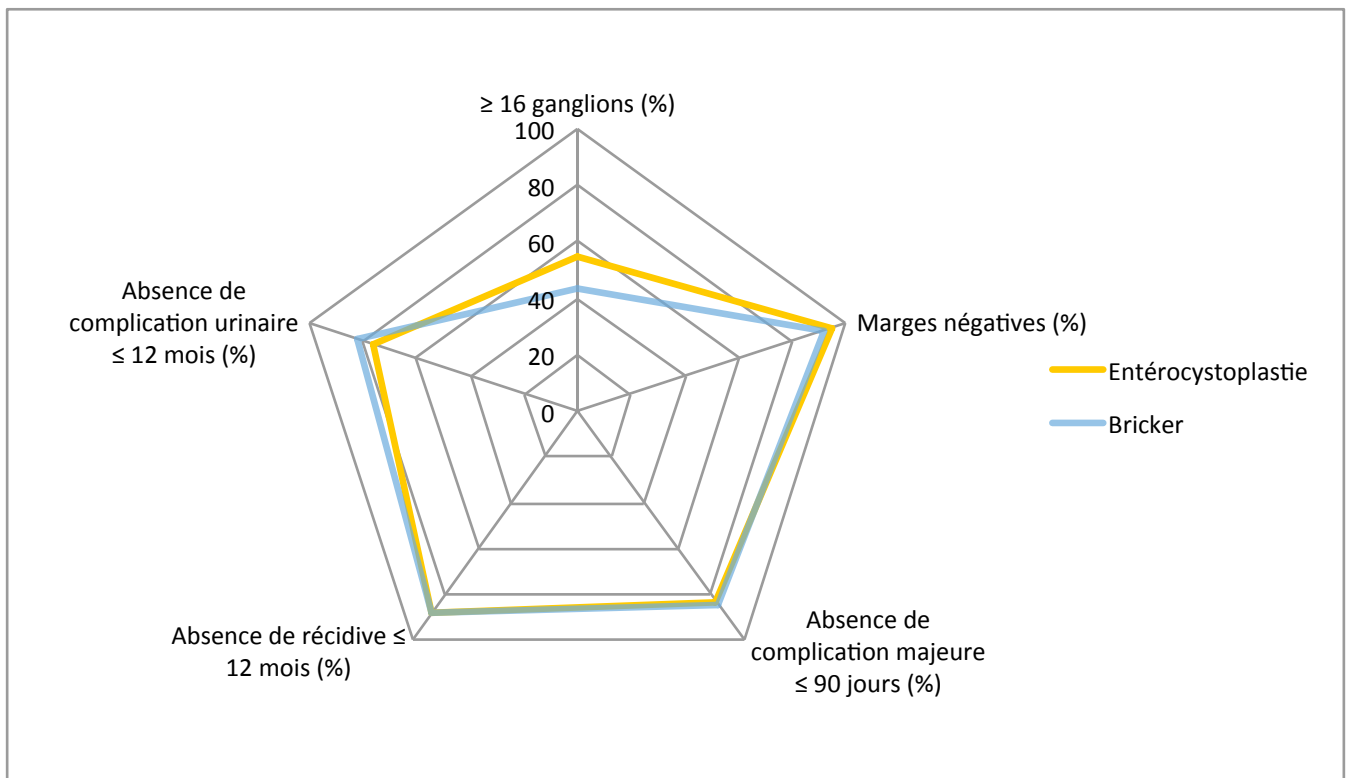
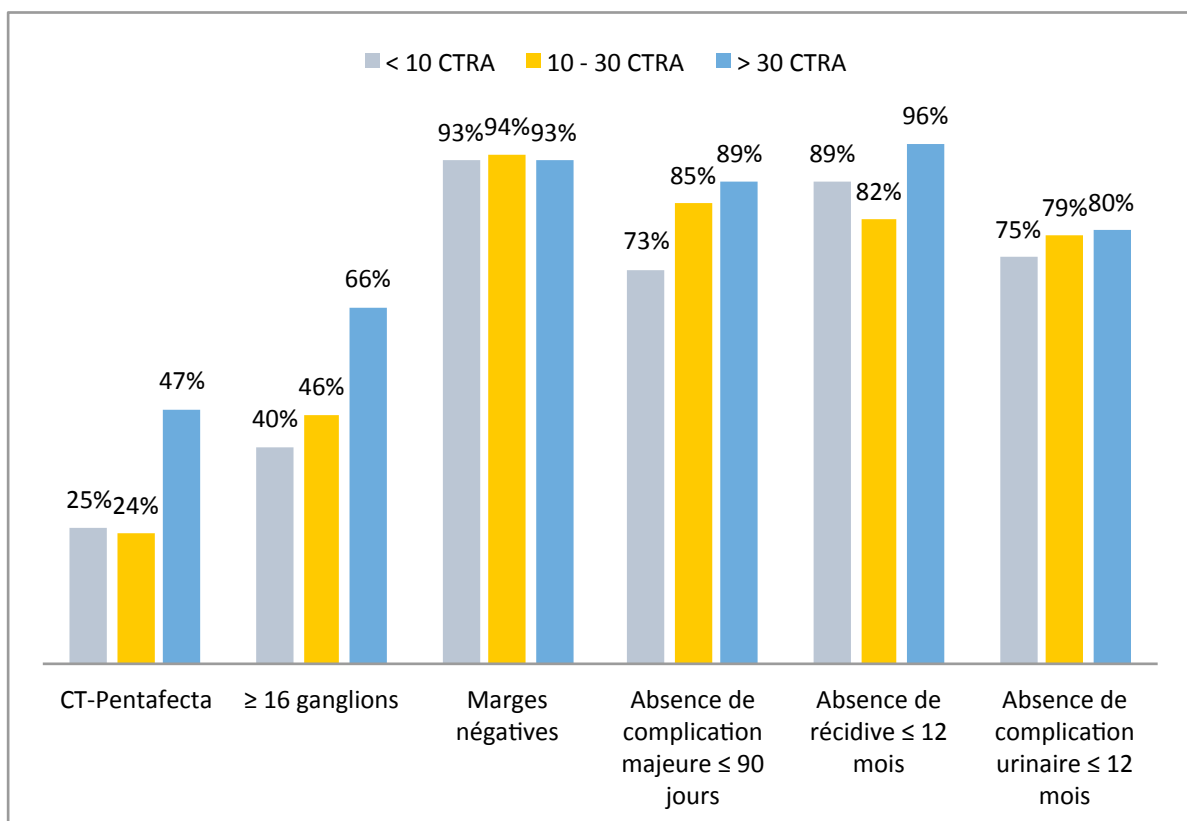


Figure 4b Critères du pentafecta en fonction du type de dérivation urinaire



Le pourcentage de patient ayant un pentafecta validé augmentait avec le nombre de procédures réalisées par le chirurgien. Le taux était de 25 % pour moins de 10 CTRA et augmentait à 47 % pour plus de 30 CTRA (*figure 5*).

Figure 5 Validation du pentafecta en fonction du nombre de procédures



Les résultats de la validation du pentafecta et le détail des différents critères ont été comparés entre les centres. Parmi les 6 structures, aucune ne réalisait moins de 10 CTRA par an, 2 déclaraient entre 10 et 30 CTRA par an (CHRU Tours et CHU Rennes) et 4 déclaraient plus de 30 CTRA par an (la clinique la Croix du sud Toulouse, l'institut Paoli-Calmettes à Marseille, le CHU de Toulouse et le CHU Pitié Salpêtrière). Les résultats sont présentés *en annexe*.

En analyse univariée : l'âge, l'antécédent d'hypertension artérielle, de diabète, le taux de réhospitalisation, le nombre de ganglions positifs, le nombre de patients avec une maladie localement avancée étaient significativement différents entre les groupes « pentafecta validé » et « pentafecta non validé » (*tableau de 1 à 3*).

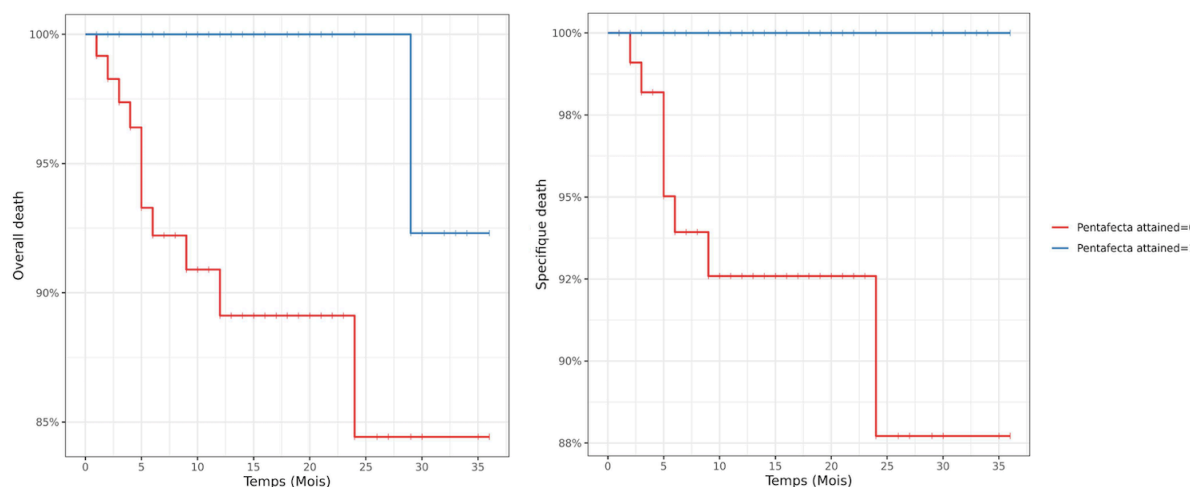
L'analyse multivariée montrait que l'âge (OR : 0,96 ; IC95% [0.92; 0.99] ; p=0,03}, le diabète (OR 0,12 ; IC95% [0.01; 0.64] ; p=0,005) et le stade pN+ (OR 0,23 ; IC95% [0.06; 0.67] ; p=0,02) étaient des facteurs prédictifs indépendants de la réussite du pentafecta (*tableau 4*).

Tableau 4 Analyse multivariée

Variables	OR (95% IC)	p
Age	0.96 [0.92; 0.99]	0.03
Diabète	0.12 [0.01; 0.64]	0.05
HTA	0.82 [0.39; 1.72]	0.6
Stade pN+	0.23 [0.06; 0.67]	0.02
CNA	0.76 [0.35; 1.65]	0.48
ASA >2	1.25 [0.514; 2.99]	0,61
RAAC	0.701 [0.349; 1.40]	0,31

Avec une durée médiane de suivi de 11 mois, la survie globale à 1 an et à 3 ans était supérieure pour les patients du groupe « pentafecta validé ». En effet, à 12 mois le taux de survie globale était de 100% dans le groupe « pentafecta validé » vs 89% dans le groupe « pentafecta non validé » (p=0,02). A 36 mois la différence était également significative (92% vs 84% ; p=0,04). Nous retrouvons des résultats similaires pour la survie spécifique, avec à 36 mois un taux de survie spécifique de 100% dans le groupe « pentafecta validé » vs 87,7% dans le groupe « pentafecta non validé » (p=0,03) (*figure 6*)

Figure 6 Survie globale et survie spécifique à 36 mois



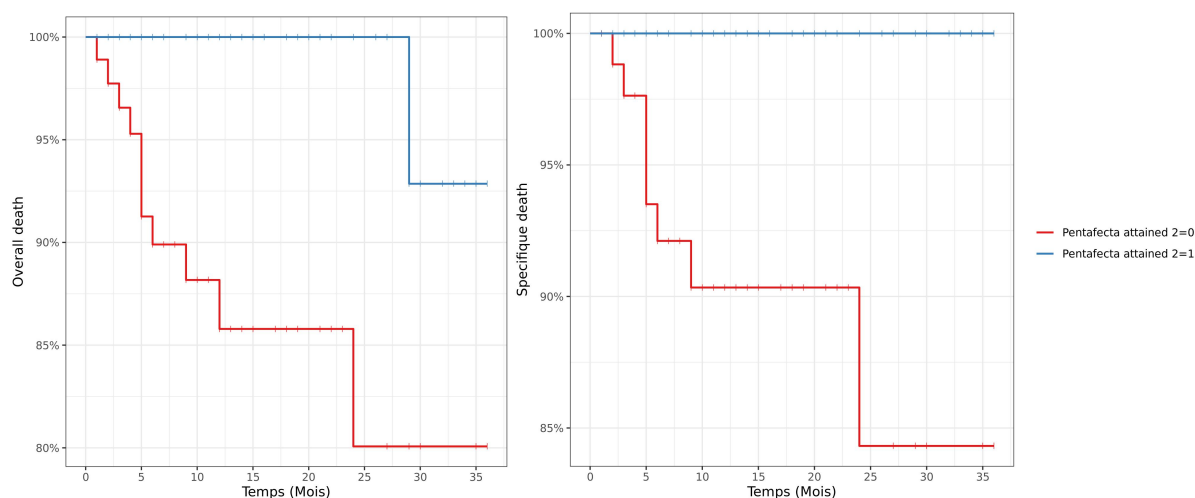
Log rank test: $p=0,04$

Log rank test: $p=0,03$

Réévaluation du Pentafecta

Lorsque la limite de ganglions était redéfinie de 16 à 10, le taux de pentafecta validé augmentait à 48% avec 84 patients. En analyse univariée, avec une médiane de suivi de 11 mois nous avons une différence statistiquement significative sur la survie globale (98% vs 87% ; $p<0,01$) et sur la survie spécifique (99% vs 90% ; $p=0,02$) en faveur du groupe pentafecta validé. Les analyses de survie confirmaient ces résultats, avec une différence significative en survie globale à 12 mois (100% vs 85,8% ; $p<0,01$) et à 36 mois (92,9% vs 80,1% ; $p<0,01$). Les résultats étaient similaires sur la survie spécifique avec une différence à 12 mois (100% vs 90,3% ; $p<0,01$) et à 36 mois (100% vs 84,3% ; $p<0,01$) (**Figure 7**).

Figure 7 Survie Globale et Survie Spécifique à 36 mois en fonction du pentafecta modifié



Log rank test : $p < 0,01$

Log rank test : $p < 0,01$

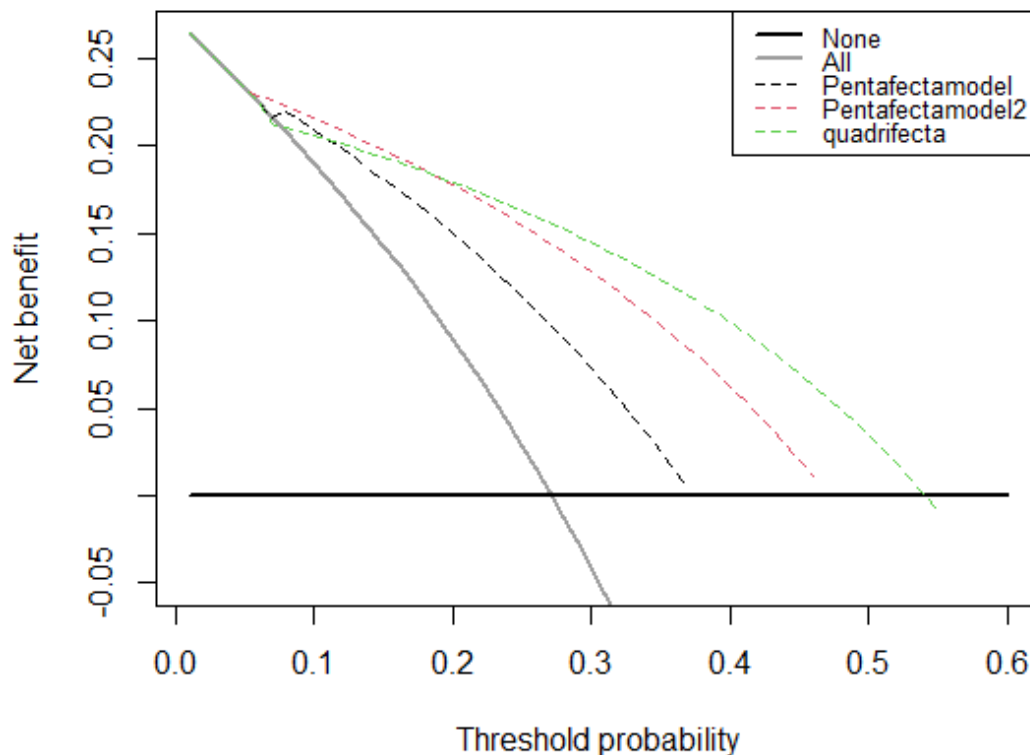
Enfin, nous avons testé l'utilisation d'un quadrifecta comprenant l'ensemble des critères préalables excepté le nombre de ganglions. Nous nous sommes concentrés sur les analyses de survie pour évaluer l'impact du critère « nombre de ganglions prélevés ». Nous avons une différence significative sur la survie globale et sur la survie spécifique à 12 et 36 mois en faveur du groupe quadrifecta validé (*annexes*).

La dernière partie de notre étude était l'évaluation de la pertinence clinique du pentafecta, et de l'éventuel pentafecta modifié en fonction du cut-off utilisé pour le nombre de ganglions (10, 16)

Nous avons décidé d'utiliser une méthode statistique reconnue pour l'évaluation pronostique de notre modèle de pentafecta : la « Decision Curve Analyse » (DCA). Cette méthode est d'autant plus utile que nous réalisons une validation externe avec une population différente de celle du modèle original.

Nous avons entré dans un modèle de cox le pentafecta et nous avons créé la fonction de DCA évaluant la récurrence à 36 mois en fonction de ces facteurs et du nombre de ganglions prélevés (10 vs. 16). Les résultats sont présentés *figure 8*. On retrouve une meilleure prédiction du modèle lors de l'utilisation du cut-off à 10 ganglions comparativement à 16 et une prédiction encore plus intéressante pour le quadripecta.

Figure 8 DCA évaluant la récurrence à 36 mois en fonction du cut-off de ganglions (pentaffectamodel1=16 ganglions ; pentaffectamodel2=10ganglions) ou selon le quadripecta.



DISCUSSION

Notre étude a été réalisée dans un contexte d'évaluation de la qualité des procédures chirurgicales et de l'impact de la courbe d'apprentissage en onco-urologie. Elle confirme que le pentafecta proposé par Cacciamini et al est reproductible et montre que sa validation augmente avec l'expérience du chirurgien et affecte les résultats oncologiques à court et moyen terme.

Le pentafecta comprend deux critères évaluant la qualité de l'exérèse : le nombre de ganglions prélevés supérieur à 16 et les marges négatives.

Il est difficile de trouver des moyens objectifs et reproductibles pour évaluer la qualité d'un curage ganglionnaire. L'évaluation reste très subjective, par le chirurgien en fonction de ses repères anatomiques en peropératoire. Il a été suggéré que la survie globale était corrélée au nombre de ganglions prélevés pendant la chirurgie (27). Plusieurs études ont évoqué un nombre minimum entre 10 et 16 ganglions (28,29). May et al ont montré qu'un nombre de ganglions prélevés supérieur à 16 améliorait de 11% la survie spécifique (30). C'est dans ce contexte que la limite de 16 ganglions a été choisie dans l'étude princeps.

Le curage réalisé dans le cadre de la cystectomie pour cancer à deux objectifs : un objectif de stadification pronostique mais aussi un objectif thérapeutique. Cependant son impact clinique et ses modalités restent controversés. Trois territoires sont décrits dans la littérature : le curage standard, extensif et super extensif (*annexes*).

En ce qui concerne l'objectif thérapeutique du curage, plusieurs études rétrospectives ont montré que la réalisation d'un curage ganglionnaire extensif améliorerait la survie sans récurrence à 5 ans par rapport à un curage standard (31–35). Cependant, aucune n'a mise en évidence de différence entre curage extensif et super extensif (36,37). Une méta-analyse de 2014 regroupant 23 études et 19 793 patients présentait des données très hétérogènes.

Elle confirmait que la réalisation d'un curage améliorerait les résultats oncologiques sans pouvoir démontrer une différence sur l'étendu du curage ganglionnaire réalisé (38). Enfin, une récente étude prospective n'a pas réussi à montrer de différence significative sur la survie globale et sur la survie spécifique entre curage extensif et standard comme le suggéraient les études plus anciennes (39).

Dès lors il n'existe pas de recommandations précises sur l'étendu du curage à réaliser dans le cadre d'une CT, mais il est communément admis qu'un curage extensif semble recommandable (5).

Les limites de l'utilisation du nombre de ganglions pour évaluer la qualité du curage ont été illustrées par une étude sur cadavre, dans laquelle 23 curages super extensifs ont été réalisés. Le nombre de ganglions prélevés variait entre 10 et 53, ce qui prouve l'existence d'une grande variation inter individuelle (40). De plus, la façon dont sont comptés les ganglions lors de l'analyse anatomopathologique est loin d'être standardisée. En effet, compter les ganglions en bloc augmenterait le nombre total de ganglions retrouvés dans le curage, ce qui met en lumière l'influence de la technique anatomopathologique employée (41).

Dans notre étude, le nombre moyen de ganglions était de 16,7 ce qui est bien inférieur au nombre moyen de ganglions retrouvés dans l'étude de Cacciamani et al (41,3). Avec un taux de curage ≥ 16 ganglions de 51 % contre 93 % dans l'étude de Cacciamani et al, ce facteur impacte fortement nos résultats sur la validation du pentapecta.

Le nombre de ganglions prélevés augmentait avec le nombre de procédures réalisées. Pour moins de 10 CTRA le taux de curage avec plus de 16 ganglions était de 40% et augmentait à 66% passé la 30^{ème} CTRA.

Il paraît licite de douter de la pertinence de ce critère dans le pentafecta au vu des données contradictoires dans la littérature. C'est pourquoi nous avons réalisé des analyses complémentaires. On remarque que dans notre étude l'utilisation du cut-off à 10 ganglions augmente la prédiction clinique de notre modèle. De plus, il apparaît que l'utilisation du même modèle en enlevant le taux de ganglions prélevés semble améliorer la valeur prédictive de la récurrence à 36 mois.

Les marges chirurgicales au cours de la CT est un important facteur prédictif de la récurrence locale et de la mortalité spécifique (42,43). La fréquence de la positivité des marges dépend de la qualité de l'exérèse mais aussi du stade de la tumeur et de l'interprétation du pathologiste (43). Le taux de marges positives varie entre 1% et 4,2% dans les séries de CT par voie ouverte (44) et entre 0% et 26% dans les séries de CT par voie robot-assistée (45). Dans notre étude le taux de marge est de 7% contre 4,4% dans la série de Cacciamani et al. Le taux reste stable en fonction du nombre de procédures du chirurgien.

Le pentafecta comprend également deux critères évaluant la morbidité postopératoire : l'absence de complication majeure dans les 90 jours et l'absence de complication urinaire dans l'année.

Dans la littérature le taux de complications globales après cystectomie laparoscopique robot-assistée avec dérivation urinaire intra-corporelle varie entre 45,7 % et 67 %, avec un taux de complications majeures (Clavien-Dindo grade III-IV) d'environ 25% (46). Dans l'étude de Cacciamini et al, le taux de complications majeures était de 23 % contre 27,5 % dans notre cohorte. La prise en charge globale en périopératoire ainsi que les comorbidités du patient ont également une influence majeure sur les complications. La courbe d'apprentissage semble avoir un impact important sur le taux de complications majeures dans les 90 jours dans notre série comme dans celle de Cacciamani et al. Néanmoins la prise en charge globale périopératoire comme la RAAC peut influencer sur ces résultats (47).

Les complications urinaires représentent une part majeure des complications dans les suites d'une cystectomie totale et affectent directement la fonction rénale à long terme ainsi que la qualité de vie des patients (23). Le taux de complications urinaires globales dans notre étude était supérieur à ceux de Cacciamini et al. Cette différence est probablement secondaire au taux plus important d'entérocystoplastie dans notre série. Les hernies ou éventrations entraînent un retentissement important sur le confort du patient secondaire aux difficultés d'appareillage. Dans notre étude nous avons 1 patient (2%) avec une éventration péristomiale contre 6 (3,3%) dans la série de Cacciamani et al. De la même manière cette différence est probablement en lien avec un taux plus faible de Bricker.

Le dernier critère pris en compte est l'absence de récurrence locale ou à distance à 12 mois. Ce critère évalue la qualité de l'exérèse chirurgicale mais aussi la prise en charge globale oncologique du patient. Le taux de récurrence globale est de 12 % dans notre série contre 18,5% dans la série de Cacciamani et al. Cette différence est probablement en lien avec un taux de chimiothérapie néo-adjuvante nettement supérieur dans notre série par rapport à la série américaine 67% vs 24,4%. La courbe d'apprentissage a également une influence sur la réussite de ce critère, le taux de récurrence est de 4 % dans le groupe le plus expérimenté (>30 CTRA) contre 11% dans le groupe le moins expérimenté (<10 CTRA).

Dans notre étude, le taux de « pentaffecta validé » était de 31 % contre 53 % dans l'étude de Cacciamani et al. La validation du pentaffecta dans notre série est majoritairement impactée par le nombre de ganglions prélevés et le taux de complications. Ces différences sont probablement secondaires au fait que 126 soit 70 % des cystectomies étaient réalisées par des chirurgiens qui avaient fait moins de 30 procédures.

Notre série confirme l'influence importante de la courbe d'apprentissage avec une augmentation nette du taux de pentafecta validé qui passe de 25% en début d'expérience à 47% pour les chirurgiens expérimentés. Il faudra prendre en compte ces résultats pour l'amélioration de nos pratiques. La mise en place de chirurgien référent de cette technique chirurgicale semble être un élément intéressant pour améliorer les résultats au sein d'un même centre. En effet tout comme dans l'étude de Cacciamani et al, dans notre étude, les 3 centres ayant un seul chirurgien référent de la technique sont les centres ayant les meilleurs résultats.

En termes de survie on retrouvait des résultats similaires à l'étude de Caccimani et al, avec une différence significative sur la survie globale et sur la survie spécifique à 1 an et à 3 ans en faveur du groupe pentafecta validé. Ces résultats prouvent la qualité et la reproductibilité de ce pentafecta.

Notre étude présente plusieurs limites. Son caractère rétrospectif entraîne un certain nombre de données manquantes. Le caractère multicentrique implique une grande variabilité dans la technique chirurgicale ou encore l'expérience des opérateurs. Le recul pour les données oncologiques reste limité avec un suivi médian de 11 mois. Un suivi à 5 ans semble nécessaire pour confirmer les résultats.

CONCLUSION

Notre étude confirme que le pentafecta proposé par Cacciamani et al est reproductible, que sa validation augmente avec l'expérience du chirurgien et influence les résultats oncologiques à court et moyen terme. D'autres validations externes avec des effectifs plus importants seront nécessaires mais il paraît indispensable de faire évoluer l'évaluation des procédures chirurgicales d'un critère purement quantitatif vers des critères composites qualitatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N, et al. Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: A validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol.* 1 avr 2013;37(2):99-114.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 1 avr 2013;49(6):1374-403.
4. l'Urologie M de. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : tumeurs de la vessie [Internet]. 2019 [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-16>
5. Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462-75.
6. Skinner DG. Technique of radical cystectomy. *Urol Clin North Am.* juin 1981;8(2):353-66.
7. Skinner DG, David Crawford E, Kaufman JJ. Complications of Radical Cystectomy for Carcinoma of the Bladder. *J Urol.* 1 mai 1980;123(5):640-3.
8. De Badajoz ES, Perales J I. G, Rosado AR, De La Cruz J m. G, Garrido AJ. Laparoscopic Cystectomy and Ileal Conduit: Case Report. *J Endourol.* 1 févr 1995;9(1):59-62.
9. Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 1 mars 2015;67(3):376-401.
10. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet.* 23 juin 2018;391(10139):2525-36.
11. Venkatramani Vivek, Reis Isildinha M., Castle Erik P., Gonzalgo Mark L., Woods Michael E., Svatek Robert S., et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol.* 1 mars 2020;203(3):522-9.

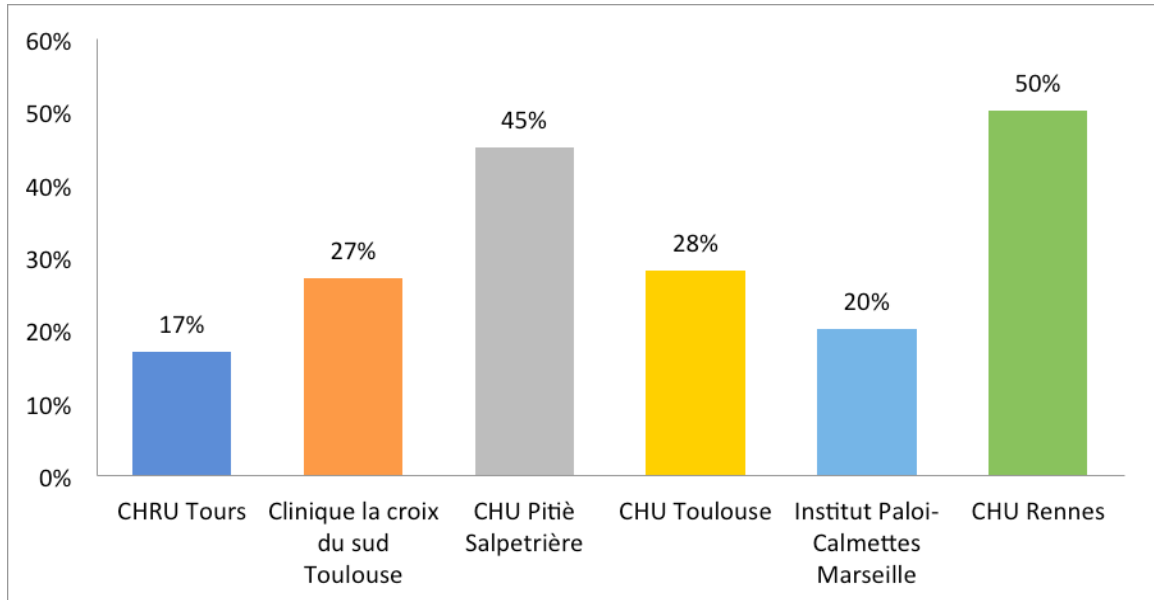
12. Farnham SB, Cookson MS. Surgical complications of urinary diversion. *World J Urol.* 1 sept 2004;22(3):157-67.
13. Collins JW, Wiklund NP. Totally intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: optimizing total outcomes. *BJU Int.* 1 sept 2014;114(3):326-33.
14. Aa H, Pr M, Z J, Ye A, Cj W, Ae C, et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion After Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results From the International Robotic Cystectomy Consortium [Internet]. *The Journal of urology.* 2018 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275112/>
15. l'Urologie M de. L'organisation des soins en onco-urologie dans le cadre du plan cancer [Internet]. 2018 [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.urologie-sante.fr/base-bibliographique/lorganisation-des-soins-en-onco-urologie-dans-le-cadre-du-plan-cancer>
16. Brassetti A, Anceschi U, Bertolo R, Ferriero M, Tuderti G, Capitanio U, et al. Surgical quality, cancer control and functional preservation: introducing a novel trifecta for robot-assisted partial nephrectomy. *Minerva Urol Nefrol* [Internet]. févr 2020;72(1). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R19Y2020N01A0082>
17. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: A New Concept for Reporting Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 1 mai 2011;59(5):702-7.
18. Aziz A, Gierth M, Rink M, Schmid M, Chun FK, Dahlem R, et al. Optimizing outcome reporting after radical cystectomy for organ-confined urothelial carcinoma of the bladder using oncological trifecta and pentafecta. *World J Urol.* 1 déc 2015;33(12):1945-50.
19. Cacciamani GE, Winter M, Medina LG, Ashrafi AN, Miranda G, Tafuri A, et al. Radical cystectomy pentafecta: a proposal for standardisation of outcomes reporting following robot-assisted radical cystectomy. *BJU Int* [Internet]. n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.14861>
20. Masson E. Cystoprostatectomie totale laparoscopique robot-assistée pour le traitement des tumeurs de la vessie infiltrant le muscle [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1216567/cystoprostatectomie-totale-laparoscopique-robot-as>
21. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, Santis MD, Gakis G, Lebreton T, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2013 Guidelines. *Eur Urol.* 1 avr 2014;65(4):778-92.
22. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
23. Amini E, Djaladat H. Long-term complications of urinary diversion. *Curr Opin Urol.* nov 2015;25(6):570-7.

24. AJCC - American Joint Committee on Cancer [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>
25. Vickers AJ, van Calster B, Steyerberg EW. A simple, step-by-step guide to interpreting decision curve analysis. *Diagn Progn Res.* 4 oct 2019;3(1):18.
26. Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, Verbakel JY, Christodoulou E, Vickers AJ, et al. Reporting and Interpreting Decision Curve Analysis: A Guide for Investigators. *Eur Urol.* 1 déc 2018;74(6):796-804.
27. Koppie TM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Bochner BH. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy. *Cancer.* 2006;107(10):2368-74.
28. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular Extension of Pelvic Lymph Node Metastases From Urothelial Carcinoma of the Bladder Is an Independent Prognostic Factor. *J Clin Oncol.* 1 avr 2005;23(10):2358-65.
29. Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer.* 2008;112(11):2401-8.
30. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association Between the Number of Dissected Lymph Nodes During Pelvic Lymphadenectomy and Cancer-Specific Survival in Patients with Lymph Node–Negative Urothelial Carcinoma of the Bladder Undergoing Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol.* 1 juill 2011;18(7):2018-25.
31. Simone G, Papalia R, Ferriero M, Guaglianone S, Castelli E, Collura D, et al. Stage-specific impact of extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical cystectomy. *Int J Urol.* 2013;20(4):390-7.
32. Holmer M, Bendahl P-O, Davidsson T, Gudjonsson S, Månsson W, Liedberg F. Extended lymph node dissection in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder: can it make a difference? *World J Urol.* 1 août 2009;27(4):521-6.
33. Poulsen AL, Horn T, Steven K. Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol.* déc 1998;160(6 Pt 1):2015-9; discussion 2020.
34. Jensen JB, Uthøi BP, Jensen KM-E. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: Impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol.* 2012;19(1):39-47.
35. Dhar Nivedita Bhatta, Klein Eric A., Reuther Alwyn M., Thalmann George N., Madersbacher Stephan, Studer Urs E. Outcome After Radical Cystectomy With Limited or Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol.* 1 mars 2008;179(3):873-8.
36. Zehnder Pascal, Studer Urs E., Skinner Eila C., Dorin Ryan P., Cai Jie, Roth Beat, et al. Super Extended Versus Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Comparative Study. *J Urol.* 1 oct 2011;186(4):1261-8.

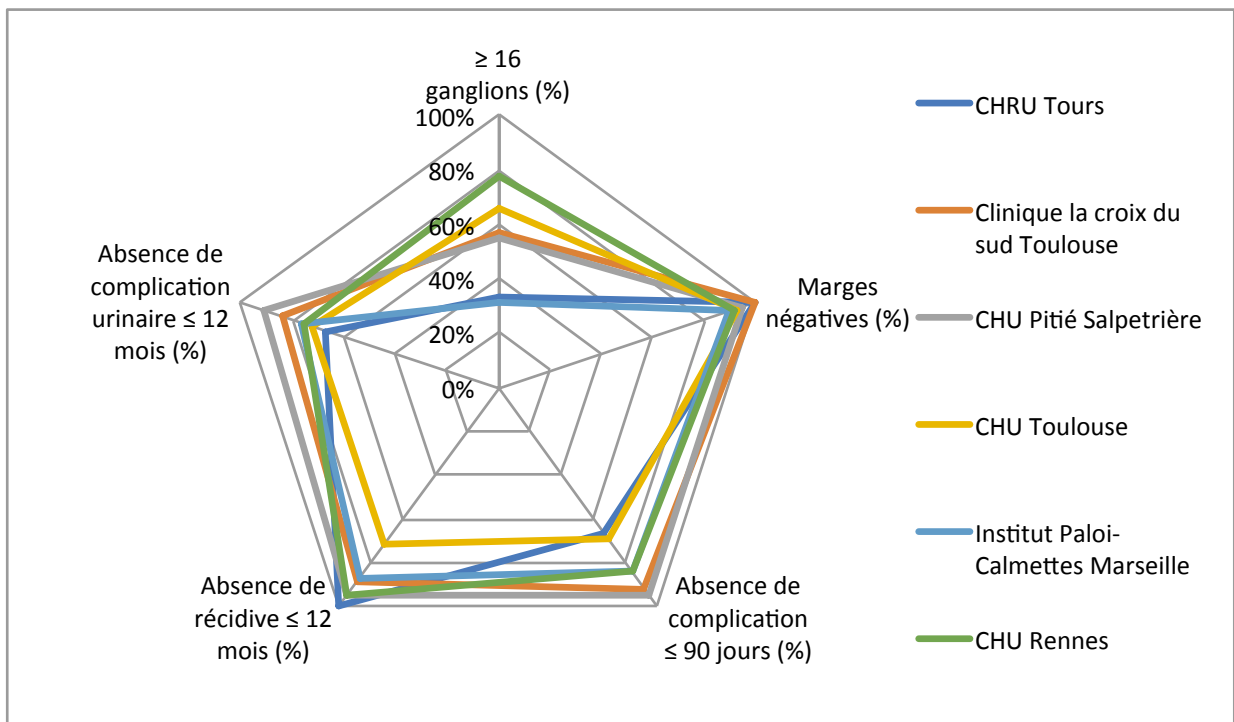
37. Simone Giuseppe, Abol Enein Hassan, Ferriero Mariaconsiglia, Papalia Rocco, Mosbah Ahmed, Abdel-latif Mohamed, et al. 1755 extended versus super-extended plnd during radical cystectomy: comparison of two prospective series. *J Urol.* 1 avr 2012;187(4S):e708-e708.
38. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 1 déc 2014;66(6):1065-77.
39. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* 1 avr 2019;75(4):604-11.
40. Davies JD, Simons CM, Ruhotina N, Barocas DA, Clark PE, Morgan TM. Anatomic Basis for Lymph Node Counts as Measure of Lymph Node Dissection Extent: A Cadaveric Study. *Urology.* 1 févr 2013;81(2):358-63.
41. Zehnder P, Moltzahn F, Mitra AP, Cai J, Miranda G, Skinner EC, et al. Radical cystectomy with super-extended lymphadenectomy: impact of separate vs en bloc lymph node submission on analysis and outcomes. *BJU Int.* 1 févr 2016;117(2):253-9.
42. Dotan Zohar A., Kavanagh Kathryn, Yossepowitch Ofer, Kaag Matt, Olgac Semra, Donat Machele, et al. Positive Surgical Margins in Soft Tissue Following Radical Cystectomy for Bladder Cancer and Cancer Specific Survival. *J Urol.* 1 déc 2007;178(6):2308-13.
43. Novara Giacomo, Svatek Robert S., Karakiewicz Pierre I., Skinner Eila, Ficarra Vincenzo, Fradet Yves, et al. Soft Tissue Surgical Margin Status is a Powerful Predictor of Outcomes After Radical Cystectomy: A Multicenter Study of More Than 4,400 Patients. *J Urol.* 1 juin 2010;183(6):2165-70.
44. Hadjizacharia P, Stein JP, Cai J, Miranda G. The impact of positive soft tissue surgical margins following radical cystectomy for high-grade, invasive bladder cancer. *World J Urol.* 1 févr 2009;27(1):33-8.
45. Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Oncologic and Functional Outcomes After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 1 mars 2015;67(3):402-22.
46. Johar RS, Hayn MH, Stegemann AP, Ahmed K, Agarwal P, Balbay MD, et al. Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol.* 1 juill 2013;64(1):52-7.
47. Daneshmand Siamak, Ahmadi Hamed, Schuckman Anne K., Mitra Anirban P., Cai Jie, Miranda Gus, et al. Enhanced Recovery Protocol after Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *J Urol.* 1 juill 2014;192(1):50-6.

ANNEXES

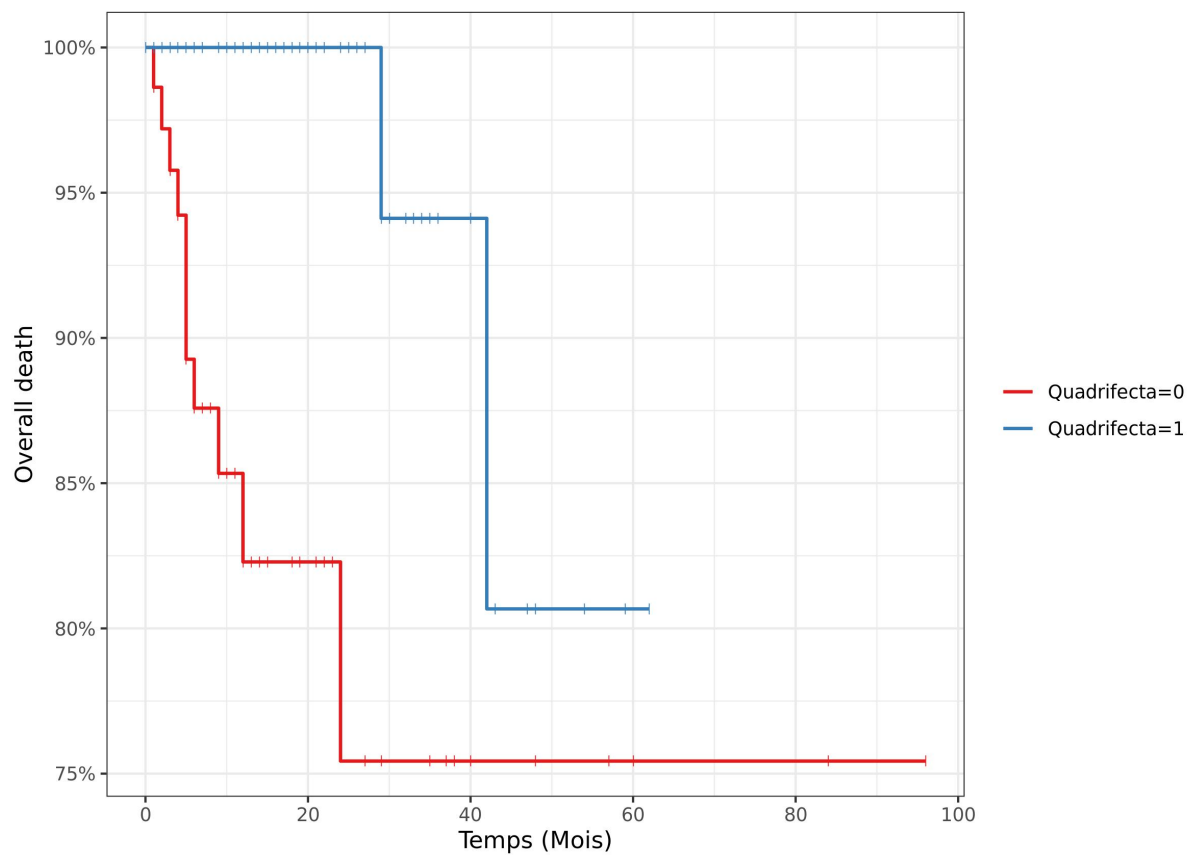
Annexe 1 Validation du pentafecta en fonction des centres



Annexe 2 Validation des critères du pentafecta en fonction des centres



Annexe 3 Survie globale en fonction du critère « quadrifecta validé »



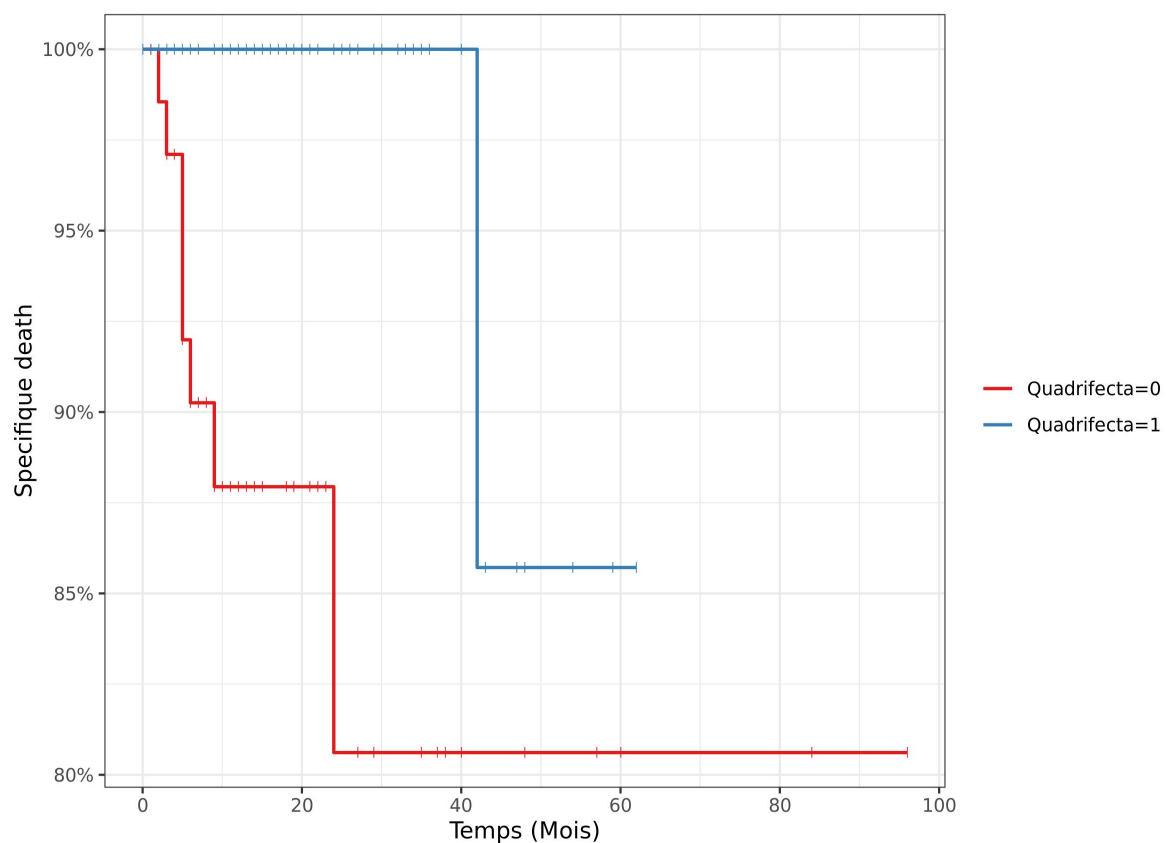
Log rank test : $p < 0,001$

Survies estimées « quadrifecta validé » vs « quadrifecta non validé »

1 an: 100% vs 82,3%

3 ans: 94,1% vs 75,4%

Annexe 4 Survie spécifique en fonction du critère « quadrifecta validé »



Log rank test : $p < 0,01$

Survies spécifiques estimées « quadrifecta validé » vs « quadrifecta non validé »

1 an: 100% vs 87,9%

3 ans: 100% vs 80,6%

Annexe 5 Aide à l'interprétation de la Decision Curve Analysis

La Decision Curve Analysis (DCA, traduit par « analyse de courbe de décision ») a été développée pour évaluer et comparer des modèles prédictifs en prenant en compte les conséquences cliniques des faux négatifs et des faux positifs.

La DCA est schématisée par un graphique comprenant :

- en ordonnée : le bénéfice net (Net Benefit) qui correspond à la différence entre le nombre de vrais positifs et le nombre de faux négatifs, pondéré par le potentiel préjudice lié à un résultat faussement positif ou faussement négatif,
- en abscisse : le seuil de probabilité sélectionné.

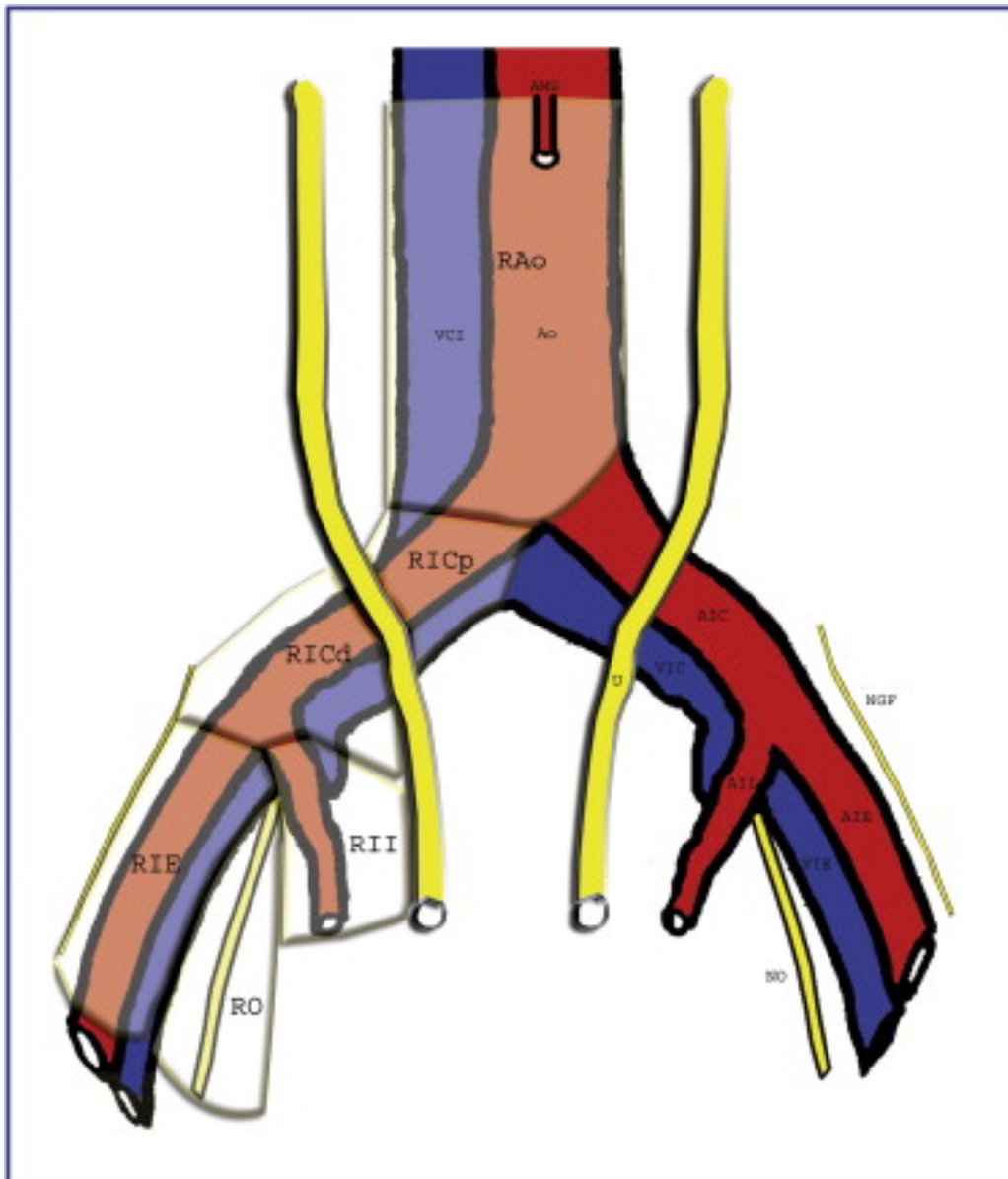
Lors de la représentation d'une DCA, en plus de la performance du modèle, sont toujours représentées les courbes de stratégie traitement pour personne (« *treat none* ») de bénéfice net toujours nul et de stratégie traitement pour tous (« *treat all* »). Donc si le nouveau modèle prédictif n'obtient pas un bénéfice net supérieur à la courbe « *treat all* » alors le test diagnostique ou pronostique n'apporte pas d'information suffisante pour améliorer les soins.

Annexe 6 Classification TNM des tumeurs de vessie,

UICC International Union Against Cancer 8th edn 2017

T - Primary Tumour	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma in situ: "flat tumour"
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue:
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus, or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N - Regional Lymph Nodes	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in a common iliac lymph node(s)
M - Distant Metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastasis

Annexe 7 Territoires des curages ganglionnaires d'une tumeur de vessie



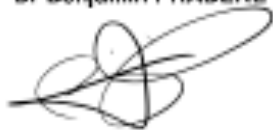
Standard: limite supérieure : bifurcation iliaque commune ; limite médiale : uretère ; limite latérale : nerf génito-fémoral + curage iliaque interne ; iliaque externe et de la fosse obturatrice.

Extensif: standard + curage de la bifurcation aortique et de la fosse pré-sacrée

Super extensif: extensif + curage de l'artère mésentérique inférieure

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Benjamin PRADERE



Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le 28/05/2020



BARON Pierre

65 pages – 5 tableaux – 9 figures – 6 annexes

Résumé :

INTRODUCTION : Cacciamani et al ont proposé en 2019 un pentafecta pour l'évaluation de la cystectomie totale laparoscopique robot-assistée avec dérivation urinaire intra corporelle (CTRA avec DUIC). Il associe des critères fonctionnels et oncologiques. L'objectif de notre étude est de proposer une validation externe de ce pentafecta.

MATERIEL ET METHODES : Entre janvier 2007 et décembre 2019, cent quatre vingt patients opérés d'une CTRA avec DUIC au sein de 6 centres urologies français ont été analysés de manière rétrospective. Le pentafecta était considéré comme validé si les 5 critères suivants étaient réunis : marges négatives, plus de 16 ganglions prélevés, absence de complication majeure (grade III-IV Clavien-Dindo) dans les 90 jours, absence de complication urinaire dans les 12 mois et absence de récurrence locale ou à distance dans les 12 mois. Une comparaison entre les groupes « pentafecta validé » et « pentafecta non validé » a été réalisée. Une analyse multivariée a été réalisée pour définir les facteurs prédictifs de pentafecta validé. Nous avons analysé l'influence de ce pentafecta sur la survie et évalué l'impact de la courbe d'apprentissage.

RESULTATS : Avec une durée médiane de suivi de 11 mois, 31% (n=55) des procédures validaient les 5 critères du pentafecta. L'analyse multivariée montrait que l'âge {odds ratio (OR) 0,96 ; p=0,03}, le diabète (OR 0,12 ; p=0,005) et le stade N+ (OR 0,23 ; p=0,02) étaient des facteurs prédictifs indépendants de la réussite du pentafecta. La survie globale à 1 an et à 3 ans était supérieure pour les patients du groupe « pentafecta validé ». La courbe d'apprentissage avait un impact sur la validation des critères.

CONCLUSION : Notre étude confirme que le pentafecta proposé par Cacciamani et al est reproductible, que sa validation augmente avec l'expérience du chirurgien et influence les résultats oncologiques à court et moyen terme.

Mots clés : Cystectomie totale robot-assistée, dérivation urinaire intra corporelle, cancer de vessie, pentafecta, validation externe.

Jury :

Président du Jury : Professeur Franck BRUYERE
 Directeur de thèse : Docteur Benjamin PRADERE
 Membres du Jury : Professeur Olivier HAILLOT
 Professeur Hubert LARDY
 Docteur Patrick JANIN

Date de soutenance : 15 juin 2020