



HAL
open science

CHIRURGIE PANCREATIQUE: EVALUATION ET REDUCTION DES RISQUES

Emilie Lermite

► **To cite this version:**

Emilie Lermite. CHIRURGIE PANCREATIQUE: EVALUATION ET REDUCTION DES RISQUES. Chirurgie. Université d'Angers, 2012. Français. NNT : . tel-00986454

HAL Id: tel-00986454

<https://theses.hal.science/tel-00986454>

Submitted on 2 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**CHIRURGIE PANCREATIQUE:
EVALUATION ET REDUCTION DES RISQUES**

THESE DE DOCTORAT

Spécialité : Sciences chirurgicales

ECOLE DOCTORALE Biologie Santé

Présentée et soutenue publiquement

le : 11 mai 2012

à: 15 heures

par: Emilie Lermite

Devant le jury ci-dessous:

M Francois-Xavier CAROLI-BOSC, président du jury, PU-PH, CHU Angers.

M Georges MANTION, rapporteur, PU-PH, CHU Besançon.

M Antonio SA CUNHA, rapporteur, PU-PH, Paul Brousse, AP-HP.

Directeur de thèse : M Jean-Pierre ARNAUD, PU-PH

Laboratoire: HIFIH/UPRES EA 3859, Université d'Angers,
Institut de biologie en santé PBH-IRIS, CHU, 4 rue Larrey,
49933 Angers Cedex

INTRODUCTION

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. » Article L1111-2 du code de la Santé Publique.

Comme il est impossible de prévoir si les risques inhérents à toute intervention chirurgicale vont se réaliser - indépendamment de toute erreur médicale, chirurgicale ou post-opératoire - la loi impose que le patient soit pleinement informé des conséquences possibles de l'intervention avant que le chirurgien recueille son consentement. A défaut de satisfaire à ce devoir d'information, le chirurgien engage sa responsabilité, car il entache le droit de son patient de refuser l'opération, si les risques lui apparaissent disproportionnés par rapport au gain escompté.

Il apparaît donc nécessaire à tout chirurgien de connaître les complications inhérentes à tout geste chirurgical à la fois afin d'en prévenir la survenue mais surtout d'en informer le patient : « J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leur conséquences » (Serment d'Hippocrate dans sa version de 1996 du Conseil National de l'Ordre des Médecins).

Le cancer du pancréas est un problème majeur de santé publique en France et reste une maladie de très mauvais pronostic avec un ratio mortalité/incidence de 98%. La chirurgie de résection de la tête du pancréas représente le seul traitement potentiellement curateur des adénocarcinomes de la tête du pancréas mais aussi de toutes les tumeurs du confluent bilio-pancréatique. L'ictère est le principal mode de révélation de ces tumeurs. La chirurgie chez le patient ictérique est grevée d'un taux de morbi-mortalité conséquent (1,2). Dans des études animales, il a été retrouvé un bénéfice au drainage biliaire pré-opératoire (3,4), bénéfice qui reste controversé chez l'homme (5). Le but de notre premier travail était d'analyser par une étude cas-temoin, l'impact du drainage biliaire sur les complications globales et infectieuses après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC).

Indépendamment de l'ictère, la chirurgie de la tête du pancréas a la réputation d'être une chirurgie lourde. C'est en 1935 que Whipple et al (6) ont rapporté trois cas de cancer de l'ampoule traité par une DPC en deux temps. Cette intervention, devenue une procédure en un temps au début des années 40, a connu un intérêt croissant pendant les années 40 et 50. Au début des années 70, elle faillit cependant être abandonnée (7,8) en raison d'un taux de mortalité hospitalière avoisinant 25% dans certaines séries. Depuis le taux de mortalité de cette chirurgie a considérablement diminué. Néanmoins, le taux de morbidité reste élevé, avoisinant 50%

(9-11) et nécessite une équipe et une prise en charge hautement qualifiée en péri-opératoire, bien que cette assertion soit débattue (12-14).

Les deux principales complications, la gastroparésie et la fistule pancréatique, ont fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature (15-18). Cependant il existe une disparité des méthodes de définition de ces complications (18), de techniques chirurgicales (résection et reconstruction) et de « management » post-opératoire rendant difficile l'élaboration de conclusions. Au CHU d'Angers, nous réalisons depuis 1991 une exérèse « classique » selon Whipple sans préservation du pylore (6). La technique de reconstruction choisie est une anastomose pancréaticogastrique (19-21). Il s'agit donc d'une population homogène bénéficiant d'une seule technique de résection et de reconstruction. Pour notre deuxième travail, nous nous sommes intéressés aux facteurs de risques des deux plus fréquentes complications après DPC, la fistule pancréatique et la gastroparésie. Différents facteurs ont été étudiés en analyse uni et multivariée afin de déterminer si des moyens préventifs pouvaient être mis en place.

Le bénéfice de la DPC chez le sujet âgé est une question récurrente dans la littérature (22-24). Il s'agit en effet de déterminer s'il est licite de proposer une intervention chirurgicale avec un taux de complications non négligeables et dont le bénéfice attendu est faible à un groupe de patients dont l'espérance de vie est limitée. Le vieillissement de la population et la rareté du cancer du pancréas avant 50 ans vont rendre cette question de plus en plus pertinente. Le but de notre troisième travail était de déterminer si un âge supérieur à 70 ans pouvait influencer les suites opératoires et notamment la mortalité opératoire de la DPC.

1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1.1 Anatomie du pancréas

Le pancréas est un organe rétro péritonéal de 15 à 20 cm de long chez l'adulte et qui s'étend du cadre duodénal au hile splénique. Les chirurgiens lui décrivent typiquement quatre régions : la tête, l'isthme, le corps et la queue.

1.1.1 Macroscopie :

La tête est la région qui nous intéresse ici plus particulièrement. Elle est encadrée par le duodénum auquel elle adhère intimement.

Le bloc duodénopancréatique est situé en arrière du méso-côlon transverse. A gauche il est limité par l'isthme du pancréas, portion de parenchyme étroite, située en regard de l'axe mésentérico porte. En arrière se situent la veine cave inférieure, l'artère rénale droite et les veines rénales droite et gauche. Le crochet du pancréas (ou uncus) y est appendu à son bord inférieur.

1.1.2 Vascularisation :

La vascularisation de la région est assurée par des branches du tronc coeliaque (TC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS).

L'artère hépatique commune donne l'artère gastro-duodénale qui devient l'artère pancréatico-duodénale supérieure en passant en arrière du duodénum. L'AMS donne l'artère pancréatico-duodénale inférieure. Ces deux artères pancréatico-duodénales se rejoignent pour former les arcades antérieures et postérieures donnant de multiples branches pour la tête du pancréas et le duodénum.

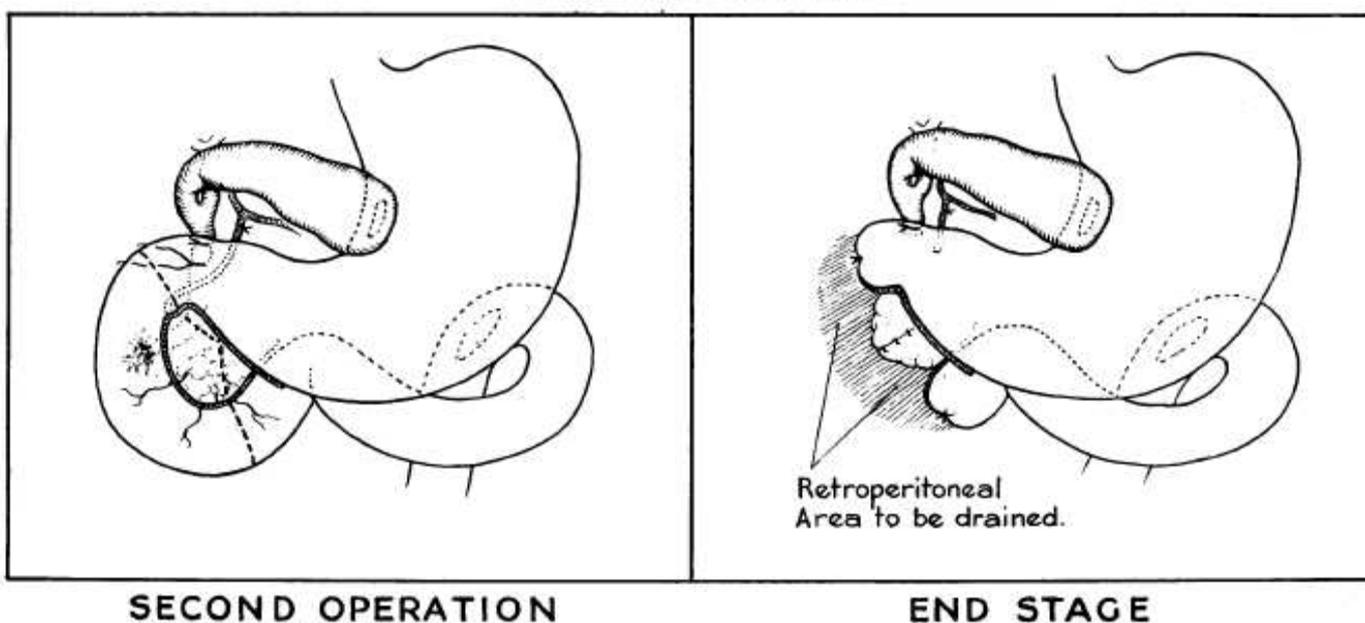
Par conséquent il est impossible de réséquer la tête du pancréas sans dévasculariser le duodénum, à moins de laisser une fine lame de pancréas.

1.1.3 Ampoule de Vater :

La voie biliaire principale (VBP) pénètre dans la partie postérieure de la tête du pancréas où elle rejoint le canal pancréatique principal (CPP) formant l'ampoule de Vater.

1.2 Historique de la DPC :

C'est en 1935 que Allan O. Whipple (1881-1963), chirurgien américain, a rapporté trois cas de cancer de l'ampoule traité par une résection en bloc du duodénum et du pancréas (6). La procédure telle que décrite initialement par Whipple comportait deux temps : le premier temps consistait en la réalisation d'une anastomose cholecysto-gastrique après ligature section de la voie biliaire principale et une gastro-entéro anastomose. Ce premier temps était sensé améliorer l'état général et nutritionnel de ces patients bien souvent ictériques. Le deuxième temps, réalisé 3 à 4 semaines plus tard consistait en la résection proprement dite du bloc duodéno-pancréatique. Résection qui porte actuellement encore le nom d'intervention de Whipple. Il est à noter que cette intervention ne comprenait pas d'anastomose pancréatique, le moignon pancréatique étant simplement ligaturé. L'absence de survie prolongée de ces patients ne permet pas de dire s'il y a eu ou non fistule pancréatique.



(in Ann Surg 1935)

En 1940, grâce à l'amélioration de la prise en charge pré-opératoire (vitamine K et sels biliaires), Whipple proposa la même résection mais en une seule étape (25). La cholecystogastrostomie devint une anastomose cholédocojéjunale et déjà entre 1935 et 1940 apparurent les premières complications de cette intervention, à savoir les fistules biliaires et pancréatiques.

En 1944, Charles G Child (1908-1991) décrivit la première méthode de rétablissement de la continuité pancréatique après duodéno pancréatectomie, par anastomose pancréatico-jéjunale termino-terminale (26). La technique chirurgicale ainsi décrite avait dès lors pris la forme qu'on lui connaît désormais.

Quelques modifications ont été apportées à la technique originelle : conservation du pylore (27), anastomose pancréatico-gastrique (19, 21) mais de nombreuses équipes continuent à réaliser la résection selon Whipple avec un rétablissement de la continuité selon Child.

1.3 Indications actuelles

La principale indication de la DPC est représentée par la tumeur maligne du confluent hépatobiliaire, avec en premier lieu l'adénocarcinome du pancréas, mais aussi les adénocarcinomes de l'ampoule, de la voie biliaire distale et du duodénum.

Les autres indications bénignes et malignes sont représentées par :

- Les pancréatites chroniques
- Les tumeurs neuroendocrines
- Les tumeurs IntraPapillaire et Mucineuse du Pancréas (TIPMP)
- les cystadénome et cystadénocarcinome mucineux
- Les Adénome ampullaire et duodénaux
- Les Métastases pancréatiques de cancer du rein, de mélanome.
- Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

(D'après 28)

1.4 Définition des complications (classification de Clavien, Fistule pancréatique et gastroparésie)

1.4.1 Classification des complications chirurgicales :

Partant du constat que les complications post-opératoires étaient relevées de manières totalement aléatoires et non exhaustives suivant les séries (29), une équipe suisse a proposé en 2004 une classification internationale des complications (30).

Cette classification d'utilisation aisée comprend 5 stades en fonction de la sévérité de chaque complication : du stade I qui ne nécessite aucun traitement « invasif » au stade V qui comprend le décès du patient.

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

(In *Ann Surg* 2004)

Depuis 2004, cette classification a été utilisée dans de nombreuses séries, notamment prospectives (31). En 2006 elle a été évaluée dans le cadre de la chirurgie pancréatique (32). Un deuxième point soulevé dès 2002 par Martin et al (29) est l'absence de consensus en ce qui concerne les deux complications les plus fréquentes après DPC à savoir la fistule pancréatique et les troubles de la vidange gastrique ou gastroparésie.

1.4.2 La fistule pancréatique.

La fistule pancréatique (FP) représente l'une des complications les plus redoutées de la chirurgie pancréatique. Il s'agit d'une désunion anastomotique avec le pancréas mais les définitions dans la littérature ne sont pas concordantes, rendant difficile la comparaison des résultats des traitements préventifs et curatifs. Ce problème a été évoqué en 2004 par une équipe italienne (18). Les auteurs avaient recensé plusieurs définitions en fonction du débit du drain, du taux

d'amylase dans le drain et de la date du prélèvement.

Authors	No. of all patients	No. of pancreatic leak	POD at which the definition applies	Drainage amylase concentration	Drainage volume per day
Strasberg et al., 2002 ¹³	123	4 (3%)	≥ 10	> 3X serum amylase	> 50 ml
Grobmyer et al., 2000 ¹⁶	59	10 (17%)	≥ 10	> 3X serum amylase	> 50 ml
Yeo et al., 1997 ⁶	650	92 (14%)	≥ 10	> 3X serum amylase	> 50 ml
Buchler et al., 2000 ²³	331	7 (2.1%)	> 10	> 5000 units	≥ 30 ml
Brooks et al., 2000 ²²	111	15 (14%)	> 10	Amylase-rich fluid	> 50 ml
Balcom et al., 2001 ¹¹	137	12 (9.2%)	> 7	Amylase-rich fluid	> 30 ml
Rios et al., 1999 ²⁵	98	13 (13%)	> 7	High amylase	Not defined
Sarr et al., 2003 ¹⁷	275	78 (28%)	≥ 5	> 5X serum amylase	> 30 ml
Okamoto and Tsuruta, 2000 ³⁰	162	5 (3%)	> 5	> 3X serum amylase	> 30 ml
Lowy et al., 1997 ¹⁵	110	17 (15%)	≥ 3	> 2.5X serum amylase	Not defined
Roder et al., 1999 ²⁷	85	15 (18%)	Not defined	> 3X serum amylase	> 50 ml
Ohwada et al., 2001 ²¹	100	4 (4%)	Not defined	> 3X serum amylase	Not defined
O'Neil et al., 2001 ³¹	102	9 (8.8%)	Not defined	> 2X serum amylase	> 50 ml
Bottger et al., 1999 ¹⁷	221	30 (14%)	Not defined	> 2000 U/L	Not defined
Sato et al., 1998 ²⁹	62	9 (15%)	Not defined	> 1000 U/L	Not defined
Povoski et al., 1999 ²⁶	240	25 (10%)	Not defined	Elevated	Not defined
Present series	207	29 (14%)	≥ 5	> 5X serum amylase	> 30 ml

(18)

Selon quatre définitions différentes, le taux de fistule d'une même série pouvait varier de 10 à 29%

L'International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) a proposé en 2005 (33) une définition de consensus : une fistule pancréatique se définit par la présence dans le drain d'un liquide riche en amylase (3 fois la valeur supérieure du taux sérique) au 3^{ème} jour postopératoire. Trois degrés de sévérité (A, B et C) sont décrits en fonction de la répercussion clinique de la fistule pancréatique. Dans le grade A, la FP est transitoire, n'a aucune répercussion clinique et ne nécessite pas de traitement particulier. Dans le grade B, un traitement est nécessaire, souvent médical voir radiologique. Le grade C se traduit par des répercussions systémiques avec état septique et/ou dysfonction d'organe pouvant mettre en jeu la vie du patient.

1.4.3 La gastroparésie.

La gastroparésie peut être définie comme un retard à la vidange de l'estomac entraînant un retard à la reprise de l'alimentation. Il s'agit d'une complication non spécifique à la chirurgie du pancréas car elle peut se rencontrer chez des patients diabétiques ou souffrants de troubles du système nerveux central.

En 2007 plus de 14 définitions différentes ont été rencontrées dans la littérature (34).

<i>Study</i>	<i>Definition</i>
Miedema et al (1992) ¹⁸	Inability to tolerate full oral intake > POD 14
Yeo et al (1993) ²⁹	(1) NGT \geq POD 10 plus one of the following: (a) emesis after NGT removal, (b) use of prokinetics > POD 10, (c) reinsertion of NGT, (d) failure to progress with diet; (2) NGT < POD 10 plus two of (a) to (d)
Patel et al (1995) ⁶⁷	Not tolerating oral fluids by POD 7
Van Berge Henegouwen et al (1997) ³⁸	NGT \geq POD 10 or inability to tolerate regular diet \leq POD 14
Sadowski et al (1997) ³⁹	NGT > POD 5 with NGT output > 500 mL/d
Fabre et al. (1999) ⁵⁶	NGT \geq POD 10 or reinsertion because of vomiting
Horstmann et al (1999) ⁴²	NGT > POD 7 or delay of a regular diet > POD 14
Jimenez et al (2000) ⁴⁰	No significant oral intake > POD 14 requiring total parenteral nutrition
Martignoni et al (2000) ²⁵	NGT > POD 10, vomiting > 3 consecutive days after the POD 5, and x-ray passage revealing hold-up of the contrast medium in the stomach
Goei et al (2001) ⁵⁰	NGT \geq POD 10 or inability to tolerate regular diet \geq POD 14
Balcom et al (2001) ⁴¹	Inability to tolerate oral intake \geq POD 14
Buchler et al (2003) ²⁰	NGT > POD 10 or need for NGT reinsertion after POD 10
Niedergethmann et al (2006) ⁴⁶	NGT > POD 3, reinsertion of NGT, or medical stimulation owing to DGE with metoclopramide, neostigmine, and/or erythromycin
Tani et al (2006) ⁴⁸	(a) aspiration >500 mL/d from NGT left \geq POD 10; (b) reinsertion of NGT; (c) failure of unlimited oral intake by POD 14

(34)

Cette multiplicité des définitions pose le problème de comparabilité des études et par conséquent des différentes méthodes mises en œuvre pour lutter contre cette complication. S'appuyant sur le travail réalisé en 2005 avec les fistules pancréatiques (33), le même groupe international proposa en 2007 une définition de la gastroparésie. La gastroparésie représente l'incapacité pour le patient à revenir à un régime alimentaire normal avant la fin de la première semaine postopératoire et inclut le maintien prolongé d'une aspiration

digestive. Trois stades (A, B et C) ont été définis prenant en compte l'impact clinique et la prise en charge postopératoire.

DGE grade	NGT required	Unable to tolerate solid oral intake by POD	Vomiting/gastric distension	Use of prokinetics
A	4-7 days or reinsertion > POD 3	7	±	±
B	8-14 days or reinsertion > POD 7	14	+	+
C	>14 days or reinsertion > POD 14	21	+	+

DGE, Delayed gastric emptying; POD, Postoperative day; NGT, Nasogastric tube.

To exclude mechanical causes of abnormal gastric emptying, the patency of either the gastrojejunostomy or the duodenojejunostomy should be confirmed by endoscopy or upper gastrointestinal gastrographin series.

(34)

1.4.4 L'hémorragie :

Il s'agit d'une des complications majeures de la chirurgie pancréatique car grevée d'un taux de mortalité non négligeable. Là encore il existe de nombreuses différences dans la littérature qui peuvent s'expliquer par la disparité des définitions (35).

Author	Year of study	Procedures included	Definition of bleeding	N	No. patients with bleeding (% of total)	Bleeding related mortality (% of no. patients with bleeding)
van Berge-Henegouwen ⁵⁸	1983-1995	Pancreatic resection and bypass surgery	Bleeding requiring transfusion of at least 6 units packed cells within the first 24 hours after the onset of bleeding	405	15 (3.7)	6 (15)
Böttger ⁶	1985-1997	Pancreatic head resection	A blood substitution of more than 1000 ml postoperatively	281	7 (2.5)	0
Büchler ¹¹	1993-2001	Pancreatic resection	Need for more than 2 units of packed red blood cells more than 24 hours after operation, or reoperation for bleeding	617	20 (3.2)	0
Rumstadt ⁵³	1972-1996	Pancreatic resection	Any postoperative bleeding	559	42 (7.5)	6 (14)
Okuno ⁵⁴	1985-1998	Hepatopancreatobiliary resections	Observed ruptures of visceral artery pseudoaneurysm	910	14 (1.5)	4 (29)
Sato ⁵²	1992-1997	Pancreatic head resection	Major bleeding from the abdominal drains and/or the gastrointestinal tract requiring transfusion of at least 4 units of packed cells within the first 24 hours after the onset of haemorrhage	81	10 (12)	4 (40)

En 2007, l'ISGPS proposa une définition des hémorragies postopératoire après chirurgie du pancréas (34). Une revue de la littérature a permis à ces auteurs de relever trois notions importantes. Le moment de survenue de l'hémorragie (précoce ou tardive), la localisation (intraluminale ou extraluminale) et

sa sévérité (calculée en nombre de concentré globulaires transfusés).

Les hémorragies sont précoces si elles surviennent dans les 24 premières heures après la fin de la chirurgie. Elles sont intraluminales si elles surviennent sur la tranche pancréatique, les anastomoses, s'il s'agit d'un ulcère gastrique ou duodénal ou d'une hémobilie. Enfin elles sont qualifiées de peu sévères si la chute du taux d'hémoglobine est inférieure à 3g/dl, qu'elles répondent au remplissage et ne nécessitent aucun geste invasif en dehors des manœuvres réanimatoires.

1.5 Résultats des DPC

Depuis la première description par Whipple et son taux de mortalité de 33% (un patient sur les trois opérés en 1935 était décédé 30h après la 2^{ème} intervention), la chirurgie et l'anesthésie ont fait de remarquables progrès.

1.5.1 Mortalité

En 2010 dans une enquête réalisée en France pour le rapport annuel de l'Association française de chirurgie (36) portant sur 1310 patients opérés d'une DPC entre 2004 et 2009, le taux de mortalité rapporté dans les 30 jours suivant l'intervention était de 3,8%. Il était de 9% dans un rapport similaire présenté en 1991 (37). Les deux principales causes de décès étaient l'hémorragie et la fistule pancréatique.

Dans les centres experts la mortalité est inférieure à 3% (32, 38,39) voire même nulle (40, 41). Plusieurs études ont rapporté l'expertise et le volume d'activité en chirurgie pancréatique comme facteur prédictif de mortalité (42-46) bien que cette idée soit parfois battue en brèche (47, 48). Les facteurs susceptibles d'augmenter la mortalité sont : l'âge (44, 49, 50), le sexe masculin (44, 50), l'existence de

comorbidités (44,50) et un canal pancréatique principal non dilaté (49). En 2010 Hill et al (51) ont utilisé une base de données américaine du Nationwide Inpatient Sample (NIS) pour établir un score prédictif de mortalité après chirurgie pancréatique (incluant des DPC, des pancréatectomies totales ou distales). Ce score prend en compte l'âge (<60 ans, de 60 à 79 ans et ≥80 ans), le sexe, le score de comorbidités de Charlson (52), le type de chirurgie pancréatique (DPC, distale et autres) et le volume du centre (de 1 à 8 par an, entre 9 et 32 par an et > 32 par an). Le score s'échelonne de 0 à 26 points et trois groupes ont été définis en fonction du nombre de points. De 0 à 5 points la mortalité attendue est de 2,4%, de 6 à 9 points elle est de 6,2% et au-delà de 9 points elle est de 13,9%. Ce score n'a pas été encore validé sur une autre série.

1.5.2 Morbidité :

1.5.2.1 la fistule pancréatique :

Principale complication de la chirurgie pancréatique, elle survient chez 10 à 30% des patients ayant eu une DPC (15, 33, 38, 53, 54). Ce taux variable est dû aux différences de définition de cette fistule entre les séries les plus anciennes et celles postérieures à la définition de l'ISGPF en 2005. Cette fistule pancréatique peut non seulement être source de décès pour le patient (55) mais entraîne aussi une prolongation du séjour hospitalier et une augmentation des coûts (56).

1.5.2.2 La gastroparésie :

Il s'agit de la deuxième complication de la DPC et sa prévalence est comprise entre 20 et 50% (15, 36, 57, 58), là encore selon la définition qu'on lui donne. Rarement complication altérant le pronostic vital, elle a néanmoins un impact certain sur la durée et le coût de l'hospitalisation.

1.5.2.3 L'hémorragie :

Une hémorragie survient chez 4 à 16% des patients opérés d'une DPC (33,35, 59-61) et sa mortalité est comprise entre 10 et 20% (35, 60, 62).

1.5.2.4 Les complications ischémiques :

Elles sont rares (moins de 1%) et essentiellement liées à des traumatismes artériels lors des dissections.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Population étudiée.

Ont été incluses dans notre travail toutes les personnes ayant eu une DPC entre 1991 et 2008 dans le service de chirurgie viscérale au CHU d'Angers.

La population hospitalisée au CHU est issue à 95% de la région Pays de la Loire et à 82% du département de Maine et Loire (chiffres 2010 - source : www.reseau-chu.org).

Dans le service de chirurgie viscérale 173 duodenopancréatectomies céphaliques ont été réalisées entre 1991 et 2008.

2.2 Technique opératoire : pathologie néoplasique

La duodenopancréatectomie céphalique doit toujours être effectuée à visée curative (R0) pour la pathologie néoplasique (63).

Trois contre-indications restent classiques, qu'elles soient de découverte préopératoire ou per-opératoire :

- la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires
- La présence d'une carcinose péritonéale
- La présence d'envahissement ganglionnaire inter-aorticocave.

En cas d'envahissement artériel, une pancréatectomie avec résection artérielle présente une morbidité et une mortalité prohibitive (atteignant 36%) et des résultats carcinologiques très décevants (64, 65).

La chirurgie d'exérèse comporte donc toujours un premier temps d'exploration de la cavité abdominale et un picking ganglionnaire avec examen histologique ex-temporane à la recherche de ces contre-indications.

2.2.1 L'exérèse conventionnelle (AFC 2010)

- la section de la VBP s'effectue sous la convergence et emporte la vésicule biliaire.
- Un curage ganglionnaire du bord droit pédicule hépatique est effectué (veine porte et artère hépatique)
- Le pancréas est sectionné au niveau de l'isthme et un examen histologique extemporané est demandé sur la tranche de section distale.
- L'exérèse complète de la lame rétro porte est effectuée jusqu'au bord droit de l'artère mésentérique supérieure.

2.2.2 Points particuliers à Angers :

- La voie d'abord se fait par une section transversale bi-sous-costale
- Une antibioprophylaxie par Céfoxitine 2g est débutée à l'incision et renouvelée toutes les 2h à la dose de 1g selon les recommandations de la SFAR (66)
- La section digestive se fait sur l'antra gastrique sans préservation du pylore.
- L'envahissement artériel est considéré comme une contre indication à l'exérèse.
- Le rétablissement de la continuité pancréatique s'effectue par une anastomose pancréatico-gastrique sur la face postérieure de l'estomac réalisée en premier (19, 21, 67). Le canal de Wirsung n'est pas anastomosé mais peut être intubé.
- Intubation du Wirsung : depuis 2006 le service de chirurgie digestive a été promoteur d'une étude prospective randomisée multicentrique visant à étudier l'efficacité d'une intubation du canal pancréatique dans la prévention de la fistule pancréatique (68). De fait tous les patients opérés d'une DPC entre 2006 et 2009 avec un pancréas « mou » et un canal de Wirsung de moins de 3mm de diamètre ont été inclus dans l'étude. Certains d'entre eux ont donc eu la mise en place d'un drain multiperforé d'un diamètre de 3 à 6 French, inséré

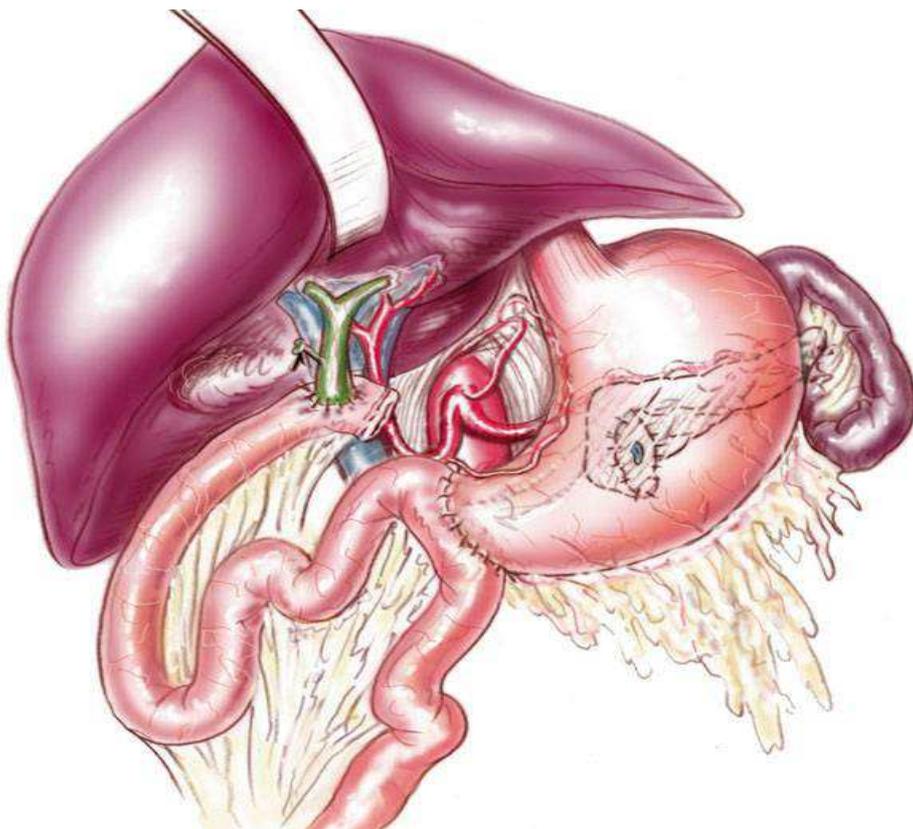
dans le canal de Wirsung et fixé par deux points de résorbable 6/0. Le drain était extériorisé par une contre-incision et relié à une sonde urinaire.

- Sont ensuite réalisés dans l'ordre l'anastomose hépatico-jéjunale termino-latérale manuelle sur une anse montée en trans-méso-colique puis l'anastomose gastro-jéjunale à 40 cm de l'anastomose biliodigestive.

- La jéjunostomie n'est pas systématique.

- Un drain extériorisé à gauche prenant en charge l'anastomose pancréaticogastrique est systématiquement mis en place à la fin de l'intervention.

- Depuis 2002, une sonde d'alimentation entérale (ENTRAL™ Fr09 - 120cm - Teleflex Medical - France) était placée en peropératoire à la fin de l'intervention.



Montage chirurgical avec anastomose pancréaticogastrique

2.3 Post-opératoire

Tous les patients opérés d'une chirurgie pancréatique étaient hospitalisés dans l'unité de soins continus (USC) en postopératoire immédiat depuis 2004. Avant cette date les patients pouvaient être hospitalisés en réanimation.

De l'octréotide à la dose de 100mg trois fois par jour était débutée en per-opératoire et poursuivie en post-opératoire si la consistance du pancréas était jugée « normale » ou « molle » par le chirurgien (69). Les patients dont le pancréas était jugé « dur » ne recevaient pas d'octréotide.

Depuis 2002, tous les patients ont reçu de l'érythromycine à la dose de 200mg intraveineuse 4 fois par jour à partir du premier jour post-opératoire (58, 70). La sonde d'aspiration digestive était maintenue en place au moins 5 jours.

L'alimentation entérale était débutée à J1 par 500 ml d'eau par jour et augmentée progressivement pour atteindre 1500 ml/jour de nutrition entérale à J5.

Une prophylaxie de la maladie thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) était débutée à J1.

Le(s) drain(s) abdominal était maintenu(s) en place au minimum 7 jours. Un dosage d'amylase y était effectué toutes les 48h à partir de J1.

Un bilan sanguin complet comprenant une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme sanguin, un dosage de l'activité sérique de l'aspartate amino-transférase (ASAT), de l'alanine amino-transférase (ALAT), un dosage des gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), un dosage des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL), une bilirubinémie totale et conjuguée et une amylasémie était réalisé la veille de l'intervention et à J1, J3, J5 et J7.

Une tomодensitométrie (TDM) abdominale avec et sans injection de produit de contraste iodée était réalisée dans tous les cas où une fistule pancréatique était suspectée cliniquement et/ou biologiquement.

2.4 Saisie des données

Depuis 2002, toutes les données des patients opérés d'une DPC dans le service sont recueillies de manière prospective dans un fichier Excel®. Entre 1991 et 2002, les données ont été recueillies de manière rétrospective.

Ce fichier comprend les données démographiques, les antécédents, l'histoire de la maladie, les données peropératoires, les données anatomopathologiques, les complications médicales et chirurgicales, la durée d'hospitalisation et le suivi à long terme. Sont également recueillies la biologie postopératoire et les débits quotidiens des sondes d'aspiration digestive et des drains abdominaux. En effet depuis 2002 a été mis en place dans le service un protocole d'examen biologiques réalisés à J1, J3, J5 et J7 pour tous les patients opérés d'une chirurgie pancréatique.

2.5 Analyse statistique

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant un logiciel SPSS (version 10.0, SPSS Inc, USA). Les comparaisons de variables discontinues ont été réalisées par un Chi2 ou un test de Fisher exact. Les variables continues ont été comparées par un test t de Student ou de Mann-Whitney. Une différence était considérée comme significative si $p < 0,05$.

**3. EFFET DU DRAINAGE BILIAIRE ENDOSCOPIQUE PRE-OPERATOIRE SUR LES
COMPLICATIONS INFECTIEUSES APRES DPC : ETUDE CAS TEMOIN**

L'étude a porté sur la base de données des 124 patients opérés d'une DPC au CHU d'Angers entre 1996 et 2004. Il s'agissait d'une étude cas-témoin visant à étudier l'impact du drainage biliaire pré-opératoire sur les complications globales et infectieuses après DPC.

Parmi les 124 patients de la base de données, 28 ont eu un drainage biliaire pré-opératoire par voie endoscopique (cas). Ces 28 patients ont été appariés à un groupe témoin de 28 patients opérés pendant la même période d'une DPC. L'appariement a été réalisé selon l'âge, le sexe, l'indication de la chirurgie et le taux de bilirubinémie conjuguée au moment du diagnostic.

Les complications post-opératoires ont été recueillies.

3.1. Résultats

3.1.1 Données préopératoires

Il y avait 28 patients dans chacun des groupes. Les caractéristiques pré-opératoires des deux groupes sont résumées dans le tableau I.

Tableau I : caractéristiques pré-opératoires

	Contrôle (n=28)	Drainage biliaire pré opératoire (n=28)	p
Sexe			0,24
Homme	17	22	
Femme	11	6	
Age (ans)	64,4±9,5	64,8±9,3	0,86
ASA			0,9
1	9	8	
2	19	20	
Score POSSUM	34,5±5,9	33,7±5,8	0,46
CoMorbidités			
Insuffisance cardiaque	0	2	0,15
BPCO	2	2	0,99
HTA	13	14	0,9
Diabète	6	8	0,5
Analogue de la somatostatine	20	19	0,99
Etiologie			0,74
Bénin	5	7	
Malin	23	21	
Bilirubinémie			
Avant prothèse	169±155	200±158	0,79
Avant chirurgie	169±155	100±100	0,07
Délai drainage/chirurgie (jours)		24±32	

3.1.2 Caractéristiques du drainage biliaire :

Le drainage biliaire endoscopique consistait en la mise en place d'une prothèse plastique d'un diamètre de 7 à 12 french sous anesthésie générale après sphinctérotomie endoscopique. Les procédures ont toutes été réalisées dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers. Une antibioprophylaxie par Céfoxitin 2g était réalisée 30 minutes avant la procédure.

3.1.3 Caractéristiques de la chirurgie :

La DPC était conduite suivant la technique rapportée dans matériel et méthodes. Un prélèvement de bile était systématiquement effectué pour analyse bactériologique. De même en cas de présence d'une prothèse biliaire, celle-ci était extraite et envoyée pour analyse bactériologique.

3.1.4 Données per et post-opératoires :

3.1.4.1 Données per-opératoires:

Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la procédure chirurgicale et les gestes effectués à l'exception du nombre de patients transfusés qui était plus important dans le groupe "drainage biliaire pré-opératoire" (Tableau II).

Tableau II: Données per-opératoires

	Contrôle (n=28)	Drainage biliaire préopératoire (n=28)	p
Texture du pancréas			0,78
mou	10	12	
dur	18	16	
Diamètre du Wirsung			0,9
≤3mm	17	15	
>3mm	11	13	
Résection veine porte	1	2	0,9
Durée opératoire (min)	351±61	356±74	0,8
Pertes sanguines (ml)	607±312	782±586	0,17
Nombre de patients transfusés	9	19	0,01

3.1.4.2 Données post-opératoires:

La mortalité globale était de 5,3% (n=3). Deux patients sont décédés dans le groupe témoin : l'un d'une pneumopathie sur inhalation à J59, l'autre d'une embolie pulmonaire massive à J9. Dans le groupe drainage un patient est décédé à J19 d'une hémorragie massive.

La durée d'hospitalisation en soins continus et la durée d'hospitalisation globale après la chirurgie était la même dans les deux groupes. En revanche, le nombre de jours passés à l'hôpital en incluant ceux consécutifs à la pose de prothèse était significativement plus élevé dans le groupe drainage biliaire (Tableau III).

Tableau III : Données post-opératoires et durée d'hospitalisation.

	Contrôle (n=28)	Drainage biliaire préopératoire (n=28)	p
Nombre patients hospitalisés en USC	10	12	0,78
Durée de séjour en USC (j)	6,7±13,7	5,8±8,7	0,85
Durée d'hospitalisation (j)	25,1±9,8	29,7±13,7	0,15
Durée d'hospitalisation cumulée (j)	25,1±9,8	34,2±13,8	0,006

Le taux global de morbidité cumulée (incluant la pose de prothèse) n'était pas différent dans les deux groupes (75% versus 57% p=0,25) (Tableau IV). Le taux de morbidité spécifique du drainage était de 10,7% (n=3), comprenant deux pancréatites aiguës stade A et une angiocholite. Les complications sont listées dans le tableau V.

Tableau IV : Résultats post-opératoires.

	Contrôle (n=28)	Drainage biliaire préopératoire (n=28)	p
Mortalité	2	1	0,5
Morbidité globale post chirurgie	16	18	0,78
Complications médicales	8	10	0,77
Complications chirurgicales	12	13	0,9
Complications infectieuses	6	14	0,05
Morbidité globale cumulée (inclus la pose de prothèse)	16	21	0,25

Tableau V : Complications selon Dindo et Clavien (30)

	Contrôle (n=28)	Drainage biliaire préopératoire (n=28)	p
Grade I			
Abcès de paroi	1	2	0,9
Grade II			
Infection urinaire	1	4	0,35
Pneumopathie	2	1	0,9
Septicémie	4	7	0,5
Pancréatite	1	1	0,99
ACFA	1	1	0,99
Phlébite	1	0	0,9
Gastroparésie	7	10	0,56
Grade III			
Fistule pancréatique	2	1	0,9
Abcès intra-abdominal	2	3	0,9
Hémorragie	2	1	0,9
Grade IV			
Embolie pulmonaire	1	0	0,9
IDM	0	1	0,9
Grade V	2	1	0,9

3.1.5 Complications infectieuses:

Le nombre de patients avec une complication infectieuse était significativement plus élevé dans le groupe drainage biliaire pré-opératoire (50%; n=14) que dans le groupe témoin (21,4%; n=6) (p=0,05). Au moment de la chirurgie, 89,3% (n=25) des patients du groupe drainage biliaire avaient une bile infectée contre 19,4% (n=4) dans le groupe témoin (n=4) (p<0,001). Parmi les 14 patients du groupe drainage biliaire ayant une complication infectieuse, le même germe était retrouvé dans la bile et dans un prélèvement autre chez 10 patients (71%). Les germes les plus fréquemment incriminés étaient *Escherichia*

Coli, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* et *Serratia marescens*.

3.2 Discussion

L'ictère est le principal mode de révélation des tumeurs de la tête du pancréas (73% des cas dans la série de l'AFC 2010). La chirurgie chez le patient ictérique est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité (1, 2). Ce problème a été évoqué dès 1935 par Whipple (6) qui proposa alors une chirurgie en deux temps. Le premier temps de la chirurgie consistait en une anastomose cholecysto-gastrique afin de faire régresser cet ictère.

Les substances toxiques comme la bilirubine et les sels biliaires sont suspectées d'altérer la fonction immunitaire médiée par les cellules T dans un modèle animal (4), d'entraîner une hypoalbuminémie (71). L'endotoxémie consécutive à l'obstruction biliaire entraîne certaines complications comme l'insuffisance rénale (72, 73), l'hémorragie digestive ou les complications infectieuses (74).

Le drainage biliaire interne a montré des effets sur la fonction hépatique, le statut nutritionnel et l'amélioration des fonctions immunitaires (3, 4) chez le rat. Par ailleurs, jusqu'à l'émergence des TDM hélicoïdaux au début des années 90, le diagnostic reposait principalement sur la cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et imposait quasiment de drainer la voie biliaire. Tout ceci concorde pour que près de 43% des patients dans l'enquête de l'AFC 2010 soit porteur d'une prothèse biliaire avant leur chirurgie d'exérèse (36).

Le bénéfice du drainage biliaire semble moins évident chez l'homme et reste controversé. En 2002 est parue une méta-analyse des 5 études prospectives randomisées et 16 études non randomisées comparant le drainage biliaire versus l'absence de drainage avant chirurgie parues jusqu'en septembre 2001 (5).

Parmi les 5 études prospectives randomisées, une seule ne comprenait que des patients ayant bénéficié d'un drainage interne (75), le seul ayant montré une efficacité dans des études chez l'animal (76, 77). Cependant la série de Lai comprenait différents types de tumeurs dont des cholangiocarcinomes hilaires. L'intérêt de notre étude est que même s'il s'agissait d'une série rétrospective, tous les patients ont eu un même type de drainage (interne) et une seule procédure chirurgicale (la DPC). Certains des résultats de cette méta-analyse sont superposables à ceux de notre étude: durée d'hospitalisation cumulée plus longue dans le groupe drainage, taux de mortalité identique. Néanmoins le taux de morbidité globale était significativement plus élevé dans le groupe drainage biliaire ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre étude. Cela peut s'expliquer par un taux de morbidité spécifique du drainage de 27% dans la méta-analyse contre seulement 10,7% dans notre étude. Par ailleurs la plupart des études et cette méta-analyse ne détaillaient pas les complications infectieuses qui semblaient pourtant directement liées à l'obstruction biliaire.

Une autre explication pour l'absence d'amélioration des suites de la chirurgie après drainage biliaire pourrait être la durée du drainage trop courte. Elle était de 15 jours en moyenne dans la méta-analyse, de 24 jours dans notre étude, alors que la durée moyenne pour améliorer les fonctions immunitaires et nutritionnelle préconisée est de 4 à 6 semaines (78-80).

Depuis cette méta-analyse une étude prospective randomisée multicentrique comparant le drainage biliaire interne avant chirurgie pour cancer de la tête du pancréas est parue en 2010 (81). Ont été inclus tous les patients ayant une bilirubinémie totale comprise entre 40 et 250 $\mu\text{mol/l}$ et ne présentant pas de contre-indication à la résection. Ont été exclus les patients présentant une angiocholite ou nécessitant une chimiothérapie

néo-adjuvante. Les patients étaient randomisés dans deux bras : un groupe qui bénéficiait d'un drainage biliaire endoscopique pré-opératoire pour une durée de 4 à 6 semaines et un groupe qui était opéré dans la semaine suivant le diagnostic. Deux cents deux patients ont été inclus. Six ont été exclus. Il y avait 94 patients dans le groupe chirurgie d'emblée et 102 patients dans le groupe drainage biliaire. Les résultats montraient qu'il y avait plus d'hommes et un IMC inférieur dans le groupe chirurgie. Il y avait significativement moins de complications sévères dans le groupe chirurgie précoce que dans le groupe drainage biliaire (39% versus 74%, $p < 0,001$). En revanche il n'y avait pas de différence en ce qui concerne la durée d'hospitalisation, le drainage biliaire étant souvent effectué en ambulatoire. Par ailleurs le taux de mortalité ne différait pas entre les deux groupes. Les auteurs concluaient que le drainage biliaire avant chirurgie pour cancer de la tête du pancréas augmente le risque de complications. Le drainage devrait être réservé aux patients nécessitant une chimiothérapie néo-adjuvante ou ne pouvant être opérés rapidement. La limite de cette étude est là encore un taux élevé de complications après le drainage biliaire (de 46%) que nous ne retrouvons pas dans notre étude.

Quoi qu'il en soit, le drainage biliaire endoscopique ne semble pas tenir ses promesses. Au mieux pas d'amélioration, au pire le drainage grève la période post-opératoire d'un taux de complications notamment infectieuses non négligeables. Les conclusions de l'étude du New England renforcent la recommandation de grade A : un patient présentant une tumeur de la tête du pancréas et opérable d'emblée ne doit pas être drainé. Mais cette recommandation n'est pas toujours applicable et appliquée. La question qui peut se poser est l'intérêt d'une antibiothérapie post-opératoire chez le patient porteur d'une prothèse biliaire au vu du sur-risque de

complications infectieuses. Antibiothérapie dont les modalités restent à définir.

3.3 Article paru dans American Journal of Surgery.

The American Journal of Surgery 195 (2008) 442–446
Clinical surgery—International

Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study

Emilie Lermite, M.D., Patrick Pessaux, M.D., Ph.D.*, Carlos Teyssedou, M.D., Sandrine Etienne, M.D., Olivier Brehant, M.D., Jean-Pierre Arnaud, M.D.

Service de Chirurgie Digestive, CHU Angers, 4 Rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

Manuscript received December 4, 2006; revised manuscript February 27, 2007

Presented at the 7th World Congress of IHPBA, September 3–7, 2004, Edinburgh, and at the 108th Congress of French Association of Surgery (AFC), October 2–4, 2006, Paris

Abstract

Background: The utility of preoperative endoscopic biliary drainage (PEBD) in jaundiced patients before pancreatoduodenectomy (PD) is still debated. This is in part due to the heterogeneity of the studied population, including different tumor location, drainage techniques, and surgical procedures. The aim of the current study was to report the influence of PEBD on postoperative infectious morbidity of PD.

Materials and Methods: Between January 1996 and December 2004, 124 patients underwent a PD and 28. Twenty-eight (22.6%) of these patients underwent a PEBD. This group of patients was matched to 28 control patients who underwent PD without PEBD during the same period. The 2 groups were matched for age, sex, indication of surgery, and serum bilirubin levels.

Results: The specific morbidity of PEBD before surgery was 10.7% ($n = 3$). The postoperative overall morbidity, medical morbidity, and surgical morbidity rates were not different between the 2 groups. At the time of surgery, 89.3% ($n = 25$) of the patients in the PEBD group had positive bile culture in comparison to 19.4% ($n = 4$) in the control group ($P < .001$). The number of patients with 1 or more infectious complications was higher in the PEBD group (50%; $n = 14$) than in the control group (21.4%; $n = 6$) ($P = .05$).

Conclusions: Before PD, PEBD should be routinely avoided whenever possible in patients with potentially resectable pancreatic and peripancreatic lesions. In patients with cholangitis, requiring extensive preoperative assessment (such as liver biopsy) or neoadjuvant treatment, PEBD might still be indicated. © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Biliary drainage; Pancreatoduodenectomy; Infection; Morbidity

Pancreatoduodenectomy (PD) is performed in many high-volume centers with very low mortality [1–4]. Reduced mortality rate is largely the result of careful patient selection, improved intraoperative management, and better postoperative care [2]. Unfortunately, there is not a similar reduction in morbidity rates, which remain about 40% [1–4]. Currently, morbidity is predominantly due to infectious events (wound and intra-abdominal abscess), pancreatic fistula, and delayed gastric emptying [1–3,5–8].

One possible way to reduce the overall morbidity rate after PD is to reduce morbidity related to infectious events.

Some clinical and experimental studies report beneficial effects of biliary drainage: better immune and liver functions and reduction of incidence of endotoxemia a few weeks after biliary decompression [9,10]. However, the potential benefit of biliary decompression on postoperative morbidity remains controversial [11,12]. Furthermore, some recent studies suggest a deleterious effect of preoperative biliary drainage on postoperative infectious complications, including wound infection and/or intra-abdominal abscess [13–15]. Looking at the results of clinical studies, it appears that none of the series focused exclusively on the unique population of patients with resectable pancreatic head cancers undergoing PD with or without preoperative endoscopic biliary drainage (PEBD).

* Corresponding author. Tel.: +33-2-41-35-36-18; fax: +1-33-2-41-35-47-42.

E-mail address: pessauxpchuangers@yahoo.fr

The present case-control study was designed to examine the influence of PEBD on postoperative global and infectious complications after PD.

Material and Methods

Patient selection

The details of 124 patients who underwent a PD between January 1996 and December 2004 were entered into a prospective database. Among the 124 patients, 28 nonselected patients (22.6%) underwent a PEBD. This group of patients was matched to 28 control patients who underwent PD without PEBD during the same period. The 2 groups were matched for age, sex, indication of surgery, and serum bilirubin level at the time of diagnosis.

All of the PEBDs were plastic endoprotheses placed under general anesthesia after an endoscopic sphincterotomy. The diameter of the endoprosthesis ranged from 7 to 12 F (12 F, 4 patients; 10 F, 23 patients; and 7 F, 1 patient). Patients were given 2 g cefaxolin intravenously 30 minutes before the procedure.

Surgery

In accordance with the French consensus [16], following induction of anesthesia, all patients received antibiotic prophylaxis (Cefazolin 2 g, intravenously). Antibiotic therapy was repeated every 4 hours during the operative procedure. The PD was performed without pylorus preservation and with radical lymphadenectomy (including the celiac axis, hepatic pedicle, and peripancreatic lymph nodes) [17]. Octreotide (Sandostatine; Novartis, Rueil Malmaison, France; 100 μ g 3 times per day) was given for 7 days only in patients with a soft pancreatic remnant as prophylaxis of pancreatic fistula (evaluated intraoperatively by surgeon). Patients with a fibrotic or hard pancreas did not receive octreotide. After opening of the common bile duct, bile was collected and placed immediately in culture bottles. When present, the endoprosthesis was removed and sent for culture. Standard microbiological assays for aerobic organisms were performed. Bile was considered sterile if no growth was seen by 48 hours. In every case, the reconstruction was performed with pancreatico-gastrostomy, end-to-side biliodigestive anastomosis, and gastro-jejunostomy. Two round silicone closed-suction drains were placed in the vicinity of the pancreatic and biliary anastomosis. All of the patients had gastric aspiration for at least 7 days. Oral diet was initiated 7 days after operation if there were no pancreatic fistula or other intra-abdominal complications.

Complications

Postoperative mortality and morbidity were defined, respectively, as death or complication occurring either within 30 days following surgery or during the hospital stay. Complications were classified in accordance with Clavien's classification [18]: grade I or complication inducing any deviation from the normal postoperative course; grade II or complications requiring pharmacological treatment; grade III or complications requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention; grade IV or life-threatening complications requiring intermediate or intensive care unit management; and grade V or death of a patient.

Pancreatitis was considered to be present if the patient developed upper abdominal pain with a serum lipase level 3 times greater than the upper limit of normal. Cholangitis was defined as a post-procedure fever with an increased white blood cell count and a positive bile culture. Pancreatic fistula was defined as amylase-rich fluid (amylase concentration more than 3 times serum concentration) collected by needle aspiration of an intra-abdominal collection or from the drainage placed perioperatively from day 3 [19]. Pancreatic fistula was treated with total parenteral nutrition or continuous enteral nutrition by nasojejunal tube, nasogastric aspiration, and subcutaneous administration of somatostatin analogues. Delayed gastric emptying was defined as the need for nasogastric decompression beyond the 10th postoperative day.

Surgical site infection was defined as the presence of pus requiring wound opening. Organ space surgical site infection was defined as postoperative fluid collection treated by puncture or drainage. Pulmonary infection was defined as a suggestive radiographic study with fever and requirement for antibiotics. Septicemia was defined as positive peripheral blood culture or positive blood culture from the central venous catheter. Urinary tract infection was defined as positive urine culture with a colony count $\geq 10^5$ and $\geq 10,000$ leukocytes/mL.

Surgical complications included surgical site infection, organ space surgical site infection, hemorrhage, pancreatic fistula, and delayed gastric emptying. Medical complications were defined as the sum of all extra-abdominal complications (septicemia from extra-abdominal causes, pulmonary complications, urinary complications, cardiac complications, venous thrombosis, and other systemic non infectious complications). All infectious morbidities (surgical site infection, organ space surgical site infection, septicemia, pulmonary infection, and urinary tract infection) have been reclassified under the term "infectious complications." Infectious complications were proved bacteriologically by positive culture, and the types of micro-organisms isolated were compared with those from operative bile samples. The amount of blood loss was measured from the volume of blood in the suction container and the weight of the soaked gauzes.

Statistical analysis

Values are expressed as means \pm SD. The statistical analysis of qualitative variables was performed using 2-tailed Fisher exact test and quantitative variables were tested using Mann-Whitney test. A difference was considered to be statistically significant when $P < .05$.

Results

Demographics and preoperative variables

The clinicopathological and biochemical features of the patients in the 2 study groups were comparable for all examined criteria except preoperative serum bilirubin level (Table 1). There was no death after drainage procedures. The specific morbidity of PEBD before surgery was 10.7% ($n = 3$), including benign pancreatitis with increase in serum amylase to 10 times the normal value ($n = 2$) and cholangitis ($n = 1$). The mean hospital stay for PEBD placement was 4.5 ± 3.9 days. The mean time interval

between the PEBD and the PD was 24 ± 32 days. In both groups, no patient received neoadjuvant therapy.

Postoperative course

Operative time, intraoperative blood loss, number of patients requiring hospitalization in the intensive care unit (ICU), length of hospitalization in ICU, and length of postoperative hospitalization were not statistically different between the 2 groups (Table 2). During PD, the number of patients requiring blood transfusion was higher in the PEBD group ($n = 19$ vs $n = 9$; $P = .01$).

The overall mortality rate was 5.3% ($n = 3$). Two patients in the control group died: one of Mendelson syndrome on day 59 and one of massive pulmonary embolism on day 9. One patient in the PEBD group died of massive hemorrhage on day 19. The postoperative overall morbidity, medical morbidity, and surgical morbidity rates were not different between the 2 groups (Table 2). Postoperative complications are listed in Table 3. The incidence of pancreatic fistula was not statistically different between the PEBD ($n = 1$) and control ($n = 2$) groups. In addition, the overall cumulative morbidity rate, including complications related to placement of the endoprosthesis, was not different in the PEBD group versus the control group: 75% ($n = 21$) versus 57% ($n = 16$), $P = .25$. The cumulative

Table 1
Preoperative patient characteristics

	Control group (n = 28)	PEBD group (n = 28)	P
Sex *			.24
Male	17	22	
Female	11	6	
Age (y)*	64.4 ± 9.5	64.8 ± 9.3	.86
ASA			.9
I	9	8	
II	19	20	
PPOSSUM score	34.5 ± 5.9	33.7 ± 5.8	.46
Medical illness			
Cardiac insufficiency	0	2	.15
Chronic pulmonary disease	2	2	.99
Artery hypertension	13	14	.9
Mellitus diabetes	6	8	.5
Prophylactic somatostatin analogue	20 (71.4)	19 (67.8)	.99
Surgical indication*			.74
Malignancy	23	21	
Benign lesion	5	7	
Serum bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)			
Before endoprosthesis*	169 ± 155	200 ± 158	.79
Before surgery	169 ± 155	100 ± 100	.07
Pancreatic parenchyma			.78
Soft	10	12	
Hard	18	16	
Wirsung			.9
<3 mm	17	15	
>3 mm	11	13	
Portal vein resection	1	2	.9

ASA = American Society of Anesthesiologists; PPOSSUM = Portsmouth Physiological and operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity.

* Variable matched between the 2 groups.

Table 2
Postoperative results

	Control group (n = 28)	PEBD group (n = 28)	P
Operative time (min)	351 ± 61	356 ± 74	.8
Blood loss (mL)	607 ± 312	782 ± 586	.17
No. of patients transfused	9	19	.01
No. of PRBCs	$1.5 \pm .5$	1.5 ± 1.1	.75
No. of patient hospitalized in ICU	10	12	.78
Length of stay in ICU (d)	6.7 ± 13.7	5.8 ± 8.7	.85
Length of hospitalization (d)	25.1 ± 9.8	29.7 ± 13.7	.15
Length of cumulative hospitalization including endoprosthesis placement (d)	25.1 ± 9.8	34.2 ± 13.8	.006
Postoperative mortality	2	1	.5
Postoperative overall morbidity*	16	18	.78
Postoperative medical morbidity*	8	10	.77
Postoperative surgical morbidity*	12	13	.9
Postoperative infectious morbidity*	6	14	.05
Cumulative overall morbidity* (including endoprosthesis placement)	16	21	.25

PRBCs = packed red blood cells; ICU = intensive care unit.

Bold = statistically significant.

* Patient with 1 or more complications

length of hospitalization was higher in the PEBD group (34.2 ± 13.8 days) than in the control group (25.1 ± 9.8 days) ($P = .006$).

Infectious complications

At the time of surgery, 89.3% ($n = 25$) of patients in PEBD group had positive bile culture in comparison to 19.4% ($n = 4$) in the control group ($P < .001$).

The number of patients with one or more infectious complications was higher in the PEBD group (50%; $n = 14$)

Table 3
Postoperative complications

	Control group (n = 28)	PEBD group (n = 28)	P
Grade I			
Surgical site infection	1	2	.9
Grade II			
Urinary tract infection	1	4	.35
Pneumonia	2	1	.9
Septicaemia	4	7	.5
Pancreatitis	1	1	.99
Cardiac arrhythmia	1	1	.99
Deep vein thrombosis	1	0	.9
Delayed gastric emptying	7	10	.56
Grade III			
Pancreatic fistula	2	1	.9
Organ space surgical site infection	2	3	.9
Hemorrhage	2	1	.9
Grade IV			
Pulmonary embolism	1	0	.9
Myocardial infarction	0	1	.9
Mortality (grade V)	2	1	.9

confirmed by a large prospective randomized study, we think that before PD, routine PEBD should be avoided whenever possible in patients with potentially resectable pancreatic and peripancreatic lesions. In patients with cholangitis, requiring extensive preoperative assessment (such as liver biopsy) or neoadjuvant treatments, PEBD might still be indicated. Also when patients are referred for PD with preoperative biliary stent, we suggest performing routine bile duct and stent culture in the anticipation of having more postoperative infectious collections.

References

- [1] Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;217:430–5.
- [2] Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248–57.
- [3] Gordon TA, Burleyson GP, Tielsch JM, et al. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann Surg* 1995;221:43–9.
- [4] Gouma DJ, Geenen RC, Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of the hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786–95.
- [5] Poon RT, Fan ST. Opinions and commentary on treating pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2001;81:625–36.
- [6] Andersen HB, Baden H, Brahe NE, et al. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1994;179:545–52.
- [7] Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 1999;3:496–505.
- [8] Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999;230:131–42.
- [9] Koyama K, Takagi Y, Ito K, et al. Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981;142:293–9.
- [10] Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, et al. Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am J Surg* 1982;144:325–9.
- [11] Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, et al. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002;236:17–27.
- [12] Saleh MMA, Norregaard P, Jorgensen HL, et al. Preoperative endoscopic stent placement before pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of the effect on morbidity and mortality. *Gastrointest Endosc* 2002;56:529–34.
- [13] Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, et al. Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2005;92:356–61.
- [14] Cortes A, Sauvagnet A, Bert F, et al. Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J Am Coll Surg* 2006;202:93–9.
- [15] Howard TJ, Yu J, Greene RB, et al. Influence of bacteribilia after preoperative biliary stenting on postoperative infectious complications. *J Gastrointest Surg* 2006;10:523–31.
- [16] Recommandations de la SFAR- Pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie viscérale. *J Chir* 1999;136:211–5.
- [17] Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: superior mesenteric artery first approach. *J Gastrointest Surg* 2006;10:607–11.
- [18] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–13.
- [19] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an International Study Group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
- [20] Gianni L, Di Padova F, Zuin M, et al. Bile acid-induced inhibition of the lymphoproliferative response to phytohemagglutinin and pokeweed mitogen: an in vitro study. *Gastroenterology* 1980;78:231–5.
- [21] Cahill CJ. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice- the role of bile salts. *Br J Surg* 1983;70:590–5.
- [22] Karsten TM, Davids PH, Van Gulik TM, et al. Effects of biliary endoprotheses on the extrahepatic bile ducts in relation to subsequent operation of the biliary tract. *J Am Coll Surg* 1994;178:343–52.
- [23] Karsten TM, Coene PP, Van Gulik TM, et al. Morphologic changes of extrahepatic bile ducts during obstruction and subsequent decompression by endoprosthesis. *Surgery* 1992;111:562–8.
- [24] Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma. *Acta Chir Scand* 1987;153:665–8.
- [25] Fan ST, Lo CM, Lai EC, et al. T-Lymphocyte function in patients with malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 1994;9:391–5.
- [26] Aronson DC, Chamuleau RA, Frederiks WM, et al. Reversibility of cholestatic changes following experimental common bile duct obstruction: fact or fantasy? *J Hepatol* 1993;18:85–95.
- [27] Zimmermann H, Reichen J, Zimmermann A, et al. Reversibility of secondary biliary fibrosis by biliodigestive anastomosis in the rat. *Gastroenterology* 1992;103:579–89.
- [28] Nini E, Slim K, Belghiti J. Drainage biliaire préopératoire ou non avant une duodéno pancréatectomie céphalique (DPC)? *Ann Chir* 2003;128:714–5.
- [29] Bergan T, Dobloug I, Liavag I. Bacterial isolates in cholecystitis and cholelithiasis. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:625–31.
- [30] Keighley MR, Flinn R, Alexander-Williams J. Multivariate analysis of clinical and operative findings associated with biliary sepsis. *Br J Surg* 1976;63:528–31.

**4. FACTEURS DE RISQUE DE FISTULE PANCREATIQUE ET DE
GASTROPARESIE APRES DPC AVEC ANASTOMOSE PANCREATICO-GASTRIQUE**

Cette étude s'est déroulée entre janvier 1996 et décembre 2005 sur la base de données des patients opérés d'une DPC au CHU d'Angers. Il s'agissait d'une étude rétrospective sur des données rentrées de manière prospective dans la base de données du service de chirurgie viscérale.

La technique opératoire et les soins post-opératoires sont ceux décrits dans le chapitre Matériel et Méthodes.

La mortalité et morbidité post-opératoire sont définies comme la survenue du décès ou d'une complication dans les 30 jours suivant la chirurgie.

Les complications ont été classées suivant la classification de Dindo et Clavien (30). La fistule pancréatique a été définie suivant les critères de l'ISGPS (33). La gastroparésie a été définie comme la nécessité de maintenir une sonde d'aspiration digestive au-delà du 10^{ème} jour post-opératoire.

L'analyse multivariée a été réalisée par un modèle de régression logistique exprimé en odds ratio (OR). Pour tester l'indépendance des variables, les variables significatives ($p < 0,15$) en analyse univariée étaient entrées dans un modèle de régression logistique multivariée et considérée comme significatives pour $p < 0,05$.

4.1. Résultats

Il y avait 87 hommes (66,4%) et 44 femmes (33,6%) d'un âge moyen de 59,5 ±13,1 ans (33-81 ans).

Les indications de la DPC sont résumées dans le tableau I.

Tableau I: Indications opératoires

Indication	Nombre de patients	
	n	%
Tumeurs malignes	86	65,6
Adénocarcinome pancréatique	45	34,3
Ampulome malin	24	18,3
Cholangiocarcinome distal	7	5,3
Tumeur endocrine	6	4,6
Adénocarcinome duodéнал	4	3,1
Tumeurs bénignes	45	34,4
Dystrophie kystique sur pancréas aberrant	14	10,7
Pancréatite chronique	12	9,2
Ampulome bénin	7	5,3
Lésion kystique	6	4,6
Tumeur Intra canalairе Papillaire et Mucineuse du Pancréas	4	3,1
Autre	2	1,5

La durée moyenne d'hospitalisation était de 26,6±11 jours.

Les complications sont relevées dans le tableau II

Tableau II: complications post-opératoires.

Complications	n
Grade I	16
Infection de paroi	8
Epanchement pleural	5
Fistule pancréatique grade A	3
Grade II	108
Gastroparésie	41
Infection de voie veineuse centrale	22
Infection urinaire	18
Fistule pancréatique grade B	9
Pneumopathie	7
Ascite chyleuse	3
Pancréatite aiguë	2
Arythmie cardiaque	2
Thrombose veineuse profonde membre inférieur	2
Fistule biliaire	2
Grade IIIa	8
Abcès intra abdominal	8
Grade IIIb	11
Fistule pancréatique grade C	2
Collection intra-abdominale	3
Hémorragie	5
Nécrose intestin grêle	1
Grade IV	7
Embolie pulmonaire	4
Hémorragie	2
Infarctus du myocarde	1
Grade V (Mortalité)	7
Embolie pulmonaire	3
Hémorragie	2
Choc septique	1
Péritonite biliaire	1

4.1.1 Gastroparésie:

Quarante et un patients (31,3%) ont présenté une gastroparésie. La durée d'hospitalisation chez ces patients était de $35,5 \pm 13,6$ jours contre $22,5 \pm 8,1$ jours chez les patients n'ayant pas présenté de gastroparésie ($p < 0,0001$).

En analyse univariée il a été retrouvé comme facteurs de risque de gastroparésie un âge inférieur à 70 ans et une nutrition entérale précoce (tableau III). L'analyse multivariée a retrouvé les mêmes deux facteurs indépendants: l'âge (OR=1,05; IC95%= 1-1,1; $p=0,03$) et la nutrition entérale précoce (OR=2,5; IC95%= 1,1-5,8; $p=0,03$).

Tableau III: analyse univariée des facteurs de risque de gastroparésie.

Facteur de risque	Gastroparésie n=41	Pas de Gastroparésie, n=90	p
Sexe			0,92
Homme, n(%)	27 (65,8)	60 (66,7)	
Femme, n(%)	14 (34,2)	30 (33,3)	
Age, années	64,2±13,6	57,4±13,1	0,006
≥ 70 ans, n(%)	17 (41,5)	22 (24,4)	0,04
< 70 ans, n(%)	24 (58,5)	68 (75,6)	
ASA, n(%)			0,34
I	11 (26,8)	37 (41,1)	
II	27 (65,8)	46 (51,1)	
III	3 (7,4)	7 (7,8)	
Score POSSUM préopératoire	16,6±3,9	15,9±3,7	0,39
Comorbidités, n(%)			
Coronaropathie	4 (9,7)	3 (3,3)	0,13
BPCO	2 (4,9)	7 (7,8)	0,54
HTA	18 (43,9)	35 (38,9)	0,58
Diabète	8 (19,5)	17 (18,9)	0,93
Obésité			
IMC moyen	25,7±4,1	24,9±4,3	0,31
IMC > 25, n(%)	19 (46,3)	46 (51,1)	0,61
IMC > 30, n(%)	6 (14,6)	10 (11,1)	0,59
Ictère préopératoire, n(%)	28 (68,3)	50 (55,5)	0,16
Drainage biliaire préop, n(%)	14 (34,1)	19 (21,1)	0,11
Angiocholite, n(%)	6 (14,6)	6 (6,7)	0,14
Indication chirurgicale, n(%)			0,1
Tumeur maligne	31 (75,6)	55 (61,1)	
Tumeur bénigne	10 (24,4)	35 (38,9)	
Erythromycine, n(%)	10 (24,4)	21 (23,3)	0,89

Texture parenchyme pancréatique			0,24
	Mou, n(%)	25 (61)	45 (50)
	Dur, n(%)	16 (39)	45 (50)
Diamètre du Wirsung (mm)			0,8
	≤3, n(%)	26 (63,4)	56 (62,2)
	>3, n(%)	15 (36,6)	34 (37,8)
Résection de veine porte, n(%)		1 (2,4)	6 (6,7)
Colle biologique, n(%)		31 (75,6)	68 (75,5)
Score POSSUM peropératoire		18,1±3,7	18±3,2
Durée d'intervention (min)		350±57	345±72
Pertes de sang (mL)		671±518	698±578
Nutrition entérale précoce, n(%)²		18 (43,9)	22 (24,4)

Les données sont exprimées en moyenne±déviatiion standard.

ASA, American Society of Anesthesiologists; POSSUM, Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity; BPCO, Bronchopneumopathie Chronique Obstructive; HTA, Hypertension Arterielle; IMC, Indice de Masse Corporelle.

Il y avait significativement plus de gastroparésie chez le sous groupe de patients ayant une complication chirurgicale (38 sur 41, 92,7% versus 18/90, 20%; $p < 0,001$) et dans le sous groupe de patients ayant une collection intra-abdominale (5/41, 12,2% versus 3/90, 3,3%; $p = 0,04$).

4.1.2 Fistule pancréatique:

Quatorze patients (10,7%) ont présenté une fistule pancréatique selon la définition de l'ISGPS (33). Les patients ayant une fistule de grade A n'ont nécessité aucun traitement particulier. Les 9 patients avec une fistule de grade B ont été traités par nutrition entérale continue ou parentérale, analogues de la somatostatine et maintien des drains. Chez les deux patients avec une fistule de grade C, la fistule pancréatique s'est accompagnée d'un abcès avec choc septique dans un cas et d'une hémorragie dans l'autre cas. Ces deux patients ont nécessité une reprise chirurgicale avec nouveau

drainage de l'abcès et de la fistule dans un cas et ligature de l'artère gastroduodénale dans le deuxième.

La durée moyenne d'hospitalisation chez les patients ayant présenté une fistule était de 40,1±16,6 jours versus 24,9±9,9 (p<0,0001) chez les patients n'ayant pas présenté de fistule pancréatique.

Les facteurs de risques de fistule pancréatique en analyse univariée sont représentés dans le tableau IV.

Tableau IV: facteurs de risque de fistule pancréatique.
Analyse univariée.

Facteur de risque	Fistule pancréatique, n=14	Pas de fistule pancréatique, n=117	p
Sexe			0,38
Homme, n(%)	11 (78,6)	76 (64,9)	
Femme, n(%)	3 (21)	41 (35,1)	
Age, années	58,5±13,6	59,7±13,1	0,79
≥ 70 ans, n(%)	4 (28,6)	35 (30)	0,99
< 70 ans, n(%)	10 (71,4)	82 (70)	
ASA, n(%)			0,59
I	7 (50)	41 (35)	
II	6 (42,8)	67 (57,3)	
III	1 (7,2)	9 (7,7)	
Score POSSUM préopératoire	17,3±5,8	16,1±3,5	0,61
Comorbidités, n(%)			
Coronaropathie	2 (14,3)	5 (4,3)	0,12
BPCO	1 (7,1)	8 (6,8)	0,99
HTA	2 (14,3)	51 (43,6)	0,04
Diabète	2 (14,3)	23 (19,6)	0,89
Obésité			
IMC moyen	25,2±5	25,1±4,2	0,79
IMC > 25, n(%)	8 (57,1)	57 (48,7)	0,74
IMC > 30, n(%)	2 (14,3)	14 (12)	0,68
Ictère préopératoire, n(%)	4 (28,6)	74 (63,2)	0,02
Drainage biliaire préop, n(%)	2 (14,3)	31 (26,5)	0,5
Indication chirurgicale, n(%)			0,31
Tumeur maligne	7 (50)	79 (67,5)	
Tumeur bénigne	7 (50)	38 (32,5)	
Analogues de la somatostatine, n(%)	10 (71,4)	86 (73,5)	0,99

Texture parenchyme pancréatique			0,08
	Mou, n(%)	11 (78,6)	59 (50,4)
	Dur, n(%)	3 (21,4)	58 (49,6)
Diamètre du Wirsung (mm)			0,07
	≤3, n(%)	12 (85,7)	70 (59,8)
	>3, n(%)	2 (14,3)	47 (40,2)
Résection de veine porte, n(%)		0	7 (6)
Colle biologique, n(%)		10 (71,4)	89 (76,1)
Score POSSUM peropératoire		16,8±2,4	18,2±3,4
Durée d'intervention (min)		359±68	347±62
Pertes de sang (mL)		585±242	716±308

Les données sont exprimées en moyenne±déviat ion standard.

ASA, American Society of Anesthesiologists; POSSUM, Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity; BPCO, Bronchopneumopathie Chronique Obstructive; HTA, Hypertension Arterielle; IMC, Indice de Masse Corporelle.

L'absence d'hypertension artérielle (HTA) et d'ictère préopératoire ont été identifiés comme facteurs de risque de fistule pancréatique en analyse univariée. La texture du pancréas et le diamètre du canal de Wirsung étaient à la limite de la significativité. Ont été étudiés pour l'analyse multivariée 5 facteurs : l'HTA, l'ictère préopératoire, la coronaropathie, la texture du pancréas et le diamètre du canal de Wirsung. Seuls deux facteurs ont été identifiés : la coronaropathie comme facteur de risque (OR=7,8 ; IC95%=1-66 ;p=0,04) et l'HTA comme facteur protecteur (OR=0,2 ; IC95%=0,04-1 ;p=0,05). En fonction de ces deux facteurs prédictifs, le taux de fistule pancréatique varie de 4,1% à 66,6% (Tableau V). La texture du pancréas était à la limite de la significativité (OR=3,5 ; IC95%=0,9-1,4 ;p=0,07).

Tableau V : Taux de fistule pancréatique en fonction de la présence ou de l'absence des facteurs de risques identifiés en analyse multivariée.

			Fistule pancréatique	
Coronaropathie	HTA	n	n	%
Non	Oui	49	2	4,1
Oui	Oui	4	0	0
Non	Non	75	10	13,3
Oui	Non	3	2	66,6

4.2 Discussion

La physiopathologie de la gastroparésie reste mal comprise et plusieurs hypothèses ont été émises : diminution de la concentration plasmatique en motiline secondaire à la duodénectomie, le curage ganglionnaire du pédicule hépatique qui peut entraîner une interruption de l'innervation vague et sympathique de la région antro-pylorique, une pancréatite transitoire liée à la section chirurgicale ou encore une dévascularisation du pylore dans les chirurgies avec conservation du pylore.

Elle complique de 19 à 57% des DPC suivant les séries et représente une des principales complications (15, 57). Il s'agit d'une complication qui engage rarement le pronostic vital lorsqu'elle est isolée mais qui augmente de manière significative la durée d'hospitalisation, le coût de l'hospitalisation (82) et qui altère la qualité de vie des patients. La différence de survenue de la gastroparésie dans la littérature peut être expliquée par la multiplicité des définitions existant (34). Notre étude s'étant déroulée entre 1996 et 2005, nous n'avons pas utilisé la définition de l'ISGPS (34) qui lui est postérieure. La définition utilisée dans notre étude était celle retrouvée dans les plus grandes séries à cette époque (15, 83) et avec un taux de 31% de gastroparésie, ce taux de complication est superposable à celui des dites séries.

Le principal facteur favorisant semble être pour plusieurs auteurs la présence d'une collection intra-abdominale: cinq études rétrospectives (83-87) retrouvaient comme facteur de risque à la gastroparésie la présence d'une complication intra-abdominale en analyse multivariée. Il s'agissait dans la majorité des cas d'un abcès intra-abdominal succédant plus ou moins une fistule pancréatique. Dans notre série, de la même manière, était retrouvée en association la présence d'une complication chirurgicale ou d'une complication intra-abdominale. Cette relation n'a pas été étudiée en analyse uni ou multivariée car un des buts de notre étude était de retrouver des facteurs de risques pré ou peropératoire. Parmi ceux-ci, un âge plus jeune semble être un facteur de risque. Une seule autre étude, française, (88) retrouvait l'âge comme facteur de risque de gastroparésie. Cette étude utilisait par ailleurs la définition de l'ISGPS. De fait la plupart des études dans la littérature se sont attachées à comparer différentes techniques opératoires : préservation du pylore ou non (89), anastomose pancréaticojéjunale versus pancréaticogastrique (90, 91), position de l'anse jéjunale (84) sans pouvoir conclure. Notre série s'affranchit de ces différences car elle ne comprend que des patients opérés selon une même technique opératoire.

Le deuxième facteur de risque retrouvé dans notre étude est une nutrition entérale précoce, c'est-à-dire débutée dès J1, par sonde d'alimentation nasojéjunale. Le but théorique d'une alimentation entérale précoce est de maintenir la trophicité de la muqueuse intestinale et d'éviter ainsi les translocations bactériennes. Plusieurs études (92-94) ont montré qu'une nutrition entérale précoce en chirurgie digestive diminuait le taux de complications et notamment septiques. Cependant certaines complications liées à cette nutrition ont été rapportées, pouvant aller jusqu'à la nécrose intestinale (95). En 2000, est parue une étude comparant la

nutrition entérale précoce (débutée dès J1) au moyen d'une sonde d'alimentation naso-jéjunale versus rien en postopératoire d'une DPC (96). Les auteurs montraient qu'il y avait significativement plus de gastroparésie dans le groupe nutrition entérale que dans le groupe sans nutrition (57% versus 16%, $p < 0,01$). Une des explications proposées était l'existence d'un mécanisme de contrôle rétroactif entre la motilité de l'estomac et celle de l'intestin grêle. Cette hypothèse était supportée par les travaux de Van Berge Henegouwen et al (97) qui avait montré que la nutrition entérale discontinue ou cyclique, plus physiologique, était préférable à la nutrition entérale continue. A l'inverse, l'étude française récente citée plus haut (88) retrouvait moins de gastroparésie selon la définition de l'ISGPS et notamment moins de gastroparésie grade C (9% versus 19%, $p < 0,02$) dans le groupe ayant eu une nutrition entérale. Ces résultats vont à l'encontre de ceux retrouvés dans notre étude. Nous continuons néanmoins à proposer à nos patients une nutrition entérale mais en débutant plus tardivement, vers J4. Une nouvelle étude devra être proposée en prenant en compte la définition de l'ISGPS et l'introduction plus tardive de l'alimentation entérale afin de déterminer si cela a un impact sur la survenue de cette complication.

La deuxième complication étudiée dans notre série est la fistule pancréatique. Son diagnostic repose sur le dosage de l'amylase dans les drains abdominaux ou au sein d'une collection. Dans la moitié des cas cette fistule est associée à une collection périanastomotique (11, 98) ce qui en fait toute la gravité. En effet il a été montré que la survenue d'une fistule pancréatique avait un impact direct sur la morbidité (99, 100) et sur le coût (101). Les facteurs de risques de la fistule pancréatique retrouvés dans la littérature peuvent être liés à la maladie sous-jacente

(étiologie, texture du pancréas, diamètre du canal du Wirsung, débit pancréatique), au patient (âge, sexe, co-morbidités, traitements antérieurs, ictère) ou à la procédure chirurgicale (durée opératoire, pertes sanguines, techniques d'anastomoses). Par ailleurs, l'expérience du chirurgien interviendrait comme facteur (90). L'avantage de notre étude est de proposer une seule technique opératoire bien codifiée (cf matériel et méthodes) et une seule prise en charge post-opératoire et par conséquent de s'affranchir des facteurs liés à la technique opératoire.

Les raisons pour lesquelles la coronaropathie serait un facteur de risque de fistule pancréatique ne sont pas évidentes. Ce facteur de risque a aussi été identifié comme tel par l'équipe du John Hopkins Hospital dans deux publications (32, 102). Une explication pourrait être un défaut de perfusion des artères digestives, pouvant conduire à une ischémie de l'anastomose. A l'inverse l'HTA agirait comme facteur protecteur en augmentant la perfusion viscérale. Certaines études ont montré que la qualité de la vascularisation de la tranche pancréatique pourrait avoir un impact sur la qualité de l'anastomose (103, 104). Il est possible par ailleurs que les traitements associés à ces pathologies aient un impact même si les différents traitements n'ont pas été étudiés dans cette série.

Le principal facteur de risque de fistule pancréatique après DPC semble être la qualité du parenchyme pancréatique, en général décrit par le chirurgien en peropératoire (105). Ce facteur n'a pas été retrouvé comme significatif dans notre étude, probablement par manque de puissance avec un très faible nombre de patients ayant un pancréas « dur » dans le groupe « fistule pancréatique ». Dans une revue récente de 1239 patients issus d'une banque de données japonaise, des auteurs japonais encore retrouvaient en facteur de risque la consistance du pancréas. Cette consistance semble dépendre

directement de la pathologie sous-jacente : dur dans les pancréatites chroniques ou les adénocarcinomes avec pancréatite chronique d'amont, « mou » dans les ampullomes ou les tumeurs de la voie biliaire principale. Depuis quelques années a été introduite la notion de « fatty » pancréas ou pancréas gras (54, 106, 107). Cette notion de pancréas « gras » a été rapportée comme facteur prédictif de fistule pancréatique. Des études sont actuellement en cours afin de déterminer par IRM en préopératoire la consistance du pancréas.

Deux facteurs de risque de fistule pancréatique et deux facteurs de risque de gastroparésie ont été retrouvés dans notre série. Parmi ces 4 facteurs, un seul semble modifiable en périopératoire : la nutrition entérale précoce. Depuis cette étude, nous débutons plus tardivement l'alimentation entérale. Cependant des études récentes préconisent une ablation plus précoce de la sonde nasogastrique. Il ne serait plus alors nécessaire de recourir à une alimentation entérale par sonde.

Risk Factors of Pancreatic Fistula and Delayed Gastric Emptying after Pancreaticoduodenectomy with Pancreaticogastrostomy

Emilie Lermite, MD, Patrick Pessaux, MD, PhD, Olivier Brehant, MD, Carlos Teysseidou, MD, Isabelle Pelletier, MD, Sandrine Etienne, MD, Jean-Pierre Arnaud, MD

- BACKGROUND:** Pancreatic fistula (PF) and delayed gastric emptying (DGE) are, respectively, the most frightening and most frequent complications after pancreaticoduodenectomy (PD). This study was undertaken to determine which independent factors influence the development of PF and DGE after PD.
- STUDY DESIGN:** Between January 1996 and December 2005, 131 consecutive patients underwent a PD with pancreaticogastrostomy. A total of 22 items, entered prospectively, were examined with univariate and multivariate analysis. PF was defined as amylase-rich fluid collected by needle aspiration from an intraabdominal collection or from the drainage placed intraoperatively from day 3. DGE was defined as the need for nasogastric decompression beyond the 10th postoperative day.
- RESULTS:** PF occurred in 14 patients (10.7%), with a mean length of hospital stay of 40.1 ± 16.6 days. DGE occurred in 41 patients (31.3%), with a mean length of hospital stay of 35.5 ± 13.6 days. PF and DGE increased postoperative length of stay. Multivariate analysis identified two independent factors for PF: heart disease as a risk factor and arterial hypertension as a protective factor. According to these two predictive factors, the observed rates of PF ranged from 4.1% to 66.6%. Age and early enteral feeding with nasojejunal tube were independent risk factors for DGE. DGE was statistically more frequent when surgical complications occurred or when an intraabdominal collection was present.
- CONCLUSIONS:** Heart disease was a risk factor and arterial hypertension was a protective factor of PF. Age and early enteral feeding were independent risk factors for DGE. DGE is linked to the occurrence of other postoperative intraabdominal complications. (J Am Coll Surg 2007;204:588–596. © 2007 by the American College of Surgeons)
-

Pancreaticoduodenectomy (PD) is performed in many high volume centers with very low mortality.¹⁻⁴ The low mortality rate is largely the result of careful patient selection, improved intraoperative management, and better postoperative care.⁵ Unfortunately, there isn't a similarly low morbidity rate, which remains about 40%.¹⁻⁴ Persistent morbidity is predominantly from pancreatic fistula (PF) and delayed gastric emptying (DGE).¹⁻⁸ Abdominal abscess and hemorrhage are common sequelae of PF that have been associated with a high mortality

rate. Various methods for reducing the incidence of PF have been proposed and analyzed. Many of these involve technical features of the anastomosis, including site of reconstruction, anastomotic technique, use of intraoperative transanastomotic stents, use of biologic glue, and use of prophylactic somatostatin analogue. Many previous risk factors for PF and DGE were reported in the literature, but few reports have extensively analyzed multiple risk factors of PF and DGE. The aim of this study was to analyze, from a prospective database, the independent risk factors for PF and DGE in patients who underwent PD with pancreaticogastrostomy.

Competing Interests Declared: None.

Presented at the 7th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA) and at the 108th Congress of the French Association of Surgery (AFC).

Received August 19, 2006; Revised December 29, 2006; Accepted January 9, 2007.

From the Department of Digestive Surgery, University Hospital, Angers, France.

Correspondence address: Patrick Pessaux, MD, PhD, Service de Chirurgie Digestive, Chu Angers, 4 Rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France.

METHODS

Patient selection

Between January 1996 and December 2005, 131 consecutive patients underwent a PD with pancreaticogastrostomy. Details of these patients were entered into a prospective database. There were 87 men (66.4%) and

Abbreviations and Acronyms

DGE = delayed gastric emptying
 OR = odds ratio
 PD = pancreaticoduodenectomy
 PF = pancreatic fistula

44 women (33.6%), with a mean age of 59.5 ± 13.1 years (range 33 to 81 years). All patients had elective operations after full workup and control of preoperative conditions. Indications for PD were malignant disease in 86 patients (65.6%) and benign disease in 45 patients (34.4%, Table 1).

Operation and postoperative care

In all patients, PD was performed without pylorus preservation, with an antrectomy and reconstruction with an end-to-side pancreaticogastrostomy, hand-sewn with nonabsorbable monofilament sutures, on the posterior wall of the gastric body. Gastrojejunostomy and hepaticojejunostomy at approximately 40 cm above were performed on the same jejunal loop that was brought through the transverse mesocolon in a retrocolic position. Lymphadenectomy was routinely performed, with skeletonization of the hepatic artery from the hepatic pedicle to the celiac axis, and removal of the retroportal pancreatic lamina on the right aspect of the superior mesenteric artery.⁹ No lymphadenectomy was performed in patients with proved benign disease. Two round, silicone, closed-suction drains were placed in the vicinity of the pancreatic and biliary anastomosis. This

drain was removed progressively from postoperative day 7. Octreotide (Sandostatine, Novartis, 100 μ g 3 times a day) was given for 7 days only in patients with soft pancreatic remnant as prophylaxis for PF (evaluated intraoperatively by the surgeon). Patients with a fibrotic or hard pancreas did not receive octreotide.¹⁰ Since September 2002, all patients received prophylactic erythromycin (200 mg intravenously 4 times per day).^{11,12} Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin was systematically given, even in patients who had PD with associated vascular resection. In accordance with the French consensus,¹³ after induction of anesthesia, all patients received antibiotic prophylaxis (cefazolin 2g, intravenously). Antibiotic therapy was repeated every 4 hours during the operative procedure. Since January 2002, a nasojejunal feeding tube (ENTRAL Fr09 - 120 cm, Teleflex Medical) has been placed in 40 patients at the end of the operation. In these patients, enteral feeding was started on day 1 after operation, with 500 mL of water. This was progressively increased to 1,000 or 1,500 mL of a standardized elemental diet on days 2 to 5. All patients had gastric aspiration for at least 7 days. Oral diet was initiated 7 days after operation if there were no PFs or other intra-abdominal complications.

Definitions

Mortality and morbidity were defined, respectively, as death or complication occurring within 30 days after operation or during the hospital stay. Complications were graded in accordance with Clavien's classifica-

Table 1. Indications for Pancreaticoduodenectomy

Indication	Total patients (n = 131)		Patients with pancreatic fistula (n = 14)	
	n	%	n	%
Malignant diseases	86	65.6		
Pancreatic adenocarcinoma	45	34.3	1	2.2
Malignant ampulloma	24	18.3	2	8.3
Distal cholangiocarcinoma	7	5.3	1	14.3
Endocrine tumor	6	4.6	1	16.7
Duodenal carcinoma	4	3.1	2	50.0
Benign diseases	45	34.4		
Cystic dystrophy in heterotopic pancreas	14	10.7	1	7.1
Chronic pancreatitis	12	9.2	1	8.3
Benign ampulloma	7	5.3	2	28.6
Cystic lesion	6	4.6	1	16.7
Intraductal papillary and mucinous neoplasm	4	3.1	1	25.0
Others	2	1.5	1	50.0

tion¹⁴: grade I, a complication inducing any deviation from the normal postoperative course; grade II, complications requiring pharmacologic treatment; grade III, complications requiring surgical, endoscopic, or radiologic intervention; grade IV, life-threatening complications requiring intermediate or intensive care unit management; and grade V, death of a patient.

PF was defined, according to the international study group,¹⁵ as amylase-rich fluid (amylase concentration in the drainage fluid more than three times serum concentration) collected by needle aspiration of an intraabdominal collection or from the drain placed intraoperatively from day 3. PFs were graded according to the clinical impact on the patient's hospital course (grades A,B,C), and were treated with total parenteral nutrition or continuous enteral nutrition by nasojejunal tube, nasogastric aspiration, and subcutaneous administration of somatostatin analogues.

DGE was defined as the need for nasogastric decompression beyond the 10th postoperative day. Wound infection was defined as presence of pus requiring wound opening. Intraabdominal collection was defined as postoperative fluid collection treated by puncture or drainage. Pulmonary infection was defined as a suggestive radiographic study with fever and requirement for antibiotics. Septicemia was defined as positive peripheral blood culture or positive blood culture from the central venous catheter. Urinary tract infection was defined as a positive urine culture with a colony count $\geq 10^5$ and $\geq 10,000$ leukocytes/mL. Infectious complications were proved bacteriologically by positive culture, and the types of microorganisms isolated were compared with those from operative bile samples.

The parenchyma texture was divided in two groups according to the progression of the pancreatic fibrosis of the resected specimens. The "soft" group was characterized by an absence of fibrosis, presence of pancreatic edema, and slight inflammatory cell infiltration into the parenchyma of the pancreas. The "hard" group was characterized by periductal or intralobular fibrosis, acinar necrosis, and severe inflammatory cell infiltration.

Statistical analysis

Values are expressed as means \pm SD. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 10.0 SPSS, Inc). Categorical variables were analyzed by chi-square test or Fischer's exact test, as appropriate. Continuous variables were analyzed by Student *t*-test or Mann-

Table 2. Postoperative Complications

Complication	n
Grade I, n = 16	
Wound infection	8
Pleural effusion	5
Pancreatic fistula (grade A)	3
Grade II, n = 108	
Delayed gastric emptying	41
Central venous catheter infection	22
Urinary tract infection	18
Pancreatic fistula (grade B)	9
Pneumonia	7
Chylous ascites	3
Pancreatitis	2
Cardiac arrhythmia	2
Deep vein thrombosis	2
Biliary fistula	2
Grade IIIa, n = 8	
Intraabdominal collection	8
Grade IIIb, n = 11	
Pancreatic fistula (grade C)	2
Intraabdominal collection	3
Hemorrhage	5
Small bowel necrosis	1
Grade IV, n = 7	
Pulmonary embolism	4
Hemorrhage	2
Stroke	1
Mortality (grade V), n = 7	
Pulmonary embolism	3
Hemorrhage	2
Septic shock	1
Biliary peritonitis	1

Some patients had more than one complication.

Whitney test, as appropriate. A difference was considered statistically significant when $p < 0.05$.

Multivariate analysis was done by a nonconditional logistic regression model expressed in odds ratio (OR). To test the independence of the risk factors, significant variables ($p < 0.15$) in the univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model with likelihood ratio forward selection with a criterion of $p < 0.05$.

RESULTS

Postoperative course

Complications are summarized in Table 2. The overall mortality rate was 5.3% ($n = 7$), and mean postoperative length of hospital stay was 26.6 ± 11 days.

PF occurred in 14 patients (10.7%) classified as grade A (n = 3), grade B (n = 9), and grade C (n = 2). Patients with grade A fistulae required no treatment. Patients with grade B fistulae were successfully treated conservatively, with maintenance of the peripancreatic drains placed intraoperatively, use of antibiotic and analogue of somatostatin, and parenteral nutrition or continuous enteral nutrition by nasojejunal tube, without oral intake. The other two patients experienced complications including intraabdominal abscess with septic shock (n = 1) and hemorrhage (n = 1). Two patients required surgical intervention and were successfully managed. In one patient, minor leakage of the pancreaticogastrostomy was diagnosed and only perianastomotic drainage was performed. In the other patient, hemorrhage occurred from a pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery, and elective ligation of artery was performed with partial pancreatic resection preserving the tail without resection of the pancreaticogastrostomy. Mean length of hospital stay for patients in whom PF developed was 40.1 ± 16.6 days, notably longer than patients without PF (24.9 ± 9.9 days; $p < 0.0001$).

DGE occurred in 41 patients (31.3%) treated with maintenance or reinsertion of a nasogastric tube, administration of erythromycin, and parental nutrition. Mean length of hospital stay for patients with DGE was 35.5 ± 13.6 days, substantially longer than for patients without DGE (22.5 ± 8.1 days; $p < 0.0001$). The rate of DGE was 32.2% in patients receiving prophylactic erythromycin (10 of 31) compared with 31% in patients without prophylactic erythromycin (31 of 100).

Risk factors for pancreatic fistula

Absence of arterial hypertension and coronaropathy were identified as risk factors of PF by univariate analysis. Texture of pancreatic parenchyma (soft versus hard) and the diameter of the Wirsung's duct were at the limit of a statistically significant difference (Table 3). Multivariate analysis identified two independent factors for PF: coronaropathy as a risk factor (OR = 7.8; 95% CI 1 to 66; $p = 0.04$) and arterial hypertension as a protective factor (OR = 0.2; 95% CI 0.04 to 1; $p = 0.05$). According to these two predictive factors, the observed rates of PF ranged from 4.1% to 66.6% (Table 4). Texture of pancreatic parenchyma (soft versus hard) was at the limit of a statistical difference (OR = 3.5; 95% CI 0.9–1.4; $p = 0.07$).

Risk factors for delayed gastric emptying

Age and early enteral feeding with nasojejunal tube were risk factors associated with DGE by univariate analysis (Table 5). Multivariate analysis identified the same two independent factors for DGE: age (OR = 1.05; 95% CI 1–1.1; $p = 0.03$) and early enteral feeding (OR = 2.5; 95% CI 1.1–5.8; $p = 0.03$). DGE was statistically more frequent when surgical complication occurred (38 of 41, 92.7% versus 18 of 90, 20%; $p < 0.001$) or when an intraabdominal collection was present (5 of 41, 12.2% versus 3 of 90, 3.3%; $p = 0.04$).

DISCUSSION

In our study, we found two independent factors for PF: coronaropathy as a risk factor and arterial hypertension as a protective factor. Age and early enteral nutrition by nasojejunal tube were independent risk factors for DGE. The presence of intraabdominal complications was statistically associated with the occurrence of DGE.

To devise effective measures to prevent PF and DGE, it is imperative to identify associated risk factors. Several factors have been described in the literature. Concerning PF, they can be conveniently divided into disease factors (pancreatic texture, pancreatic pathology, pancreatic duct size, and pancreatic juice output), procedure-related factors (intraoperative blood loss, operative techniques) and patient factors (age, gender, comorbid illness, jaundice). In addition, surgeon experience has been shown to correlate with PF.¹⁶

The major reason for the variation of the rate of PF is certainly the definition of PF. After PD, the reported rate of PF is highly variable, ranging from 2% to more than 20%. A Medline search of the last 10 years uncovered a recent study that reported 26 different definitions of PF.¹⁷ Four final definitions on the basis of two basic parameters (daily output and duration of fistula) were applied to a group of 242 patients in a single center. The incidence of PF ranged from 10% to 29%, according to the different definitions applied. An international study group proposed a consensual definition that should allow realistic comparisons of surgical experiences in the future.¹⁵

The reasons why previous coronary artery disease would be associated with PF are not as obvious. This risk factor was identified by the group at Johns Hopkins Hospital.¹⁸ Perhaps coronaropathy is a surrogate for decreased visceral perfusion leading to anastomotic ischemia, or perhaps some of the various medications

Table 3. Risk Factors for Pancreatic Fistula in Univariate Analysis

Risk factor	Pancreatic fistula, n = 14	No pancreatic fistula, n = 117	p Value
Gender			0.38
Male, n (%)	11 (78.6)	76 (64.9)	
Female, n (%)	3 (21.4)	41 (35.1)	
Age, y	58.5 ± 13.6	59.7 ± 13.1	0.79
> 70, n (%)	4 (28.6)	35 (30)	0.99
< 70, n (%)	10 (71.4)	82 (70)	
ASA grade, n (%)			0.59
I	7 (50)	41 (35)	
II	6 (42.8)	67 (57.3)	
III	1 (7.2)	9 (7.7)	
PPOSSUM score (preoperative)	17.3 ± 5.8	16.1 ± 3.5	0.61
Medical illness, n (%)			
Coronaropathy	2 (14.3)	5 (4.3)	0.12
Chronic pulmonary disease	1 (7.1)	8 (6.8)	0.99
Artery hypertension	2 (14.3)	51 (43.6)	0.04
Mellitus diabetes	2 (14.3)	23 (19.6)	0.89
Obesity			
Mean BMI	25.2 ± 5	25.1 ± 4.2	0.79
BMI > 25, n (%)	8 (57.1)	57 (48.7)	0.74
BMI > 30, n (%)	2 (14.3)	14 (12)	0.68
Preoperative jaundice, n (%)	4 (28.6)	74 (63.2)	0.02
Preoperative biliary drainage, n (%)	2 (14.3)	31 (26.5)	0.5
Surgical indication, n (%)			0.31
Malignant	7 (50)	79 (67.5)	
Benign	7 (50)	38 (32.5)	
Prophylactic somatostatin analogue	10 (71.4)	86 (73.5)	0.99
Pancreatic parenchyma, n (%)			0.08
Soft	11 (78.6)	59 (50.4)	
Hard	3 (21.4)	58 (49.6)	
Wirsung's duct, mm			0.07
< 3, n (%)	12 (85.7)	70 (59.8)	
> 3, n (%)	2 (14.3)	47 (40.2)	
Portal vein resection, n (%)	0	7 (6)	0.75
Preventive glue, n (%)	10 (71.4)	89 (76.1)	0.95
PPOSSUM score (intraoperative)	16.8 ± 2.4	18.2 ± 3.4	0.19
Length of operation, min	359 ± 68	347 ± 62	0.5
Blood loss, mL	585 ± 242	716 ± 308	0.59

Data are expressed as means ± SD.

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; PPOSSUM, Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity.

typically prescribed to such patients compromise anastomotic healing. In contrast, perhaps arterial hypertension allows good visceral perfusion, facilitating healing. Previous studies reported the role of ischemia at the cut surface of the pancreas as a factor in anastomotic failure.^{19,20} These authors recommended a method that combined precise anastomotic technique with consideration of the state of blood supply at the stump of the

pancreas.^{19,20} This study showed that coronaropathy and arterial hypertension seem to have opposite effects on the rate of PF, but a definitive explanation for this finding needs additional study.

Characteristics of the pancreatic remnant are the major risk factors for PF reported in the literature.^{16,18,21-24} In our study, this factor was at the limit of statistical difference, probably because of a lack of power. It is

Table 4. Risk Factors for Delayed Gastric Emptying in Univariate Analysis

Risk factor	Delayed gastric emptying, n = 41	No delayed gastric emptying, n = 90	p Value
Gender			0.92
Male, n (%)	27 (65.8)	60 (66.7)	
Female, n (%)	14 (34.2)	30 (33.3)	
Age, y	64.2 ± 13.6	57.4 ± 13.1	0.006
> 70, n (%)	17 (41.5)	22 (24.4)	0.04
< 70, n (%)	24 (58.5)	68 (75.6)	
ASA, n (%)			0.34
I	11 (26.8)	37 (41.1)	
II	27 (65.8)	46 (51.1)	
III	3 (7.4)	7 (7.8)	
PPOSSUM score (preoperative)	16.6 ± 3.9	15.9 ± 3.7	0.39
Medical illness, n (%)			
Coronaryopathy	4 (9.7)	3 (3.3)	0.13
Chronic pulmonary disease	2 (4.9)	7 (7.8)	0.54
Artery hypertension	18 (43.9)	35 (38.9)	0.58
Mellitus diabetes	8 (19.5)	17 (18.9)	0.93
Obesity			
Mean BMI	25.7 ± 4.1	24.9 ± 4.3	0.31
BMI > 25, n (%)	19 (46.3)	46 (51.1)	0.61
BMI > 30, n (%)	6 (14.6)	10 (11.1)	0.59
Preoperative jaundice, n (%)	28 (68.3)	50 (55.5)	0.16
Preoperative biliary drainage, n (%)	14 (34.1)	19 (21.1)	0.11
Angiocholitis, n (%)	6 (14.6)	6 (6.7)	0.14
Surgical indication, n (%)			0.10
Malignant	31 (75.6)	55 (61.1)	
Benign	10 (24.4)	35 (38.9)	
Prophylactic erythromycin, n (%)	10 (24.4)	21 (23.3)	0.89
Pancreatic parenchyma, n (%)			0.24
Soft	25 (61)	45 (50)	
Hard	16 (39)	45 (50)	
Wirsung's duct, mm			0.80
< 3, n (%)	26 (63.4)	56 (62.2)	
> 3, n (%)	15 (36.6)	34 (37.8)	
Portal vein resection, n (%)	1 (2.4)	6 (6.7)	0.99
Preventive glue, n (%)	31 (75.6)	68 (75.5)	0.95
PPOSSUM score (intraoperative)	18.1 ± 3.7	18 ± 3.2	0.99
Length of operation, min	350 ± 57	345 ± 72	0.63
Blood loss, mL	671 ± 518	698 ± 578	0.79
Early enteral feeding, n (%)	18 (43.9)	22 (24.4)	0.02

Data are expressed as mean ± SD.

ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; PPOSSUM, Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity.

widely accepted that a fibrotic pancreatic remnant in chronic pancreatitis or pancreatic carcinoma facilitates the pancreatic anastomosis, and a soft and friable pancreatic parenchyma, frequently found in periampullary cancer and endocrine or cystic lesions, makes the anastomosis difficult to perform. A review of 2,644 patients²⁵

reported a PF rate of 5% in chronic pancreatitis, 12% in pancreatic cancer, 15% in ampullary cancer, and 33% in bile duct cancer. In our study, the PF rate was 2.2% in pancreatic carcinoma, 8.3% in chronic pancreatitis, 15.6% in endocrine and cystic lesions, and 17.1% in periampullary cancer. The main pancreatic

Table 5. Observed Rates of Pancreatic Fistula According to Risk Factors Identified by Multivariate Analysis

Coronaropathy	Artery hypertension	n	Patients with pancreatic fistula	
			n	%
No	Yes	49	2	4.1
Yes	Yes	4	0	0
No	No	75	10	13.3
Yes	No	3	2	66.6

duct diameter of < 3 mm²⁶⁻²⁸ and daily pancreatic juice secretion²⁸⁻³⁰ are reported as risk factors for PF. These two factors were associated with a normal (soft) pancreatic parenchyma.

A number of methods for reducing the incidence of PF have been proposed and tested. Many of these involve technical features of the anastomosis, including site of reconstruction (pancreaticogastrostomy or pancreaticojejunostomy)^{16,31-33} anastomotic technique (continuous or interrupted sutures; duct-to-mucosa or stump invagination),²⁴ use of fibrin glue,^{34,35} pancreatic duct stenting,³⁶ and use of prophylactic somatostatin analogue.³⁷ No single method has proved satisfactory for all patients. We used pancreaticogastrostomy because this technique was deemed superior to pancreaticojejunostomy.³⁸ An advantage of pancreaticogastrostomy could be decrease of PF output with nasogastric suction aspiration, reducing consequences of PF with successful conservative management, as suggested by our low rate of reoperation.²³ Comparison of mean hospital stay between series is difficult because some stable patients with low-volume PFs are discharged with drains in place and closely monitored on an outpatient basis until closure of the PF occurs.³⁹ The hospital stays of the patients in this study were longer than those of patients reported from the US, which may be attributable to the difference in the medical insurance system and the lack of facilities for home care of patients in France.

The leading cause of morbidity after PD is early DGE, which has been reported to occur in 20% to 50% of such patients.^{3,7,11,12} Although DGE is not associated with mortality, it can jeopardize nutritional status and prolongs the postoperative hospital stay. The wide range of occurrence of DGE in the different studies can be explained partially by differences in the definition of this complication. The definition used in this study is the predominant definition reported in the literature.^{3,11,40} Pathogenesis of DGE has been discussed: disruption of

the vagal nerve system around the stomach with antroduodenal ischemia, decreased plasma concentration of motilin, gastric dysrhythmia from peripancreatic inflammation, angulation or torsion of the duodenojejunostomy, aggressive lymph node dissection in the hepatoduodenal ligament, and pancreatic fibrosis. The influence of complications on the appearance of DGE as in our study, has already been reported in several studies.⁴⁰⁻⁴² For some authors,⁴⁰ the presence of intraabdominal complications was the most severe risk factor for DGE, which occurred in 65% of patients with those complications. DGE could be considered a warning of other intraabdominal complications, and would justify, for us, an abdominal CT scan.

Recently, early postoperative enteral nutrition was suggested to surgeons as a way of improving the postoperative outcomes of patients having major digestive operations. An overall benefit of early enteral nutrition with regard to morbidity and mortality after PD has not yet been shown. Some studies showed that early enteral nutrition was correlated with an impaired postoperative course, such as DGE or impaired respiratory mechanics.^{43,44} We continue to use nasojejunal tubes, but enteral feeding has been slowly increased to a limited quantity of 500 or 750 mL. According to the literature, early enteral feeding cannot be recommended routinely after PD.

Although it is controversial, DGE after PD has been attributed to pylorus preservation.^{45,46} In fact, several reports^{40,47} have suggested that there is no marked difference in DGE between patients after pylorus-preserving PD and conventional PD. But the reconstruction technique appears to be a strong predictor of DGE. The antemesenteric position of the duodenojejunostomy has a lower risk of DGE than the retromesenteric position.⁴⁸⁻⁵⁰ The stomach, the remnant pancreas, and the jejunum are set in a straight line, so torsion and angulation involving compromised venous drainage of the jejunal loop could be avoided. Resection of the duodenum, the primary production site of most gastrointestinal hormones, might play a role in the pathogenesis of this complication. Erythromycin acts as a motilin agonist by binding to motilin receptors, and it initiates phase 3 activity of the gastric migratory motor complex. Patients receiving prophylactic erythromycin had a 53% to 75% reduction in the incidence of DGE.^{11,12} Some reports have found other factors influencing DGE, such as preoperative cholangitis,⁴⁸ diabetes mellitus, or previous abdominal surgery.⁴⁰

In conclusion, two independent factors not modifiable in the preoperative period were associated with the incidence of PF: coronaropathy as a risk factor and arterial hypertension as a protective factor. DGE is associated with age and early enteral nutrition by nasojejunal tube. Actually, early enteral feeding cannot be recommended routinely after PD. Occurrence of DGE, frequently associated with a variety of intraabdominal complications, justifies a CT scan.

Author Contributions

Study conception and design: Pessaux, Arnaud

Acquisition of data: Etienne, Lermite, Pelletier

Analysis and interpretation of data: Pessaux

Drafting of manuscript: Lermite

Critical revision: Teysseidou, Brehant

REFERENCES

- Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, et al. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993;217:430-435.
- Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990;211:447-458.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997;226:248-257.
- Gouma DJ, Geenen RC, Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of the hospital volume. *Ann Surg* 2000;232:786-795.
- Poon RT, Fan ST. Opinions and commentary on treating pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 2001;81:625-636.
- Andersen HB, Baden H, Brahe NE, Burcharth F. Pancreaticoduodenectomy for periampullary adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1994;179:545-552.
- Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, et al. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992;127:945-949.
- Trede M, Schwall G. The complications of the pancreatotomy. *Ann Surg* 1988;207:39-47.
- Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: superior mesenteric artery first approach. *J Gastrointest Surg* 2006;10:607-611.
- Sastre B, Ouassi M, Pirro N, et al. La duodénonpancréatectomie céphalique à l'ère de la médecine factuelle. *Ann Chir* 2005;130:295-302.
- Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993;218:229-237.
- Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, et al. Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2001;234:668-674.
- Recommandations de la SFAR- Pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie viscérale. *J Chir* 1999;136:211-215.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
- Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, et al. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995;222:580.
- Bassi C, Butturini G, Molinari E, et al. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection: the importance of definitions. *Dig Surg* 2004;21:54-59.
- Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, et al. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005;11:2456-2461.
- Strasberg SM, McNevin MS. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas. *J Am Coll Surg* 1998;187:591-596.
- Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, et al. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: Effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002;194:746-760.
- Lin JW, Cameron JL, Yeo C, et al. Risk factors and outcome in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004;8:951-959.
- De Castro SMM, Busch ORC, van Gulik TM, et al. Incidence and management of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2005;92:1117-1123.
- Munoz-Bongrand N, Sauvanet A, Denys A, et al. Conservative management of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J Am Coll Surg* 2004;199:198-203.
- Poon RT, Lo SH, Fong D, et al. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2002;183:42-52.
- 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;11:1831-1848.
- Muscari F, Suc B, Kirzin S, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery* 2005;139:591-598.
- Hosotani R, Doi R, Imamura M. Duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy reduces the risk of pancreatic leakage after pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2002;26:99-104.
- Hamanaka Y, Nishihara K, Hamasaki T, et al. Pancreatic juice output after pancreatotomy in relation to pancreatic consistency, duct size, and leakage. *Surgery* 1996;119:281-287.
- Sato N, Yamaguchi K, Chijiwa K, Tanaka M. Risk analysis of pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Arch Surg* 1998;133:1094-1098.
- Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, et al. Preoperative exocrine pancreatic function predicts risk of leakage of pancreaticojejunostomy. *Surgery* 1998;124:871-876.
- Takano S, Ito Y, Watanabe Y, et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy in reconstruction following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2000;87:423-427.

32. Duffas JP, Suc B, Msika S, et al. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2005;189:720–729.
33. Bassi C, Falconi M, Molinari E, et al. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatic resection: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005;242:767–773.
34. D'Andrea AA, Costantino V, Sperti S, Pedrazzoli C. Human fibrin sealant in pancreatic surgery: Is it useful in preventing fistulas? A prospective randomized study. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:283–286.
35. Suc B, Msika S, Fingerhut A, et al. Temporary fibrin glue occlusion of the main pancreatic duct in the prevention of intra-abdominal complications after pancreatic resection: prospective randomized trial. *Ann Surg* 2003;237:57–65.
36. Roder JD, Stein HJ, Böttcher KA, et al. Stented versus non-stented pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999;229:41–48.
37. Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 2001;88:190–199.
38. McKay A, Mackenzie S, Sutherland FR, et al. Meta-analysis of pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy reconstruction after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 2006;93:929–936.
39. Yeo CJ. Management of complications following pancreaticoduodenectomy. *Surg Clin North Am* 1995;75:913–924.
40. van Berge Henegouven MI, van Gulik TM, DeWit LT, et al. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: An analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:373–379.
41. Kimura F, Suwa T, Sugiura T, et al. Sepsis delays gastric emptying following pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Hepato-gastroenterology* 2002;49:585–588.
42. Fabre JM, Burgel JS, Navarro F, et al. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy and pancreaticogastrostomy. *Eur J Surg* 1999;165:560–565.
43. Martignoni ME, Friess H, Sell F, et al. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg* 2000;180:18–23.
44. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB, et al. Immediate post-operative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 1997;226:369–377.
45. Patel AG, Toyama MT, Kusske AM, et al. Pylorus-preserving resection for pancreatic cancer. Is it any better? *Arch Surg* 1995;130:838–843.
46. Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus-preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603–607.
47. Horstmann O, Markus PM, Ghadimi MB, et al. Pylorus-preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004;28:69–74.
48. Park YC, Kim SW, Jang JY, et al. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2003;196:859–865.
49. Tani M, Terasawa H, Kawai M, et al. Improvement of delayed gastric emptying in pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2006;243:316–320.
50. Sugiyama M, Abe N, Ueki H, et al. A new reconstruction method for preventing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2004;187:743–746.

5. LA DPC DOIT ELLE ETRE REALISEE CHEZ LA PERSONNE AGEE ?

Cette étude s'est déroulée entre janvier 1991 et janvier 2008 sur la base de données des patients ayant eu une DPC dans le service de chirurgie viscérale au CHU d'Angers.

Le but de l'étude était de déterminer si le taux de mortalité d'une part et de morbidité d'autre part étaient plus élevés dans un sous groupe de patients âgés de 70 ans et plus par rapport au sous-groupe de patients âgés de moins de 69 ans. La population étudiée a donc été divisée en deux groupes : ceux âgés de 70 ans et plus (Groupe A) et ceux âgés de moins de 69 ans (Groupe B) au moment de la chirurgie.

La technique opératoire et les soins périopératoires sont ceux décrits dans le chapitre Matériel et Méthodes. Certains patients, au début de l'expérience, ont été opérés par une anastomose pancréatico-jéjunale. La mortalité et la morbidité post-opératoire ont été décrites comme survenant jusqu'à 30 jours après la chirurgie. Les complications ont été recueillies suivant la classification de Dindo et Clavien (30). La fistule pancréatique a été définie suivant la classification de l'ISGPS (33). La gastroparésie a été définie comme la nécessité de maintenir une sonde d'aspiration digestive au-delà du 10^{ème} jour post-opératoire.

Les résultats ont été exprimés en moyenne \pm déviation standard. Une différence était considérée comme significative pour $p < 0,05$. Les facteurs pronostics retrouvés en analyse univariée avec $p < 0,2$ étaient introduits dans un modèle de régression logistique pour l'analyse multivariée. Ils étaient considérés comme facteurs de risque indépendants pour $p < 0,05$.

5.1 Résultats

5.1.1 Données démographiques et périopératoires :

La série comportait 173 patients : 61 femmes et 112 hommes d'un âge moyen de 60 (± 13) ans. Il y avait 50 patients dans le groupe A (≥ 70 ans) et 123 patients dans le groupe B (< 70 ans). Il y avait significativement plus d'ictère, plus d'hypertension artérielle (HTA) et plus de tumeurs malignes chez les patients du groupe A (Tableau I).

<u>Tumeur bénigne (%)</u>	4(8)	45(36,6)	<0,001
Cystadénome séreux	0	3	0,18
Cystadénome mucineux	1	2	
TIPMP	1	3	
Adénome	1	6	
Pancréatite chronique	1	13	
DKPA	0	16	
Autres	0	2	
<u>Localisation (%)</u>			
Pancréas	29(58)	71(57,7)	0,97
Duodénum	7(14)	25(20,3)	0,33
Cholédoque	4(8)	5(4,1)	0,29
Ampoule de Vater	10(20)	21(17,1)	0,65
Vésicule biliaire	0	1(0,8)	0,71

IMC : Indice de Masse Corporelle. HTA : Hypertension Artérielle. BPCO :Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive.ASA :American Society of Anaesthesiologists. NEM:Néoplasie Endocrine Multiple. TIPMP: Tumeur Intracanalalaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas. DKPA : Dystrophie Kystique sur Pancréas Aberrant

Les données peropératoires sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Données péri-opératoires

	Groupe A n=50 (%)	Groupe B n=123(%)	p
Durée opératoire (min)	359,63±79,41	349,11±64,95	0,06
Perte de sang (ml)	775,58±605,17	677,27±508,01	0,42
Transfusion (%)	24(48)	51(41,5)	0,43
Nombre de CG	1,6±2,1	1,25±1,71	0,74
Texture du pancréas			0,32
Mou	31(62)	66(53,7)	
Dur	19(38)	57(46,3)	
Diamètre du Wirsung			0,8
≤3mm	33(66)	79(63,9)	
>3mm	17(34)	44(36,1)	
Infection de bile	0	2(1,6)	0,5
Infection de prothèse	7(14)	12(9,8)	0,57
Intubation du Wirsung	0	2(1,6)	0,5
Résection veine porte	4(8)	7(5,6)	0,36
Autres résections			
Ganglion pédicule hépatique	2(4)	5(4,1)	0,65
Ganglion interaortico-cave	3(6)	8(6,5)	0,6
Biopsie hépatique	3(6)	10(8,1)	0,45
Tumorectomie hépatique	4(8)	4(3,3)	0,17
autre	12(24)	14(11,3)	0,16
Anastomose PJ	6(12)	12(9,8)	0,58
Anastomose PG	44(88)	111(90,2)	0,66
Drainage anastomose pancréatique	47(94)	113(91,9)	0,45
Erythromycine préventive	14(28,6)	38(30,9)	0,76
Octréotide préventive	32(65,3)	86(69,9)	0,56
Réanimation	25(50)	47(38,2)	0,15
Durée de réanimation (jours)	5,92±6,25	5,55±8,62	0,25
Durée d'hospitalisation (jours)	28,12±13,53	24,2±10,32	0,04

CG :Culot Globulaire

5.1.2 Mortalité et morbidité post-opératoire :

Il y avait significativement plus de complications avec un taux de ré intervention supérieur dans le groupe A (Tableau III). Les patients du groupe A présentaient plus de complications cardiaques et d'infections urinaires. Le taux de complications chirurgicales était superposable dans les deux groupes.

Le taux de mortalité était de 12% (n=6) dans le groupe A. Les causes de décès étaient : un choc hémorragique (n=4), une embolie pulmonaire (n=1) et une péritonite biliaire (n=1). Le taux de mortalité était de 4,1% (n=5) dans le groupe B. Les causes de décès étaient : une embolie pulmonaire (n=2), une péritonite biliaire (n=1), une ischémie mésentérique (n=1) et un choc septique (n=1).

Tableau III : Mortalité et Morbidité post-opératoire

	Groupe A n=50 (%)	Groupe B n=123 (%)	P
Complications postopératoires	42(84)	74(60,2)	0,002
Classification de Clavien			0,51
Grade I	3(7,1)	9(12,2)	
Grade II	17(40,5)	41(55,4)	
Grade IIIA	5(11,9)	5(6,8)	
Grade IIIB	2(4,8)	3(4,1)	
Grade IVA	4(9,5)	6(8,1)	
Grade IVB	5(11,9)	5(6,8)	
Ré-intervention	9(18)	8(6,5)	0,03
Mortalité	6(12)	5(4,1)	0,06
Complications médicales			
Pancréatite	2(4,8)	2(2,6)	0,45
Complication pulmonaire	7(16,7)	13(17,1)	0,95
Complication cardiaque	3(7,1)	0	0,04
Complication thromboembolique	3(7,1)	6(7,9)	0,6
AVC	1(2,4)	0	0,36
Infection urinaire	16(38,1)	11(14,5)	0,003
Infection de cathéter	5(11,9)	18(23,7)	0,12
Complications chirurgicales			
Complications hémorragiques	8(19)	13(17,1)	0,79
Abcès de paroi	6(14,3)	8(10,5)	0,37
Abcès profond	6(14,3)	6(7,9)	0,21
Gastroparésie	17(40,5°)	28(36,8)	0,7
Réinsertion SNG	7(14)	6(7,9)	0,14
Durée de SNG (jours)	19,21±0,71	17,47±0,42	0,34
Erythromycine	13(31)	18(25)	0,49
Fistule pancréatique	4(9,5)	9(11,8)	0,48
Octréotide	3(7,5)	8(8,9)	0,54
Drainage radiologique	1(2,5)	2(1,5,4)	0,58
Traitement chirurgical	0	1(7,7)	0,76
Fistule biliaire	6(14,3)	4(5,3)	0,09
Lymphorrhée	1(2,4)	4(5,3)	0,41
Nécrose hépatique	0	3(3,9)	0,26

Autre	0	6(7,9)	0,06
-------	---	--------	------

AVC : Accident Vasculaire Cérébral. SNG : Sonde Naso-gastrique

5.1.3 Analyse univariée (Tableau IV) :

L'analyse univariée a porté sur trois paramètres : le taux de complications post-opératoires, le taux de mortalité et le taux de ré intervention.

Tableau IV : Analyse univariée

	Complications postopératoires	p	Mortalité	p	Réintervention	p
Age		0,002		0,06		0,03
Groupe A	42		6		9	
Groupe B	74		55		8	
Sexe		0,52		0,59		0,28
Masculin	77		7		9	
Féminin	39		4		8	
Ictère		0,68		0,14		0,43
Oui	73		8		12	
Non	43		3		5	
Drainage		0,66		0,54		0,22
Oui	30		3		6	
Non	86		8		11	
Comorbidités		0,002		0,19		0,14
Oui	72		7		12	
Non	44		4		5	
HTA		0,02		0,45		0,37
Oui	57		4		9	
non	59		7		8	
Diabète		0,19		0,04		0,08
Oui	26		5		6	
Non	90		6		11	
BPCO		0,07		0,47		0,31
Oui	10		0		0	
Non	106		11		17	
Coronaropathie		0,05		0,03		0,09
Oui	11		3		3	
Non	105		8		14	
Score ASA		0,02		0,002		0,13
1	29		0		2	
2	74		7		12	
3	13		4		3	

Texture du pancréas		0,2		0,15		0,78
Mou	69		4		9	
Dur	47		7		8	
Diamètre Wirsung		0,35		0,15		0,99
≤3mm	77		5		11	
>3mm	38		6		6	
Durée opératoire	352,54±70,1	0,56	371,25±78	0,31	376,25±100,2	0,38
Pertes de sang (ml)	695,11±480,6	0,31	1244±735	<0,001	971,4±739,5	0,02
Transfusion		0,92		0,009		0,06
Oui	50		8		11	
Non	66		3		6	
Tumeur		0,31		0,13		0,23
Bénigne	30		1		3	
Maligne	86		10		14	

HTA :Hypertension Arterielle. BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive. ASA : American Society of Anaesthesiologist.

5.1.4 Analyse multivariée (Tableau V)

L'âge n'est pas un facteur pronostic indépendant de mortalité ou de ré intervention mais un facteur de complications post-opératoires ainsi que l'existence d'une co-morbidité.

Tableau V : Analyse multivariée

	p	Odd ratio
Complications postopératoires		
Age	0,04	2,58[1,07-6,21]
Co-morbidités	0,02	2,22[1,11-4,43]
Texture du Pancréas	0,26	0,68[0,35-1,33]
Mortalité		
Age	0,27	2,18[0,55-8,68]
ASA	0,005	6,86[1,81-26,03]
Transfusion	0,047	5,05[1,06-26,64]
Ictère	0,5	1,86[0,30-11,36]
Texture du Pancréas	0,66	1,44[0,29-7,27]
Diamètre du Wirsung	0,31	2,32[0,45-11,87]
Ré-intervention		
Age	0,07	2,75[0,91-8,33]
Co-morbidité	0,65	1,32[0,40-4,43]
Transfusion	0,11	2,41[0,82-7,08]

5.2 Discussion

Le bénéfice de la duodéno pancréatectomie céphalique chez le sujet âgé est une question récurrente dans la littérature (22-24). On peut se poser la question de faire subir une intervention chirurgicale « lourde » grevée d'un taux de complications non négligeable alors que les résultats en terme de survie sont faibles. Néanmoins la chirurgie reste le seul

traitement potentiellement curateur et devant le vieillissement de la population, de plus en plus de patients âgés se verront proposer ce traitement.

Nous avons choisi l'âge de 70 ans comme limite. Dans les sociétés occidentales, on considère généralement que la vieillesse coïncide avec l'âge de la retraite, à 60 ans ou 65 ans (OMS maltraitance des personnes âgées). Pour le National Institute on Aging (NIA), on distingue les « jeunes vieux » d'un âge compris entre 65 et 74 ans, les « vieux vieux » entre 75 et 84 ans et les « très vieux » de 85 ans et plus. L'âge de 70 ans retenu pour notre étude est celui qui est le plus fréquemment retrouvé dans la littérature sur le sujet (22, 24, 108, 109).

5.2.1 Analyse démographique :

Dans notre étude, les deux populations sont superposables à l'exception de quelques facteurs. Il y a plus de patients porteurs d'une hypertension artérielle et d'un score ASA plus élevé dans le groupe A. Ce constat n'est pas surprenant car il a été rapporté dans plusieurs études de cohortes que la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge (110). En revanche la présence de plus de patients ictériques dans le groupe A n'a pas d'explications. Dans la majorité des cas (92%) la chirurgie est réalisée chez la personne âgée pour une tumeur maligne. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans la littérature (23, 24, 111). Il est en effet plus fréquent de récuser un patient âgé qui présente une tumeur asymptomatique et précancéreuse comme une TIPMP ou un cystadénome mucineux qu'un patient jeune qui présente la même lésion.

5.2.2 Taux de mortalité et de morbidité :

Le taux de mortalité dans notre étude était globalement de 6,3%, un peu plus élevé dans le groupe A que dans le groupe B

(12% versus 4,1% $p=0,06$) mais de manière non significative. Ce taux de mortalité est un peu supérieur à celui retrouvé habituellement dans la littérature (3,8% dans la série de l'AFC (36) et inférieur à 3% dans les grandes séries (32, 38, 39)). Une des explications pourrait être la longue période couverte par notre étude, 17 ans.

De même le taux de morbidité globale de 67,1% semble supérieur au taux relevé dans la littérature (23, 112-114). Cela est vraisemblablement dû au fait que nous avons utilisé la classification de Dindo et Clavien permettant un relevé exhaustif de toutes les complications. Il y avait significativement plus de complications dans le groupe A que dans le groupe B (84% versus 60,2%, $p=0,002$). Ce taux plus élevé était principalement dû dans notre étude à un taux plus élevé de complications urinaires et cardiaques. En ce qui concerne les complications urinaires, une explication pourrait être un maintien de sonde urinaire plus long dans le groupe des personnes âgées même si cela n'a pas été relevé dans notre série. Or il a été montré que le maintien d'un cathétérisme urinaire est source important d'infections urinaires (115, 116). Par ailleurs le taux de rétention aiguë d'urine après chirurgie abdominale est de 24% chez l'homme (117) avec comme facteurs prédisposant notamment l'âge et les troubles urinaires préexistants (118).

5.2.3. Facteurs de risques de morbidité:

En analyse multivariée, deux facteurs de risques indépendants de complications post-opératoires étaient retrouvés: l'âge supérieur à 70 ans et la présence d'au moins une comorbidité (parmi diabète, HTA, BPCO ou coronaropathie). L'influence de l'âge n'était pas retrouvée dans certaines études comme celle de Fong et al (119). Cette étude s'intéressait cependant à la fois aux résections hépatiques et pancréatiques, et parmi ces dernières, tous les gestes de résection pancréatique étaient

inclus. En 2000, une équipe néerlandaise (39) a étudié différents facteurs de risque de mortalité et morbidité après DPC sur le registre national des Pays-Bas. L'âge était retrouvé comme facteur de risque de mortalité, uniquement pour les centres à petit volume. Néanmoins, pour la majorité des équipes, même si le taux de complications peut augmenter avec l'âge, celui-ci ne peut représenter à lui seul une contre-indication à la DPC (120, 121).

La présence de comorbidités cardiaques ou pulmonaires ressort comme facteur de risque aussi important que l'âge dans notre étude. Ce risque était aussi retrouvé dans l'étude de Brozzetti et al (23). Néanmoins le taux de complications "chirurgicales" n'était pas différent entre les deux groupes tout comme dans notre étude. Une autre étude, par Oleivera et al (32) retrouvait aussi comme facteur de risque de morbidité et de fistule pancréatique la présence d'une pathologie cardiovasculaire.

5.2.4 Facteurs de risque de mortalité:

L'âge supérieur à 70 ans n'est pas retrouvé comme facteur de risque de mortalité. Cette donnée confirme le fait que l'âge en lui-même ne doit pas être considéré comme une contre-indication à la DPC (23, 119). A l'inverse, McPhee et al (44) retrouvaient une surmortalité chez le patient âgé, mais leurs données portaient sur tous les types de résection pancréatique. De même dans la série de Muscari et (49) parue en 2006: dans cette série de 300 patients, un âge supérieur à 70 ans ressortait comme facteur de risque de mortalité après DPC. Les auteurs concluaient sur la nécessité de prendre en compte l'âge du patient et ses comorbidités pour poser une indication chirurgicale.

Les deux facteurs de risque retrouvés dans notre série étaient une classification ASA élevée et la transfusion peropératoire. Dans l'étude de Gouma (39), la transfusion sanguine

peropératoire était retrouvée comme facteur de risque de complication post-opératoire mais pas de mortalité. Cela conforte l'importance de la sélection des patients, à fortiori s'ils sont âgés, et l'importance de la technique chirurgicale qui doit être méticuleuse.

En conclusion, dans notre étude, l'âge n'est pas un facteur de risque de mortalité. Néanmoins en raison d'un taux de complications plus élevé dans ce sous-groupe, il convient de sélectionner encore plus rigoureusement ces patients. Il est intéressant de noter que la survie après DPC pour cancer chez la personne âgée est superposable à celle des patients plus jeunes (119, 121).

5.3 Article paru dans Hepato-Gastroenterology

Should Pancreaticoduodenectomy be Performed in the Elderly?

Dorothee Brachet, Emilie Lermite, Karina Vychnevskaja-Bressollette, Stéphanie Mucci, Antoine Hamy and Jean-Pierre Arnaud

Visceral Department, CHU Angers, France

Corresponding author: Pr. Jean-Pierre Arnaud, Visceral Department, CHU Angers, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France; Tel.: +33 241353618, Fax: +33 241354742; E-mail: jparnaud@chu-angers.fr

Key Words:

Pancreaticoduodenectomy; Elderly; Morbidity; Mortality; Pancreatic fistula; Prognostic factor.

ABSTRACT

Background/Aims: Pancreaticoduodenectomy (PD) is indicated in benign or malignant pancreatic head diseases. It is a difficult operation with high morbidity especially in elderly patients. The aim of our study was to determine whether pancreaticoduodenectomy is associated with higher morbidity and mortality in patients ≥ 70 years old. **Methodology:** During 17 years, 173 patients were operated by Whipple intervention, whatever the disease. From a prospective database, patients were divided in 2 groups (Group A ≥ 70 years old, Group B < 70). **Results:** Postoperative mor-

tality was not significantly higher in elderly (12% vs. 4.1%; $p=0.06$). However, re-intervention and morbidity were more important in univariate analysis ($p=0.03$ and $p=0.002$ respectively). In multivariate analysis, age ≥ 70 years old was not an independent prognostic factor of mortality ($p=0.27$) and re-intervention ($p=0.07$). Whereas age ($p=0.04$) and preoperative morbidity ($p=0.02$) were independent prognostic factors of morbidity. **Conclusions:** PD requires careful patient selection. However, age should not be a limiting factor.

INTRODUCTION

Pancreatic surgery has always been regarded with scepticism. In the past 20 years pancreatic resection including pancreaticoduodenectomy (PD) has increased in numbers due to the effectiveness and safety of this surgery in the treatment of benign or malignant diseases (1-5). Indeed, PD in pancreatic adenocarcinoma is recognized as the gold standard intervention with an acceptable quality of life left (1,6-10). It is also used to treat ampullar, periampullar, duodenum and cystic pancreatic tumours (11) in the treatment of chronic pancreatitis (4,12) and pancreatic metastases (4,13). Due to the aging of population, PD indications arise in elderly patients. However, patients ≥ 70 are considered at high risk for major surgery due to co-morbidities. The purpose of this study was to determine whether pancreaticoduodenectomy is associated with higher morbidity and mortality in patient ≥ 70 years old.

METHODOLOGY

Patients

From January 1991 to January 2008, 173 patients affected by different diseases underwent PD in the department of visceral surgery in Angers. Perioperative data were prospectively collected. The study population was divided into 2 groups according to age of patients: Group A: Patients ≥ 70 years old, and Group B: Patients < 70 . For each patient preoperative symptoms (jaundice, weight loss), co-morbidities (arterial hypertension /HTA, diabetes, obstructive pulmonary/OP, coronary artery disease), ASA score and preoperative treatment (corticosteroids, antiplatelet drug, anticoagulant, radiotherapy, chemotherapy) were collected.

Surgical technique

All patients had PD by Whipple intervention performed in the presence of a pancreatic experienced surgeon, by

bi-subcostal incision. The continuity was achieved by pancreaticogastric (PGA) or pancreaticojejunal (PJA) anastomosis with manual absorbable suture. Wirsung duct was not anastomosed but could be intubed. These were performed in order of hepatojejunal end-to-side anastomosis and gastrojejunal anastomosis, 40cm from the first one and positioned behind the mesocolon.

Pyloric preservation and Wirsung intubation could have been made. Samples of peritoneal fluid and bile were made in case of infection. Biliary preoperative stent were systematically sent in bacteriology for bacteriological analysis. In cases of neoplastic disease, aorticocave and liver pedicle lymph node resection and a complete periportal resection were made. Other interventions such as liver resection or biopsy in case of suspicious lesion, resection of portal vein, jejunostomy or excision of the primary tumor in case of pancreatic metastasis, have been made. Epiploplasty and biological glue injection were performed in case of pancreaticodigestive anastomosis fragility. Vacuum drains were placed close to the pancreaticodigestive anastomosis (left drain) and the biliary digestive anastomosis (right drain).

Operating data

Pancreatic gland texture (hard or soft) and Wirsung diameter (\leq or > 3 mm) were defined by surgeon and confirmed by histological analysis. Other operative data collected were the operative time and blood loss.

Perioperative Outcome

Antibioprophylaxis by 2g of Mefoxin[®] was initiated during PD and continued with 1g every 2 hours during the operative time. Since January 1996, in cases of soft pancreas, 100mg of Octreotide[®] was administered 3 times a day since intervention. From 2002, in order to prevent delayed gastric emptying (DGE), 200mg Erythromycin[®] was administered 4 times a day to each patient,

starting the first postoperative day (D1). Nasogastric tube was not removed before the seventh postoperative day (D7). Since January 2002, an enteral nutrition tube (ENTERAL™ Fr09-120cm- Teleflex Medical - France) was placed at the end of intervention. Enteral nutrition began at the first postoperative day with 500mL of water. Then nutrition grew to 1500mL up until the fifth postoperative day (D5). Prevention of thromboembolic disease began on D1 in each patient with administration of heparin.

Drains were removed only after postoperative D7. Rate of drainage amylase in the left drain were performed at D1, D3, D5 and D7. A complete blood examination was performed at D1, D3, D5 and D7, including liver function test, bilirubin, amylase and complete blood count. An abdominal CT-scan with injection was performed when pancreatic fistula was suspected.

Complications

Perioperative morbidity was defined as morbidity development until 30th postoperative day. Clavien's classification (14) was used to grade score complications: Grade I: no treatment (except antipyretic, antiemetic, analgesic, diuretic, electrolyte, physiotherapy), parietal collection treated in patient bed, reinsertion of a nasogastric tube (NGT); Grade II: complication requiring medical treatment, transfusion, parenteral nutrition; Grade III: complication requiring surgical, endoscopic or radiologic treatment; IIIA: no general anesthesia (GA); IIIB: GA; Grade IV: complication needing reanimation; IVA: one organ failure; IVB: several organs failure; Grade V: death.

DGE was defined as nasogastric tube (NGT) decompression for ≥ 10 days or failure to progress with diet or reinsertion of NGT. Acute pancreatitis was defined by seric lipase rate > 3 times usual rate. Pancreatic fistula was defined as the persistent drainage of ≥ 50 mL amylase-rich fluid (more than 3-fold elevation above upper limit of normal in serum amylase) on or after postoperative day 3 or pancreatic anastomotic disruption demonstrated radiologically (15).

Other medical complications were: 1) Cardiac complication, defined by chest pains associated with a modification of the electrocardiogram, 2) Lung complication, in type of infection, or effusion, pneumothorax, atelectasis defined by suggestive lung radiography, 3) Thromboembolic disease, in type of phlebitis or pulmonary embolism confirmed by physical examinations, 4) Cerebral vascular accident (CVA), confirmed by a brain scanner; 5) Urinary tract infection (UTI), defined by a urine culture cytobacteriological examination with a number $\geq 10^5$ germs/mL and $\geq 10^4$ leukocytes/mL and 6) Infection of central venous catheter corresponding to the existence of inflammatory or infectious signs at the level of the insertion and/or of the route of a venous catheter, possibly confirmed by a bacteriological examination.

The surgical complications were: 1) Postoperative bleeding associated with an anemia requiring a transfusion of at least 2 red blood packets (RBP); 2) Abdominal wall abscess, associated with a purulent discharge at the level of the operating incision, possibly confirmed by a bacteriological examination; 3) Deep abscess, associated with the presence of an intra-abdominal collection which diagnosis was clinical and/or radiological, possibly confirmed by a bacteriological examination; 4) Biliary fistula, defined by drainage of bile fluid by the right drain or by a radiological exam finding a collection suspects close to the biliodigestive anastomosis; and 5) Other: chyloperitoneum, liver necrosis, lymphorrea. The perioperative

TABLE 1. Demographic, clinical data and pathological results.

	Group A	Group B	p
Patients (n)	50	123	
Age (years)	73.72 (± 3.22)	54.37 (± 11.24)	<0.001
Gender (%)			
Male	30 (60)	82 (66.7)	
Female	20 (40)	41 (33.3)	0.41
Jaundice (%)	38 (76)	69 (56.1)	0.02
Biliary drainage (%)	17 (33.3)	26 (21.1)	0.08
BMI (kg/m²)	26.05 (± 3.22)	24.71 (± 0)	0.99
Co-morbidities (%)			
HTA	38 (76)	36 (29.3)	<0.001
Diabetes	13 (26)	21 (17.1)	0.18
OP	6 (12)	5 (4.1)	0.06
Coronary artery disease	5 (10)	7 (5.7)	0.24
ASA classification (%)			
1	7 (14)	48 (39)	
2	35 (70)	66 (53.7)	0.003
3	8 (16)	9 (7.3)	
Preoperative treatment			
Anticoagulant	1 (2)	5 (4.1)	0.44
Antiplatelet drug	5 (10)	6 (4.9)	0.18
Corticosteroids	0	2 (1.6)	0.50
Radiotherapy	0	2 (1.6)	0.50
Chemotherapy	1 (2)	4 (3.3)	0.55
Malignant tumor (%)	46 (92)	78 (63.4)	<0.001
Adenocarcinoma	39 (84.8)	66 (84.6)	0.98
Cholangiocarcinoma	2 (4.3)	3 (3.8)	0.61
MEN	2 (4.3)	6 (7.7)	0.37
Metastasis	1 (2.3)	2 (2.6)	0.68
other	2 (4.3)	1 (1.3)	0.31
Benign tumor (%)	4 (8)	45 (36.6)	<0.001
Serous cystadenoma	0	3	0.18
Mucinous cystadenoma	1	2	
IPMTP	1	3	
Adenoma in dysplasia	1	6	
chronic pancreatitis	1	13	
CDHP	0	16	
Other	0	2	
Localization (%)			
Pancreas	29 (58)	71 (57.7)	0.97
Duodenum	7 (14)	25 (20.3)	0.33
Choledochus	4 (8)	5 (4.1)	0.29
Vater ampulla	10 (20)	21 (17.1)	0.65
Biliary gallbladder	0	1 (0.8)	0.71

BMI: Body Mass Index, HTA: Hypertension arterial, OP: Obstructive Pulmonary, ASA: American Society of Anesthesiologists, MEN: Multiple Endocrine Neoplasia, IPMTP: Intraductal Papillary Mucinous Tumors of the Pancreas, CDHP: Cystic Dystrophy in Heterotopic Pancreas of the duodenal wall.

mortality was defined as any death until postoperative day 30. Re-laparotomy was performed until postoperative day 30.

Statistics

Results were expressed as mean \pm standard deviation and the mean values were compared using the SPSS 15 software. The comparison of the qualitative variables was realized by using the chi-squared test or the exact Fisher test in case of small strength. The comparison of

TABLE 2. Operating data and early outcome.

	Group A	Group B	p
Operative time (min)	359.63 (±79.41)	349.11 (±64.95)	0.06
Mean blood loss	775.58 (±605.17)	677.27 (±508.01)	0.42
Transfusion (%)	24 (48)	51 (41.5)	0.43
Number of RBP	1.6 (±2.1)	1.25 (1.71)	0.74
Pancreatic gland texture			
Soft	31 (62)	66 (53.7)	0.32
Hard	19 (38)	57 (46.3)	
Wirsung diameter (%)			
≤3mm	33 (66)	79 (63.9)	0.80
>3mm	17 (34)	44 (36.1)	
Perioperative infection (%)			
Bile	0	2 (1.6)	0.50
Prothesis	7 (14)	12 (9.8)	0.57
Peritoneal fluid	1 (2)	1 (0.8)	
Wirsung intubation (%)	0	2 (1.6)	0.50
Pylor preservation (%)	0	2 (1.6)	0.50
Portal vein resection (%)			
Lateral	1 (2)	3 (2.4)	0.36
Terminal	3 (6)	2 (1.6)	
Goretex	0	2 (1.6)	
Other resection (%)			
Liver pedicle node	2 (4)	5 (4.1)	0.65
Intraorticocave node	3 (6)	8 (6.5)	0.60
Liver biopsy	3 (6)	10 (8.1)	0.45
Liver resection	4 (8)	4 (3.3)	0.17
Other	12 (24)	14 (11.3)	0.16
PJA (%)	6 (12)	12 (9.8)	0.58
PGA (%)	44 (88)	111 (90.2)	0.66
PDA drainage (%)	47 (94)	113 (91.9)	0.45
Reanimation (%)	25 (50)	47 (38.2)	0.15
Mean time	5.92 (±6.25)	5.55 (±8.62)	0.25
Hospitalization mean time (days)	28.12 (±13.53)	24.2 (±10.32)	0.04
Postoperative complications (%)	42 (84)	74 (60.2)	0.002
Clavien's classification			
Grade I	3 (7.1)	9 (12.2)	0.51
Grade II	17 (40.5)	41 (55.4)	
Grade III A	5 (11.9)	5 (6.8)	
Grade III B	2 (4.8)	3 (4.1)	
Grade IV A	4 (9.5)	6 (8.1)	
Grade IV B	5 (11.9)	5 (6.8)	
Grade V	6 (14.3)	5 (6.8)	
Preventive Erythromycin	14 (28.6)	38 (30.9)	0.76
Preventive Octreotide (%)	32 (65.3)	86 (69.9)	0.56
Re-intervention (%)	9 (18)	8 (6.5)	0.03
Postoperative death (%)	6 (12)	5 (4.1)	0.06

RBP: Red Blood Packets, PJA: Pancreaticojunal Anastomosis, PGA: Pancreaticogastric Anastomosis, GJA: Gastrojejunal Anastomosis, PA: Pancreatic Anastomosis, PDA: Pancreaticodigestive Anastomosis.

the quantitative variables was realized by using the Student *t*-test or Mann Whitney test in case of small strength. A difference was considered as statistically significant if $p < 0.05$. The prognosis factors found in univariate analysis ($p < 0.2$) were integrated into a model of logistic regression for multivariate analysis. They were considered as independent factors if $p < 0.05$.

RESULTS

Preoperative data

The series contained 173 patients: 61 female and 112 male with a mean age of 60 (±13) years. It was divided into 2 groups according to the age of the patients: Group A: patients ≥70 years old (50 patients) and Group B: patients <70 (123 patients).

A jaundice, defined as bilirubin rate >17 μmol/L was present in 107 cases (61.9%) and a preoperative drainage of bile ducts was made at 43 patients (24.9%). All demographic and clinical data are summarized in the Table 1. The two groups were statistically different for several criteria: a) Older patients in group A ($p < 0.001$), b) more patients with preoperative jaundice in group A ($p = 0.02$) but no statistical difference on the number of biliary drainage, c) more hypertensive patients in group A ($p < 0.001$) and d) more patients with a higher ASA score in group A ($p = 0.003$).

The pathology was malignant in 124 cases and benign in 49 cases. Besides, the malignant tumors were statistically more frequent in group A as compared to group B, $p < 0.001$ (Table 1).

Perioperative data

The perioperative data were summarized in the Table 2. The operative average time was 352.2min (±69.4) with an average blood loss of 707mL (±539). There was no difference between the 2 groups on the operative time, blood loss and type of resection. The hospitalization time was statistically longer in Group A: 28.1 days (±13.5) vs. 24.2 (±10.3), $p = 0.04$. However, hospitalization time in reanimation was not statistically different (5.9 vs. 5.6 days, $p = 0.25$).

Postoperative complications

The postoperative complications were higher in group A: 84% vs. 60.2% ($p = 0.002$). However, these complications were not more severe because no statistically significant difference was found on the distribution of these complications according to the Clavien's classification ($p = 0.51$). The rate of re-laparotomy was higher in group A: 18 vs. 6.5%, $p = 0.03$ (Table 2). Also, there were more cardiac complications (7.1 vs. 0%, $p = 0.04$) and urinary tract infections (38.1 vs. 14.5%, $p = 0.003$) (Table 3). The surgical postoperative complication rate was not more raised in group A (Table 3). The most frequent complication was the delayed gastric emptying: 40.5% in group A vs. 36.8% in group B ($p = 0.7$). The rate of pancreatic fistula was similar in the 2 groups (9.5% in group A and 11.8% in group B, $p = 0.48$).

Morbidity and mortality

There was no perioperative mortality. The postoperative mortality rate was 12% (6 patients) in group A vs. 4.1% (5 patients) in group B without a statistically significant difference ($p = 0.06$). In group A the deaths were due to 1 massive pulmonary embolism, 4 hemorrhagic shocks (1 massive hematemesis, 3 hemoperitoneal bleeding of the gastroduodenal artery) and 1 bil-

TABLE 3. Medical and surgical postoperative complication.

	Group A	Group B	p
Medical complication (%)			
Pancreatitis	2 (4.8)	2 (2.6)	0.45
Lung complication	7 (16.7)	13 (17.1)	0.95
Cardiac complication	3 (7.1)	0	0.04
Thromboembolic Complication	3 (7.1)	6 (7.9)	0.60
CVA	1 (2.4)	0	0.36
Urinary tract infection	16 (38.1)	11 (14.5)	0.003
Catheter infection	5 (11.9)	18 (23.7)	0.12
Surgical complication (%)			
Bleeding complication	8 (19)	13 (17.1)	0.79
Abdominal wall abscess	6 (14.3)	8 (10.5)	0.37
Deep abscess	6 (14.3)	6 (7.9)	0.21
Delayed gastric emptying	17 (40.5)	28 (36.8)	0.70
Reinsertion of NGT	7 (14)	6 (7.9)	0.14
Mean time NGT (days)	19.21 (± 0.71)	17.47 (± 0.42)	0.34
Erythromycin	13 (31)	18 (25)	0.49
Pancreatic fistula	4 (9.5)	9 (11.8)	0.48
Octreotide	3 (7.5)	8 (88.9)	0.54
Radiologic drainage	1 (2.5)	2 (15.4)	0.58
Surgical treatment	0	1 (7.7)	0.76
Biliary fistula	6 (14.3)	4 (5.3)	0.09
Lymphorrhea	1 (2.4)	4 (5.3)	0.41
Hepatic necrosis	0	3 (3.9)	0.26
Other	0	6 (7.9)	0.06

CVA: Cerebral Vascular Accident, NGT: NasoGastric Tube.

itary peritonitis. In group B, the deaths were due to 2 pulmonary embolisms, 1 biliary peritonitis, 1 mesenteric ischemia and 1 toxic shock with multiorgan failure.

Univariate analysis

In univariate analysis, the prognosis factors of postoperative complication were: age >70 years ($p=0.002$), existence of a preoperative comorbidity ($p=0.002$), arterial hypertension ($p=0.02$) and score ASA ($p=0.02$) (Table 4). The prognosis factors of postoperative death were: diabetes ($p=0.04$), coronary artery disease ($p=0.03$), score ASA ($p=0.002$), perioperative blood loss ($p<0.001$) and perioperative blood transfusion ($p=0.009$). Finally, the factors of re-intervention in univariate analysis were the patient's age ($p=0.03$) and the operative blood loss ($p=0.02$).

Multivariate analysis

In multivariate analysis (Table 5), age was not a prognosis independent factor of mortality ($p=0.07$) nor of re-intervention ($p=0.27$). The prognosis independent factors for postoperative mortality were the high score ASA ($p=0.005$) and the necessity of perioperative transfusion ($p=0.047$). We did not find an independent factor of re-intervention. Age ≥ 70 years ($p=0.04$) and the existence of at least a preoperative co-morbidity ($p=0.02$) were independent prognosis factors for complications.

TABLE 4. Prognostic risk factors in univariate analysis.

	Postoperative complication	P	Postoperative death	P	Re-intervention	P
Age						
Group A	42		6		9	
Group B	74	0.002	5	0.06	8	0.03
Gender						
Male	77		7		9	
female	39	0.52	4	0.59	8	0.28
Jaundice						
Yes	73		8		12	
No	43	0.68	3	0.14	5	0.43
Drainage						
Yes	30		3		6	
No	86	0.66	8	0.54	11	0.22
Co-morbidity						
Yes	72		7		12	
No	44	0.002	4	0.19	5	0.14
HTA						
Yes	57		4		9	
No	59	0.02	7	0.45	8	0.37
Diabetes						
Yes	26		5		6	
No	90	0.19	6	0.04	11	0.08
OP						
Yes	10		0		0	
No	106	0.07	11	0.47	17	0.31
Coronary disease						
Yes	11		3		3	
No	105	0.05	8	0.03	14	0.09
ASA score						
1	29		0		2	
2	74	0.02	7	0.002	12	0.13
3	13		4		3	
Pancreas texture						
Soft	69		4		9	
Hard	47	0.20	7	0.15	8	0.78
Wirsung						
$\leq 3\text{mm}$	77		5		11	
$> 3\text{mm}$	38	0.35	6	0.15	6	0.99
Mean operative time	352.54 (± 70.1)	0.56	371.25 (± 78)	0.31	376.25 (± 100.2)	0.38
Blood loss (mL)	695.11 (± 480.6)	0.31	1244 (± 735)	<0.001	971.4 (± 739.5)	0.02
Transfusion						
Yes	50		8		11	
No	66	0.92	3	0.009	6	0.06
Tumor						
Benign	30		1		3	
Malignant	86	0.31	10	0.13	14	0.23

DISCUSSION

Limits

We can criticize this study in several points. First, we chose 70 years as a break between young and old patients. The definition of old people made by the World Health Organization is people >65 years old which is an early age. Most of the studies examining influence of age on surgical morbidity have used 70 as the age limit. Further, the study included cases that ranged over a long time (17 years). There were many changes in perioperative treatment since 1991. We noticed however, that the number of patients under 70 per year was not significantly different along this period. Lastly, we did not analyze life quality after surgery in the 2 groups because it was difficult to differentiate complaints due to surgery to complaints due to old age.

TABLE 5. Multivariate analysis with a logistic regression test.

	<i>p</i>	Odd ratio
Postoperative Complication		
Age	0.04	2.58 (1.07-6.21)
Co-morbidity	0.02	2.22 (1.11-4.43)
Pancreas texture	0.26	0.68 (0.35-1.33)
Postoperative Death		
Age	0.27	2.18 (0.55-8.68)
ASA	0.005	6.86 (1.81-26.03)
Transfusion	0.047	5.05 (1.06-26.64)
Jaundice	0.5	1.86 (0.30-11.36)
Pancreas texture	0.66	1.44 (0.29-7.27)
Wirsung diameter	0.31	2.32 (0.45-11.87)
Re-Intervention		
Age	0.07	2.75 (0.91-8.33)
Co-morbidity	0.65	1.32 (0.40-4.43)
Transfusion	0.11	2.41 (0.82-7.08)

Indication of PD

PD is recognized as the only potentially curative intervention for malignant tumors of the pancreatic head despite a rate of weak long-term survival (1.3,4,6-10,16). It is also performed to treat benign pathology such as cystic tumors of the pancreas (11) and chronic pancreatitis (4,12). In our series, 3 serious cystadenoma not diagnosed preoperatively were successfully operated for suspicion of mucinous cystadenoma. The indication of PD, in cystic tumors, was applied when a limited excision of the tumor was not possible (17). Besides, 14 cases of chronic pancreatitis were treated by PD. Since 2002, we performed, preferentially a Frey's intervention in case of pancreatitis of the pancreas head or a Partington Rochelle's diversion with a lesser morbidity (1,17,18). In our study, the malignant tumors were more numerous in group A than in group B ($p < 0.001$) This may be due to a delay in the indication of PD in benign pathology in elderly patients. However, the nature of the tumor does not influence morbidity ($p = 0.31$) or perioperative mortality ($p = 0.13$).

Mortality and morbidity rates

Although mortality rate is usually weak in pancreatic surgery, morbidity rate remains high (4-6,8,19-24). Furthermore, there is no consensus on the collection and the gradation of these complications (25). The morbidity rate seems raised in our study: 67.1% (80% in group A vs. 60.2 % in group B). This can be due to a complete data of complications; in fact we used Clavien's classification to allow an estimation of the gravity of these complications (14,24). Most frequent complications were grade II (requiring medical treatment or transfusion or parental nutrition): 40.5% in group A vs. 55.4 % in group B. The study of De Oliveira on 633 patients operated for PD found a morbidity rate of 58.5 % with predominance of grade II complications (30 %) close to those of our study. Other studies, not using systematic classification of postoperative complications, find lesser morbidity rate, lower than 50% (5,6,8,20,22,23,26). But these studies were essentially interested in the surgical complications and ignored the medical ones.

Prognostic factors of morbidity

The multivariate analysis finds that an age ≥ 70 years ($p = 0.04$) and the presence of at least a comorbidity (among HTA, diabetes, OP, coronary artery disease, $p = 0.02$) represent a prognosis independent factors of morbidity. The presence of preoperative comorbidity and low tolerance in repeated surgical stress are the main causes of morbidity in group A (6,27,28). The fact that the age appears as an independent risk factor is not found in any of the studies, particularly the influence of age on morbidity rate after PD (6,22,26). However, the study of Di Carlo (29) finds more hemorrhagic complications in elderly patients (> 70 years) ($p < 0.001$). Other studies (30,31) reported a raised morbidity rate in elderly patients ($p = 0.05$) without renouncing PD in these patients. In our study, age does not influence the gravity of the complications ($p = 0.51$). Furthermore, the comparative study of the 2 groups finds a statistical difference on the urinary tract infections ($p = 0.003$) and the complications of cardiac origin ($p = 0.04$). The increased incidence of urinary tract infections in group A could be explained by longer use of vesical catheters in old patients, difficult mobilization and more frequent postoperative urinary tract problems. The cardiac complications reported in 3 patients (> 70 years old) were due to rhythm disorders. The importance of the cardiac complications in group A could be explained by the fact that age > 50 years is a known cardiovascular risk factor. Moreover, the study of De Oliveira (24) finds cardiovascular disease an independent prognostic factor of morbidity ($p = 0.048$) and pancreatic fistula ($p = 0.046$).

Other morbidity prognostic factors known are Wirsung diameter (< 3 mm) and pancreas gland texture (soft) (6,23,24). These factors are not different in our study. Also, the type of pancreaticodigestive anastomosis (PGA or PJA) is not a prognosis factor of postoperative morbidity (32). Since 1996, systematic prescription of Octreotide® in cases of soft pancreas, is not a factor influencing the appearance of pancreatic fistula in our study ($p = 0.37$). Also, since 2001, the systematic prescription of Erythromycine® did not decrease the appearance of a delayed gastric emptying in a statistically significant manner ($p = 0.58$). Finally, we did not find prognosis independent factor of re-intervention. However, the association between aged patients ($p = 0.03$) and perioperative blood losses ($p = 0.02$) increase the risks of re-intervention.

Age is not a prognostic factor of postoperative mortality

In our study, age ≥ 70 years is not a prognostic independent factor of postoperative mortality or of re-intervention. This data confirms that age must not be considered as a limiting factor to perform a PD. These data are found in several studies (6,22,26,32). However, the studies of Wade *et al.* (10) and Spencer *et al.* (30) find a higher but acceptable mortality rate in elderly. Besides, the study of Di Carlo *et al.* (29) showed an increased risk of re-intervention in an aged population ($p < 0.01$). These differences can be associated to better perioperative patient management during the last 10 years. We found two postoperative mortality prognostic independent factors, ASA score and perioperative transfusion. This confirms the importance of meticulous patient selection, especially according to comorbidity in the elderly and the importance of a careful surgical technique by an experienced surgeon to limit the operative blood losses.

CONCLUSIONS

Age is not an independent risk factor for postoperative mortality or re-intervention in PD. We can perform PD for benign or malignant disease in elderly patients (≥ 70

years old). However, it is mandatory to carefully select the patients and this surgery must be performed by an experienced pancreatic surgeon.

REFERENCES

- Balcom JH, Rattner DW, Warshaw AL, et al.: Ten-year experience with 733 pancreatic resections: changing indications, older patients, and decreasing length of hospitalization. *Arch Surg* 2001; 136(4):391-8.
- Warshaw AL, Thayer SP: Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(6):733-41.
- Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al.: Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas in 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221(6):721-31.
- Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, et al.: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226(3):248-57.
- Bottger TC, Junginger T: Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23(2):164-71.
- Brozzetti S, Mazzoni G, Miccini M, et al.: Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg* 2006; 141(2):137-42.
- Huang JJ, Yeo CJ, Sohn TA, et al.: Quality of life and outcomes after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2000; 231(6):890-8.
- Bassi C, Falconi M, Salvia R, et al.: Management of complications after pancreaticoduodenectomy in a high volume centre: results on 150 consecutive patients. *Dig Surg* 2001; 18(6):453-7.
- Wade TP, Halaby IA, Stapleton DR, et al.: Population-based analysis of treatment of pancreatic cancer and Whipple resection: Department of Defense hospitals, 1989-1994. *Surgery* 1996; 120(4):680-5.
- Rios G, Conrad A, Cole D, et al.: Trends in indications and outcomes in the Whipple procedure over a 40-year period. *Am Surg* 1999; 65(9):889-93.
- Balcom IV JH, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL: Cystic lesions in the pancreas: when to watch, when to resect. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2(2):152-8.
- Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, et al.: Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2000; 231(3):293-300.
- Z'Graggen K, Fernandez-del Castillo, Rattner DW, et al.: Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg* 1998; 133(4):413-7.
- Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM: Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992; 111:518-526.
- Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al.: Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
- Berberat PO, Friess H, Kleef J, et al.: Prevention and treatment of complications in pancreatic cancer surgery. *Dig Surg* 1999; 16(4):327-36.
- Beger HG, Rau BM, Gansauge F, et al.: Duodenum-preserving subtotal and total pancreatic head resections for inflammatory and cystic neoplastic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(6):1127-32.
- Berberat PO, Friess H, Martignoni ME, et al.: What should be the standard operation in chronic pancreatitis: Whipple or duodenum-preserving pancreatic head resection? *Ann Ital Chir* 2000; 71(1):81-6.
- Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, et al.: Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999; 125(3):250-6.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.: Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4(6):567-79.
- Bentrem DJ, Yeh JJ, Brennan MF, et al.: Predictors of intensive care unit admission and related outcome for patients after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(9):1307-12.
- Barnett SA, Collier NA: Pancreaticoduodenectomy: does preoperative biliary drainage, method of pancreatic reconstruction or age influence perioperative outcome? A retrospective study of 104 consecutive cases. *ANZ J Surg* 2006; 76(7):563-8.
- Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, et al.: Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005; 11(16):2456-61.
- DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, et al.: Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006; 244(6):931-7.
- Martin RC, Brennan MF, Jaques DP: Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235(6):803-13.
- Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, et al.: Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222(4):426-34.
- Aalami OO, Fang TD, Song HM, et al.: Physiological features of aging persons. *Arch Surg* 2003; 138(10):1068-76.
- Monson K, Litvak DA, Bold RJ: Surgery in the aged population: surgical oncology. *Arch Surg* 2003; 138(10):1061-7.
- DiCarlo V, Balzano G, Zerbi A, et al.: Pancreatic cancer resection in elderly patients. *Br J Surg* 1998; 85:607-610.
- Spencer MP, Sarr MG, and Nagorney DM: Radical pancreatotomy for pancreatic cancer in the elderly. Is it safe and justified? *Ann Surg* 1990; 212(2):140-3.
- Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al.: Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *J Gastrointest Surg* 1998; 2(3):207-16.
- Lermite E, Pessaux P, Teyssedou C, et al.: Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreaticoduodenectomy: a case-control study. *Am J Surg* 2008; 195(4):442-6.

SYNTHESE, CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Synthèse:

Le pronostic du cancer du pancréas est sombre et la chirurgie représente le seul espoir de survie prolongée.

L'originalité de ce travail est de s'être intéressé aux résultats immédiats de la chirurgie, non pas en terme de survie, mais de complications post-opératoires. Plusieurs études se sont intéressées à la relation entre les suites opératoires et le volume d'interventions réalisées par un centre (45, 122-125). Il semblerait qu'il y ait moins de complications dans les centres effectuant plus de 25 DPC par an (39). Néanmoins une autre étude (42) semble suggérer que ce n'est pas tant le volume du centre qui importe sur la morbidité que le nombre de DPC réalisées par un chirurgien. Le volume du centre (plus ou moins de 5 DPC par an) semble avoir, lui, un effet sur la mortalité post-opératoire. Avec un volume de 12 DPC par an, le service de chirurgie viscérale du CHU n'est à considérer ni comme un centre à faible volume, ni comme un centre à haut volume. Il nous semblait donc intéressant d'étudier nos propres suites chirurgicales, qui sont somme toutes, assez représentative de la plupart des centres hospitaliers français.

A partir de ce travail réalisé sur un geste chirurgical donné, sur la population d'un seul service nous pouvons dégager plusieurs éléments:

- le drainage biliaire préopératoire ne doit pas être réalisé avant la chirurgie car il entraîne un taux de complications infectieuses plus important et une durée d'hospitalisation plus longue. Le drainage biliaire préopératoire doit être réservé aux patients ne pouvant être opérés rapidement (premier travail).
- les facteurs de risque de fistule pancréatique sont l'HTA qui aurait un effet protecteur et la coronaropathie qui aurait un effet délétère. Les facteurs de risques de gastroparésie

sont un âge supérieur à 70 ans et une nutrition entérale par sonde débutée précocement. (deuxième travail).

- l'âge supérieur à 70 ans et la présence de comorbidités étaient retrouvés comme facteur de risque de morbidité postopératoire. Il s'agissait principalement de complications cardiaques et d'infections urinaires. Un âge supérieur à 70 ans n'était retrouvé ni comme facteur de risque de reprise chirurgicale, ni comme facteur de risque de mortalité opératoire (troisième travail).

Les conclusions du deuxième et troisième travail sont concordantes: la présence de comorbidités notamment cardiaques est un facteur de risque de fistule pancréatique qui s'intègre dans l'ensemble des complications postopératoires. De même l'âge est retrouvé comme facteur de risque de complications à type de gastroparésies.

En analyse univariée, l'ictère (mais pas le drainage biliaire préopératoire) était retrouvé comme facteur de risque de fistule pancréatique. Ceci est concordant avec notre premier travail : les patients ayant un ictère préopératoire ne développent pas plus de complications postopératoires, voire à l'inverse moins de complications infectieuses.

Plusieurs critiques peuvent être émises à l'encontre de ce travail.

La principale critique concernant ce travail est d'avoir inclus des patients sur une période de 17 ans. Cette période semble relativement longue. Même si les techniques opératoires ont peu évoluées, la prise en charge périopératoire s'est modifiée (introduction de l'erythromycine et des sondes d'alimentation entérale à partir de 2002 par exemple), pouvant inclure des biais. De même le recueil des données sur une partie de la période, avant 2002, s'est faite de manière

rétrospective. Il peut manquer des données sur des complications.

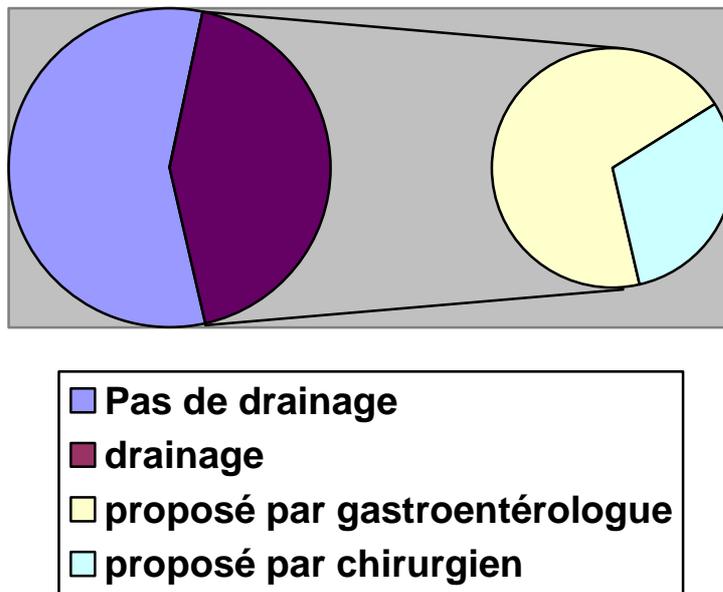
Une autre critique possible est de ne pas avoir tenu compte de la définition de la gastroparésie publiée en 2007. Cependant compte tenu des habitudes du service, où les sondes nasogastriques sont maintenues en place pendant 7 jours, cette définition nous est apparue trop restrictive. En effet, suivant les critères de l'ISGPS, 100% de nos patients présenteraient une gastroparésie de grade A au moins. Il nous a paru plus judicieux définir la gastroparésie en suivant la définition utilisée par les séries des grandes équipes internationales.

Conclusions et perspectives

De l'ensemble de ce travail, plusieurs recommandations ont été retenues dans le service:

- pas de drainage biliaire pré-opératoire en cas d'ictère, à condition que le patient soit opéré rapidement. Néanmoins cette recommandation peut être parfois difficilement applicable. Dans l'enquête de l'AFC 2010, sur les 1399 patients opérés d'une DPC ou d'une DPT pour adénocarcinome de la tête du pancréas entre 2004 et 2009, 1074 présentaient un ictère, associé à un épisode d'angiocholite chez 64 d'entre eux. Parmi eux, 43% avaient un drainage biliaire préopératoire, proposé dans la majorité des cas à titre

systematique par le gastroentérologue.



Les principaux freins à l'application de cette recommandation restent le mode de recrutement des patients par le gastroentérologue d'une part, et les problèmes de logistique et d'accessibilité des blocs opératoires d'autre part.

- nous débutons la nutrition entérale par la sonde d'alimentation à J4 et non plus à J1 afin de diminuer le taux de gastroparésie. Néanmoins, au vu de la littérature et de la définition de la gastroparésie par l'ISGPS (34), il semblerait que nous maintenions en place la sonde d'aspiration gastrique trop longtemps. Si celle-ci est retirée à J3 et l'alimentation débutée dès lors, la nécessité d'une alimentation entérale par sonde paraît peu probable.

- L'âge ne représente pas en lui-même une contre-indication à la DPC. Néanmoins au-delà de 80 ans, les dossiers sont discutés au cas par cas et un avis onco-gériatrique est demandé.

Désormais les suites de la DPC semblent bien connues et si elles ne sont pas toujours évitables, la plupart des complications sont diagnostiquées et traitées en conséquence. A l'heure actuelle, cependant, la plupart des patients sont

opérés sans traitement néoadjuvants. Compte tenu du faible taux de résécabilité des patients atteints d'une tumeur de la tête du pancréas on peut s'attendre à un développement de cette stratégie thérapeutique: traitement d'induction - chirurgie - traitement adjuvant. Les conséquences de ces traitements néo-adjuvants sur les suites chirurgicales ne sont pas encore connues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Braasch JW, Gray BN. Considerations that lower pancreatoduodenectomy mortality. *Am J Surg* 1977; 133:480-4.
2. Pitt HA, Cameron JL, Postier RG, Gadacz TR. Factors affecting mortality in biliary tract surgery. *Am J Surg* 1981; 141:66-72.
3. Gouma DJ, Coelho JC, Fisher JD, Schlegel JF, Li YF, Moody FG. Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. *Am J Surg* 1986; 151:476-9.
4. Roughneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, Fanslow WF, Rowlands BJ. Impaired specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. *J Surg Res* 1986; 41:113-25.
5. Sewnath ME, Karsten TM, Prins MH, Rauws EJ, Obertop H, Gouma DJ. A meta-analysis on the efficacy of preoperative biliary drainage for tumors causing obstructive jaundice. *Ann Surg* 2002; 236:17-27.
6. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102:763-79.
7. Crile G Jr. The advantages of bypass operation over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130:1049-53.
8. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182:715-21.
9. Suc B, Msika S, Piccinini M, Fourtanier G, Hay JM, Flamant Y, Fingerhut A, Fagniez PL, Chipponi J, French Associations for Surgical Research. Octreotide in the prevention of intrabdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg* 2004; 139:288-94.
10. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH.

Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity and mortality. *Ann Surg* 2002; 236: 355-66.

11. Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001; 234:487-93.
12. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998; 280:1747-51.
13. van Heek NT, Kuhlmann KF, Scholten RJ, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Hospital volume and mortality after pancreatic resection: a systematic review and an evaluation of intervention in the Netherlands. *Ann Surg* 2005; 242; 781-8.
14. Lin HC, Xirasagar S, Lee HC, Chai CY. Hospital volume and inpatient mortality after cancer-related gastrointestinal resections: the experience of an Asian counter. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1182-8.
15. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. Six hundred consecutive pancreaticoduodenectomy in the 1990s : pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226:248-57.
16. Vin Y, Sima CS, Getrajdman GI, Brown KT, Covey A, Brennan MF, Allen PJ. Management and outcomes of postpancreatectomy fistula, leak, and abscess: results of 908 patients resected at a single institution between 2000 and 2005. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 490-8.
17. Braga M, Capretti G, Pecorelli N, Balzano G, Doglioni C, Ariotti R, Di Carlo V. A prognostic score to predict major

- complications after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2011; 254:702-7.
18. Bassi C, Butturini G, Molinari E, Mascetta G, Salvia R, Falconi M, Gumbs A, Pederzoli P. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Dig Surg* 2004; 21:54-9.
 19. Waugh JM, Clagett OT. Resection of the duodenum and head of the pancreas for carcinoma: an analysis of thirty cases. *Surgery* 1946; 20:224-32.
 20. Mackie J, Rhoads JE, Park CD. Pancreaticogastrostomy: a further evaluation. *Ann Surg* 1975; 181:541-5.
 21. Icard P, Dubois F. Pancreaticogastrostomy following pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1988; 207:253-6.
 22. Bottger TC, Engelmann R, Junginger T. Is age a risk factor for major pancreatic surgery? An analysis of 300 resections. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:2589-98.
 23. Brozzetti S, Mazzone G, Miccini M, Puma F, De Angelis M, Cassini D, Bettelli E, Tocchi A, Cavallaro A. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg* 2006; 141:137-42.
 24. Ito Y, Kenmochi T, Irino T, Egawa T, Hayashi S, Nagashima A, Kitagawa Y. The impact of surgical outcome after pancreaticoduodenectomy in elderly patients. *World J Surg Oncol* 2011; 11:102.
 25. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 1941; 114:612-5.
 26. Child CG. Pancreaticojejunostomy and other problems associated with the surgical management of carcinoma involving the head of the pancreas: report of five additional cases of radical pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1944; 119:845-55.
 27. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:959-62.

28. Petermann D, Ksontini R, Halkic N, Demartines N. Pancreaticoduodenectomy: indications, results and management of complications. *Rev Med Suisse* 2008; 4:1563-6.
29. Martin RC, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg* 2002; 235:803-13.
30. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240:205-13.
31. Clavien PA, Barkun J, DeOliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-years experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-96.
32. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, Clavien PA. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:913-7.3
33. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M, International Study Group on Pancreatic Fistula definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.
34. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, Neoptolemos JP, Padbury RT, Sarr MG, Traverso LW, Yeo CJ, Büchler MW. Delayed Gastric Emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007; 142:761-8.

35. De Castro SM, Busch OR, Gouma DJ. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract res Clin Gastroenterol* 2004; 18:847-64.
36. Delpero JR, Paye F, Bachellier P. Mortalité et morbidité postopératoire après DPC: données de l'enquête AFC. In *Cancer du pancréas Rapport de l'AFC 2010*. Rueil Malmaison: Arnette Wolters Kluwer France; 2010. p 207-20.
37. Huguier M, Baumel H, Manderscheid JC, Bernard JP, Patouillard B, Blanc P, Sauvet P, Renard P, Abdelli N, Lesur G, Pienkowski P. Les indications opératoires et résultats globaux de la chirurgie. In Baumel H, Huguier M, dir. *Le cancer du pancréas exocrine, diagnostic et traitement*. Paris; 1991. p 63-73.
38. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg* 2006; 244:10-5.
39. Gouma DJ, van Greenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, Obertop H. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg* 2000; 232:786-95.
40. Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ, Lillemoe KD, Kaufman HS, Coleman J. One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. *Ann Surg* 1993; 217:430-5.
41. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 211:447-58.
42. Schmidt CM, Turrini O, Parikh P, Hous MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, Howard TJ, Pitt HA, Lillemoe KD. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience. *Arch Surg* 2010; 211:447-58.

43. Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, Wang H, Gomez HF, Sun CC, Evans DB. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery* 2007; 141:694-701.
44. McPhee JT, Hill JS, Whalen GF, Zavaruzny M, Litwin DE, Sullivan ME, Anderson FA, Tseng JF. Perioperative mortality for pancreatectomy: a national perspective. *Ann Surg* 2007; 246:246-53.
45. Ho V, Heslin MJ. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2003; 237:509-14.
46. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT, Tseng JF, Shah SA. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection. *Ann Surg* 2009; 249:635-40.
47. Rosemurgy A, Cowgill S, Coe B, Thomas A, Al-Saadi S, Goldin S, Zervos E. Frequency with which surgeons undertake pancreaticoduodenectomy continues to determine length of stay, hospital charges, and in-hospital mortality. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:442-9.
48. Cunningham JD, O'Donnell N, Starker P. Surgical outcomes following pancreatic resection at a low-volume community hospital: do all patients need to be sent to a regional cancer center? *Am J Surg* 2009; 198:227-30.
49. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay JM, Fourtanier G, Fingerhut A, Sastre B, Chipponi J, Fagniez PL, Radovanovic A, French Associations for Surgical Research. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery* 2006; 139:591-8.
50. Teh SH, Diggs BS, Deveney CW, Sheppard BC. Patient and hospital characteristics on the variance of perioperative outcomes for pancreatic resection in the United States: a plea for outcome-based and not volume-based referral guidelines. *Arch Surg* 2009; 144:713-21.

51. Hill JS, Zhou Z, Simons JP, Ng SC, McDade TP, Whalen GF, Tseng JF. A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1802-7.
52. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40:373-83.
53. Akamatsu N, Sugawar Y, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, Ozawa F, Hashimoto D. Risk factors for postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the significance of the ratio of the main pancreatic duct to the pancreas body as a predictor of leakage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 322-8.
54. Gaujoux S, Cortes A, Couvelard A, Noullet S, Clavel L, Rebours V, Lévy P, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Fatty pancreas and increased body mass index are risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 15-23.
55. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, Scotte M, Triboulet JP, Mariette C, Chiche L, Salame E, Segol P, Pruvot FR, Mauvais F, Roman H, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg* 2009; 197: 702-9.
56. Daskalaki D, Butturini G, Molinari E, Crippa S, Pederzoli P, Bassi C. A grading system can predict clinical and economic outcomes of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: results in 755 consecutive patients. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 91-8.
57. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg* 1992; 127: 949-50.

58. Ohwada S, Satoh Y, Kawate S, Yamada T, Kawamura O, Koyama T, Yoshimura S, Tomizawa N, Ogawa T, Morishita Y. Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2001; 234: 668-74.
59. Duffas JP, Suc B, Msika S, Fourtanier G, Muscari F, Hay JM, Fingerhut A, Millat B, Radovanovic A, Fagniez PL, French Associations for research in Surgery. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 2005; 189: 720-9.
60. Blanc T, Cortes A, Goere D, Sibert A, Pessaux P, Belghiti J, Sauvanet A. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg* 2007; 194: 3-9.
61. Beyer L, Bonmardion R, Marciano S, Hartung O, Ramis O, Chabert L, Léone M, Emungania O, Orsoni P, Barthet M, Berdah SV, Brunet C, Moutardier V. results of non-operative therapy for delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 922-8.
62. Tien YW, Wu YM, Liu KL, Ho CM, Lee PH. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1855-61.
63. Slim K, Blay JY, Brouquet A, Chatelain D, Comy M, Delpero JR, Denet C, elias D, Fléjou JF, Fourquier P, Fuks D, Glehen O, Karaoui M, Kohneh-Shahri N, Lesurtel M, Mariette C, Mauvais F, Nicolet J, Perniceni T, Piessen G, Regimbeau JM, Rouanet P, sauvanet A, Schmitt G, Vons C, Lasser P, Belghiti J, Berdah S, Champault G, Chiche L, Chipponi J, Chollet P, De Baère T, Déchelotte P, Garcier JM, gayet B, Guillaud C, Kianmanesh R, Laurent C, Meyer C, Millat B, Msika S, Nordlinger B, Paraf F, Partensky C, Peschaud F, Pocard M, Sastre B, Scoazec JY, Scotté M, Triboulet JP, Trillaud H, Valleur P. Digestive oncology: surgical practice. *J Chir* 2009; 146: S11-80.

64. Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H, Maeda D, Murai S, Yamataka K, Tsuzuki T. Aggressive surgery for pancreatic duct cell: feasibility, validity, limitations. *World J Surg* 1995; 19: 653-9.
65. Nakao A, Takeda S, Inoue S, Nomoto S, Kanazumi N, Sugimoto H, Fujii T. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J surg* 2006; 30: 976-82.
66. Recommandations de la SFAR. Pour la pratique de l'antibioprophylaxie en chirurgie viscérale. *J Chir* 1999; 136:211-5.
67. Arnaud JP, Tuech JJ, Cervi C, Bergamaschi R. Pancreaticogastrostomy compared with pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg* 1999; 165: 357-62.
68. Pessaux P, sauvanet A, Mariette C, Paye F, Muscari F, Cunha AS, Sastre B, arnaud JP, Fédération de Recherche en Chirurgie (French). External pancreatic duct stent decreases pancreatic fistula rate after pancreaticoduodenectomy: prospective multicenter randomized trial. *Ann Surg* 2011; 253: 879-85.
69. Sastre B, Ouassi M, Pirro N Cosentino B, Sielezneff I. Pancreaticoduodenectomy in the era of evidence based medicine. *Ann Chir* 2005; 130: 295-302.
70. Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 1993; 218: 229-37.
71. Gouma DJ, Roughnee PT, Kumar S, Moody FG, Rowlands BJ. Changes in nutritional status associated with obstructive jaundice and biliary drainage in rats. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 362-9.
72. Greve JW, Gouma DJ, Buurman WA. Bile acids inhibit endotoxin-induced release of tumor necrosis factor by monocytes: an in vitro study. *Hepatology* 1989; 10: 454-8.

73. Greve JW, Gouma DJ, Soeters PB, Buurman WA. Suppression of cellular immunity in obstructive jaundice is caused by endotoxins: a study with germ-free rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 478-85.
74. Bailey ME. Endotoxin, bile salts and renal function in obstructive jaundice. *Br J Surg* 1976; 63: 774-8.
75. Lai EC, Mok FP, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Preoperative endoscopic drainage for malignant obstructive jaundice. *Br J Surg* 1994; 81: 1195-8.
76. Gouma DJ, Coelho JC, Schlegel JF, Li YF, Moody FG. The effect of preoperative internal and external biliary drainage on mortality of jaundiced rats. *Arch Surg* 1987; 122: 731-4.
77. Greve JW, Maessen JG, Tiebosch T, Buurman WA, Gouma DJ. Prevention of postoperative complications in jaundiced rats. Internal biliary drainage versus oral lactulose. *Ann Surg* 1990; 212: 221-7.
78. Koyama K, Takagi Y, Ito K, Sato T. Experimental and clinical studies on the effect of biliary drainage in obstructive jaundice. *Am J Surg* 1981; 142: 293-9.
79. Hunt DR, Allison ME, Prentice CR, Blumgart LH. Endotexemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice. *Am J Surg* 1982; 144: 325-9.
80. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Yu WC, Wong J. T lymphocyte function in patients with malignant biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9: 391-5.
81. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, Bruno MJ, van der Harst E, Kubben FJ, Gerritsen JJ, Greve JW, Gerhards MF, de Hingh IH, Klinkenbijnl JH, Nio CY, de Castro SM, Busch OR, van Gulik TM, Bossuyt PM, Gouma DJ. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; 362:129-37.
82. Tanaka M. Gastroparesis after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Surg Today* 2005; 35: 345-50.

83. van Berge Henegouwen MI, van Gulik TM, DeWit LT, Allema JH, Rauws EA, Obertop H, Gouma DJ. Delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy: an analysis of 200 consecutive patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 373-9.
84. Park YC, Kim SW, Jang JY, Ahn YJ, Park YH. Factors influencing delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 859-65.
85. Fabre JM, Burgel JS, Navarro F, Boccarat G, Lemoine C, Domergue J. Delayed gastric emptying after pancreaticoduodenectomy and pancreaticogastrostomy. *Eur J Surg* 1999; 165: 560-5.
86. Hortsman O, Markus PM, Ghadimi MB, Becker H. Pylorus preservation has no impact on delayed gastric emptying after pancreatic head resection. *Pancreas* 2004; 28: 69-74.
87. Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho SI, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) classification. *Surgery* 2009; 146: 882-7.
88. Rayar M, Sulpice L, Meunier B, Boudjema K. Enteral nutrition reduces delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy with Child reconstruction. *J Gastrointest Surg* 2012;
89. Paraskevas KI, Avgerinos C, Manes C, Lytras D, Dervenis C. delayed gastric emptying is associated with pylorus-preserving but not classical Whipple pancreaticoduodenectomy: a review of the literature and critical reappraisal of the implicated pathomechanism. *world J Gastroenterol* 2006; 12: 5951-8.
90. Yeo CJ, Cameron JL, Maher MM, Sauter PK, Zahurak ML, Talamini MA, Lillemoe KD, Pitt HA. A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus

- pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1995; 222: 580-8.
91. Bassi C, Falconi M, Molinari E, Salvia R, Butturini G, Sartori N, Mantovani W, Pederzoli P. Reconstruction by pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy following pancreatectomy: results of a comparative study. *Ann Surg* 2005; 242: 767-71.
 92. Hochwald SN, Harrison LE, Heslin MJ, Burt ME, Brennan MF. Early postoperative enteral feeding improves whole body protein kinase in upper gastrointestinal cancer patients. *Am J Surg* 1997; 174: 325-30.
 93. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-wagner TB, Kellum JM Jr, Welling RE, Moore EE. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-83.
 94. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB, Shamji FM, Wells GA. Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 1997; 226: 369-77.
 95. Rai J, Flint LM, Ferrara JJ. Small bowel necrosis in association with jejunostomy tube feedings. *Am Surg* 1996; 62: 1050-4.
 96. Martignoni ME, Friess H, Sell F, Ricken L, Shriklande S, Kulli C, Büchler MW. Enteral nutrition prolongs delayed gastric emptying in patients after Whipple resection. *Am J Surg* 2000; 180: 18-23.
 97. van Berge Henegouwen MI, Akkerman LM, van Gulik TM, Masclee AA, Moojen TM, Obertop H, Gouma DJ. Prospective, randomized trial on the effect of cyclic versus continuous enteral nutrition on postoperative gastric function after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1997; 226: 677-85.

98. 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; 199: 198-203.
99. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, Barnett M, Maupin G, Bassi C, Traverso LW, Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1451-8.
100. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk prediction for development of pancreatic fistula using the ISGPF classification scheme. *World J Surg* 2008; 32: 419-28.
101. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, Huang ZS, Callery MP, Vollmer CM Jr. Clinical and economic validation of the International Study group of Pancreatic Fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007; 245: 443-51.
102. Lin JW, Cameron JL, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD. Risk factors and outcomes in postpancreaticoduodenectomy pancreaticocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 951-9.
103. Strasberg SM, McNevin MS. Results of a technique of pancreaticojejunostomy that optimizes blood supply to the pancreas. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 591-6.
104. Strasberg SM, Drebin JA, Mokadam NA, Green DW, Jones KL, Ehlers JP, Linehan D. Prospective trial of a blood supply-based technique of pancreaticojejunostomy: effect on anastomotic failure in the Whipple procedure. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 746-58.
105. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, Hopt UT, Keck T. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HBP (Oxford)* 2010; 12: 696-702.

106. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoe KD. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* 2007; 246: 1058-64..
107. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, Jaeck D, Bachellier P. The role of "fatty pancreas" and BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1845-51.
108. Scurtu R, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Rosso E, Maroni R, Jaeck D. Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 813-22.
109. de Franco V, Frampas E, Wong M, Meurette G, Charvin M, Leborgne J, Regenet N. Safety and feasibility of pancreaticoduodenectomy in the elderly: a matched study. *Pancreas* 2011; 40: 920-4.
110. Keenan NL, Rosendorf KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of hypertension and controlled hypertension - United States 2005-2008. *MMWR Surveill Summ* 2011; 60: S94-7.
111. Lightner AM, Glasgow RE, Jordan TH, Krassner AD, Way LW, Mulvihill SJ, Kirkwood KS. Pancreatic resection in the elderly. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 697-706.
112. Böttger TC, Junginger T. Factors influencing morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy: critical analysis of 221 resections. *World J Surg* 1999; 23: 164-71.
113. 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; 453-7.
114. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Koniaris L, Kaushal S, Abrams RA, Sauter PK, Coleman J, Hruban RH, Lillemoe KD. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results,

- outcomes, and prognostic indicators. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 567-79.
115. Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, Miller MA, Smith CB. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 1980; 303: 316-8.
116. Shapiro M, Simchen E, Izraeli S, Sacks TG. A multivariate analysis of risk factors for acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters for longer than 24 hours. *Infect Control* 1984; 5: 525-32.
117. Stallard S, Prescott S. Postoperative urinary retention in general surgical patients. *Br J Surg* 1988; 75: 1141-3.
118. Burgos FJ, Romero J, Fernandez E, Perales L, Tallada M. Risk factors for developing voiding dysfunction after abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 682-5.
119. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995; 222: 426-34.
120. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Talamini MA, Hruban RH, Sauter PK, Coleman J, Ord SE, Grochow LB, Abrams RA, Pitt HA. Should pancreaticoduodenectomy be performed in octogenarians? *J Gastrointest Surg* 1998; 2:207-16.
121. Spencer MP, Sarr MG, Nagorney DM. radical pancreatectomy for pancreatic cancer in the elderly. Is it safe and justified? *Ann Surg* 1990; 212: 140-3.
122. Lieberman MD, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995; 222: 638-45.
123. Birmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in-hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999; 125: 250-6.

124. Kotwall CA, Maxwell JG, Brinker CC, Koch GG, Covington DL. National estimates of mortality rates for radical pancreaticoduodenectomy in 25000 patients. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 847-54.
125. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242: 540-7.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	2
1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	5
1.1 <u>Anatomie du pancréas</u>	6
1.1.1 Macroscopie	
1.1.2 Vascularisation	
1.1.3 Ampoule de Vater	
1.2 <u>Historique de la DPC</u>	7
1.3 <u>Indications actuelles</u>	9
1.4 <u>Définition des complications</u>	9
1.4.1 Classification des complications chirurgicales	
1.4.2 La fistule pancréatique	
1.4.3 La gastroparésie	
1.4.4 L'hémorragie	
1.5 <u>Résultats des DPC</u>	14
1.5.1 Mortalité	
1.5.2 Morbidité	
1.5.2.1 La fistule pancréatique	
1.5.2.2 La gastroparésie	
1.5.2.3 l'hémorragie	
1.5.2.4 les complications ischémiques	
2. MATERIEL ET METHODES	17
2.1 <u>Population étudiée</u>	18
2.2 <u>Technique opératoire: pathologie néoplasique</u>	18
2.2.1 L'exérèse conventionnelle	
2.2.2 Points particuliers à Angers	
2.3 <u>Post-opératoire</u>	21
2.4 <u>Saisie des données</u>	22
2.5 <u>Analyse statistique</u>	23

3.EFFET DU DRAINAGE BILIAIRE ENDOSCOPIQUE PRE-OPERATOIRE SUR LES COMPLICATIONS INFECTIEUSES APRES DPC: ETUDE CAS-TEMOIN	23
3.1 <u>Résultats</u>	24
3.1.1 Données peropératoires	
3.1.2 Caractéristiques du drainage biliaire	
3.1.3 Caractéristiques de la chirurgie	
3.1.4 Données per et postopératoires	
3.1.5 Complications infectieuses	
3.2 <u>Discussion</u>	30
3.3 <u>Article paru dans American Journal of Surgery</u>	33
4. FACTEURS DE RISQUE DE FISTULE PANCREATIQUE ET DE GASTROPARESIE APRES DPC AVEC ANASTOMOSE PANCREATICO-GASTRIQUE	
4.1 <u>Résultats</u>	39
4.1.1 Gastroparésie	
4.1.2 Fistule pancréatique	
4.2 <u>Discussion</u>	47
4.3 <u>Article paru dans Journal of American College of Surgeon</u>	
5. LA DPC DOIT ELLE ETRE REALISEE CHEZ LA PERSONNE AGEE ?	61
5.1 <u>Résultats</u>	63
5.1.1 Données démographiques et périopératoires	
5.1.2 Mortalité et morbidité postopératoire	
5.1.3 Analyse univariée	
5.1.4 Analyse multivariée	
5.2 <u>Discussion</u>	73
5.2.1 Analyse démographique	
5.2.2 Taux de mortalité et de morbidité	
5.2.3 Facteurs de risques de morbidité	
5.2.4 Facteurs de risque de mortalité	
5.3 <u>Article paru dans Hepatogastroenterology</u>	76
SYNTHESE, CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	83
BIBLIOGRAPHIE	89

Chirurgie pancréatique : évaluation et réduction des risques.

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) représente le seul traitement potentiellement curateur des adénocarcinomes de la tête du pancréas, qui sont souvent révélés par un ictère. La chirurgie chez le patient ictérique est grevée d'une morbi-mortalité conséquente. Dans des études animales il a été retrouvé un bénéfice au drainage biliaire pré-opératoire ; bénéfice qui reste controversé chez l'homme. Le but de notre premier travail était d'analyser l'impact du drainage biliaire préopératoire sur les complications globales et infectieuses après DPC. C'est en 1935 que Whipple a rapporté les premiers résultats de l'intervention qui porte son nom. Depuis le taux de mortalité opératoire est inférieur à 4% dans la plupart des grandes séries, mais le taux de complication reste élevé, avoisinant les 50%. Notre deuxième travail s'est intéressé aux facteurs de risques des deux principales complications après DPC, la fistule pancréatique et la gastroparésie.

Le bénéfice de la DPC chez le sujet âgé est une question récurrente dans la littérature : est-il licite de proposer une intervention chirurgicale avec un taux de complications non négligeable et dont le bénéfice attendu est faible chez un groupe de patients ayant une espérance de vie limitée ? Le but de notre troisième travail était de déterminer si un âge supérieur à 70 ans pouvait influencer les suites opératoires de la DPC.

L'ensemble de ce travail nous a permis de mieux comprendre les conséquences d'une technique chirurgicale particulière. Par ailleurs il est nécessaire à tout chirurgien de connaître les complications inhérentes à tout geste chirurgical afin d'en prévenir la survenue et surtout d'en informer le patient.

Pancreaticoduodenectomy (PD) is the only potentially curative technique for managing head pancreatic cancer. The presenting symptoms of this disease often include jaundice. Surgery in jaundiced patients carries an increased risk of postoperative complications. Some experimental studies report beneficial effects of biliary drainage, but this benefit remains controversial in clinical studies. The aim of our first study was to examine the influence of preoperative biliary drainage on postoperative global and infectious complication after PD.

PD was introduced and popularized by Whipple in 1935. Since then, many centres reported mortality rate less than 4% but morbidity rate remains high, about 50%. The aim of our second study was to determine which independent factors influence the development of pancreatic fistula and delayed gastric emptying after PD.

PD in the elderly is still debated in the literature: is curative resection justified in the elderly given the high operative morbidity rates and the short life expectancies? The aim of our third study was to determine whether PD is associated with higher mortality and morbidity in patients' ≥ 70 years old.

All this work allowed us to better comprehension of the consequences of PD. Moreover it is necessary for any surgeon to know the complications of any surgical procedure in order to prevent them and to inform the patient.