

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2014

2014 TOU3 1574

# THÈSE

Pour le

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

**MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Emmanuel CUELLAR**

Interne des Hôpitaux

Le 07 octobre 2014

**HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS PRÉDICTIFS PRÉCOCES**

**DE FISTULE PANCRÉATIQUE GRAVE APRÈS DUODÉNO-**

**PANCRÉATECTOMIE CÉPHALIQUE.**

Directeur de thèse : Pr MUSCARI Fabrice

## JURY

Monsieur le Professeur G. FOURTANIER

Monsieur le Professeur B. SUC

Monsieur le Professeur L. BUSCAIL

Monsieur le Professeur N. CARRERE

Monsieur le Professeur F. MUSCARI

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2013**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

**Professeurs Émérites**

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHE
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVÉAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALVAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

Doyen : JP. VINEL

**P.U. - P.H.**

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J M	Hépatogastro-Entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
<b>P.U.</b>	
M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. POUTRAIN J.Ch

Dr. MESTHÉ P.

Professeur Associé de Médecine du Travail

Dr NIEZBORALA M.

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FORTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du Travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

<b>M.C.U.</b>	
M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.  
Dr BRILLAC Th.  
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.  
Dr BISMUTH M.  
Dr BOYER P.  
Dr ANE S.

A mon Maître et président du jury de thèse

**Monsieur le Professeur Gilles FOURTANIER**

**Professeur des Universités**

**Praticien hospitalier**

**Président Honoraire de l'Université Paul Sabatier**

**Chevalier de la Légion d'Honneur**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'admire votre compétence et suis fier d'être un élève de l'école chirurgicale que vous représentez. Je suis fier d'avoir pu apprendre au sein de l'équipe que vous avez dirigée et espère m'en montrer digne dans les années à venir.

A mon Maître et membre du jury de thèse

**Monsieur le Professeur Bertrand SUC**

**Professeur des Universités**

**Praticien hospitalier**

**Chef de service hospitalier (Chirurgie digestive)**

Travailler avec vous est un privilège, mais aussi un plaisir. Votre disponibilité et votre attention auprès des patients et des équipes qui vous entourent font de vous un modèle. J'admire vos qualités chirurgicales et humaines et souhaite vous faire honneur. Je suis heureux de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés.

A mon Maître et membre du jury de thèse

**Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL**

**Professeur des Universités**

**Praticien hospitalier**

**Chef de service hospitalier (Hépatogastro-entérologie)**

J'ai pu admirer votre expertise dans l'étude des pathologies pancréatiques. Votre présence dans ce jury est un honneur. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que votre présence (notamment lors d'une présentation parisienne récente).

A mon Maître et membre du jury de thèse

**Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE**

**Professeur des Universités**

**Praticien hospitalier**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. J'ai apprécié le semestre passé dans l'unité Garonne à vos côtés, où j'ai pu admirer votre disponibilité et votre patience.

A mon directeur de thèse et membre du jury de thèse

**Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI**

**Professeur des Universités**

**Praticien hospitalier**

Ta rigueur et ton charisme font de toi un enseignant de premier ordre. J'admire encore ton perfectionnisme et ta précision, que ce soit au bloc opératoire ou dans l'analyse de dossiers de patients. J'ai beaucoup appris à ton contact. Je te remercie profondément pour l'aide que tu m'as apporté tout au long de ce travail. Je te remercie aussi de m'avoir guidé durant tous les semestres passés dans le service, et pour les différents travaux que j'ai pu réalisé grâce à toi. Sans tes encouragements et tes remarques, je n'aurais pu y arriver.

A mes Maîtres d'internat, aînés et chefs de clinique

Le Professeur Guillaume PORTIER

Le Professeur Bernard PRADERE

Le Professeur Jean-Pierre BOSSAVY

Le Professeur Xavier CHAUFOUR

Le Docteur Jean-Pierre DUFFAS

Ton expertise en chirurgie laparoscopique et en transplantation pancréatique fait de toi un chirurgien que j'admire. Je suis très heureux de pouvoir continuer ma formation à tes côtés. Ta bonne humeur, comme parfois ta mauvaise foi, est très agréable. Merci pour ces semestres en ta compagnie.

Le Docteur Eric BLOOM

J'admire votre passion pour la chirurgie digestive et vos connaissances.

Le Docteur Charles-Henri JULIO

Merci pour votre calme et votre humour, souvent réconfortant dans des situations difficiles.

Le Docteur Maël CHALRET DU RIEU

En souvenir de ces après-midis de chirurgie bariatrique...

Le Docteur Laurent GHOUTI

Le Docteur Patrick CHIOTASSO

Le Docteur Sylvain KIRZIN

Le Docteur Bertrand SAINT-LEBES

A mes chefs de cliniques, avec par ordre de rencontre :

Les Docteurs Valentine GAICHET et Amine RADHI : vous m'avez accueilli et guidé pendant mon premier stage au CHU, merci.

Les Docteurs Jean-Pascal GUINARD et Pierre TROCARD : Merci pour votre enseignement, votre disponibilité et votre humour (dans des styles différents).

Les Docteurs Salam ABOU TAAM et Charles NEVEU : Merci pour votre patience durant mon stage en chirurgie vasculaire, ainsi que pour votre aide constante...

Le Docteur Sophie DOMINGIE-BELLOT : Pour les soirées de prélèvement et les pauses dans le bureau...

Le Docteur Céline GUERRINI : Et moi qui m'étais juré de ne pas revivre ton dernier semestre... Enfin bon ! Je ne pourrai jamais assez te remercier pour tout ce que tu as pu m'apporter durant mon internat, par tes conseils, ton écoute, et parfois même tes cris au bloc opératoire !!! C'est un véritable plaisir de pouvoir continuer à travailler avec toi pendant encore quelques mois. A bientôt ! (Je n'ai pas dérangé ton bureau...)

Le Docteur Marine HUMEAU : pour ce semestre à Garonne, merci pour tes conseils et ta patience mise à rude épreuve... Merci pour tout.

Le Docteur Benoît BELUCHON : Bien qu'ayant beaucoup appris à ton contact, je pense ne jamais à égaler ton humour très ... grinçant. Merci pour tout, en particulier ton aide précieuse ces derniers temps !

Les Docteurs André LACROIX, Thierry ASENSIO et A. RAZANAJATOVO en chirurgie digestive à AUCH : Je vous suis reconnaissant de votre accueil, votre gentillesse et vos conseils au début de mon internat.

Les Docteurs LEGER, BLAZY, RAZAFIMBAOAKA et RAVELO en chirurgie orthopédique à AUCH.

A l'équipe d'anesthésie de chirurgie digestive de Rangueil, les Docteurs Annick GALIANA, Isabelle MIGUERES, Géraldine FAURE, Dominique VIGOUROUX, Benoît BOURDET et Maxime GRIGOLI : merci de nous supporter au quotidien..., dans tous les sens du terme.

Au Docteur Marie DELACROIX : Notre première rencontre au bloc opératoire a été mémorable (en tout cas pour moi) ; j'ai appris à vous connaître et à vous apprécier, tant pour vos qualités professionnelles que pour vos qualités humaines. Vous me manquez.

A toutes les équipes des services dans lesquels je suis passé, en particulier l'équipe infirmière et aide-soignante du service Rangueil, dont la bonne humeur et la compétence m'ont aidé durant ces années.

A Sophie, notre kinésithérapeute et Marie-André, notre diététicienne.

A Chantal et Bernadette, les secrétaires du service : désolé pour tous ces transferts de dossiers...

A Martine, notre agent d'accueil, de bonne humeur en toutes circonstances.

A mes co-internes et amis :

Sylvain, mon alter ego auscitain, puis toulousain, prends garde, c'est bientôt ton tour !

Géraud : Je suis très heureux de partager ces deux prochaines années avec toi. Ton calme légendaire et ton aide m'ont été d'un grand secours durant les quelques semestres d'internat que nous avons partagés.

Cynthia : Ne change pas !!!

Antoine et son colocataire

Cécile : Alors comme ça tu reviens ?

Alexandre, Julien et Malcolm : merci pour votre soutien lors de ce semestre en chirurgie vasculaire. Ce stage n'aurait pas été le même sans vous !

Marine, Agnès, Pierre L. et Pierre R.

A l'équipe de digestif : Romain, Pierrick, Bérénice, Sébastien, Xavier, Nicolas, et les plus jeunes

Chloé, Jean et Loïc (ou Loïx, ça dépend des badges) : désolé pour cette fin de semestre chaotique. Merci pour tout.

A tous mes amis musiciens, délaissés depuis quelques temps, de l'UMN, de la Jimbalaya, de Calle Marcel et des autres : merci pour toutes ces soirées dans des lieux et des circonstances plus « insolites » les uns que les autres.

A ma famille

Maman et Papa, pour leur soutien sans faille depuis toutes ces années, le soutien logistique pendant mes études (comment peut-on faire rentrer autant de nourriture dans une voiture ?), et pour tout le reste.

Valérie, Jean-Luc, Juliane, Timothée et Robin pour ces années de bonheur avec vous.

Mes grands-parents, qui ne sont pas étrangers à ma vocation. Merci.

Marion : Pour le réconfort au cours de la rédaction de ce travail. J'aurai pu écrire un paragraphe entier mais je vais essayer de faire simple (pour une fois...) : je t'aime.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>BUT DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>8</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODE .....</b>	<b>9</b>
<b>PATIENTS.....</b>	<b>9</b>
<i>Critères d'exclusion .....</i>	<i>9</i>
<i>Critères recueillis.....</i>	<i>9</i>
<i>Définitions .....</i>	<i>10</i>
<i>Critères de jugement.....</i>	<i>11</i>
<i>Facteurs prédictifs précoces de fistules pancréatiques graves .....</i>	<i>12</i>
<b>MÉTHODE .....</b>	<b>12</b>
<i>Technique chirurgicale.....</i>	<i>12</i>
<i>Prise en charge post-opératoire .....</i>	<i>13</i>
<i>Prise en charge de la fistule pancréatique.....</i>	<i>14</i>
<i>Analyse statistique.....</i>	<i>15</i>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>16</b>
<b>ÉTUDE DE LA POPULATION GÉNÉRALE.....</b>	<b>16</b>
<b>HISTOIRE NATURELLE DES FISTULES PANCRÉATIQUES .....</b>	<b>19</b>
<i>Données pré-opératoires .....</i>	<i>20</i>
<i>Données per-opératoires .....</i>	<i>20</i>
<i>Données post-opératoires.....</i>	<i>21</i>
<i>Morbidité et mortalité .....</i>	<i>21</i>
<i>Facteurs de risque de fistule pancréatique.....</i>	<i>25</i>
<b>FACTEURS PRÉDICTIONNELS PRÉCOCES DE FISTULE PANCRÉATIQUE GRAVE.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>37</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>39</b>
<b>TABLEAUX .....</b>	<b>47</b>
<b>FIGURES.....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>57</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

A1 : concentration en amylase sur le liquide de drainage au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

A3 : concentration en amylase sur le liquide de drainage au 3<sup>ème</sup> post-opératoire

A5 : concentration en amylase sur le liquide de drainage au 5<sup>ème</sup> post-opératoire

APG : anastomose pancréatico-gastrique

APJ : anastomose pancréatico-jéjunale

DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique

FP : Fistule pancréatique

IMC : Indice de masse corporelle

ISGPF : International Study Group on Pancreatic Fistula

L1 : concentration en lipase sur le liquide de drainage au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

L3 : concentration en lipase sur le liquide de drainage au 3<sup>ème</sup> post-opératoire

L5 : concentration en lipase sur le liquide de drainage au 5<sup>ème</sup> post-opératoire

PA1 : produit du débit quotidien des drains par la concentration en amylase dans le liquide de drainage au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

PA3 : produit du débit quotidien des drains par la concentration en amylase dans le liquide de drainage au 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire

PA5 : produit du débit quotidien des drains par la concentration en amylase dans le liquide de drainage au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire

RA1 : rapport entre la concentration en amylase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

RA3 : rapport entre la concentration en amylase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire

RA5 : rapport entre la concentration en amylase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire

RL1 : rapport entre la concentration en lipase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

RL3 : rapport entre la concentration en lipase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

RL5 : rapport entre la concentration en lipase dans le liquide de drainage et la concentration sérique au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire

RPA3/1 : rapport entre RA3 et RA1

TNE : tumeur neuro-endocrine

## INTRODUCTION

La duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) est l'intervention de référence dans le traitement des pathologies tumorales de la région céphalique pancréatique. Cette intervention, réalisée par Whipple en 1935<sup>(1)</sup>, était initialement faite en deux temps puis en un temps au début des années 1940. En 1944, Child proposa pour la première fois la réalisation d'une anastomose pancréatico-jéjunale (APJ)<sup>(2)</sup>. Depuis cette période, les possibilités d'exérèse et de reconstruction ont peu à peu évolué avec la publication de nombreux articles sur des variantes de la technique d'exérèse décrite par Whipple (conservation pylorique<sup>(3,4)</sup>, résection vasculaire<sup>(5-8)</sup>,...) ou de la technique de reconstruction, en particulier sur la technique d'anastomose pancréatique (pancréatico-jéjunale selon Child<sup>(9-12)</sup> ou par l'intermédiaire d'une anse en Y<sup>(13-15)</sup>, pancréatico-gastrique (APG)<sup>(16-23)</sup>, pancréatico-jéjunale en deux temps selon Maakuchi<sup>(24)</sup>, absence d'anastomose et encollage du canal pancréatique<sup>(25,26)</sup>, drainage du canal pancréatique par un drain externe<sup>(27-29)</sup>, ...), afin de réduire la morbidité et la mortalité de cette intervention.

La mortalité post-opératoire après DPC a régressé significativement au fil des années. Alors qu'elle avoisinait les 10 % il y a plus de vingt ans<sup>(16,30-32)</sup>, celle-ci atteint 1 à 4 % actuellement<sup>(11,20,33-38)</sup>, avec une mortalité nulle dans certaines publications de centres experts<sup>(12,39)</sup>. Ceci s'explique par les progrès réalisés dans les techniques chirurgicales, anesthésiques et réanimatoires, ainsi que par l'amélioration de la prise en charge des complications graves notamment par voie percutanée. Par contre, la morbidité après DPC reste stable, entre 30 et 40 %, au cours du temps<sup>(11,12,28,32,33,35,40)</sup>. Parmi les différentes complications pouvant survenir, la plus grave reste la fistule pancréatique (FP). Dans les séries les plus récentes, le taux de FP est compris entre 10 et 25

%<sup>(11,17,30,34,41-49)</sup>. Plusieurs facteurs de risque ont unanimement été reconnus : un canal pancréatique principal non dilaté ( $\leq 3$  mm)<sup>(50-52)</sup>, un parenchyme pancréatique sain<sup>(4,33,35,52)</sup>, une obésité<sup>(53,54)</sup>, une faible activité en chirurgie pancréatique dans le centre<sup>(33)</sup>, le type histologique de la lésion pancréatique<sup>(55)</sup>. Deux groupes à risque de FP sont clairement définis dans la littérature, celui à faible risque où le taux de FP varie de 0 à 10 % (pancréas dur et/ou canal pancréatique principal dilaté) et celui à haut risque où ce taux varie de 15 à 30 %<sup>(56-58)</sup> (pancréas mou et/ou canal pancréatique principal non dilaté). La gravité de la FP réside dans les complications qu'elle peut induire, que ce soit de type hémorragique ou de type infectieux (majoritairement par les abcès intra-abdominaux)<sup>(33,59-65)</sup>. Le traitement de la FP et de ces complications peuvent faire appel à la fois à des antibiotiques, à des mesures de réanimation, à la chirurgie, et de plus en plus fréquemment aux techniques de radiologie interventionnelle. Plusieurs études ont démontré que la fistule pancréatique était responsable d'une augmentation de la mortalité péri-opératoire<sup>(10,35,46,66,67)</sup>, de la durée d'hospitalisation ainsi que des coûts liés à cette hospitalisation<sup>(68,69)</sup>.

La définition de la FP est standardisée au niveau international depuis 2005<sup>(70)</sup> (Annexe 1). Celle-ci est basée sur le rapport entre le taux d'amylase dans les liquides de drainage et le taux sérique. Trois stades de gravité de la fistule pancréatique ont été définis : le grade A correspond à une fistule latente, sans signe clinique et ne nécessitant pas de traitement particulier, le grade B correspond à une fistule avec des signes cliniques septiques ne menaçant pas le pronostic vital, et le grade C correspond à une fistule avec des signes cliniques marqués, pouvant menacer le pronostic vital ou nécessiter une réopération.

La prévention des FP après DPC est un enjeu majeur de la chirurgie pancréatique. De

nombreuses études ont été publiées sur ce sujet, en essayant de nombreux moyens de prévention différents : encollage du canal de Wirsung<sup>(25,26,47)</sup> ; fermeture du canal de Wirsung<sup>(71)</sup> ; intubation du canal de Wirsung avec un drain perdu ou un drain extériorisé<sup>(27-29,72,73)</sup> ; type d'anastomose pancréatique<sup>(9,16,17,19-24,33,74-76)</sup> ; invagination du moignon pancréatique dans l'anse jéjunale<sup>(77)</sup> ; utilisation d'analogues de la somatostatine<sup>(30,48,49,56,78-87)</sup> ; suture pancréatique microchirurgicale<sup>(88)</sup> ; encollage de l'anastomose<sup>(89,90)</sup> ; interposition d'épiploon autour de l'anastomose pancréatique<sup>(38)</sup>. Au final, il semble que peu de traitements soient efficaces pour prévenir l'apparition des FP après DPC. Les moyens de prévention qui ont montré un intérêt sont : l'utilisation d'analogues de la somatostatine<sup>(84)</sup> et le drainage du canal de Wirsung lorsque celui-ci n'est pas dilaté<sup>(27-29)</sup>. Certaines études récentes ont démontré que la mobilisation et le retrait précoces, avant le 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire, des systèmes de drainage permettraient de diminuer le taux de complications infectieuses intra-abdominales<sup>(91)</sup>.

Depuis 2011, plusieurs études ont essayé de mettre en évidence des facteurs prédictifs précoces de gravité des FP postopératoire (FP grade B et C) après DPC. Les scores ou les facteurs prédictifs publiés actuellement sont peu nombreux et hétérogènes. Les plus rapportés sont : un dosage élevé de l'amylase sur le liquide de drainage au premier jour post-opératoire avec des seuils variant entre 2820 et 5000 UI suivant les études<sup>(92-95)</sup>, une absence de diminution de cette quantité d'amylase dans le liquide de drainage de plus de 50% entre J3 et J1<sup>(92)</sup> ; le produit du taux d'amylase sur le liquide de drainage par le débit quotidien des drains calculé au premier (J1) et au troisième jour (J3) post-opératoires<sup>(96)</sup> semblerait être significativement différent entre les FP de grade A et les FP de grade B et C, sans qu'un seuil soit défini dans cette étude ; une formule logarithmique, incluant le taux de leucocytes sériques, la CRP, et le taux d'amylase dans le liquide de drainage au 4<sup>ème</sup> jour post-opératoire pourrait prédire la gravité de la

FP<sup>(97)</sup>. Aucun de ces facteurs ou scores prédictifs n'est validé par une étude prospective. A l'heure actuelle, il n'existe donc pas de moyen efficace et reproductible de prédire l'évolution naturelle d'une fistule pancréatique après DPC.

## **BUT DE L'ÉTUDE**

Le but de ce travail est d'analyser l'histoire naturelle de la fistule pancréatique dans une cohorte continue de patients opérés d'une duodéno-pancréatectomie céphalique, ainsi que de rechercher des facteurs prédictifs précoces de fistule pancréatique grave (grades B et C).

## **PATIENTS ET MÉTHODE**

### **PATIENTS**

De Septembre 2003 à Juin 2014, sur une période de 11 ans, tous les patients opérés d'une DPC dans le service de Chirurgie Digestive du CHU de Rangueil ont été inclus dans cette étude.

#### ***Critères d'exclusion***

Tous les patients ayant une lésion non résécable sur l'imagerie et non opérés, ainsi que les patients ayant eu une laparotomie exploratrice mais ayant une contre-indication à la résection découverte en per-opératoire (carcinose péritonéale, envahissement vasculaire de plus de l'hémicirconférence des vaisseaux mésentériques, métastase à distance) ont été exclus de l'étude. Les patients ayant eu une DPC en urgence ont également été exclus.

Trois patients ayant une fistule pancréatique ont été exclus lors de l'analyse des facteurs de risque de FP grave, du fait de données manquantes sur le suivi et la prise en charge pendant la période post-opératoire.

#### ***Critères recueillis***

Pour chaque patient, nous avons recueilli de façon rétrospective les données suivantes :

- Données pré-opératoires : Age lors de la chirurgie, sexe, Indice de masse corporelle, score ASA, comorbidités avant la chirurgie, perte de poids pré-opératoire, durée de la perte de poids, ictère préopératoire, drainage biliaire pré-opératoire, paramètres biologiques.

- Données per-opératoires : Durée opératoire, pertes sanguines, transfusion sanguine per-opératoire et nombre de culots globulaires transfusés, taille du canal de Wirsung, consistance de pancréas restant, geste de résection vasculaire et modalités de reconstruction, conservation pylorique, type d'anastomose pancréatique réalisée, drainage du canal pancréatique, drainage intra-abdominal.

- Données post-opératoires : décès post-opératoire, date de sortie, durée d'hospitalisation, date de réalimentation, transfusion post-opératoire, morbidité post-opératoire (fistule pancréatique, fistule biliaire, fistule entérale, gastroparésie, collection intra-abdominale, hémorragie, abcès de paroi, thrombose porte, insuffisance rénale, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, pneumopathie, morbidité cardiovasculaire, ascite, infection urinaire, infection sur cathéter), date de réopération, date de drainage radiologique, date de procédure endovasculaire, paramètres biologiques post-opératoires (leucocytes, CRP, amylase sérique et sur le liquide de drainage), paramètres cliniques post-opératoires (température, fréquence cardiaque, débit des drains chirurgicaux et radiologiques), traitement de la fistule pancréatique (analogues de la somatostatine, antibiothérapie, alimentation entérale ou parentérale), paramètres anatomopathologiques sur la pièce opératoire.

### ***Définitions***

Etait considéré comme présentant une fistule pancréatique tout patient ayant un taux d'amylase dans un liquide de drainage supérieur à 3 fois le taux sérique, à partir du troisième jour post-opératoire, selon la définition internationale de l'ISGPF<sup>(70)</sup>.

La FP était classée en trois grades de sévérité (A, B, ou C) selon cette même définition (Annexe 1).

Les facteurs prédictifs précoces de FP grave étudiés dans ce travail étaient :

- le taux d'amylase et de lipase dans les liquides de drainages à J1, J3 et J5, respectivement appelés : A1, A3, A5, et L1, L3, et L5
- le rapport entre le taux d'amylase sur le liquide de drainage et le taux sérique (*amylase drainage / amylase sérique*) à J1, J3 et J5, respectivement appelés : RA1, RA3 et RA5
- le rapport entre le taux de lipase sur le liquide de drainage et le taux sérique (*lipase drainage / lipase sérique*) à J1, J3 et J5 respectivement appelés : RL1, RL3 et RL5
- le produit du débit du drainage par le taux d'amylase dans le drain (*débit du drain x taux amylase*) à J1, J3 et J5 respectivement appelés : PA1, PA3, PA5
- le rapport entre le produit du débit du drainage par le taux d'amylase dans le drain à J3 et J1 (PA3 / PA1) appelé RPA 3/1.

La définition de la gastroparésie retenue était celle de l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS)<sup>(98)</sup> : l'impossibilité de retrouver une alimentation normale à la fin de la première semaine post-opératoire, et incluait l'utilisation d'un drainage intra-gastrique prolongé (Annexe 2).

### ***Critères de jugement***

Le critère de jugement principal de cette étude était l'apparition d'une fistule pancréatique grave (grade B et C) en post-opératoire d'une DPC.

Les critères de jugements secondaires étaient la mortalité post-opératoire, les complications hémorragiques, les réinterventions et les procédures de radiologie interventionnelle.

## ***Facteurs prédictifs précoces de fistules pancréatiques graves***

Les facteurs prédictifs précoces de fistule pancréatique grave ont été recherchés au premier jour post-opératoire, en privilégiant le ou les facteurs ayant une grande sensibilité pour dépister le plus de patients à risque. En cas de mise en évidence d'un ou plusieurs facteurs prédictifs indépendants avant le 1<sup>er</sup> jour postopératoire, il sera recherché dans ce sous-groupe de malades d'autres facteurs prédictifs plus tardifs (3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire) qui permettront d'améliorer les performances de dépistage de la FP grave.

## **MÉTHODE**

### ***Technique chirurgicale***

Tous les patients étaient opérés par laparotomie. L'absence de carcinose péritonéale et de métastases hépatiques était vérifiée systématiquement. Un test de clampage de l'artère gastro-duodénale était réalisé avant la section de celle-ci, en vérifiant la persistance d'un flux artériel intra-hépatique. L'artère gastro-duodénale était liée en laissant un moignon long. Tous les patients ont eu une section gastrique au niveau de l'antra, il n'y a donc pas eu de conservation pylorique. L'exérèse de la lame rétro-portale était effectuée en passant dans la gaine de l'artère mésentérique supérieure. Le rétablissement de la continuité pancréatique était laissé à l'appréciation du chirurgien. Lorsqu'une anastomose pancréatico-jéjunale était choisie, elle était réalisée avec un plan d'adossement pancréatico-jéjunal postérieur, une anastomose wirsungo-jéjunale à points séparés puis un plan d'adossement antérieur. Depuis 2007, un drain trans-anastomotique était mis en place en cas de facteur de risque de fistule pancréatique. Si une anastomose pancréatico-gastrique était réalisée, le pancréas restant était suturé à

points séparés à la face postérieure de l'estomac. Pour les patients ayant eu une anastomose pancréatico-jéjunale en 2 temps selon la technique de Makuuchi, un drain pancréatique était mis en place dans le canal pancréatique principal et extériorisé à la peau ; le plan postérieur de l'anastomose pancréatico-jéjunale était réalisée lors du premier temps opératoire, sans ouverture de l'anse jéjunale. L'anastomose bilio-digestive était réalisée à points séparés sur la même anse jéjunale 20 cm après l'anastomose pancréatique. L'anastomose gastrojéjunale était réalisée 60 cm plus loin en trans-mésocolique. Tous les patients avaient un drainage intra-abdominal, dont le type était laissé au choix du chirurgien.

### ***Prise en charge post-opératoire***

Après l'intervention, les patients étaient hospitalisés dans une unité de soins intensifs chirurgicale pendant les 4 premiers jours au minimum, puis dans le service d'hospitalisation traditionnelle pour le reste de l'hospitalisation. Les dosages de l'amylase et de la lipase étaient réalisés systématiquement dans le sang et sur le liquide de drainage au 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, et 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

Un examen tomodensitométrique injecté était systématiquement réalisé au 8<sup>ème</sup> jour post-opératoire. En présence de signes infectieux cliniques ou biologiques, un autre examen tomodensitométrique était réalisé plus précocement ou plus tardivement, si les signes infectieux apparaissaient après le 8<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

Toute collection symptomatique était drainée si possible par voie radiologique, ou chirurgicalement si le drainage radiologique était impossible. Une reprise chirurgicale était réalisée en cas de collection non drainable radiologiquement, de péritonite ou de complications hémorragiques non accessibles à un traitement de radiologie interventionnelle.

Une alimentation était progressivement reprise au 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire en l'absence de fistule pancréatique, tout d'abord par des liquides puis par des solides à partir du 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire.

### ***Prise en charge de la fistule pancréatique***

La prise en charge des fistules pancréatiques après DPC s'est progressivement protocolisée au cours du temps dans notre service.

Tous les patients ayant un pancréas à risque de fistule (diamètre du canal pancréatique principal inférieur ou égal à 3 mm et/ou parenchyme pancréatique mou) ont un traitement préventif par Octréotide 100 µg trois fois par jour en injection sous-cutanée débuté en per-opératoire et poursuivi pour une durée totale de 7 jours.

En présence d'une fistule pancréatique symptomatique, un traitement à visée curative par Somatostatine (6mg par jour par voie intra-veineuse continue) était débuté. L'efficacité de ce traitement était définie par un débit de la fistule, 72 heures après le début du traitement, inférieur à 50 % du débit initial lors de l'instauration du traitement. En l'absence d'efficacité, ce traitement par Somatostatine était interrompu. En cas d'efficacité, celui-ci était maintenu pendant 10 jours avec une demi-dose de Somatostatine (3mg par jour) pendant les deux derniers jours du traitement. L'administration d'analogue de la Somatostatine à libération prolongée pouvait être réalisée au terme du traitement par Somatostatine par voie intra-veineuse.

Par ailleurs, le traitement des fistules pancréatiques faisait appel à une mise à jeun, associée à une nutrition parentérale ou entérale. La nutrition entérale était privilégiée en l'absence de gastroparésie, dans le cas contraire les patients avaient une alimentation parentérale.

Une antibiothérapie était initiée en fonction des signes cliniques, des paramètres biologiques, ainsi que des données de l'imagerie post-opératoire.

### ***Analyse statistique***

Le recueil des données a été réalisé de façon rétrospective.

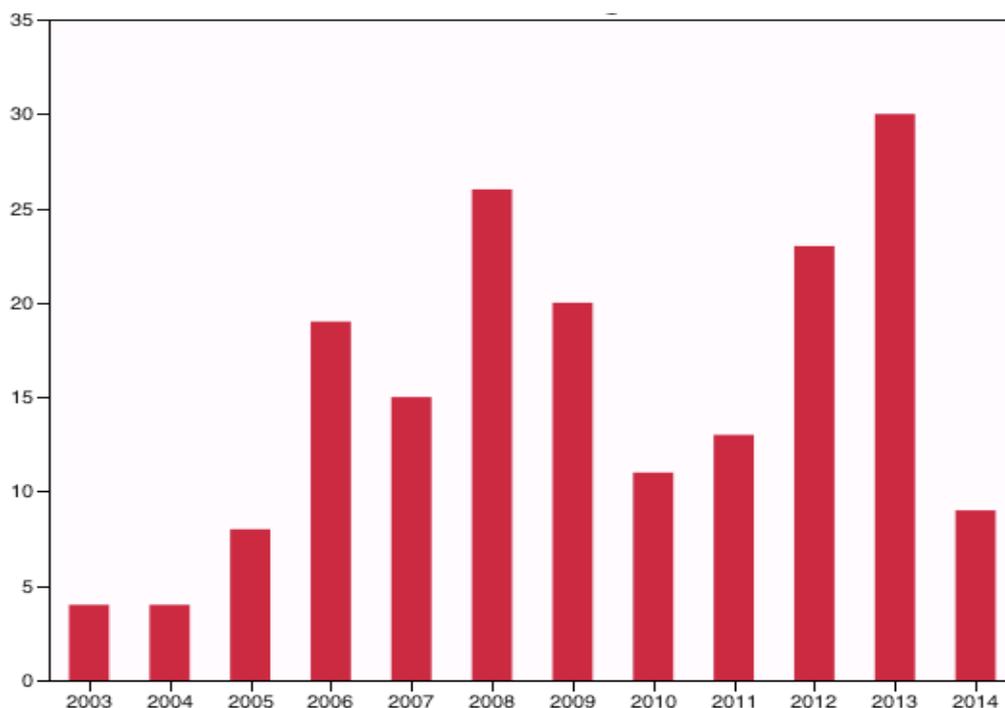
L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel JMP®. Les variables continues étaient exprimées par la moyenne et son écart-type ou par la médiane et ses extrêmes.

L'analyse univariée était réalisée par le test Chi2 pour les variables nominales et par le test t de Student ou celui de Fischer pour les variables continues. Le seuil de significativité était de 0,05. Toutes les variables significatives en analyse univariée ( $p < 0,05$ ) étaient entrées dans un modèle de régression logistique pour faire l'analyse multivariée. Le résultat de l'analyse multivariée était exprimé par l'Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95% (IC95 %). La réalisation des courbes ROC était effectuée afin de choisir les meilleurs seuils des facteurs prédictifs significatifs de FP, en favorisant les critères ayant la meilleure sensibilité.

# RÉSULTATS

## ÉTUDE DE LA POPULATION GÉNÉRALE

Dans cette étude, 182 patients ont été inclus sur une période de 11 ans, de septembre 2003 à juin 2014. La répartition des interventions suivant les années est illustrée dans le graphique ci-dessous.



Les données pré-, per- et post-opératoires de cette population sont résumées dans le tableau 1.

### ***Données pré-opératoires***

L'âge moyen des patients était de 65,2 +/- 9,5 ans. Il y avait 94 hommes (51,6 %) et 88 femmes (48,4 %). Soixante-et-onze patients (39,0 %) avaient un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> et 12 patients (6,6 %) un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Un drainage biliaire pré-opératoire a été réalisé chez 49 patients (26,9 %). Ce drainage était réalisé par voie endoscopique chez 39 patients (21,4 %) et par voie radiologique ou chirurgicale chez 10 patients (5,5 %).

### ***Données per-opératoires***

La durée opératoire moyenne était de 312 +/- 64 minutes. Les pertes sanguines moyennes, évaluées en fin d'intervention, étaient de 573 +/- 326 mL. Soixante-dix patients (38,4 %) ont été transfusés en per-opératoire. Le nombre médian de culots globulaires transfusés en per-opératoire était de 2 [1-5].

Le diamètre médian du canal pancréatique principal était de 4 mm [1-20]. Chez 84 patients (46,2 %), le canal pancréatique principal présentait un diamètre inférieur ou égal à 3 mm. Le parenchyme pancréatique était considéré comme normal chez 97 patients (53,3 %) et dur chez 85 patients (46,7 %).

Une résection veineuse a été réalisée lors de 22 interventions (12,1%).

Le rétablissement de la continuité pancréatique était réalisé dans la majorité des cas grâce à une anastomose pancréatico-jéjunale (88,5 %).

Un drainage intra-abdominal a été systématiquement mis en place en fin d'intervention.

### ***Données post-opératoires***

La durée médiane d'hospitalisation était de 18 jours (8-181).

Soixante-neuf patients ont été transfusés dans les suites opératoires. Le nombre médian de culots globulaires transfusés était de 4 (1-35).

L'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire retrouvait un adénocarcinome pancréatique dans plus de 50 % des cas.

## ***Analyse de la morbidité et de la mortalité post-opératoire***

La mortalité hospitalière était de 4,4 % (8 décès). La cause du décès était un choc hémorragique dans 4 cas, une défaillance multiviscérale dans 3 cas et une embolie pulmonaire massive au décours d'une séance de dialyse dans un cas.

La morbidité était de 63,7 % et concernait 116 patients. Les complications post-opératoires étaient majoritairement classées II ou III dans la classification de Clavien. Les détails sont rapportés dans le Tableau 1.

Le taux de fistule pancréatique était de 27,5 % (50 patients) ; 14 patients (7,7 %) présentaient une fistule de grade A, 10 patients (5,5 %) une fistule de grade B et 26 patients (14,3 %) une fistule de grade C.

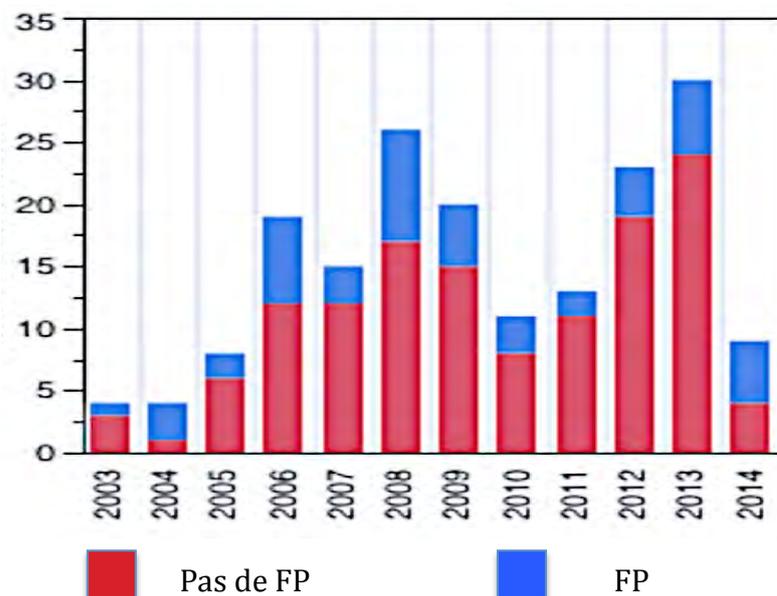
Une reprise chirurgicale durant l'hospitalisation a été nécessaire chez 38 patients : 13 (7,2 %) ont eu une péritonite sur fistule pancréatique, 13 (7,2 %) une complication hémorragique, 5 (2,7 %) une collection symptomatique non drainable radiologiquement, 5 (2,7 %) une péritonite sur fistule complexe bilio-pancréatique, 1 (0,6 %) une fistule des anastomoses pancréatique et gastro-jéjunale et 1 (0,6 %) une ischémie veineuse. Un geste de radiologie interventionnelle a été réalisé chez 14 patients : il s'agissait d'un drainage percutané de collection intra-abdominale chez 16 patients (8,8 %), d'une mise en place d'endoprothèse couverte dans l'artère hépatique commune chez 1 patient (0,6 %) et d'une embolisation de l'artère splénique chez 1 patient (0,6 %).

Un traitement à la fois chirurgical et de radiologie interventionnelle a été réalisé chez 4 patients. Chez ces 4 patients, la reprise chirurgicale a été réalisée pour une péritonite dans 2 cas, une hémorragie dans un cas, et une collection non drainable radiologiquement dans 1 cas.

## HISTOIRE NATURELLE DES FISTULES PANCRÉATIQUES

Dans notre série, sur les 50 patients ayant présenté une fistule pancréatique, l'histoire naturelle de cette fistule n'a pas pu être étudiée chez 3 patients du fait d'un manque de données sur la période post-opératoire. L'analyse de l'histoire naturelle des fistules pancréatiques a donc porté sur 47 patients.

La distribution du nombre de fistule en fonction du nombre de DPC annuelle est représentée ci-dessous.



Une étude du taux de fistule pancréatique a été réalisée en fonction de la période où la chirurgie a été réalisée, avant 2010 ou à partir de 2010. Avant 2010, 93 patients (52,0 %) ont été opérés, contre 86 (48,0 %) après 2010. Avant 2010, le taux de fistule était de 29,0 %. Le taux de fistule de grade A, B et C était respectivement de 8,6 %, 5,4 % et 15,1 %. Après 2010, le taux de fistule était de 23,3 %. Le taux de fistule de grade A, B et C était respectivement de 7,0 %, 3,5 % et 12,8 %. Il n'existait pas de différence significative entre ces taux de fistule suivant la période où la chirurgie a été réalisée.

Les données pré-, per- et post-opératoires sont rapportées dans le tableau 2.

### ***Données pré-opératoires***

Sur les 47 patients, il y avait significativement plus d'hommes (68,1 %) que de femmes (31,9 %). L'âge moyen était de 63,9 +/- 10,1 ans. 12 patients (25,5 %) avaient plus de 70 ans.

L'IMC moyen était de 25,6 +/- 2,7 kg/m<sup>2</sup>, 24 patients (51,1 %) avaient un IMC > à 25 kg/m<sup>2</sup> et 3 patients un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Le pourcentage moyen de perte pondérale était de 4,6 +/- 5,3 %, 8 patients (17,0 %) avaient une perte pondérale supérieure à 10 % du poids habituel.

Un drainage biliaire pré-opératoire a été réalisé chez 6 patients (12,7 %), 5 par endoscopie (10,6 %) et 1 par voie radiologique (2,1 %).

### ***Données per-opératoires***

La durée moyenne d'intervention était de 322 +/- 58 minutes. Les pertes sanguines moyennes per-opératoires étaient 584 +/- 325 mL. Une transfusion sanguine a été réalisée dans 15 cas (31,9%), avec un nombre médian de culots globulaires transfusés de 2 (1-2).

Le diamètre médian du canal pancréatique principal était de 3 mm (1-8). Trente-trois patients (70,2 %) présentaient un diamètre du canal pancréatique principal inférieur ou égal à 3mm. Le parenchyme pancréatique était considéré comme normal dans 38 cas (80,9 %) et dur dans 9 cas (19,1 %).

Six patients ont eu une résection veineuse (12,8 %).

L'anastomose pancréatique était une anastomose pancréatico-jéjunale chez 41 patients (87,2 %), pancréatico-gastrique chez 3 patients (6,4 %) et une anastomose pancréatico-jéjunale en 2 temps (Makuuchi) chez 3 patients (6,4 %). Un drain perdu trans-wirsungien a été mis en place chez 17 patients (36,2 %).

### ***Données post-opératoires***

La durée d'hospitalisation post-opératoire médiane était de 28 jours (10-181). Celle-ci était significativement plus longue pour les fistules grade B ou C que pour les fistules de grade A.

Vingt-huit patients (59,6 %) ont eu une transfusion sanguine durant la période post-opératoire, avec un nombre médian de culots globulaires transfusés de 5 [2-30].

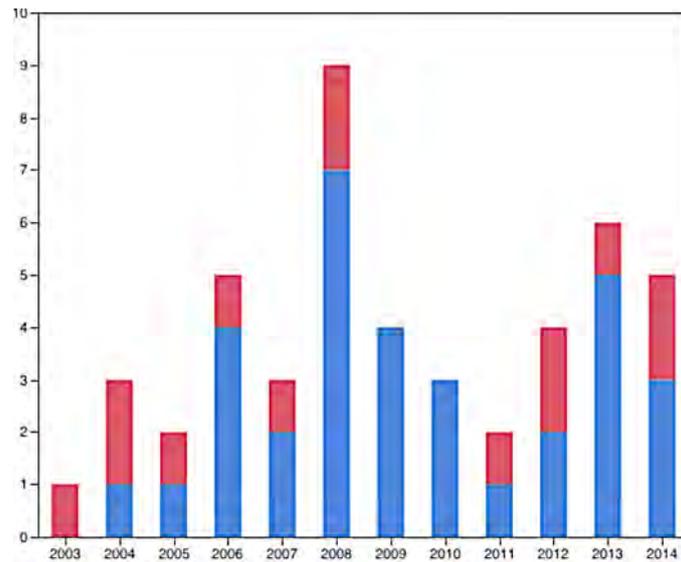
Quarante-deux patients (89,4 %) ont reçu un traitement préventif de la fistule pancréatique par analogue de la somatostatine débuté en per-opératoire.

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait un adénocarcinome pancréatique chez 17 patients (36,2 %).

### ***Morbidité et mortalité***

Quatre patients (8,5 %) sont décédés durant l'hospitalisation : 2 patients d'une défaillance multi-viscérale en réanimation après reprise chirurgicale, et 2 patients d'un choc hémorragique dans les suites immédiates d'une ré-intervention chirurgicale. La mortalité dans le groupe de fistule grade B ou C était de 12,1 % et était nulle par définition chez les patients ayant une fistule de grade A.

Dans cette série, nous retrouvions 14 patients (29,8 %) avec une FP grade A, 8 patients (17,0 %) avec une FP grade B et 25 patients (53,2 %) avec une fistule grade C. La répartition des fistules pancréatiques en fonction de leur sévérité et des années est illustrée par le graphique ci-dessous.



Dans la classification de Clavien, 2 patients (4,3 %) présentaient des complications classées I, 16 (34,0 %) des complications classées II, 13 (27,7 %) des complications classées III, 12 (25,5 %) des complications classées IV et 4 (8,5 %) des complications classées V.

L'ensemble des complications post-opératoires est détaillé dans le Tableau 2. Une collection abdominale était retrouvée dans 46,8 % des cas, une gastroparésie dans 23,4 % des cas et une complication hémorragique dans 21,3 % des cas.

Vingt-cinq patients (53,2 %) ont nécessité une reprise chirurgicale durant l'hospitalisation : 13 pour péritonite sur fistule pancréatique, 5 pour complication hémorragique, 3 pour péritonite sur une fistule pancréatique et biliaire, 3 pour collection non drainable par voie percutanée et mal tolérée sur le plan clinique, 1 pour péritonite sur fistule des anastomoses pancréatique et gastro-jéjunale.

Six patients (12,8 %) un geste de radiologie interventionnelle : dans tous les cas il s'agissait d'un drainage de collection intra-abdominale symptomatique.

### ***Évolution et traitement de la fistule pancréatique*** (tableau 3)

Le délai médian de fermeture de la fistule pancréatique était de 15 jours (3-180). Ce délai médian était de 5 jours (3-15) pour les fistules de grade A, de 15 jours (12-40) pour les fistules de grade B, et de 23 jours (10-180) pour les fistules de grade C. Le délai médian de fermeture de la FP grave (grade B ou C) était de 23 jours (10-180).

Le délai de fermeture de la FP était significativement plus court pour les fistules de grade A par rapport aux fistules de grade B ou C. (Figure 1)

Plus de la moitié des fistules pancréatiques de grade A (8 patients, soit 57 %) était tarie au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire. Chez les 6 autres patients, le délai de fermeture a été de 7 jours pour 2 patients (14,3 %), 8 jours pour 1 patient (7,1 %), 10 jours pour 1 patient (7,1 %) et 15 jours pour 2 patients (14,3 %). Chez plus de 75 % des patients ayant une fistule de grade A, la fistule était fermée dans les 8 premiers jours post-opératoires. Chez les 2 patients une fistule de grade A dont le délai de fermeture de la fistule était de 15 jours, le dernier dosage d'amylase était réalisé sur un orifice de lame qui s'était réouvert au 15<sup>ème</sup> jour et dont le débit quotidien était inférieur à 50mL. Devant l'absence de symptômes, ces patients n'ont pas reçu de traitement spécifique.

Un traitement préventif de la fistule pancréatique par analogue de la somatostatine a été mis en place chez 42 patients (89,4 %) : 11 patients (78,6 %) du groupe de fistule grade A et 31 patients (93,9 %) du groupe de fistule grade B ou C.

Un traitement curatif de la fistule pancréatique a été mis en place chez 23 patients (48,9 %). Ce traitement a été mis en place dès le diagnostic de fistule pancréatique. Seize patients (69,5 %) ont été traités par Somatostatine par voie intra-veineuse, dont 9 (56 %) ont eu un relai par analogue de la Somatostatine à libération prolongée, et 7 patients (30,4 %) par un analogue de la Somatostatine à libération prolongée sans traitement

préalable par Somatostatine. Ce traitement curatif était débuté dans un délai médian de 7 jours [2-30] par rapport à la chirurgie, pour une durée médiane de 15 jours [2-30].

Une alimentation parentérale a été nécessaire chez 38 patients (80,9 %) et une alimentation entérale a été mise en place chez 13 patients (27,7 %) en post-opératoire. Dans le groupe de fistules pancréatiques graves, 30 patients (90,9 %) ont eu une nutrition parentérale et 11 patients (33,3 %) ont eu une nutrition entérale.

Huit patients ayant une fistule de grade A ont eu une alimentation parentérale. Cette alimentation parentérale n'a pas été mise en place dans le cadre du traitement de la fistule pancréatique mais dans un cas pour une gastroparésie, et dans 7 cas pour poursuivre une alimentation parentérale débutée en pré-opératoire ou en post-opératoire immédiat, avant le diagnostic de fistule pancréatique, chez des patients dénutris.

Une antibiothérapie a été mise en place durant l'hospitalisation chez 35 patients (70 %). Quatre patients (28,6 %) ayant une fistule de grade A ont reçu des antibiotiques en post-opératoire, 2 pour une infection urinaire, un pour une pneumopathie et un pour une fièvre sur un abcès de paroi. Trente-et-un patients (93,9 %) ayant une fistule grade B ou C ont eu une antibiothérapie durant l'hospitalisation : tous les patients ayant eu des antibiotiques ont eu un traitement invasif, chirurgical ou radiologique. Chez les patients ayant eu un traitement chirurgical, le délai médian de la mise en place de l'antibiothérapie par rapport à la réintervention était de 2 jours (0-5). Chez les patients ayant eu un drainage radiologique, ce délai médian entre la mise en place de l'antibiothérapie et du geste de radiologie interventionnelle était de 5 jours (2-10).

### ***Facteurs de risque de fistule pancréatique***

En analyse univariée (Tableau 1), le sexe masculin, l'absence de drainage biliaire préopératoire, la taille du canal pancréatique principal, la consistance normale du parenchyme pancréatique, la présence d'un drain trans-wirsungien extériorisé, l'absence d'adénocarcinome pancréatique et la présence d'une tumeur neuro-endocrine étaient significativement associés à la survenue d'une fistule pancréatique post-opératoire.

L'ensemble de ces facteurs de risque statistiquement significatifs en analyse univariée a été inclus dans l'analyse multivariée (tableau 4). Deux facteurs de risque indépendants de fistule pancréatique en analyse multivariée ont été retrouvés : le sexe masculin avec un Odds ratio de 3,04 (1,40-6,35) et la texture normale du parenchyme pancréatique restant avec un Odds ratio de 3,68 (1,45-9,89).

## FACTEURS PRÉDICTIFS PRÉCOCES DE FISTULE PANCRÉATIQUE GRAVE

L'analyse univariée des facteurs de risque de fistule pancréatique grave est rapportée dans le Tableau 2.

Le sexe masculin était significativement associé à un risque de fistule pancréatique grave en analyse univariée. Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes pour ce qui concerne les données cliniques recueillies, qui étaient la fréquence cardiaque et la température corporelle au cours des 5 premiers jours post-opératoires. L'étude du taux de leucocytes sanguins ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes en analyse univariée.

L'étude des paramètres biologiques sur le liquide de drainage retrouvait des valeurs à J1 pour RL1, à J3 pour A3, L3, RA3, RL3, PA3, et à J5 pour A5, RA5, RL5, et PA5 significativement plus élevées chez les patients ayant une fistule grave.

Des courbes ROC ont été réalisées afin de déterminer le meilleur seuil possible pour ces différents paramètres. Le seuil choisi privilégiait la sensibilité la plus importante, afin de détecter le maximum de patients à risque de fistule grave. Les performances diagnostiques de ces différents seuils sont rapportées dans le Tableau 5. Le paramètre possédant la meilleure sensibilité avec les seuils choisis était le rapport RL1. En effet, avec un seuil de RL1 fixé à 10,6, nous retrouvons une sensibilité de 91 %, une spécificité de 62 %, une valeur prédictive positive de 86 %, et une valeur prédictive négative de 73 % pour prédire les fistules pancréatiques graves.

L'analyse multivariée (tableau 6) des facteurs prédictifs de FP graves au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire a permis de montrer que seul le rapport RL1 (*lipase sur le liquide de drainage / lipasémie à J1*) > 10,6 était significatif, avec un odds ratio de 10,22 [ (2,06-63,38) ; p=0,0042].

Afin d'améliorer les performances diagnostiques de ce test, en particulier en terme de spécificité, nous avons essayé de rechercher un facteur prédictif de fistule pancréatique grave chez les patients ayant un rapport RL1 supérieur à 10,6 au 1<sup>er</sup> jour post-opératoire. L'analyse univariée dans ce sous-groupe, retrouvait deux facteurs au 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire qui étaient RL3 > 153,7 (0 % de fistules grade A contre 37 % des FP graves, p = 0,0235) et RA 3 > 46,4 (0 % de fistules grade A contre 30,0 % de FP graves, p = 0,381) et un facteur au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire qui était RA5 > 107,3 (0 % de fistules grade A contre 39,2 % de FP graves, p = 0,0254), significativement associés à une fistule pancréatique grave. L'analyse multivariée dans ce sous-groupe de patient RL1 > 10,6 ne retrouvait pas de facteurs prédictifs statistiquement significatifs au 3<sup>ème</sup> ou au 5<sup>ème</sup> jour postopératoire.

## DISCUSSION

La duodéno-pancréatectomie céphalique reste une intervention grave avec une morbidité importante. La mortalité dans notre série était de 4,4 %, ce qui correspond aux chiffres observés dans la littérature<sup>(11,20,33-38)</sup>. Dans notre étude, le taux de fistule pancréatique était de 27,5 %, avec 28 % de fistule pancréatique grade A, 20 % grade B et 52 % grade C. Dans notre population, plus de 50 % des patients avaient un parenchyme pancréatique mou, ce qui est un facteur de risque reconnu de fistule pancréatique. Dans la littérature, le taux de fistule pancréatique après DPC varie entre 10 et 28 %<sup>(11,17,30,34,41-49)</sup>. Le taux de fistule dans notre série est comparable à ceux habituellement décrits dans la littérature. L'analyse des fistules pancréatiques en fonction de la texture du pancréas retrouve un taux compris entre 20 et 30 % dans les pancréas mous contre un taux de 0 à 13 % en cas de pancréas fibreux<sup>(33,99,100)</sup>. La variabilité de ces résultats s'explique en partie par la définition utilisée de la fistule pancréatique. En effet, avant la définition internationale publiée en 2005 par Bassi<sup>(70)</sup>, il existait une variabilité importante entre les différents articles concernant les critères cliniques, biologiques, voire radiologiques qui définissaient la présence d'une fistule pancréatique post-opératoire. De plus, dans de nombreuses études publiées après 2005, les facteurs de risque connus de fistule pancréatique tels que la consistance du parenchyme pancréatique restant ou la taille du canal pancréatique principal ne sont pas clairement donnés. Notre taux de fistule pancréatique de grade C selon la définition internationale est plus élevé (52 % des fistules pancréatiques) que dans la littérature, où il se situe entre 0 et 32 %<sup>(22,28,33,36,58,69,81,101-103)</sup>. Ceci peut en partie s'expliquer par le dépistage systématique des fistules pancréatiques par des dosages biologiques systématiques et répétés dans les liquides de drainage, qui relie ainsi les complications graves à la fistule pancréatique. Par ailleurs, le grade C de la classification

internationale correspond aux patients présentant un état grave, menaçant le pronostic vital ou nécessitant une ré-intervention chirurgicale. Les attitudes thérapeutiques de gestion des FP, variables d'une équipe à l'autre (notamment le taux de reprise chirurgicale, donc de classification C de la FP) expliquent les chiffres variables de FP grave d'une publication à l'autre. Dans notre service, une prise en charge « agressive » de la fistule pancréatique est préférée, afin de ne pas laisser évoluer une fistule pancréatique mal drainée ou un sepsis chronique intra-abdominal, facteurs de risque de complications hémorragiques et de décès. La réalisation préférentielle d'anastomoses pancréatico-jéjunales (88,5 %) dans notre série pourrait être incriminée au vu des deux dernières méta-analyses publiées sur le sujet<sup>(19,74)</sup>. Dans notre série, 4 patients (12,1 %) présentant une fistule pancréatique grave sont décédés, ce qui correspond aux chiffres rapportés dans la littérature qui varient de 4,6 à 40 % <sup>(10,35,46,66,67)</sup>. Ceci confirme que notre différence de taux de fistule grave est probablement due à une différence de classification. En effet malgré un taux important de ré-interventions chirurgicales (qui classe la FP en grade C), la mortalité dans cette série reste faible, en particulier chez les patients présentant une fistule pancréatique grave, ce qui semble valider notre attitude thérapeutique agressive.

Les facteurs de risque de fistule pancréatique retrouvés en analyse multivariée (le sexe masculin et la texture normale du pancréas restant) sont des facteurs de risque qui sont également clairement identifiés dans la littérature<sup>(4,33,35,52)</sup>. Le diamètre du canal pancréatique principal inférieur ou égal à 3 mm, souvent retrouvé dans de nombreuses études comme facteur de risque de fistule pancréatique<sup>(50-52)</sup>, n'apparaît pas dans cette étude comme statistiquement significatif en analyse multivariée, probablement du fait de son association fréquente entre un parenchyme pancréatique restant sain. Par ailleurs, l'obésité, qui semble être un facteur de risque de fistule pancréatique<sup>(53,54)</sup>,

n'apparaît pas comme facteur de risque dans cette étude, probablement du fait de notre faible proportion de patients présentant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (6,6%).

L'étude de l'histoire naturelle des fistules pancréatiques dans cette série a montré que seules les fistules graves, grade B ou C, avaient un impact sur les suites opératoires avec une augmentation de la mortalité (12 % contre 0 %), une augmentation de la durée d'hospitalisation (41,8 jours contre 20,5 jours) et d'une prise en charge plus lourde. Le délai médian de fermeture des fistules de grade A était de 5 jours [3-15] dans notre étude, et de 23 jours [10-180] pour les fistules graves (grade B et C). Dans la littérature, ce délai de fermeture des fistules pancréatiques n'est pas ou peu étudié. Nous n'avons retrouvé que deux études qui se sont intéressées à cette donnée. Dans l'étude de Gayral<sup>(104)</sup>, incluant à la fois des fistules pancréatiques et des fistules intestinales, le délai de fermeture de ces fistules était de 17 jours chez les patients traités par analogue de la somatostatine et de 26 jours en l'absence de traitement. Dans l'étude d'Aranha<sup>(105)</sup>, qui n'incluait que des fistules pancréatiques après DPC, le délai médian de fermeture des fistules pancréatiques était de 23 jours [6-120] en cas d'APG et de 40 jours en cas d'APJ [8-94]. Dans cette série, il n'y avait pas de données sur la gravité des fistules pancréatiques qui auraient pu expliquer les différences de délai de fermeture des fistules pancréatiques par rapport à notre étude.

Le taux d'utilisation de Somatostatine ou d'analogue était de 48,8 % chez les patients ayant une fistule pancréatique, et de 69,7 % dans les FP graves, dans notre étude. Une antibiothérapie a été réalisée pour 93,9 % des patients avec une fistule grave. Dans cette série, 90,9 % des patients ont eu une nutrition parentérale exclusive ou partielle et 33,3 % une nutrition entérale en cas de fistule grave. Une étude récente multicentrique de l'équipe de Zurich<sup>(106)</sup>, basée sur un questionnaire rétrospectif, a tenté d'évaluer la prise en charge des fistules pancréatiques après DPC. Cette étude a bien montré que la prise

en charge semble être extrêmement hétérogène en fonction des équipes. En effet, dans ce travail, la nutrition était entérale dans 29 % des cas, parentérale totale dans 29 % des cas et par voie orale exclusive dans 42 % des cas. Le traitement par Somatostatine ou analogues concernait 56 % des patients en post-opératoire immédiat, 22 % après le diagnostic de fistule pancréatique et 9 % des patients ne recevait pas de traitement. La durée de traitement par Somatostatine ou analogue à visée curative était inférieure ou égale à 7 jours dans plus de la moitié des cas. L'analyse de l'utilisation des antibiotiques retrouvait une prescription systématique prophylactique chez 40 % des patients, et uniquement lors de l'apparition de signes infectieux chez 53 % des patients. D'après les données de cette étude, la prise en charge des fistules pancréatiques après duodéno-pancréatectomie semble dépendante des équipes et témoigne du manque de données validées dans la littérature actuelle.

Les patients présentant une fistule pancréatique ont nécessité dans notre série une reprise chirurgicale dans 53,2 % des cas et un drainage radiologique chez 12,8 % des patients. Il n'existe que peu d'études dans la littérature évaluant l'évolution des fistules pancréatiques après duodéno-pancréatectomie céphalique et leur prise en charge<sup>(34,103,105)</sup>. Dans l'étude rétrospective de l'équipe de Beaujon<sup>(107)</sup>, incluant 242 patients ayant eu une DPC avec anastomose pancréatico-gastrique, le taux de réintervention était de 13 %, avec 65 % de fistules graves et une mortalité de 3 % chez les patients ayant une fistule. Dans cette étude, la définition de la fistule pancréatique était différente de la nôtre et de la définition internationale (analyse de l'amylase sur le liquide de lame à partir du 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire ou diagnostic sur un examen tomodensitométrique post-opératoire). De plus, les patients présentant une fistule étaient systématiquement traités par octréotide par voie sous-cutanée puis par

Somatostatine par voie intra-veineuse à partir du 14<sup>ème</sup> jour post-opératoire si le débit de la fistule était important.

Dans notre série, malgré une protocolisation de la prise en charge des fistules pancréatiques graves après DPC, nous pouvons remarquer que le traitement de ces fistules n'est pas homogène : 69,7 % des malades des patients ayant une fistule pancréatique grave a reçu de la Somatostatine, alors qu'un quart des patients a reçu d'emblée un traitement par analogues de la Somatostatine à libération prolongée, sans évaluation de l'efficacité du traitement par Somatostatine. Cette hétérogénéité de la prise en charge des fistules pancréatiques est en partie due à la période d'étude de plus de dix ans, période durant laquelle la prise en charge de ces fistules a évolué. Les résultats de l'étude de l'équipe de Zurich<sup>(106)</sup> montrent que cette variabilité très importante de prise en charge de ces fistules pancréatiques selon les équipes chirurgicales, probablement du fait du manque de données validées sur la prise en charge de ces fistules dans la littérature.

Nous avons recherché les facteurs qui pouvaient prédire, le plus précocement possible, la survenue d'une fistule pancréatique grave après DPC. Un seul facteur précoce a été retrouvé comme étant indépendamment lié à la survenue d'une fistule pancréatique grave, il s'agissait du ratio entre le dosage de la lipase sur le liquide de drainage et celui de la lipase sérique au 1<sup>er</sup> jour postopératoire (RL1) supérieur à 10,6. La présence d'un RL1 > 10,6 multipliait par 10 le risque de survenue d'une FP grave. Ce critère (RL1 > 10,6) était un bon facteur de dépistage de la FP grave car sa sensibilité était de 91 % avec une valeur prédictive positive de 86 %. Aucun autre facteur prédictif n'a été retrouvé dans ce travail, notamment dans le sous-groupe de malades qui avait un rapport RL1 > 10,6. Dans la littérature, la recherche de facteurs prédictifs de FP grave a été peu rapportée et les résultats sont très hétérogènes en termes de critère isolé et de

seuil de significativité<sup>(92-97,108-113)</sup>. Nous n'avons retrouvé qu'un seul article<sup>(112)</sup> qui a évalué le dosage de la lipase comme facteur diagnostique de FP, notamment grave, après pancréatectomie, même si la lipase est plus spécifique des pathologies pancréatiques et qu'elle est le marqueur de référence dans le diagnostic des pancréatites aiguës<sup>(114-118)</sup>. Dans ce travail<sup>(112)</sup>, une concentration en lipase sur le liquide de drainage supérieure à 1000 UI/L au 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire permettait de détecter les FP graves avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 77 %. A notre connaissance le ratio de la lipase sur lame par rapport à celle dans le sang pour prédire une FP grave n'a jamais été rapporté dans la littérature. Nous avons calculé ce ratio par analogie avec un travail publié en 2012<sup>(109)</sup> qui montrait que le ratio du dosage de l'amylase sur le liquide de lame par rapport à celui du sang était associé au risque de fistule pancréatique. La littérature sur les facteurs prédictifs de FP grave est peu contributive, car hétérogène avec un nombre peu important de malades. De plus, les facteurs prédictifs de FP retrouvés l'ont été le plus souvent par des analyses univariées, sans réalisation d'analyse multivariée, contrairement à ce que nous avons fait dans ce travail. Aucun n'a été validé de façon prospective, et d'une étude à l'autre les résultats sur les mêmes facteurs pouvaient être discordants<sup>(46,92-95,111)</sup>. Les facteurs prédictifs rapportés dans la littérature sont : le dosage de l'amylase sur lame avec des chiffres variant de 2820 à 5000 UI/l <sup>(92-95)</sup> ; le ratio de l'amylase sur lame par rapport à celui du sang<sup>(109)</sup> ; le produit du débit du drain par la concentration en amylase au 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> jour post-opératoire<sup>(119)</sup> ; le ratio du produit de l'amylase sur le liquide de drainage par le débit du drain au troisième jour par rapport au premier jour post-opératoire<sup>(96)</sup>. Certaines équipes ont associé aux paramètres de dosage des enzymes pancréatiques des critères cliniques et/ou biologiques. Le travail de Kawai et al.<sup>(110)</sup>, publié en 2009, associait le dosage de l'amylase sur lame à l'albuminémie et au taux de leucocytes sériques au 4<sup>ème</sup>

jour post-opératoire pour prédire la FP grave. La même équipe, en 2011, a pu identifier 4 facteurs de risque de fistule grave en analysant plus de 1200 patients : le sexe masculin, les pertes sanguines per-opératoires supérieures à 1000 mL, un pancréas restant mou et une concentration en amylase sur le liquide de drainage supérieure à 4000 UI/L au premier jour post-opératoire comme étant des facteurs de risques de FP grave<sup>(94)</sup>. L'équipe de Kosaka et al.<sup>(97)</sup> a mis en évidence que l'association entre une concentration élevée en amylase dans le liquide drainage, un dosage élevé de la CRP et un taux élevé de leucocytes sanguin au 4<sup>ème</sup> jour post-opératoire étaient liés à l'apparition d'une fistule grave. La formule établie dans cette étude n'a pas pu être utilisée dans notre série du fait d'un manque de données, le dosage systématique de la CRP n'étant pas réalisé systématiquement en post-opératoire. Dans notre étude, hormis le sexe masculin qui était retrouvé en analyse univariée, aucun autre facteur prédictif de FP grave n'était isolé, qu'il soit clinique ou biologique pour la population globale, mais aussi pour la sous population qui avait un rapport RL1 > 10,6.

La limite principale de cette étude repose sur son caractère rétrospectif. Afin de limiter les biais inhérents à ce type d'étude, nous avons décidé d'homogénéiser notre population en prenant tous les malades ayant eu uniquement une DPC, de façon consécutive sur une période donnée. Nous avons aussi exclu tous les malades qui n'avaient pas des données complètes notamment dans le suivi postopératoire (3 cas). En effet, de nombreux travaux sur la FP postopératoire prennent en compte des malades opérés d'une DPC mais aussi d'autres types de pancréatectomie. Nous avons aussi étudié notre taux de fistule sur deux périodes (avant et après 2010) pour s'assurer qu'il n'y a pas de biais en rapport avec la durée de notre période d'inclusion. Par ailleurs, le caractère uni-centrique assure une prise en charge per et postopératoire homogène des malades.

L'identification de facteurs prédictifs précoces de fistule pancréatique grave postopératoire n'a d'intérêt que si cela aboutit à une prise en charge différente des patients afin de diminuer la morbidité et la mortalité post-opératoire. Dans la littérature, aucun article s'intéressant aux facteurs prédictifs de FP grave n'évalue la place de ces facteurs dans la prise en charge thérapeutique des malades. Pour notre part, la découverte d'un ratio RL1 > 10,6 au 1<sup>er</sup> jour postopératoire pourrait permettre la réalisation d'un examen tomodensitométrique abdominal de contrôle systématique (dont l'intérêt reste encore débattu dans la littérature<sup>(120,121)</sup>), voire même de mettre en place un traitement à visée curative de la fistule pancréatique dès le 3<sup>ème</sup> jour postopératoire lorsque l'on a la confirmation de la FP par la définition internationale de l'ISGPF<sup>(70)</sup>. Ceci éviterait peut-être que ne « s'installe » la fistule pancréatique et entraîne des phénomènes inflammatoires et infectieux locaux qui sont probablement à l'origine des complications secondaires de ces FP, notamment hémorragiques. En effet, dans notre travail, le délai de mise en place du traitement curatif se situe 7 jours après l'intervention pour les FP graves. La présence d'un rapport RL1 > 10,6 pourrait aussi permettre de surveiller plus longtemps les malades en unité de soins intensifs et de prolonger le jeûne pour laisser le pancréas au repos. A contrario, si le rapport RL1 est inférieur à 10.6 au 1<sup>er</sup> jour postopératoire ceci pourrait permettre d'éviter de faire un scanner abdominal systématique en postopératoire, et peut être permettre de mobiliser précocement les drains intra-abdominaux à partir du 3<sup>ème</sup> jour pour les enlever au 5<sup>ème</sup> jour. En effet, la littérature<sup>(91)</sup> a montré que les drains intra-abdominaux pourraient être la source de plus de complications infectieuses, notamment lorsque qu'ils restent de façon prolongée. Il semble qu'un retrait précoce, au 5<sup>ème</sup> jour postopératoire, entrainerait une diminution de la morbidité infectieuse<sup>(91,122)</sup>. Notre rapport RL1

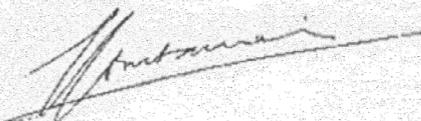
pourrait être une aide importante pour le retrait précoce ou non des drains intra-abdominaux.

## CONCLUSION

La fistule pancréatique grave reste actuellement la complication majeure après duodéno-pancréatectomie céphalique du fait de ses conséquences en terme de mortalité, de morbidité et de durée d'hospitalisation. Malgré cela, l'histoire naturelle de ces fistules est peu étudiée et leur prise en charge est très hétérogène dans la littérature. Nous avons montré dans ce travail que les FP graves après DPC se tarissaient avec un délai médian de 23 jours et qu'elles donnaient une mortalité de 12 % malgré un dépistage systématique et un traitement agressif. Nous avons aussi confirmé que la texture normale du pancréas était un facteur de risque indépendant de survenue de FP après DPC. Néanmoins, il n'existe que peu de moyens de prévention permettant actuellement d'éviter la survenue de cet évènement grave en postopératoire.

Ce travail a permis d'isoler un facteur prédictif qui permettrait de déceler précocement, au premier jour postopératoire, la survenue d'une fistule pancréatique grave. Ce facteur est représenté par un ratio, lipase sur liquide de drainage / lipase sérique (RL1), supérieur à 10,6. La présence d'un rapport RL1 élevé ( $> 10,6$ ) inciterait à laisser plus longtemps les patients en unité de soins intensifs, à jeun, à débiter un traitement curatif médical très précocement (au 3<sup>ème</sup> jour lors de la confirmation de la FP) et à réaliser un scanner abdominal de dépistage. A l'opposé, la présence d'un rapport RL1 bas ( $< 10,6$ ) pourrait permettre de réalimenter plus précocement les patients, de ne pas faire de scanner abdominal systématique, et de mobiliser les drains intra-abdominaux précocement pour les retirer au 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire. Les futurs travaux devront permettre de valider ce facteur prédictif et cette stratégie de prise en charge de façon prospective.

Le 16/09/2014

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Serrano', written over a horizontal line.

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil .

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'E. Serrano', written over a horizontal line.

E. SERRANO

## RÉFÉRENCES

1. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg.* 1935 Oct;102(4):763–79.
2. Child CG. Pancreaticojejunostomy and Other Problems Associated With the Surgical Management of Carcinoma Involving the Head of the Pancreas. *Ann Surg.* 1944 Jun;119(6):845–55.
3. Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. [Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors. Initial clinical results of a prospective randomized study]. *Swiss Surg Schweiz Chir Chir Suisse Chir Svizzera.* 2000;6(5):275–82.
4. Lin P-W, Lin Y-J. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 1999 May 1;86(5):603–7.
5. Carrère N, Sauvanet A, Goere D, Kianmanesh R, Vullierme M-P, Couvelard A, et al. Pancreaticoduodenectomy with mesentericoportal vein resection for adenocarcinoma of the pancreatic head. *World J Surg.* 2006 Aug;30(8):1526–35.
6. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, Turnbull A, Pahnke LD, Shils ME. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg.* 1977 Jul;186(1):42–50.
7. Turrini O, Ewald J, Barbier L, Mokart D, Blache JL, Delpero JR. Should the portal vein be routinely resected during pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma? *Ann Surg.* 2013 Apr;257(4):726–30.
8. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, Kunze C, Marx A, Vashist YK, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg.* 2008 Feb;247(2):300–9.
9. Rault A, SaCunha A, Klopfenstein D, Larroudé D, Epoy FND, Collet D, et al. Pancreaticojejunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for longterm outcomes of pancreatic exocrine function. *J Am Coll Surg.* 2005 Aug;201(2):239–44.
10. Katsaragakis S, Larentzakis A, Panousopoulos S-G, Toutouzas KG, Theodorou D, Stergiopoulos S, et al. A new pancreaticojejunostomy technique: A battle against postoperative pancreatic fistula. *World J Gastroenterol WJG.* 2013 Jul 21;19(27):4351–5.
11. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997 Sep;226(3):248–257; discussion 257–260.
12. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg.* 1993 May;217(5):430–435; discussion 435–438.
13. Ballas K, Symeonidis N, Rafailidis S, Pavlidis T, Marakis G, Mavroudis N, et al. Use of isolated Roux loop for pancreaticojejunostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol WJG.* 2010 Jul 7;16(25):3178–82.
14. Kaman L, Sanyal S, Behera A, Singh R, Katariya RN. Isolated roux loop pancreaticojejunostomy vs single loop pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg Lond Engl.* 2008 Aug;6(4):306–10.
15. Tani M, Kawai M, Hirono S, Okada K-I, Miyazawa M, Shimizu A, et al. Randomized clinical trial of isolated Roux-en-Y versus conventional reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014 Aug;101(9):1084–91.
16. Duffas J-P, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, et al. A controlled

- randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg.* 2005 Jun;189(6):720–9.
17. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 1995 Oct;222(4):580–588; discussion 588–592.
  18. Ohigashi H, Ishikawa O, Eguchi H, Sasaki Y, Yamada T, Kishi K, et al. A simple and safe anastomosis in pancreaticogastrostomy using mattress sutures. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):130–4.
  19. Xiong JJ, Tan CL, Szatmary P, Huang W, Ke NW, Hu WM, et al. Meta-analysis of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2014 Sep;101(10):1196–208.
  20. Arnaud JP, Tuech JJ, Cervi C, Bergamaschi R. Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg Acta Chir.* 1999 Apr;165(4):357–62.
  21. Takano S, Ito Y, Watanabe Y, Yokoyama T, Kubota N, Iwai S. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2000 Apr;87(4):423–7.
  22. Figueras J, Sabater L, Planellas P, Muñoz-Forner E, Lopez-Ben S, Falgueras L, et al. Randomized clinical trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy on the rate and severity of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013 Nov;100(12):1597–605.
  23. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, et al. Reconstruction by Pancreaticojejunostomy Versus Pancreaticogastrostomy Following Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):767–73.
  24. Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Seyama Y, Aoki T, Ikeda M, et al. Two-stage pancreatojejunostomy in pancreaticoduodenectomy: a retrospective analysis of short-term results. *Am J Surg.* 2008 Jul;196(1):3–10.
  25. Tran K, van Eijck C, Di Carlo V, Hop WCJ, Zerbi A, Balzano G, et al. Occlusion of the Pancreatic Duct Versus Pancreaticojejunostomy. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):422–8.
  26. Di Carlo V, Chiesa R, Pontiroli AE, Carlucci M, Staudacher C, Zerbi A, et al. Pancreatoduodenectomy with occlusion of the residual stump by Neoprene injection. *World J Surg.* 1989 Feb;13(1):105–110; discussion 110–111.
  27. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Ng KK, Yuen WK, Yeung C, et al. External Drainage of Pancreatic Duct With a Stent to Reduce Leakage Rate of Pancreaticojejunostomy After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):425–35.
  28. Pessaux P, Sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, et al. External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg.* 2011 May;253(5):879–85.
  29. Hong S, Wang H, Yang S, Yang K. External Stent Versus No Stent for Pancreaticojejunostomy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gastrointest Surg.* 2013 Aug 1;17(8):1516–25.
  30. Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay J-M, Flamant Y, et al. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2004 Mar;139(3):288–294; discussion 295.
  31. Andersen HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 1994 Nov;179(5):545–52.
  32. Bakkevold KE, Kambestad B. Morbidity and mortality after radical and palliative

- pancreatic cancer surgery. Risk factors influencing the short-term results. *Ann Surg.* 1993 Apr;217(4):356–68.
33. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB.* 2014 Jan;16(1):46–55.
  34. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Mascetta G, Molinari E, Pederzoli P. Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg.* 2001;18(6):453–457; discussion 458.
  35. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):931–937; discussion 937–939.
  36. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg.* 2009 Jun;197(6):702–9.
  37. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, Kenjo A, Kitagawa Y, et al. A Pancreaticoduodenectomy Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Single-Race Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System: The 30-Day and In-hospital Mortality Rates for Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2014 Apr;259(4):773–80.
  38. Choi SB, Lee JS, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Efficacy of the omental roll-up technique in pancreaticojejunostomy as a strategy to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2012 Feb;147(2):145–50.
  39. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990 Apr;211(4):447–58.
  40. Allema JH, Reinders ME, van Gulik TM, van Leeuwen DJ, Verbeek PC, de Wit LT, et al. Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival. *Surgery.* 1995 Mar;117(3):247–53.
  41. Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1998 Oct;133(10):1094–8.
  42. Howard TJ, Stonerock CE, Sarkar J, Lehman GA, Sherman S, Wiebke EA, et al. Contemporary treatment strategies for external pancreatic fistulas. *Surgery.* 1998 Oct;124(4):627–632; discussion 632–633.
  43. Cunningham JD, Weyant MT, Levitt M, Brower ST, Aufses AH. Complications requiring reoperation following pancreatectomy. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol.* 1998 Aug;24(1):23–9.
  44. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L, Hartley MN, Sutton R, Neoptolemos JP. Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg.* 2002;19(2):138–46.
  45. Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, Chang Y, Fernandez-del Castillo C. Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2001 Apr;136(4):391–8.
  46. Shyr Y-M, Su C-H, Wu C-W, Lui W-Y. Does Drainage Fluid Amylase Reflect Pancreatic Leakage after Pancreaticoduodenectomy? *World J Surg.* 2003 May 1;27(5):606–10.
  47. Suc B, Msika S, Fingerhut A, Fourtanier G, Hay J-M, Holmieres F, et al. Temporary Fibrin Glue Occlusion of the Main Pancreatic Duct in the Prevention of Intra-Abdominal Complications After Pancreatic Resection. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):57–65.

48. Sarr MG, Pancreatic Surgery Group. The potent somatostatin analogue vapreotide does not decrease pancreas-specific complications after elective pancreatectomy: a prospective, multicenter, double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Surg.* 2003 Apr;196(4):556–564; discussion 564–565; author reply 565.
49. Lowy AM, Lee JE, Pisters PW, Davidson BS, Fenoglio CJ, Stanford P, et al. Prospective, randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy for malignant disease. *Ann Surg.* 1997 Nov;226(5):632–41.
50. Choe Y-M, Lee K-Y, Oh C-A, Lee J-B, Choi SK, Hur Y-S, et al. Risk factors affecting pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol WJG.* 2008 Dec 7;14(45):6970–4.
51. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay J-M, Fourtanier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery.* 2006 May;139(5):591–8.
52. De Carlis L, Ferla F, Di Sandro S, Giacomoni A, De Carlis R, Sguinzi R. Pancreaticoduodenectomy and postoperative pancreatic fistula: risk factors and technical considerations in a specialized HPB center. *Updat Surg.* 2014 Jun;66(2):145–50.
53. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, et al. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2010 Jul;148(1):15–23.
54. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role of “fatty pancreas” and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2009 Oct;13(10):1845–51.
55. Bartoli FG, Arnone GB, Ravera G, Bachi V. Pancreatic fistula and relative mortality in malignant disease after pancreaticoduodenectomy. Review and statistical meta-analysis regarding 15 years of literature. *Anticancer Res.* 1991 Oct;11(5):1831–48.
56. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sauter PK, Coleman J, Sohn TA, et al. Does Prophylactic Octreotide Decrease the Rates of Pancreatic Fistula and Other Complications After Pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg.* 2000 Sep;232(3):419–29.
57. Yang Y-M, Tian X-D, Zhuang Y, Wang W-M, Wan Y-L, Huang Y-T. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol WJG.* 2005 Apr 28;11(16):2456–61.
58. Ridolfi C, Angiolini MR, Gavazzi F, Spaggiari P, Tinti MC, Uccelli F, et al. Morphohistological Features of Pancreatic Stump Are the Main Determinant of Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *BioMed Res Int [Internet].* 2014 [cited 2014 Aug 24];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036600/>
59. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):269–80.
60. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: Results in 437 consecutive patients. *Arch Surg.* 2005 Sep 1;140(9):849–55.
61. Van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik TM, Verbeek PC, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg.* 1995 Nov;82(11):1527–31.
62. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2004 Aug;199(2):186–91.
63. Blanc T, Cortes A, Goere D, Sibert A, Pessaux P, Belghiti J, et al. Hemorrhage after

- pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg.* 2007 Jul;194(1):3–9.
64. Makowiec F, Riediger H, Euringer W, Uhl M, Hopt UT, Adam U. Management of delayed visceral arterial bleeding after pancreatic head resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2005 Dec;9(9):1293–9.
  65. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic review of delayed postoperative hemorrhage after pancreatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2011 Jun;15(6):1055–62.
  66. Van Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg.* 1997 Jul;185(1):18–24.
  67. Cullen JJ, Sarr MG, Ilstrup DM. Pancreatic anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy: incidence, significance, and management. *Am J Surg.* 1994 Oct;168(4):295–8.
  68. Topal B, Peeters G, Vandeweyer H, Aerts R, Penninckx F. Hospital cost-categories of pancreaticoduodenectomy. *Acta Chir Belg.* 2007 Aug;107(4):373–7.
  69. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM. Clinical and Economic Validation of the International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) Classification Scheme. *Ann Surg.* 2007 Mar;245(3):443–51.
  70. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005 Jul;138(1):8–13.
  71. Ayazi K, Ayazi S, Davaei M. Pancreaticoduodenectomy with closing the pancreatic stump vs. standard Whipple’s procedure: a non-anastomotic technique. *Hepatogastroenterology.* 2005 Apr;52(62):617–9.
  72. Roder JD, Stein HJ, Bottcher KA, Busch R, Heidecke CD, Siewert JR. Stented versus nonstented pancreaticojejunostomy after pancreatoduodenectomy: a prospective study. *Ann Surg.* 1999 Jan;229(1):41–8.
  73. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Chang DC, Riall TS, Schulick RD, et al. Does pancreatic duct stenting decrease the rate of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2006 Nov;10(9):1280–1290; discussion 1290.
  74. Chen Z, Song X, Yang D, Li Y, Xu K, He Y. Pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: A meta-analysis of randomized control trials. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2014 Jul 19;
  75. Hallet J, Zih FSW, Deobald RG, Scheer AS, Law CHL, Coburn NG, et al. The impact of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction on pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: meta-analysis of randomized controlled trials. *HPB.* 2014 Jul 7;
  76. Mason GR, Freeark RJ. Current experience with pancreatogastrostomy. *Am J Surg.* 1995 Feb;169(2):217–9.
  77. Peng SY, Wang JW, Lau WY, Cai XJ, Mou YP, Liu YB, et al. Conventional Versus Binding Pancreaticojejunostomy After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2007 May;245(5):692–8.
  78. Alghamdi AA, Jawas AM, Hart RS. Use of octreotide for the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg.* 2007 Dec;50(6):459–66.

79. Büchler M, Friess H, Klempa I, Hermanek P, Sulkowski U, Becker H, et al. Role of octreotide in the prevention of postoperative complications following pancreatic resection. *Am J Surg.* 1992 Jan;163(1):125–130; discussion 130–131.
80. Friess H, Beger HG, Sulkowski U, Becker H, Hofbauer B, Dennler HJ, et al. Randomized controlled multicentre study of the prevention of complications by octreotide in patients undergoing surgery for chronic pancreatitis. *Br J Surg.* 1995 Sep;82(9):1270–3.
81. Fernandez-Cruz L, Jimenez Chavarria E, Taura P, Closa D, Boado M-AL, Ferrer J. Prospective randomized trial of the effect of octreotide on pancreatic juice output after pancreaticoduodenectomy in relation to histological diagnosis, duct size and leakage. *HPB.* 2013 May;15(5):392–9.
82. Gouillat C, Chipponi J, Baulieux J, Partensky C, Saric J, Gayet B. Randomized controlled multicentre trial of somatostatin infusion after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg.* 2001 Nov;88(11):1456–62.
83. Graham JA, Johnson LB, Haddad N, Al-Kawas F, Carroll J, Jha R, et al. A prospective study of prophylactic long-acting octreotide in high-risk patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* 2011 Apr;201(4):481–5.
84. Gurusamy KS, Koti R, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD008370.
85. Montorsi M, Zago M, Mosca F, Capussotti L, Zotti E, Ribotta G, et al. Efficacy of octreotide in the prevention of pancreatic fistula after elective pancreatic resections: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Surgery.* 1995 Jan;117(1):26–31.
86. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, Camboni MG. Efficacy of octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic surgery. Italian Study Group. *Br J Surg.* 1994 Feb;81(2):265–9.
87. Vanounou T, Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Selective administration of prophylactic octreotide during pancreaticoduodenectomy: a clinical and cost-benefit analysis in low- and high-risk glands. *J Am Coll Surg.* 2007 Oct;205(4):546–57.
88. Wada K, Traverso LW. Pancreatic anastomotic leak after the Whipple procedure is reduced using the surgical microscope. *Surgery.* 2006 Jun;139(6):735–42.
89. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, Campbell KA, Sauter PK, Coleman JA, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2004 Nov;8(7):766–772; discussion 772–774.
90. Orci LA, Oldani G, Berney T, Andres A, Mentha G, Morel P, et al. Systematic review and meta-analysis of fibrin sealants for patients undergoing pancreatic resection. *HPB.* 2014 Jan;16(1):3–11.
91. Bassi C, Molinari E, Malleo G, Crippa S, Butturini G, Salvia R, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2010 Aug;252(2):207–14.
92. Dugalic VD, Knezevic DM, Obradovic VN, Gojnic-Dugalic MG, Matic SV, Pavlovic-Markovic AR, et al. Drain amylase value as an early predictor of pancreatic fistula after cephalic duodenopancreatectomy. *World J Gastroenterol WJG.* 2014 Jul 14;20(26):8691–9.
93. Ceroni M, Galindo J, Guerra JF, Salinas J, Martínez J, Jarufe N. Amylase level in drains after pancreatoduodenectomy as a predictor of clinically significant pancreatic fistula. *Pancreas.* 2014 Apr;43(3):462–4.
94. Kawai M, Kondo S, Yamaue H, Wada K, Sano K, Motoi F, et al. Predictive risk factors for clinically relevant pancreatic fistula analyzed in 1,239 patients with

- pancreaticoduodenectomy: multicenter data collection as a project study of pancreatic surgery by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2011 Jul;18(4):601-8.
95. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase Value in Drains After Pancreatic Resection as Predictive Factor of Postoperative Pancreatic Fistula. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):281-7.
  96. Okano K, Kakinoki K, Suto H, Oshima M, Kashiwagi H, Yamamoto N, et al. Persisting ratio of total amylase output in drain fluid can predict postoperative clinical pancreatic fistula. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2011 May 19;
  97. Kosaka H, Kuroda N, Suzumura K, Asano Y, Okada T, Fujimoto J. Multivariate logistic regression analysis for prediction of clinically relevant pancreatic fistula in the early phase after pancreaticoduodenectomy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2014 Feb;21(2):128-33.
  98. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2007 Nov;142(5):761-8.
  99. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2004 Dec;8(8):951-9.
  100. Communications libres du 108<sup>ème</sup> Congrès de l'AFC - Paris. *Ann Chir.* 2006 Oct;131(8):479-97.
  101. Lermite E, Pessaux P, Brehant O, Teyssedou C, Pelletier I, Etienne S, et al. Risk factors of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg.* 2007 Apr;204(4):588-96.
  102. Miller BC, Christein JD, Behrman SW, Drebin JA, Pratt WB, Callery MP, et al. A multi-institutional external validation of the fistula risk score for pancreatoduodenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2014 Jan;18(1):172-179; discussion 179-180.
  103. Sutcliffe RP, Battula N, Haque A, Ali A, Srinivasan P, Atkinson SW, et al. Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2012 Apr;36(4):879-83.
  104. Gayral F, Campion J-P, Regimbeau J-M, Blumberg J, Maisonneuve P, Topart P, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg.* 2009 Dec;250(6):872-7.
  105. Aranha GV, Aaron JM, Shoup M, Pickleman J. Current management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery.* 2006 Oct;140(4):561-568; discussion 568-569.
  106. Melloul E, Raptis DA, Clavien P-A, Lesurtel M. Poor level of agreement on the management of postoperative pancreatic fistula: results of an international survey. *HPB.* 2013 Apr;15(4):307-14.
  107. Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg.* 2004 Aug;199(2):198-203.
  108. Sutcliffe RP, Battula N, Haque A, Ali A, Srinivasan P, Atkinson SW, et al. Utility of drain fluid amylase measurement on the first postoperative day after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg.* 2012 Apr;36(4):879-83.

109. Tsujie M, Nakamori S, Miyamoto A, Yasui M, Ikenaga M, Hirao M, et al. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy - patients with low drain amylase level on postoperative day 1 are safe from developing pancreatic fistula. *Hepatogastroenterology*. 2012 Dec;59(120):2657–60.
110. Kawai M, Tani M, Hirono S, Ina S, Miyazawa M, Yamaue H. How do we predict the clinically relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy?--an analysis in 244 consecutive patients. *World J Surg*. 2009 Dec;33(12):2670–8.
111. Israel JS, Rettammel RJ, Leverson GE, Hanks LR, Cho CS, Winslow ER, et al. Does postoperative drain amylase predict pancreatic fistula after pancreatectomy? *J Am Coll Surg*. 2014 May;218(5):978–87.
112. Facy O, Chalumeau C, Poussier M, Binquet C, Rat P, Ortega-Deballon P. Diagnosis of postoperative pancreatic fistula. *Br J Surg*. 2012 Aug;99(8):1072–5.
113. Noji T, Nakamura T, Ambo Y, Suzuki O, Nakamura F, Kishida A, et al. Clinically relevant pancreas-related infectious complication after pancreaticoenteral anastomosis could be predicted by the parameters obtained on postoperative day 3. *Pancreas*. 2012 Aug;41(6):916–21.
114. Rw Y, Zx S, Yy C, Z Y, Wj W. , Lipase and pancreatic amylase activities in diagnosis of acute pancreatitis in patients with hyperamylasemia. *Hepatobiliary Pancreat Int*. 4(4):600–3.
115. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mössner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas*. 1998 Jan;16(1):45–9.
116. Hedström J, Kempainen E, Andersén J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):424–30.
117. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg*. 2005 Jun;75(6):399–404.
118. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg*. 2001 Oct;71(10):577–82.
119. Moskovic DJ, Hodges SE, Wu M-F, Brunnicardi FC, Hilsenbeck SG, Fisher WE. Drain data to predict clinically relevant pancreatic fistula. *HPB*. 2010 Sep;12(7):472–81.
120. Bruno O, Brancatelli G, Sauvanet A, Vullierme MP, Barrau V, Vilgrain V. Utility of CT in the Diagnosis of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy in Patients with Soft Pancreas. *Am J Roentgenol*. 2009 Sep 1;193(3):W175–W180.
121. Cuellar E, Muscari F, Guerrini C, Duffas J-P, Bournet B, Otal P, et al. Use of Systematic CT-Scans to Detect Severe Postoperative Complications After Pancreaticoduodenectomy. Article en cours de soumission (Hepato-Pancreato-Biliary Surgery)
122. Kawai M, Tani M, Terasawa H, Ina S, Hirono S, Nishioka R, et al. Early Removal of Prophylactic Drains Reduces the Risk of Intra-abdominal Infections in Patients With Pancreatic Head Resection. *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):1–7.

## TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs de risque de fistule pancréatique (FP) : statistiques descriptives et analyse univariée

<b>Données pré-opératoires</b>				
	Population totale (n=182)	FP + (n=50)	FP - (n=132)	P
Age moyen (années)	65,2 +/- 9,5	64,1 +/- 10,1	65,6 +/- 9,8	0,32
<b>Sexe</b>				
- <b>Homme</b>	<b>94 (51,6%)</b>	<b>35 (70%)</b>	<b>59 (44,7%)</b>	<b>0,002</b>
- <b>Femme</b>	<b>88 (48,8%)</b>	<b>15 (30%)</b>	<b>73 (55,3%)</b>	
Indice de masse corporelle moyen (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 +/- 3,6	25,4 +/- 2,8	23,8 +/- 4,0	0,0632
- ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	71 (39,0%)	25 (50,0%)	46 (34,8%)	0,84
- ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	12 (6,6%)	3 (6%)	9 (6,8%)	
Pourcentage moyen de perte de poids (%)	5,7 % +/- 6,0	4,4 +/- 5,3	6,1 +/- 6,2	0,0775
Perte de poids > 10 % du poids habituel	46 (25,3%)	8 (16%)	38 (28,8%)	0,0633
Diabète pré-opératoire	36 (19,8%)	10 (20%)	26 (19,7%)	0,96
Score ASA				
- 0	13 (7,1%)	5 (10%)	8 (6,1%)	0,057
- 1	95 (52,2%)	22 (44%)	73 (55,3%)	
- 2	67 (36,8%)	18 (36%)	49 (37,1%)	
- 3	7 (3,9%)	5 (10%)	2 (1,5%)	
Bilirubinémie moyenne pré-opératoire (µmol/L)	102,3 +/- 143,6	127,6 +/- 171,3	94,8 +/- 133,7	0,1839
Bilirubinémie ≥ 250 µmol/L	27 (14,8%)	11 (22%)	16 (12,1%)	0,10
<b>Drainage biliaire pré-opératoire</b>	<b>49 (26,9%)</b>	<b>8 (16%)</b>	<b>41 (31,1%)</b>	<b>0,0341</b>
- Endoscopique	39 (21,4%)	7 (14%)	32 (24,2%)	0,12
- Radiologique ou chirurgical	10 (5,5%)	1 (2%)	9 (6,8%)	0,16
Insuffisance rénale :				
modérée	51 (28,0%)	14 (28%)	35 (26,5%)	0,16
sévère	3 (1,6%)	0	3 (2,3%)	
<b>Données per-opératoires</b>				
Durée opératoire moyenne (minutes)	312 +/- 64	323 +/- 57	308 +/- 66	0,1834
Pertes sanguines estimées moyennes (mL)	573 +/- 326	591 +/- 324	567 +/- 328	0,6639
Transfusion sanguine per-opératoire	70 (38,4%)	17 (34%)	53 (40,2%)	0,4333
Nombre médian de culots globulaires transfusés	2 (1-5)	1 (1-2)	2 (1-5)	0,0920
Conservation pylorique	0	0	0	
<b>Diamètre médian du canal de wirsung (mm)</b>	<b>4 (1-20)</b>	<b>3 (1-8)</b>	<b>5 (0-20)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
- ≤ 3 mm	<b>84 (46,2%)</b>	<b>35 (70 %)</b>	<b>49 (37,1%)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
- > 3 mm	<b>98 (53,8%)</b>	<b>15 (30 %)</b>	<b>83 (62,9%)</b>	

<b>Texture du pancréas restant</b>				
- <b>Mou</b>	<b>97 (53,3%)</b>	<b>41 (82%)</b>	<b>56 (42,4%)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
- <b>Dur</b>	<b>85 (46,7%)</b>	<b>9 (18%)</b>	<b>76 (57,6%)</b>	
Résection veineuse	22 (12,1%)	6 (12%)	16 (12,1%)	0,9821
Type d'anastomose pancréatique				
. Anastomose pancréatico-jéjunale	161 (88,5%)	44 (88%)	117 (88,6%)	0,9049
. Anastomose pancréatico-gastrique	13 (7,1%)	3 (6%)	10 (7,6%)	0,7079
. Anastomose pancréatico-jéjunale en 2 temps	8 (4,4%)	3 (6%)	5 (3,8%)	0,5283
Drain trans-wirsungien :				
. « perdu »	43 (23,6%)	16 (32%)	27 (20,5%)	0,0624
. <b>extériorisé</b>	<b>20 (11,0%)</b>	<b>10 (20%)</b>	<b>10 (7,6%)</b>	<b>0,0228</b>
. <b>aucun</b>	<b>119 (65,4%)</b>	<b>24 (48%)</b>	<b>95 (71,9%)</b>	<b>0,0028</b>
<b>Données post-opératoires</b>				
<b>Durée médiane d'hospitalisation (jours)</b>	<b>18 (8-181)</b>	<b>28,5 (10-181)</b>	<b>15,5 (8-79)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Transfusion sanguine post-opératoire</b>	<b>69 (37,9%)</b>	<b>28 (56%)</b>	<b>41 (31,1%)</b>	<b>0,0017</b>
<b>Nombre médian de culots globulaires transfusés</b>	<b>4 (1-35)</b>	<b>5 (2-30)</b>	<b>3 (1-35)</b>	<b>0,0022</b>
Lésions sur l'analyse anatomopathologique				
- <b>Adénocarcinome canalaire pancréatique</b>	<b>95 (52,2 %)</b>	<b>17 (34%)</b>	<b>78 (59,0%)</b>	<b>0,0024</b>
- Tumeur ampullaire	24 (13,1%)	8 (16%)	16 (12,1%)	0,49
- Adénocarcinome duodénal	15 (8,3%)	4 (8%)	11 (8,3%)	0,94
- TIPMP	15 (8,3%)	4 (8%)	11 (8,3%)	0,94
- Cholangiocarcinome	14 (7,7%)	6 (12%)	8 (6,1%)	0,19
- <b>Tumeur neuro-endocrine</b>	<b>5 (2,7%)</b>	<b>5 (10%)</b>	<b>0</b>	<b>0,003</b>
- GIST	1 (0,6%)	0	1 (0,8%)	0,42
- Autres lésions malignes	5 (2,7%)	2 (4%)	3 (2,3%)	0,54
- Autres lésions bénignes	6 (3,3%)	3 (6%)	3 (2,3%)	0,23
- Lésions associées (Adénocarcinome duodénal ou ampullaire et TNE)	2 (1,1%)	1 (2%)	1 (0,8%)	0,5
<b>Morbidité et mortalité</b>				
Mortalité				
- durant la durée d'hospitalisation	8 (4,4%)	<b>5 (10%)</b>	<b>3 (2,3%)</b>	<b>0,0341</b>
Morbidité Digestive	116 (63,7%)			
- Fistule pancréatique	50 (27,5%)			
. Grade A	14 (7,7%)			
. Grade B	10 (5,5%)			
. Grade C	26 (14,3%)			
- Gastroparésie	42 (23,1%)	11 (22%)	31 (23,4%)	0,83
- Collection intra-abdominale	66 (36,3 %)	23 (46%)	43 (32,6%)	0,0956
- <b>Hémorragie</b>	<b>22 (12,1%)</b>	<b>11 (22%)</b>	<b>11 (8,3%)</b>	<b>0,0162</b>

- <b>Abcès de paroi</b>	<b>13 (7,1%)</b>	<b>8 (16%)</b>	<b>5 (3,8%)</b>	<b>0,0075</b>
- <b>Fistule biliaire</b>	<b>8 (4,4%)</b>	<b>7 (14%)</b>	<b>1 (0,8%)</b>	<b>0,0003</b>
- Thrombose portale	5 (2,7%)	1 (2%)	4 (3,0%)	0,69
- <b>Pancréatite aiguë du moignon</b>	<b>3 (1,6%)</b>	<b>3 (6%)</b>	<b>0</b>	<b>0,005</b>
- Fistule anastomotique gastro-jéjunale	1 (0,6%)	1 (2%)	0	0,10
- Ischémie veineuse mésentérique	1 (0,6%)	0	1 (0,8%)	0,42
- Ascite infectée	1 (0,6%)	0	1 (0,8%)	0,42
Extra-digestives				
- <b>Infection sur cathéter central</b>	<b>10 (5,5%)</b>	<b>7 (14%)</b>	<b>3 (2,3%)</b>	<b>0,0039</b>
- Infection urinaire	7 (3,8%)	2 (4%)	5 (3,8%)	0,94
- <b>Pneumopathie</b>	<b>7 (3,8%)</b>	<b>5 (10%)</b>	<b>2 (1,5%)</b>	<b>0,0135</b>
- Insuffisance rénale aiguë	4 (2,2%)	2 (4%)	2 (1,5%)	0,33
- Thrombose veineuse profonde	4 (2,2%)	3 (6%)	1 (0,8%)	0,91
- Décompensation cardiaque	3 (1,6%)	0	3 (2,3%)	0,16
- Embolie pulmonaire	1 (0,6%)	0	1 (0,8%)	0,42
- Épanchement pleural	1 (0,6%)	1 (2%)	0	0,10
- Thrombose sur cathéter central	2 (1,1%)	1 (2%)	1 (0,8%)	0,5
<b>Réinterventions</b>	<b>38 (20,9%)</b>	<b>26 (52%)</b>	<b>12 (9,1%)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Gestes de radiologie interventionnelle	18 (9,9%)	8 (16%)	10 (7,6%)	0,10
Classification des complications (Clavien) :				
- I	15 (8,2%)	2 (4%)	13 (9,8%)	0,17
- II	44 (24,2%)	16 (32%)	28 (21,2%)	0,13
- <b>III</b>	<b>30 (16,5%)</b>	<b>15 (30%)</b>	<b>15 (11,4%)</b>	<b>0,0038</b>
- <b>IV</b>	<b>19 (10,4%)</b>	<b>12 (24%)</b>	<b>7 (5,3%)</b>	<b>0,0005</b>
- <b>V</b>	<b>8 (4,4%)</b>	<b>5 (10%)</b>	<b>3 (2,3%)</b>	<b>0,0341</b>

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de FP grave : statistiques descriptives et analyse univariée

<b>Données pré-opératoires</b>				
	Population totale (n=47)	FP grade A (n=14)	FP grade B et C (n=33)	p
Age moyen (années)	63,9 +/- 10,1	62,9 +/- 6,9	64,3 +/- 11,3	0,68
Age > 70 ans	12 (25,5%)	1 (8,3%)	11 (91,7%)	0,0586
<b>Sexe</b>				
- <b>Homme</b>	<b>32 (68,1%)</b>	<b>6 (42,9%)</b>	<b>26 (78,8%)</b>	<b>0,0204</b>
- <b>Femme</b>	<b>15 (31,9%)</b>	<b>8 (57,1%)</b>	<b>7 (21,2%)</b>	
Indice de masse corporelle moyen (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 +/- 2,7	25,8 +/- 0,7	25,5 +/- 0,5	0,68
- ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	24 (51,1%)	7 (50%)	17 (51,5%)	0,92
- ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	3 (6,4%)	0	3 (9,1%)	0,13
Pourcentage moyen de perte de poids (%)	4,6 % +/- 5,3	3,0 % +/- 1,4	5,3 +/- 0,9	0,18
Perte de poids > 10 % du poids habituel	8 (17,0%)	1 (7,1%)	7 (21,2%)	0,25
Diabète pré-opératoire	10 (21,3%)	3 (21,4%)	7 (21,2%)	0,98
Score ASA				
- 0	5 (10,6%)	2 (14,3%)	3 (9,1%)	0,22
- 1	21 (44,7%)	5 (35,7%)	16 (48,5%)	
- 2	17 (36,2%)	7 (50,0%)	10 (30,3%)	
- 3	4 (8,5%)	0	4 (12,1%)	
Bilirubinémie moyenne pré- opératoire (µmol/L)	127,4 +/- 175,7	70,3 +/- 46,4	151,7 +/- 30,2	0,15
Bilirubinémie ≥ 250 µmol/L	11 (23,4%)	2 (14,3%)	9 (27,3%)	0,32
Drainage biliaire pré-opératoire	6 (12,7%)	4 (28,6%)	2 (6,1%)	0,055
- Endoscopique	5 (10,6%)	3 (21,4%)	2 (6,1%)	0,34
- Radiologique ou chirurgical	1 (2,1%)	1 (7,1%)	0	
Insuffisance rénale :				
- sévère	0	0	0	0,20
- modérée	12 (25,5%)	2 (14,3%)	10 (30,3%)	
<b>Données per-opératoires</b>				
Durée opératoire moyenne (minutes)	322 +/- 58	324 +/- 16	321 +/- 10	0,87
Pertes sanguines estimées moyennes (mL)	584 +/- 325	532 +/- 87	607 +/- 59	0,48
Transfusion sanguine per- opératoire	15 (31,9%)	4 (36,4%)	11 (33,3%)	0,48
Nombre médian de culots globulaires transfusés	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (1-2)	0,94
Conservation pylorique	0	0	0	
Diamètre médian du canal de wirsung (mm)	3 (1-8)	3,1 +/- 0,5	3,3 +/- 0,3	0,81
- ≤ 3 mm	33 (70,2%)	10 (71,4%)	23 (69,7%)	0,90
- > 3 mm	14 (29,8%)	4 (28,6%)	10 (30,3%)	

Texture du pancréas restant				
- Mou	38 (80,9%)	11 (78,6%)	27 (81,8%)	0,79
- Dur	9 (19,1%)	3 (21,4%)	6 (18,2%)	
Résection veineuse	6 (12,8%)	1 (7,1%)	5 (15,2%)	0,43
Type d'anastomose pancréatique				
. Anastomose pancréatico-jéjunale	41 (87,2%)	13 (92,9%)	28 (84,8%)	0,43
. Anastomose pancréatico-gastrique	3 (6,4%)	1 (7,1%)	2 (6,1%)	0,89
. Anastomose pancréatico-jéjunale en 2 temps	3 (6,4%)	0	3 (9,1%)	0,14
Drain trans-wirsungien :				
. « perdu »	16 (34,0%)	4 (28,6%)	12 (36,4%)	0,48
. extériorisé	9 (19,2%)	3 (21,4%)	6 (18,2%)	
. aucun	22 (46,8%)	7 (50,0%)	15 (45,4%)	
<b>Données post-opératoires</b>				
Durée médiane d'hospitalisation (jours)	28 (10-181)	<b>20,5 (10-43)</b>	<b>41,8 (12-181)</b>	<b>0,0153</b>
Transfusion sanguine post-opératoire	28 (59,6%)	<b>4 (28,6%)</b>	<b>24 (72,7%)</b>	<b>0,0030</b>
Nombre médian de culots globulaires transfusés	5 (2-30)	<b>2 (2-25)</b>	<b>5,5 (2-30)</b>	<b>0,0029</b>
Lésions sur l'analyse anatomopathologique				
- Adénocarcinome canalaire pancréatique	17 (36,2 %)	4 (28,6%)	13 (39,3%)	0,47
- Autres lésions :	30 (63,8 %)	10 (71,4 %)	20 (60,7 %)	0,47
• Tumeur ampullaire	7 (14,9%)	1 (7,1%)	6 (18,2%)	0,30
• Adénocarcinome duodénal	4 (8,5%)	1 (7,1%)	3 (9,1%)	0,60
• <b>TIPMP</b>	<b>4 (8,5%)</b>	<b>4 (28,6%)</b>	<b>0</b>	<b>0,011</b>
• Cholangiocarcinome	4 (8,5%)	2 (14,3%)	2 (6,1%)	0,37
• Tumeur neuro-endocrine	5 (10,6%)	2 (14,3%)	3 (9,1%)	0,84
• GIST	0	0	0	
• Autres lésions malignes	2 (4,3%)	0	2 (6,1%)	0,23
• Autres lésions bénignes	3 (6,4%)	0	3 (9,1%)	0,14
• Lésions associées (Adénocarcinome duodénal et TNE)	1 (2,1%)	0	1 (3,0%)	
Traitement préventif par analogue de la somatostatine	42 (89,4%)	11 (78,6%)	31 (93,9%)	0,13
<b>Morbidité et mortalité</b>				
Mortalité				
- durant la durée d'hospitalisation	4 (8,5%)	0	4 (12,1%)	0,08
Morbidité Digestives				
- Fistule pancréatique	47 (100%)			
. Grade A	14 (29,8%)	14	0	
. Grade B	8 (17,0%)	0	8 (24,2%)	
. Grade C	25 (53,2%)	0	25 (75,8%)	

- Gastroparésie	11 (23,4%)	1 (7,1%)	10 (30,3%)	0,063
- Collection intra-abdominale	22 (46,8%)	5 (35,7%)	17 (51,5%)	0,32
- <b>Complication hémorragique</b>	<b>10 (21,3%)</b>	<b>0</b>	<b>10 (30,3%)</b>	<b>0,0043</b>
- Abscès de paroi	8 (17,0%)	2 (14,3%)	6 (18,2%)	0,74
- Fistule biliaire	7 (14,9%)	1 (7,1%)	6 (18,2%)	0,30
- Thrombose portale	1 (2,1%)	0	1 (3,0%)	0,39
- Pancréatite aiguë du moignon	2 (4,3%)	0	2 (6,1%)	0,23
- Fistule anastomotique gastro-jéjunale	1 (2,1%)	0	1 (3,0%)	0,39
- Ischémie veineuse mésentérique	0	0	0	
- Ascite infectée	0	0	0	
Extra-digestives				
- Infection sur cathéter central	7 (14,9%)	1 (7,1%)	6 (18,2%)	0,30
- <b>Infection urinaire</b>	<b>2 (4,3%)</b>	<b>2 (14,3%)</b>	<b>0</b>	<b>0,025</b>
- <b>Pneumopathie</b>	<b>5 (10,6%)</b>	<b>0</b>	<b>5 (15,2%)</b>	<b>0,0518</b>
- Insuffisance rénale aiguë	2 (4,3%)	1 (7,1%)	1 (3,0%)	0,54
- Thrombose veineuse profonde	0	0	0	
- Décompensation cardiaque	0	0	0	
- Embolie pulmonaire	0	0	0	
- Épanchement pleural	1 (2,1%)	0	1 (3,0%)	0,39
- Thrombose sur cathéter central	1 (2,1%)	0	1 (3,0%)	0,39
Classification des complications (Clavien) :				
- I	2 (4,3%)	2 (14,3%)	0	0,0245
- II	16 (34,0%)	11 (78,6%)	5 (15,2%)	<0,0001
- III	13 (27,7%)	0	13 (39,3%)	0,0008
- IV	12 (25,5%)	1 (7,1%)	11 (33,3%)	0,0407
- V	4 (8,5%)	0	4 (12,1%)	0,08
<b>Facteurs prédictifs de fistule pancréatique grave</b>				
Fréquence cardiaque maximale dans les 5 premiers jours post-opératoires (/min)	85 (60-140)	90 (70-120)	85 (60-140)	0,28
Fréquence supérieure à 100/min	13 (26%)	4 (28,6%)	9 (27,3%)	0,81
Température maximale dans les 5 premiers jours post-opératoires (°C)	37 (36-38,5)	36,7 (36,2-38)	37,0 (36,0-38,5)	0,69
Température supérieure ou égale à 38,5°C	7 (14%)	1 (7,1%)	6 (18,2%)	0,3454
Taux de leucocytes maximal dans les 5 premiers jours post-opératoires (/mm <sup>3</sup> )	15330 (8850-30890)	14615 (10080-26970)	15710 (8850-30890)	0,90
Leucocytes > 14800 /mm <sup>3</sup>	30 (60%)	7 (50,0%)	23 (69,7%)	0,20

Amylase sur le liquide de lame				
- A1	1390,5 (73-121400)	1468,5 (136-13473)	1374,5 (73-121400)	0,23
- A3	<b>1592 (60-97284)</b>	<b>1303 (195-8852)</b>	<b>2254 (60-97284)</b>	<b>0,0159</b>
- A5	<b>195 (5-62213)</b>	<b>104,5 (5-7914)</b>	<b>317 (22-62213)</b>	<b>0,0061</b>
- A3 > 3340	<b>11 (22 %)</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>0,0264</b>
- A5 > 1825	<b>12 (24 %)</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>0,0154</b>
RA				
- RA1		3,9 (0,2-13,6)	5,4 (0,9-332,6)	0,0706
- RA3	<b>9,3 (1,2-1675,5)</b>	<b>7,8 (2,4-38,5)</b>	<b>12,5 (1,2-1675,5)</b>	<b>0,0138</b>
- RA5	<b>3,1 (0,7-3888,3)</b>	<b>1,8 (0,7-316,6)</b>	<b>6,8 (0,8-3888,3)</b>	<b>0,0187</b>
- RA3 > 34	<b>12 (24 %)</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>0,0224</b>
- RA5 > 35	<b>12 (24 %)</b>	<b>1</b>	<b>11</b>	<b>0,0224</b>
Lipase sur le liquide de lame				
- L1	4426 (239-380000)	4160 (239-125000)	4680,5 (254-380000)	0,88
- L3	<b>3898 (63-270000)</b>	<b>3571 (382-10986)</b>	<b>4630 (63-270000)</b>	<b>0,0169</b>
- L5	837 (3-239500)	356 (3-82549)	2867 (7-239500)	0,055
- -L3> 13100	<b>10 (20 %)</b>	<b>0</b>	<b>10</b>	<b>0,0036</b>
RL				
- RL1	<b>19,4 (0,5-2773,7)</b>	<b>9,1 (0,5-79,3)</b>	<b>24,2 (4,5-2773,7)</b>	<b>0,0068</b>
- RL3	<b>42,2 (1,3-59366,7)</b>	<b>37,5 (11,7-132,3)</b>	<b>116,5 (1,3-59366,7)</b>	<b>0,0059</b>
- RL5	<b>11,9 (0,6-12894)</b>	<b>2,6 (0,8-2751,6)</b>	<b>123,0 (0,6-12894)</b>	<b>0,0143</b>
- RL 1 > 10,6	<b>36 (72 %)</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>0,0015</b>
- RL3 > 49	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>0,0189</b>

- RL5 > 4,2	23	5	18	0,029
PA				
- PA1	277,0 (2,7 - 24280)	352,8 (2,7 - 2021,0)	277,0 (40,0 - 24280)	0,12
- PA3	732,1 (15,9 - 92419,8)	470,1 (15,9- 2191)	950,4 (18- 92419,8)	0,0217
- PA5	33,6 (0,4-23256)	18,3 (0,4- 831,0)	117,6 (4,4- 23256)	0,0026
- PA3 > 1416	12 (24%)	1	11	0,0224
- PA5 > 117,6	14	1	13	0,0046
RPA3/1	1,02 (0,01-789,9)	0,89 (0,04- 304,60)	1,28 (0,01- 789,9)	0,82

Tableau 3 : Évolution et traitement des fistules pancréatiques

<b>Évolution de la fistule pancréatique</b>				
	Population totale (n=47)	FP grade A (n=14)	FP grade B et C (n=33)	p
<b>Délai médian de fermeture de la FP</b>	15 (3-180)	5 (3-15)	23 (10-180)	<0,0001
<b>Délai de fermeture ≤ 5 jours</b>	8 (17 %)	8 (57,1 %)	0	<0,0001
<b>Durée médiane d'hospitalisation (jours)</b>	28 (10-181)	17,5 (10-43)	35 (12-181)	< 0,0001
<b>Traitement de la fistule pancréatique</b>				
<b>Réinterventions</b>	25 (53,2%)	0	25 (75,8%)	<0,0001
<b>Gestes de radiologie interventionnelle</b>	6 (12,8%)	0	6 (18,2%)	0,0318
Alimentation				
- Entérale	13 (27,7%)	2 (14,3%)	11 (33,3%)	0,20
- Parentérale	38 (80,9%)	8 (57,1%)	30 (90,9%)	0,0101
<b>Traitement curatif par analogues de la Somatostatine</b>	23 (48,9%)	0	23 (69,7%)	< 0,0001
- Somatostatine IV	7 (14,9 %)	0	7 (21,2%)	
- Analogue LP	7 (14,9 %)	0	7 (14,9 %)	
- Somatostatine IV puis analogue LP	9 (19,2 %)	0	9 (27,3 %)	
Délai médian de mise en place du traitement curatif (jours)			7 [2-30]	
Durée médiane du traitement curatif (jours)			15 [2-30]	
<b>Antibiothérapie</b>	35 (70%)	4 (28,6%)	31 (93,9%)	< 0,0001

Tableau 4 : analyse multivariée des facteurs de risque de fistule pancréatique

Paramètre	Odds ratio	P
<b>Sexe masculin</b>	<b>3,04 (1,40-6,92)</b>	<b>0,0045</b>
Drainage biliaire pré-opératoire	1,82 (0,73-4,92)	0,20
Diamètre du canal pancréatique principal ≤ 3 mm	1,61 (0,66-3,98)	0,29
<b>Texture normale du pancréas restant</b>	<b>3,68 (1,45-9,89)</b>	<b>0,0057</b>
Drain pancréatique externe	0,96 (0,32-3,01)	0,95
Adénocarcinome pancréatique	0,69 (0,30-1,54)	0,36
Tumeur neuro-endocrine	2,04 (0,65-3,49)	0,12

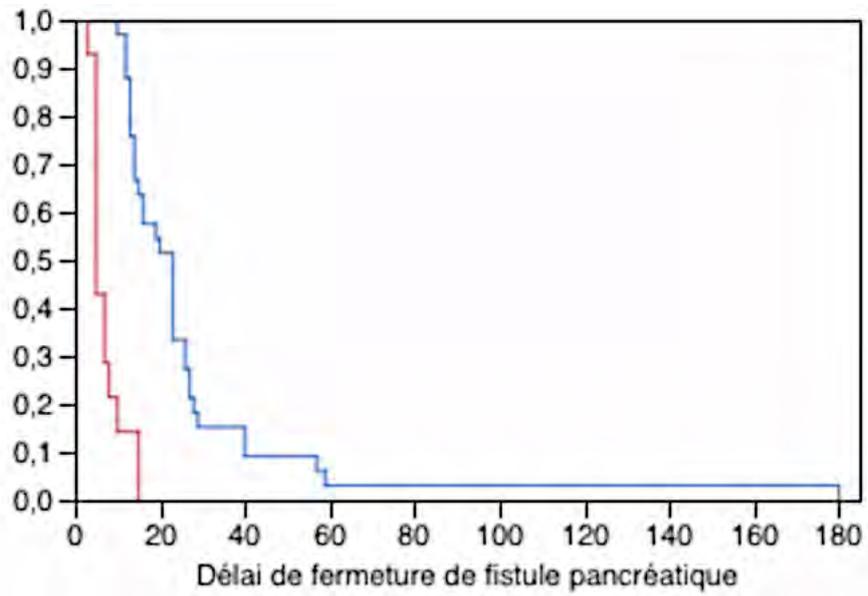
Tableau 5 : Performance diagnostique des différents seuils choisis pour chaque variable

Critère	Seuil	Sensibilité	Spécificité
<b>A3</b>	3340 UI/L	34,2 %	92,8 %
<b>A5</b>	1825 UI/L	44,4 %	92,8 %
<b>RA3</b>	34	37,9 %	92,9 %
<b>RA5</b>	35	42,5 %	92,9 %
<b>L3</b>	13100 UI/L	38 %	100 %
<b>RL1</b>	<b>10,6</b>	<b>90,9 %</b>	<b>61,5 %</b>
<b>RL3</b>	49	55,6 %	83,3 %
<b>RL5</b>	4,2	75 %	61,5 %
<b>PA 3</b>	1416 UI	41,4 %	92,8 %
<b>PA 5</b>	117,6 UI	51,9 %	92,8 %

Tableau 6 : analyse multivariée des marqueurs de risque de fistule pancréatique grave

Paramètre	Odds ratio	P
Sexe masculin	3,55 (0,75-17,89)	0,11
<b>RL1 &gt; 10,6</b>	<b>10,22 (2,06-63,38)</b>	<b>0,0042</b>

## FIGURES



**Figure 1** : délai de fermeture de fistule pancréatique en fonction du grade

Fistule grade A ■  
Fistule grade B et C ■

## ANNEXES

### Annexe 1 : Paramètres principaux des grades de fistule pancréatique

Grade	A	B	C
Etat clinique	Conservé	Souvent conservé	Altéré
Traitement spécifique	Absent	Présent/Absent	Présent
Echographie / Tomodensitométrie	Non contributive	Contributive/ Non contributive	Contributive
Drainage prolongé (> 3 semaines)	Non	Le plus souvent oui	Oui
Réopération	Non	Non	Oui
Décès lié à la FP	Non	Non	Possiblement
Signes infectieux	Non	Oui	Oui
Sepsis	Non	Non	Oui
Réadmission	Non	Oui/Non	Oui/Non

Source : Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13.

### Annexe 2 : Paramètres des grades de gastroparésie

Grade	A	B	C
Etat clinique	Conservé	Souvent conservé/ inconfort modéré	Altéré / Inconfort sévère
Comorbidités	Non	Possiblement oui (Abcès, FP)	Possiblement oui (Abcès, FP)
Traitement spécifique	Possible (prokinétiques)	Oui (prokinétique, sonde naso- gastrique)	Oui (prokinétique, sonde naso-gastrique)
Support nutritionnel	Possible (réalimentation progressive)	Oui (Nutrition parentérale partielle)	Oui (Nutrition entérale ou parentérale prolongée)
Examens à visée diagnostique	Non	Possible (Endoscopie, transit oeso-gastro- intestinal, tomodensitométrie)	Possible (Endoscopie, transit oeso-gastro- intestinal, tomodensitométrie)
Traitement invasif	Non	Non	Possible (réopération pour complication, drainage d'abcès)
Prolongation de la durée d'hospitalisation	Possible	Oui	Oui
Traitement adjuvant différé	Non	Non	Oui

Source : Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761-8.

---

## HISTOIRE NATURELLE ET FACTEURS PRÉDICTIFS PRÉCOCES DE FISTULE PANCRÉATIQUE GRAVE APRÈS DUODÉNO- PANCRÉATECTOMIE CÉPHALIQUE.

---

### RESUME EN FRANÇAIS :

**But :** Étude de l'histoire naturelle et des facteurs prédictifs précoces de fistule pancréatique grave après duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).

**Patients et méthode :** Etude rétrospective monocentrique entre 2003 et 2014 incluant tous les patients opérés d'une DPC. Le critère de jugement principal de cette étude était l'apparition d'une fistule pancréatique (FP) grave (grades B et C) en post-opératoire d'une DPC selon la définition internationale. Les facteurs de risque de FP et prédictifs de FP graves ont été recherchés par une analyse univariée et multivariée, et leurs seuils déterminés par des courbes ROC.

**Résultats :** Sur 182 patients inclus, 50 (27,5%) ont présenté une fistule pancréatique. La mortalité était de 4,4%, avec 20,9 % de reprises chirurgicales et 9,9 % de gestes de radiologie interventionnelle. Dans les FP, ces chiffres étaient de 10 %, 52 %, et 16%. Les facteurs de risque indépendants de fistule pancréatique étaient le sexe masculin (Odds Ratio de 3,04 (1,40-6,35)) et un parenchyme pancréatique mou (Odds Ratio de 3,68 (1,45-9,89)). Chez les patients présentant une fistule pancréatique, le délai médian de fermeture de la FP était significativement plus long chez les patients ayant une FP grave, grade B ou C (23 jours), par rapport aux patients ayant une fistule de grade A (5 jours). Le seul facteur prédictif précoce indépendant de FP grave retrouvé était un rapport entre la lipase dans le liquide de drainage et la lipasémie au premier jour post-opératoire (RL1) supérieur à 10,6 avec un Odds Ratio de 10,22 [ (2,06-63,38) ; p=0,0042]. La sensibilité de ce seuil dans la détection des FP graves était de 91% avec une valeur prédictive positive de 86%.

**Conclusion :** Les FP graves (grade B et C) sont la complication majeure de la DPC. Le rapport RL1 > 10,6 est un facteur prédictif précoce indépendant de FP grave.

---

TITRE EN ANGLAIS : Outcomes and early predictive factors of clinical relevant pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLES : Duodéno-pancréatectomie céphalique - Fistule pancréatique - Mortalité - Morbidité – Facteurs prédictifs - Traitement

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073  
Toulouse Cedex 7

---

Directeur de thèse : Pr Fabrice MUSCARI