



# Quel est l'impact de la survenue des complications hémorragiques sur la morbidité et sur la survie après duodénopancréatectomie céphalique? : une étude bicentrique sur 1005 patients opérés

Alexandre Thobie

## ► To cite this version:

Alexandre Thobie. Quel est l'impact de la survenue des complications hémorragiques sur la morbidité et sur la survie après duodénopancréatectomie céphalique? : une étude bicentrique sur 1005 patients opérés. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03165228

**HAL Id: dumas-03165228**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03165228>**

Submitted on 10 Mar 2021

**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.

**UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE**

-----

UFR SANTÉ

Année 2019/2020

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : Vendredi 25 septembre 2020

par

Mr THOBIE Alexandre

Né le 28/09/1990 à SAINT-NAZAIRE (*LOIRE ATLANTIQUE*)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**QUEL EST L'IMPACT DE LA SURVENUE DES COMPLICATIONS  
HEMORRAGIQUES SUR LA MORBIDITE ET SUR LA SURVIE APRES  
DUODENOPANCREATECTOMIE CEPHALIQUE ? UNE ETUDE BICENTRIQUE  
SUR 1005 PATIENTS OPERES.**

**Président : Monsieur le Professeur Pr ALVES Arnaud**

Membres : Monsieur le Professeur LUBRANO Jean

Monsieur le Professeur PELAGE Jean-Pierre

Monsieur le Professeur SULPICE Laurent

Monsieur le Docteur MENAHEM Benjamin

**Directeur de thèse : Dr MENAHEM Benjamin**

**Année Universitaire 2019/2020****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et
stomatologie	
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie

<b>Mme CLIN-GODARD Bénédicte</b>	Médecine et santé au travail
<b>M. DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
<b>M. DAO Manh Thông</b>	Hépatologie-Gastro-Entérologie
<b>M. DAMAJ Ghandi Laurent</b>	Hématologie
<b>M. DEFER Gilles</b>	Neurologie
<b>M. DELAMILLIEURE Pascal</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M. DENISE Pierre</b>	Physiologie
<b>Mme DOLLFUS Sonia</b>	Psychiatrie d'adultes
<b>M. DREYFUS Michel</b>	Gynécologie - Obstétrique
<b>M. DU CHEYRON Damien</b>	Réanimation médicale
<b>Mme ÉMERY Evelyne</b>	Neurochirurgie
<b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>	Cardiologie
<b>Mme FAUVET Raffaèle</b>	Gynécologie – Obstétrique
<b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>	Anesthésiologie et réanimation
<b>M. GUILLOIS Bernard</b>	Pédiatrie
<b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b> santé et prévention	Epidémiologie, économie de la
<b>M. HABRAND Jean-Louis</b>	Cancérologie option Radiothérapie
<b>M. HAMON Martial</b>	Cardiologie
<b>Mme HAMON Michèle</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b> opératoire	Anesthésie et réa. médecine péri-
<b>M. HULET Christophe</b> traumatologique	Chirurgie orthopédique et
<b>M. ICARD Philippe</b>	Chirurgie thoracique et cardio-

vasculaire

<b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>	Cancérologie
<b>M. JOUBERT Michael</b>	Endocrinologie
<b>M. LAUNOY Guy</b> santé et prévention	Epidémiologie, économie de la
<b>M. LE HELLO Simon</b>	Bactériologie-Virologie
<b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>	Immunologie
<b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>	Néphrologie
<b>M. LUBRANO Jean</b>	Chirurgie viscérale et digestive
<b>M. MAHE Marc-André</b>	Cancérologie
<b>M. MANRIQUE Alain</b>	Biophysique et médecine nucléaire
<b>M. MARCÉLLI Christian</b>	Rhumatologie
<b>M. MARTINAUD Olivier</b>	Neurologie
<b>M. MAUREL Jean</b>	Chirurgie générale
<b>M. MILLIEZ Paul</b>	Cardiologie
<b>M. MOREAU Sylvain</b>	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
<b>M. MOUTEL Grégoire</b> santé	Médecine légale et droit de la
<b>M. NORMAND Hervé</b>	Physiologie
<b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b> tech. de communication	Biostatistiques, info. médicale et
<b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>	Radiologie et imagerie médicale
<b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>	Nutrition
<b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>	Ophtalmologie

<b>Mme RAT Anne-Christine</b>	Rhumatologie
<b>M. RAVASSE Philippe</b>	Chirurgie infantile
<b>M. REPESSE Yohann</b>	Hématologie
<b>M. REZNIK Yves</b>	Endocrinologie
<b>M. ROD Julien</b>	Chirurgie infantile
<b>M. ROUPIE Eric</b>	Médecine d'urgence
<b>Mme THARIAT Juliette</b>	Radiothérapie
<b>M. TILLOU Xavier</b>	Urologie
<b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>	Neurologie
<b>M. TROUSSARD Xavier</b>	Hématologie
<b>Mme VABRET Astrid</b>	Bactériologie - Virologie
<b>M. VERDON Renaud</b>	Maladies infectieuses
<b>Mme VERNEUIL Laurence</b>	Dermatologie
<b>M. VIVIEN Denis</b>	Biologie cellulaire

### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b>	Neurologie
<b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b>	Dermatologie
<b>M. GUILLAUME Cyril</b>	Médecine palliative
<b>M. LE BAS François</b>	Médecine Générale
<b>M. SABATIER Rémi</b>	Cardiologie

### **PRCE**

<b>Mme LELEU Solveig</b>	Anglais
--------------------------	---------

## **PROFESSEURS EMERITES**

**M. HURULT de LIGNY Bruno**

Néphrologie

**Mme KOTTLER Marie-Laure**

Biochimie et biologie moléculaire

**M. LE COUTOUR Xavier**

santé et prévention

Epidémiologie, économie de la

**M. LEPORRIER Michel**

Hématologie

**M. VIADER Fausto**

Neurologie

**Année Universitaire 2019/2020**

**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)

**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

<b>M. ALEXANDRE Joachim</b>	Pharmacologie clinique
<b>Mme BENHAÏM Annie</b>	Biologie cellulaire
<b>M. BESNARD Stéphane</b>	Physiologie
<b>Mme BONHOMME Julie</b>	Parasitologie et mycologie
<b>M. BOUVIER Nicolas</b>	Néphrologie
<b>M. COULBAULT Laurent</b>	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>M. CREVEUIL Christian</b> tech. de communication	Biostatistiques, info. médicale et
<b>M. DE BOYSSON Hubert</b>	Médecine interne
<b>Mme DINA Julia</b>	Bactériologie - Virologie
<b>Mme DUPONT Claire</b>	Pédiatrie
<b>M. ÉTARD Olivier</b>	Physiologie
<b>M. GABEREL Thomas</b>	Neurochirurgie

<b>M. GRUCHY Nicolas</b>	Génétique
<b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>	Pédopsychiatrie
<b>M. HITIER Martin</b>	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
<b>M. ISNARD Christophe</b>	Bactériologie Virologie
<b>M. JUSTET Aurélien</b>	Pneumologie
<b>Mme KRIEGER Sophie</b>	Pharmacie
<b>M. LEGALLOIS Damien</b>	Cardiologie
<b>Mme LELONG-BOULOUARD Véronique</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme LEVALLET Guénaëlle</b>	Cytologie et Histologie
<b>M. MITTRE Hervé</b>	Biologie cellulaire
<b>M. SESBOÜÉ Bruno</b>	Physiologie
<b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>	Immunologie
<b>M. VEYSSIERE Alexis</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

<b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>	Médecine générale
<b>M. COUETTE Pierre-André</b>	Médecine générale
<b>Mme NOEL DE JAEGER Sophie</b>	Médecine générale
<b>M. PITHON Anni</b>	Médecine générale
<b>M. SAINMONT Nicolas</b>	Médecine générale
<b>Mme SCHONBRODT Laure</b>	Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES EMERITES**

<b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>	Pharmacologie fondamentale
<b>Mme DERLON-BOREL Annie</b>	Hématologie
<b>Mme LEPORRIER Nathalie</b>	Génétique

## Remerciements

- A mes parents, Nadine et Joël, vous m'avez toujours soutenu, quels que soient mes choix. A votre optimisme et votre courage malgré les obstacles. Vous êtes le socle de ma vie, je vous aime.
- A toi, Anne Cha, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée, à nos futurs projets.... je t'aime.
- A ma petite sœur, Charlotte, ta force de caractère et ta détermination m'impressionnent toujours plus.
- Au Professeur Arnaud Alves, merci de présider mon jury de thèse. A votre déconcertante capacité à poser les questions justes et à nous donner les outils pour en trouver les réponses. Merci de votre disponibilité et pour ce que vous m'avez apporté dans les moments difficiles.
- Au Docteur Benjamin Menahem, pour avoir dirigé cette thèse et m'avoir aiguillé.
- Aux Professeurs Jean Lubrano, Jean Pierre Pelage et Laurent Sulpice, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.
- A Papy Joseph et Mamie Anne, mes deuxièmes parents, à ce cocon que j'ai toujours plaisir à retrouver.
- A Maël Nicolas, mon meilleur ami, mon frère dans la vie.
- A Yassine Eid, mon Tak de la chirurgie.
- A Pierrot et Audrey, mes premiers normands, et à ces débuts d'internat qu'on a plutôt bien vécu. A Chloé et le petit Louis, je vous souhaite plein de bonheur.
- A Ludo et Hélène, félicitations à vous deux pour demain, à nos futures soirées sur Mario Kart.
- A Andréa Mulliri, pour ton soutien.
- A notre groupe de recherche, Olivier, merci pour ton aide sur les stats, ta patience et ta bonne humeur, Véronique, merci pour ton aide et ton soutien, au Professeur Guy Launoy, qui nous soutient toujours dans nos projets de recherche.
- A ma famille, ma marraine Marie-Edith, mes cousins.
- A Laurent Plard, merci pour ton soutien et tout ce que tu m'as appris et continue de m'apprendre. A Alex B., Saïda H. et Marie P., quel bonheur de travailler avec vous.
- A mes anciens frères d'armes Léo, Michaël, Audrez, Quentin, Max, JB, Hélène, Wissam et j'en oublie. A la promotion 2008 Médecin Capitaine Guénon, à la Boîte, malgré la distance, je ne vous oublie pas, « Pro Patria et Humanitate ».

- Aux Lyonnais, Laurent et Anthime.
  - A mes co-internes : Morgane F., tu es un vrai rayon de soleil, Daphné C., Hugo M., Antoine V., Bouboule, Amaury D., Caro G., Marie T., Léopold G., Estelle J., Hélène R., Adrien LB, Julie F., Camille(s) P et G, Flavie T., Aziz S., Baptiste P., Alex F., Geoffrey C.
  - A Yannick Le Roux, merci pour ce que tu nous as appris autant sur le plan technique que sur le plan humain.
  - A tous mes chefs, qui m'ont chacun transmis leur savoir et leur amour du métier: Gil Lebreton, Yoann Marion, Julie Lequet, Thomas Sarcher, Nicolas Contival, le Professeur Boudjema, les Docteurs Rayar et Houssel du CHU de Rennes, les Professeurs Ravasse et Rod, le Docteur Petit, les Docteurs Makki et Rodriguez de Lisieux, les Docteurs Korso et Benabadji à Saint-Lô.
  - A l'équipe Rennaise.
  - Et surtout ne pas les oublier : aux équipes paramédicales des blocs opératoires et des services qui font un travail formidable et sans qui nous ne pourrions exercer.
- A Achille et Boris mes petits héros poilus.

## Abréviations

ADK	: Adénocarcinome
ABD	: Anastomose Bilio-digestive
AGD	: Artère Gastroduodénale
AGJ	: Anastomose Gastro-Jéjunale
APG	: Anastomose Pancréatico-gastrique
APJ	: Anastomose Pancréatico-jéjunale
AHC	: Artère Hépatique Commune
AHP	: Artère Hépatique Propre
AMS	: Artère Mésentérique Supérieure
AP	: Arcade Pancréatique
AS	: Artère Splénique
ASA	: American Society of Anesthesiologists
DPC	: Duodénopancréatectomie Céphalique
CCK	: Cholangiocarcinome
CTP	: Chimiothérapie
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
DMS	: Durée Moyenne de Séjour
FA	: Faux anévrisme
FB	: Fistule Biliaire
FGJ	: Fistule Gastro-Jéjunale
FP	: Fistule Pancréatique
HPP	: Hémorragie Post-Pancréatectomie
HTA	: Hypertension artérielle
IMC	: Indice de Masse Corporelle
ISGPS	: International Study Group for Pancreatic Surgery
ISGPF	: International Study Group for Pancreatic Fistula
NS	: Non Significatif
PCC	: Pancréatite Chronique Calcifiante
PDAC	: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma
RCT	: Radiochimiothérapie
RTT	: Radiothérapie
SC	: Surface Corporelle
TC	: Tronc Coélique
TDM	: Tomodensitométrie
TIPMP	: Tumeur Intrapancréatique Mucineuse et Papillaire
TNE	: Tumeur Neuro-Endocrine
TP	: Taux de Prothrombine
TTT	: Traitement
VMS	: Veine Mésentérique Supérieure
VP	: Veine Porte
VS	: Veine Splénique

## Tableaux et figures

### Tableaux

Tableau 1	Données démographiques préopératoires de la population totale (n=1005) et des groupes non HPP (n=884) et HPP (n=121).
Tableau 2	Caractéristiques opératoires de la population totale (n=1005) et des groupes non HPP (n=884) et HPP (n=121).
Tableau 3	Caractéristiques histopathologiques de la population totale (n=1005) et des groupes non HPP (n=884) et HPP (n=121).
Tableau 4	Caractéristiques de morbidité et mortalité à 90 jours de la population totale (n=1005) et des groupes non HPP (n=884) et HPP (n=121). ( <sup>a</sup> test de chi <sup>2</sup> , <sup>b</sup> test de student)
Tableau 5	Facteurs de risques préopératoires et postopératoires de complication hémorragique.
Tableau 6	Analyse de survie selon modèle de Cox chez les patients opérés d'un PDAC (n=421).
Tableau 7	Analyse de survie selon modèle de Cox chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque (n=110).
Tableau 8	Probabilité d'accès à la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (n=421) (Clavien V à 90 jours exclus).
Tableau 9	Probabilité d'accès à la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque (n=110) (Clavien V à 90 jours exclus).

## Figures

- Figure 1 Courbes de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=121) et non HPP (n=884). (log-rank test :  $p = 0,0001$ )
- Figure 2 Courbes de survie selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (n=121) et non HPP (n=884).
- Figure 3 Histogrammes représentant les probabilités de survie à 1 an selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (rouge) (n=121) et non HPP (vert) (n=884).
- Figure 4. Histogrammes représentant les probabilités de survie à 2 ans selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (rouge) (n=121) et non HPP (vert) (n=884).
- Figure 5 Courbes de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=44) et non HPP (n=377) chez les patients opérés d'un PDAC. (log-rank test :  $p = 0,05$ )
- Figure 6 Courbes de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=22) et non HPP (n=88) chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque. (log-rank test :  $p < 0,0001$ )

## SOMMAIRE

Introduction.....	1
1. Historique de la DPC .....	2
2. Technique de la DPC.....	4
3. Reconstruction selon Child .....	8
<i>Focus sur .... L'ANASTOMOSE PANCREATIQUE.....</i>	9
4. Les complications après duodéno pancréatectomie céphalique .....	9
5. Définition de la HPP .....	10
<i>Focus sur .... LE SAIGNEMENT SENTINELLE.....</i>	11
6. Physiopathologie des HPP .....	11
6.1. La complication hémorragique précoce ( $\leq 24$ heures post-opératoires) .....	12
6.2. La complication hémorragique tardive ( $>24$ heures post-opératoires) .....	13
6.2.1. L'hémorragie sur la tranche pancréatique.....	13
6.2.2. La fistule pancréatique .....	15
6.2.3. Les pseudoanévrismes ou faux anévrismes.....	16
6.2.4. L'ulcère anastomotique .....	21
Matériel et méthodes .....	23
1. Population.....	23
2. Définition de la HPP.....	23
3. Variables démographiques .....	24
4. Variables peropératoires et post-opératoires.....	24
5. Données histopathologiques et oncologiques .....	25
6. Analyse statistique .....	26
Résultats.....	28
1.1. Population globale.....	28
<i>Caractéristiques cliniques.....</i>	28
<i>Caractéristiques peropératoires.....</i>	30
<i>Caractéristiques histopathologiques .....</i>	31
<i>Suites postopératoires.....</i>	33
<i>Facteurs de risques préopératoires et peropératoires d'HPP .....</i>	35
<i>Grade, caractéristiques et prise en charge des HPP .....</i>	35
<i>Focus sur ... GRADE, CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE DES HPP .....</i>	37
1.2. Analyse de survie .....	38
<i>Analyse de survie des patients dans l'ensemble de la population .....</i>	38

<i>Analyse de survie des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique .....</i>	42
<i>Analyse de survie des patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque .....</i>	45
<i>Accès à la chimiothérapie adjuvante des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique .....</i>	47
<i>Accès à la chimiothérapie adjuvante des patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque.....</i>	48
Discussion .....	49
Perspectives.....	54
Conclusion.....	55
Bibliographie .....	56
Annexes.....	63

## Introduction

Longtemps associée à une mortalité et une morbidité élevée, la chirurgie d'exérèse pancréatique a connu une amélioration importante des suites post-opératoires[1,2]. La duodénopancréatectomie céphalique (DPC), reste une procédure morbide avec 40% de complications[3,4]. La fistule pancréatique (FP) est la complication la plus fréquente, sa prévalence pouvant atteindre 30% selon les séries[5]. Il s'agit d'une complication grave, associée à un taux de mortalité allant de 7,1% à 23,3% [6,7]. L'hémorragie après DPC ou «Hémorragie Post Pancréatectomie» (HPP) est la 2ème complication grave post-opératoire, pouvant aggraver une FP. L'HPP, définie il y a plus de 10 ans par l'International Study Group for Pancreatic Surgery (ISPGS) regroupe sous une entité clinique commune : « tout évènement hémorragique post-opératoire après DPC incluant la gravité du tableau clinique et le délai de survenue »[8]. Si sa prévalence est comprise de 2 à 16% selon les séries[9–11], l'HPP demeure une complication grave et létale (jusqu'à 30% de mortalité), qui doit être connue de tout chirurgien digestif. Ces conséquences peuvent donc se répercuter à court terme et menacer le pronostic vital du patient, à moyen terme, entraînant des complications septiques, puis à long terme, retardant la sortie d'hospitalisation et l'administration d'un traitement adjuvant dans les pathologies malignes de la tête du pancréas. Le management diagnostic et thérapeutique des complications hémorragiques étant complexe, une prise en charge pluridisciplinaire, incluant radiologue interventionnel, réanimateur, anesthésiste et gastro-entérologue est nécessaire[12].

A l'inverse de la chirurgie carcinologique oeso-gastrique et colorectale[13–15] et des complications sévères en chirurgie pancréatique[16,17], peu d'études se

sont intéressées aux conséquences à moyen et long terme de la HPP après DPC en termes de résultats opératoires et carcinologiques. La gravité du retentissement clinique des HPP pourrait diminuer ou retarder l'accès au traitement adjuvant et indirectement affecter le pronostic du patient [18]. Le stress induit par la survenue de telles complications pourrait accélérer la récurrence.

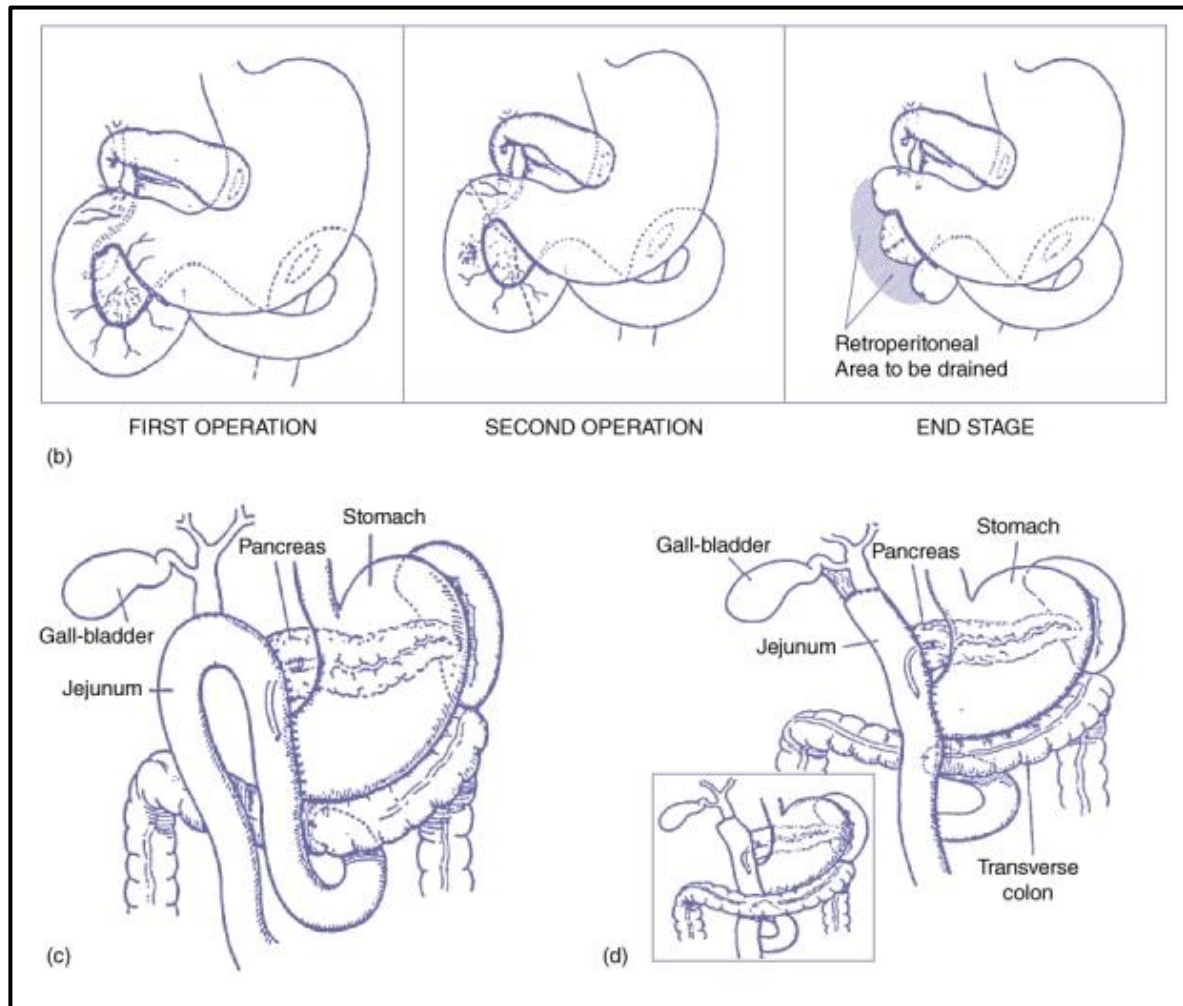
Avant d'aborder les objectifs de cette étude, il est nécessaire de définir l'intervention de Whipple, technique validée pour la réalisation de la DPC, puis la reconstruction selon Child. Nous aborderons ensuite les complications de la DPC et en particulier la complication hémorragique, qui fait l'objet de cette thèse. Puis nous aborderons les objectifs de l'étude.

## **1. Historique de la DPC**

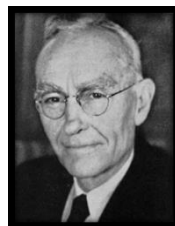
La chirurgie pancréatique resta longtemps l'apanage de quelques téméraires comme le dit Theodor Billroth, *"God put the pancreas in the back because he did not want surgeons messing with it"*. La première DPC, réalisée en 1898 par Codivilla, comportait une anastomose cholecystojéjunale et abandonnait le moignon pancréatique sans anastomose[19]. Le patient décéda à J18 d'une cachexie sur stéatorrhée. En 1908, Sauve proposa d'aboucher directement le pancréas à la peau afin de diriger la FP. En 1914, Hirschel réalisant une DPC partielle, laissant une partie du duodénum, proposa une anastomose pancréatico-duodénale.

En 1935, Whipple, Parsons et Mullins publièrent la première série de résection complète du bloc duodénopancréatique au Columbia Presbyterian Hospital à New-York (**image 1**). Cette technique réalisée initialement en 2 temps puis en un temps à partir de 1940, fut ensuite publiée sous le seul nom de Whipple (**image 2**) au travers d'une série de 10 ans en 1946[19]. L'idée du premier temps opératoire était

de drainer l'ictère avant d'effectuer la résection dans un second temps. Il existe une variante à l'intervention de Whipple impliquant une préservation du pylore, la technique de Longmire-Traverso.



1. **Technique de la DPC selon Whipple (b. procédure en 2 temps, c. procédure en 1 temps avec anse, c. anse jéjunale « en boucle » montée en antécolique, d. anse jéjunale verticale montée en anté/rétrocolique.**



2. **Allen Oldfather Whipple (1881-1963)**

## 2. Technique de la DPC

La DPC emporte en monobloc la tête du pancréas, le cadre duodénal, avec ou sans la région antropylorique et la voie biliaire principale distale. Ici est décrit un résumé présentant les principaux points de la DPC, détaillée par Buc et Sauvanet[20].

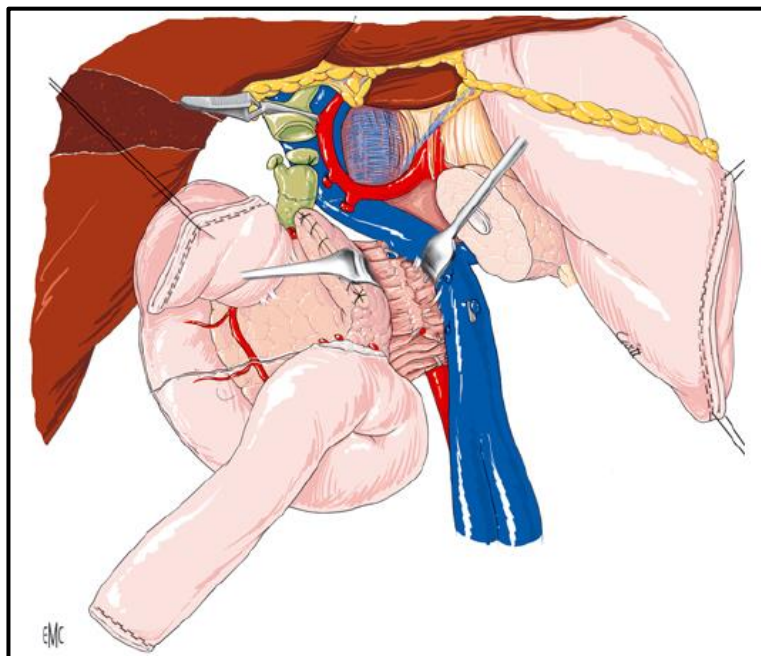
Il existe des variantes à cette intervention, non décrites dans ce passage, avec notamment l'abord premier des vaisseaux mésentériques supérieurs afin de vérifier la résécabilité en cas de lésion néoplasique de la tête du pancréas

- Après un **premier temps d'exploration** vérifiant l'absence de contre-indication à la résection (lésions secondaires, carcinose péritonéale, atteinte ganglionnaire à distance), l'intervention débute par le décollement épiploïque permettant l'accès à l'arrière cavité des épiploons et à la face antérieure du pancréas.
- Mobilisation du bloc duodénopancréatique ou manœuvre de Kocher, de dehors en dedans, associé à un abaissement de l'angle colique droit.
- Le décollement est poursuivi en dedans jusqu'à l'AMS et l'aorte, découvrant la veine rénale gauche, en haut jusqu'en arrière du pédicule hépatique, en bas jusqu'à la jonction duodénojunale.
- Mobilisation du genu inferius en arrière du mésocolon droit, abaissement de la racine du mésocolon droit et transverse droit et mobilisation du duodénum distal.
- Poursuite par la vérification de l'absence d'extension tumorale aux vaisseaux mésentériques supérieurs et à la racine du mésentère, à travers la dissection de la VMS. La VMS est mobilisée vers la droite, permettant l'accès à la lame rétroporte et

au bord droit de l'AMS. On vérifie alors l'absence d'envahissement de ces 2 structures.

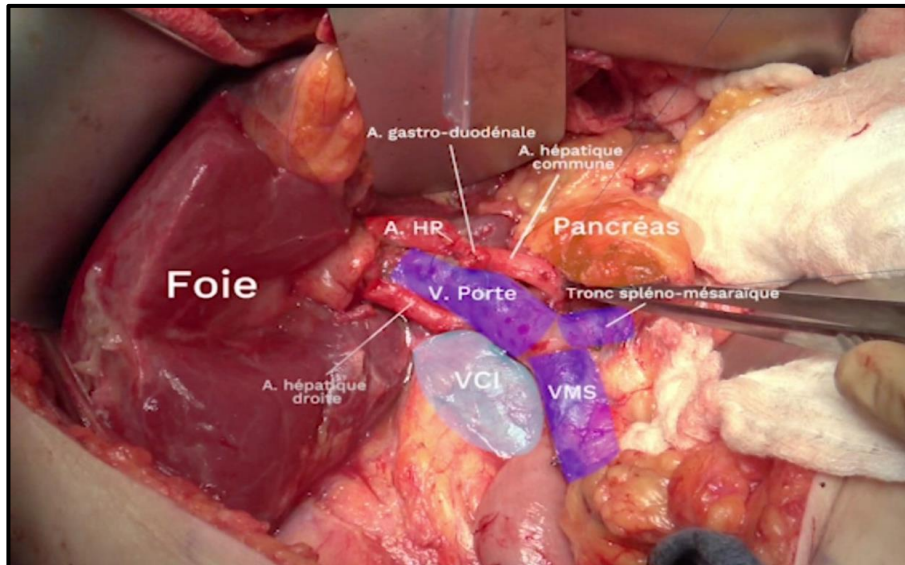
- Ouverture du petit épiploon et libération de l'artère hépatique commune jusqu'au TC. Vérification de l'absence d'envahissement artériel.
- **Temps pédiculaire** : réalisation de la **cholécystectomie** après envoi de la bile en bactériologie. Dissection du pédicule hépatique et **section de la voie biliaire principale**. Envoi de la recoupe biliaire distale en examen anatomopathologique extemporané.
- **Dissection des vaisseaux du pédicule hépatique et réalisation du curage ganglionnaire** : dissection de l'artère hépatique commune puis de l'artère hépatique propre.
- **Mobilisation de l'artère hépatique propre** après ligature de l'artère gastrique droite (ou pylorique) et de l'artère gastroduodénale au bord supérieur du pancréas après avoir vérifié la présence d'un pouls dans l'artère hépatique propre, témoignant de l'absence de sténose significative du tronc coélique par un ligament arqué.
- Libération du tronc porte pédiculaire, de la face antérieure de la veine porte et section de la veine gastrique droite. Réalisation du curage ganglionnaire du pédicule hépatique.
- Réalisation de l'**antrectomie** après ligature-section des vaisseaux gastro-épiploïques droits.

- L'isthme pancréatique est décollé de l'axe mésentéricoporte et du confluent splénomésaraïque, pour rejoindre la dissection rétro-isthmique de la VMS réalisée auparavant.
- **Section de l'isthme pancréatique** après ligature des arcades pancréatiques supérieures et inférieures. Recoupe pancréatique du côté de la pièce et envoi en anatomopathologie pour examen extemporané.
- L'axe mésentéricoporte est libéré du pancréas sur son bord droit après ligatures des collatérales et de la veine pancréaticoduodénale postéro-supérieure.
- Poursuite par la **libération de l'angle duodénojéjunal**, section de la première anse et réalisation du **décroisement** de l'angle duodénojéjunal en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs.
- Le bloc duodénopancréatique est pédiculisé sur la **lame rétroporte**.



La pièce de DPC est pédiculisée sur la lame rétroporte.

- Section de la lame rétroporte dans la gaine de l'AMS.



Dr Louise Barbier, MCU-PH, CHU de Tours.

**Aspect du champ opératoire après exérèse de la pièce de DPC et avant reconstruction.**

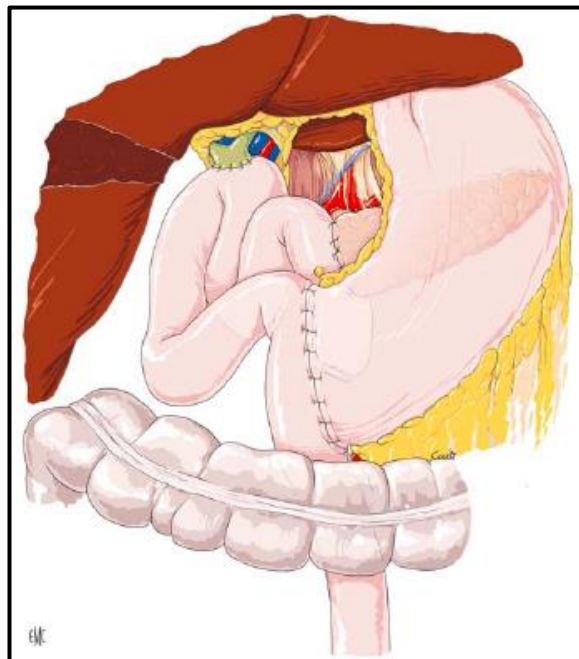
A cette technique peuvent s'ajouter :

- La réalisation d'une résection-anastomose veineuse en cas d'envahissement veineux. Cette résection peut être latérale ou tronculaire, limitée à la veine porte ou emportant le confluent splénomésaraïque. La reconstruction est termino-terminale ou par interposition d'un greffon veineux.
- La réalisation d'une résection et reconstruction artérielle, rarement indiquée, car l'envahissement artériel est une contre-indication à la résection.
- Une dissection plus difficile en cas d'artère hépatique droite naissant de l'AMS.
- Un sacrifice grêlique en cas d'envahissement des veines iléale, un sacrifice colique droit en cas d'envahissement du méso-colon transverse.
- Une totalisation de la pancréatectomie si la tranche pancréatique est envahie (dans le cas des TIPMP).

### 3. Reconstruction selon Child

La technique de reconstruction a été décrite par Child en 1943[21]. Trois anastomoses sont réalisées entre la première anse jéjunale et successivement le pancréas, la voie biliaire principale et l'estomac.

Afin d'éviter le reflux d'une anastomose vers une autre, cette reconstruction doit suivre ces principes : l'anastomose pancréatique est en amont de l'anastomose hépatico-jéjunale, elle-même en amont de l'anastomose gastro-jéjunale ; la distance entre chaque anastomose est au minimum de 30 à 40 cm pour éviter le reflux alimentaire vers les anastomoses biliaire et pancréatique (70 cm entre l'AGJ et l'ABD). Les anastomoses sont isopéristaltiques. L'intervention se termine par le drainage des anastomoses par un drainage passif ou aspiratif en fonction des équipes.



**Aspect final de la reconstruction après DPC.**

Si les techniques de réalisation des anastomoses gastro-jéjunale et bilio-digestive ne sont pas objets de débat, l'anastomose pancréatique est sujet à controverse. Le pancréas restant peut en effet soit être abouché à l'anse de Child (jéjunum) soit à la face postérieure de l'estomac.

Une méta-analyse de 2019 regroupant des essais cliniques randomisés comparant les 2 techniques a mis en évidence une incidence plus faible de la FP dans le groupe APG par rapport au groupe APJ et une incidence significativement plus importante de l'HPP dans le groupe APJ par rapport au groupe APG[22].

La physiopathologie du mécanisme d'action des sucs pancréatiques sur la survenue d'une complication hémorragique est expliquée dans la sous partie 6.2.2.

#### **4. Les complications après duodéno pancréatectomie céphalique**

Le taux de mortalité après DPC dans les centres de haut volume est entre 3 et 5%[23–25]. Les complications à 90 jours post-opératoires sont dominées par la FP (jusqu'à 30% d'incidence[5]), les complications hémorragiques, les complications septiques intra-abdominales (jusqu'à 17% d'incidence selon les séries[26]) et la gastroparésie (incidence de 13,5% à 40%[27]). A moyen et long terme, les complications sont le diabète secondaire par insuffisance pancréatique endocrine et la stéatorrhée par insuffisance pancréatique exocrine. Ce travail va s'intéresser particulièrement aux complications hémorragiques.

## 5. Définition de la HPP

Le terme HPP regroupe plusieurs événements compliquant la DPC sous une entité clinique qui est la survenue d'un épisode hémorragique en post-opératoire. Son incidence est de 2 à 16% selon les séries[10], avec des conséquences graves et souvent mortelle, jusqu'à 30% de mortalité.

De nombreuses études s'accordent sur la notion de déglobulisation soit la perte d'hémoglobine supérieure à 2 g/dL ou 3g/dL[9,28] selon d'autres séries en 24h. La transfusion de plus de 2 culots de globules rouges semble également faire consensus[9,28–30]. D'autres études utilisent des éléments plus cliniques comme la présence d'une instabilité hémodynamique (chute de la pression artérielle de plus de 40 mmHg), de signes de choc associé à une hémorragie massive quantifiée ou non[30,31]. Certains auteurs utilisent des critères de volume : > 200 mL dans un des éléments de drainage.

La complication hémorragique peut parfois être précédée d'un saignement ne rentrant pas dans les critères sus-cités et appelé « **saignement sentinelle** » (**voir Focus page 11**).

Devant l'hétérogénéité de ces définitions, les complications hémorragiques ont fait l'objet en 2007 d'une étude menée par Wente et al. pour l'ISGPS afin de standardiser la définition et les stades de gravité[8]. Cette définition se base sur la gravité du tableau clinique au moment de la complication hémorragique et le délai de survenue de la PPH (**Annexe 1**). Ce délai de survenue est crucial pour comprendre les différents types de PPH car les hémorragies précoces et tardives n'ont pas les mêmes mécanismes ni les mêmes facteurs de risque.

Selon la définition ISGPS, l'HPP est définie comme précoce lorsqu'elle survient dans les 24 heures suivant la DPC, toute complication hémorragique survenant au-delà de ce délai est donc considérée comme tardive.

#### ***Focus sur ....***

#### ***LE SAIGNEMENT SENTINELLE***

Le terme de saignement sentinelle a été utilisé et définit la première fois par Brodsky et Turnbull en 1991 devant l'observation d'un saignement mineur (en dehors des critères cités dans le paragraphe précédent) extériorisé via les dispositifs de drainage ou le tractus digestif précédant une hémorragie tardive massive[32]. Les auteurs décrivaient un délai d'apparition du saignement sentinelle entre 6 heures et 10 jours avant l'épisode d'hémorragie massive.

Une série de cas plus récente retrouvait un intervalle de 6 à 48h entre saignement sentinelle et hémorragie massive[33]. Il est décrit comme un signe d'alerte devant faire anticiper la réalisation d'une artériographie diagnostique[30]. D'autres études indiquent que le moment du saignement sentinelle est trop précoce pour réaliser une artériographie diagnostique[34]. Dans la méta-analyse de Limongelli et al., seules la moitié des études (9/20) décrivaient des saignements sentinelles[35]. Dans une méta-analyse de 2011, 45% des patients avec une HPP tardive ont présenté un saignement sentinelle[10]. En cas de saignement sentinelle, la mortalité de la HPP passe à 57% contre 38% sans saignement sentinelle[36].

## **6. Physiopathologie des HPP**

Le terme de complication hémorragique après DPC regroupe plusieurs types d'évènements ayant des mécanismes et cinétiques différentes mais aboutissant au même évènement hémorragique. Délais d'apparition et mécanismes étant

directement liés, les mécanismes seront traités dans l'ordre chronologique de survenue de la complication hémorragique.

### **6.1. La complication hémorragique précoce ( $\leq 24$ heures post-opératoires)**

La DPC est une intervention qui implique l'abord d'un carrefour vasculaire, où se croisent des éléments artériels (AHC, AMS, Aorte, AS, AGD, AP) et veineux (VP, VMS, tronc splénomésaraïque, Veine cave). La nécessité d'une résection en marges saines implique la mise à nue (ou squelettisation) de ces vaisseaux voire leur ligature (AGD) ou résection (VP, VMS) lorsqu'ils sont emportés avec la pièce opératoire. Les forces de traction exercées sur les vaisseaux lors de leur dissection ou du curage de la lame rétroporte sont à l'origine de microtraumatismes. Ces gestes sur les vaisseaux peuvent, comme tout geste chirurgical, être le siège d'une malfaçon technique.

La littérature est unanime sur le fait que l'hémorragie précoce est due à une malfaçon technique chirurgicale. Les saignements du site opératoire et sur les sutures sont les causes les plus fréquemment rencontrées [9,37]. Rumstadt et al. décrivent la présence de malfaçons chirurgicales dans 30% des ré-interventions[37]. Dans l'étude de Koukoutsis et al., 60% des re-laparotomies ont mis en évidence des malfaçons techniques (décrites comme principalement localisées au niveau des petits vaisseaux proches de l'artère mésentérique supérieure)[30].

Une des causes les plus fréquemment rencontrées est le lâchage du moignon de l'artère gastroduodénale. Rumstadt et al. évoquent également le vasospasme

des vaisseaux des arcades pancréatico-duodénales[37]. La mortalité liée à la complication hémorragique précoce reste assez faible (proche de 0%[38]). Elle reste donc une complication évitable lors de la réalisation précautionneuse des sutures (ligatures appuyées ou pose de clips) puis lors de la vérification des sutures vasculaires.

## **6.2. La complication hémorragique tardive (>24 heures post-opératoires)**

A l'inverse de l'hémorragie précoce, la survenue tardive d'une hémorragie tardive est une complication redoutable et souvent létale. Elle peut survenir après la sortie du patient, rendant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique difficile. Son incidence est d'environ 3%[10]. L'ISGPS définit la PPH tardive, toute complication hémorragique survenant après le premier jour post-opératoire.

Parmi les tableaux cliniques, elle peut se présenter sur un mode d'hémorragie massive associée à un tableau de choc nécessitant un diagnostic rapide et une prise en charge en urgence. Elle est le résultat d'autres complications : fistule pancréatique, biliaire, digestive ou de collections intra-abdominales septiques. Les principales causes et mécanismes de l'hémorragie tardive sont abordés dans ce chapitre.

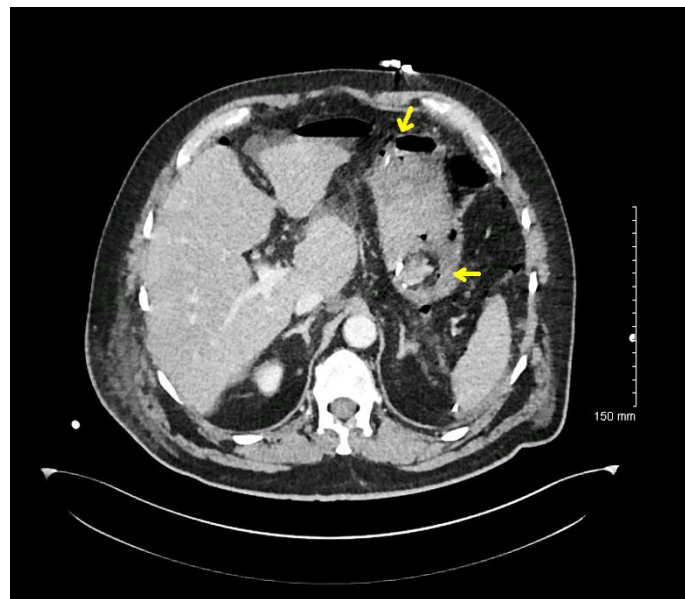
### **6.2.1. L'hémorragie sur la tranche pancréatique.**

Elle correspond au saignement intra-luminal d'une arcade pancréatique, sur la tranche de pancréatectomie s'abouchant dans l'anse de Child ou dans l'estomac.

Elle représente jusqu'à 12-17% des HPP et est associée à la réalisation d'une anastomose pancréatico-gastrique[6,10,39].



**a. Caillottage intra-gastrique sur saignement sur la tranche pancréatique**

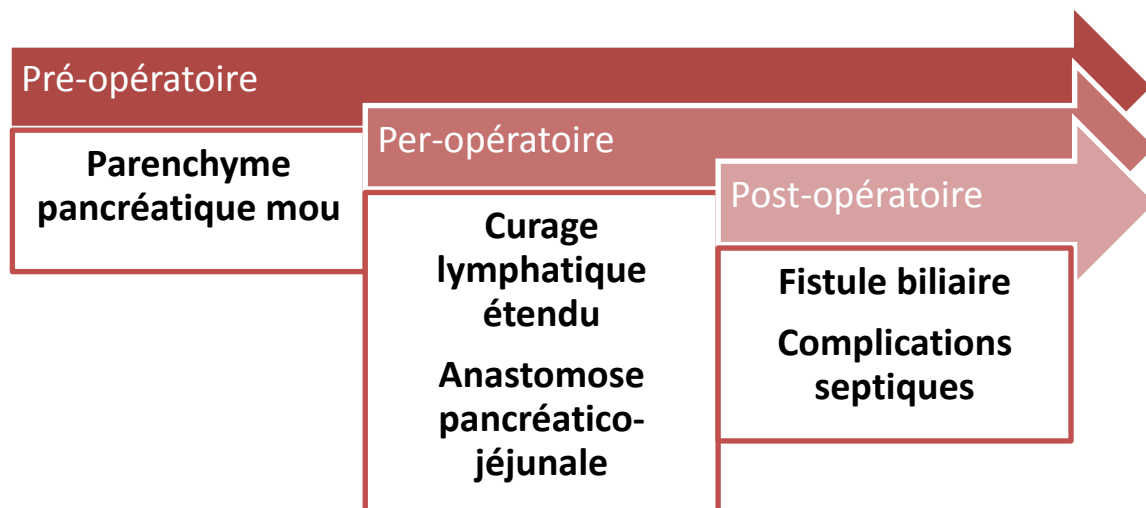


**b. Saignement sur la tranche pancréatique et fistule gastro-jéjunale**

### 6.2.2. La fistule pancréatique

L'érosion des vaisseaux est due aux sucs pancréatiques[8]. Les facteurs de risque potentiels d'HPP associée à la FP sont :

- le curage lymphatique étendu avec la mise à nue de l'intima des vaisseaux,
- un parenchyme pancréatique mou (concentration et volumes supérieurs d'enzyme dans le liquide pancréatique),
- la reconstruction par anastomose pancréatico-jéjunale (les enzymes jéjunales activent les enzymes protéolytiques pancréatiques au contraires des enzymes gastriques qui les inactivent),
- le sepsis (érosion de la paroi des vaisseaux par les bactéries)
- l'association à une fistule biliaire (la bile active les enzymes pancréatiques)[7].



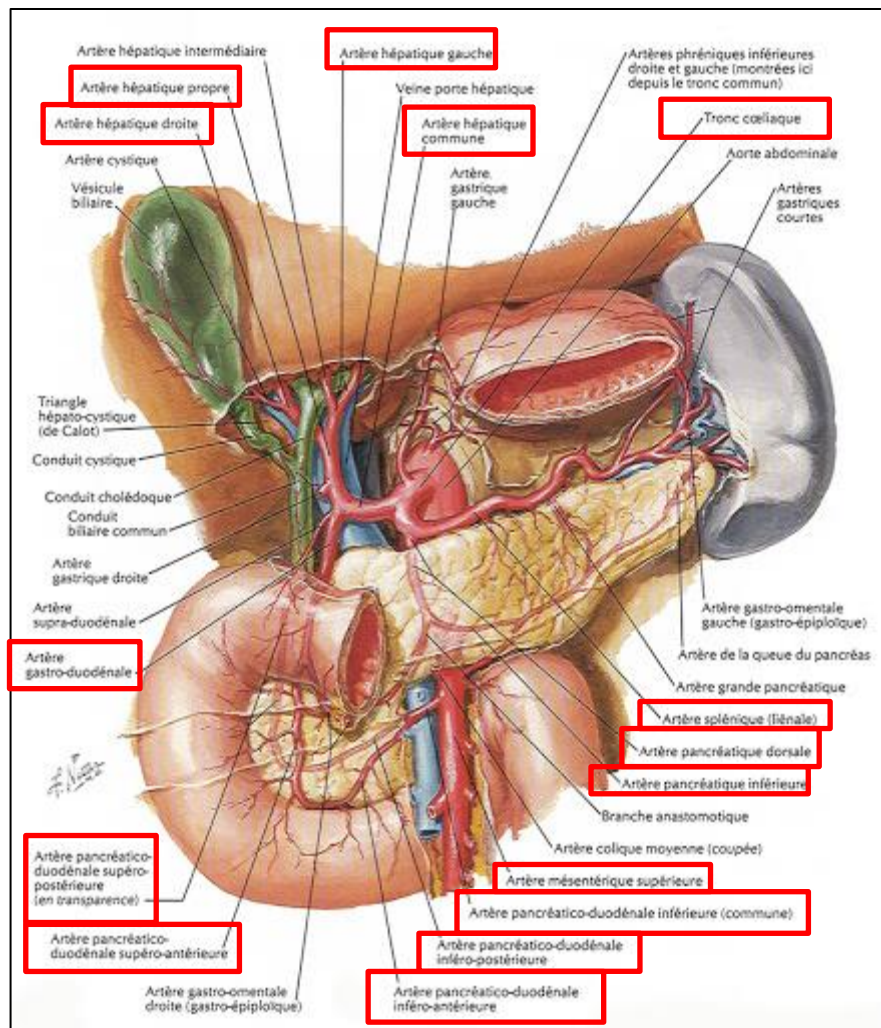
**Facteurs de risque potentiels d'HPP liée à la FP**

La FP est associée dans 50 à 72% des cas aux HPP tardives[10,40]. La mortalité des complications hémorragiques varie de 15 à 58% quand elle est associée à une FP[29,31,37,41,42].

### **6.2.3. Les pseudoanévrismes ou faux anévrismes**

La rupture d'un pseudoanévrisme est, avec le lâchage du moignon de l'artère gastroduodénale (jusqu'à 50% des cas[10]), la principale cause des hémorragies rapidement massives après DPC (impliquées dans 24% des HPP selon Wellner[6], 66% selon Roulin[10][43]) et souvent grave (jusqu'à 90% de grade C[6]). Ils résultent d'une rupture de continuité de la paroi vasculaire qui communique avec un hématome[44]. Les mécanismes à l'origine de cette rupture sont les mêmes que ceux décrits dans le paragraphe sur la FP.

Les artères concernées sont l'artère hépatique commune et propre, l'artère splénique, l'artère gastroduodénale, l'artère mésentérique supérieure, les arcades pancréatico-duodénales. La rupture des pseudoanévrismes est associée à une mortalité propre élevée (22% série de Lee[45]). Leur diagnostic fait appel à la réalisation d'un angioscanner abdominal quand les conditions le permettent (hors instabilité du patient) et à l'artériographie qui constitue également le moyen thérapeutique de première intention.



### Sites artériels fréquents de saignements après DPC



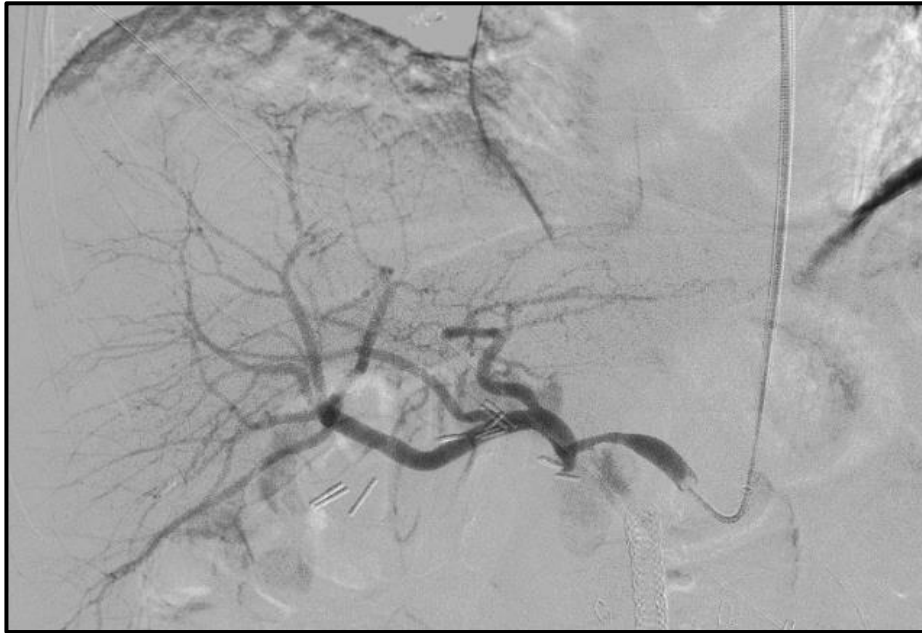
a. Pseudoanévrismes de l'artère hépatique commune.



***b. Pseudoanévrisme de l'artère splénique***



***c. Pseudoanévrismes sur le moignon de l'artère gastroduodénale***



***d. Pseudoanévrismes sur le moignon de l'artère gastroduodénale***



***e. Pseudoanévrisme de l'artère hépatique commune***



***f. Coils dans le moignon de l'artère gastroduodénale***

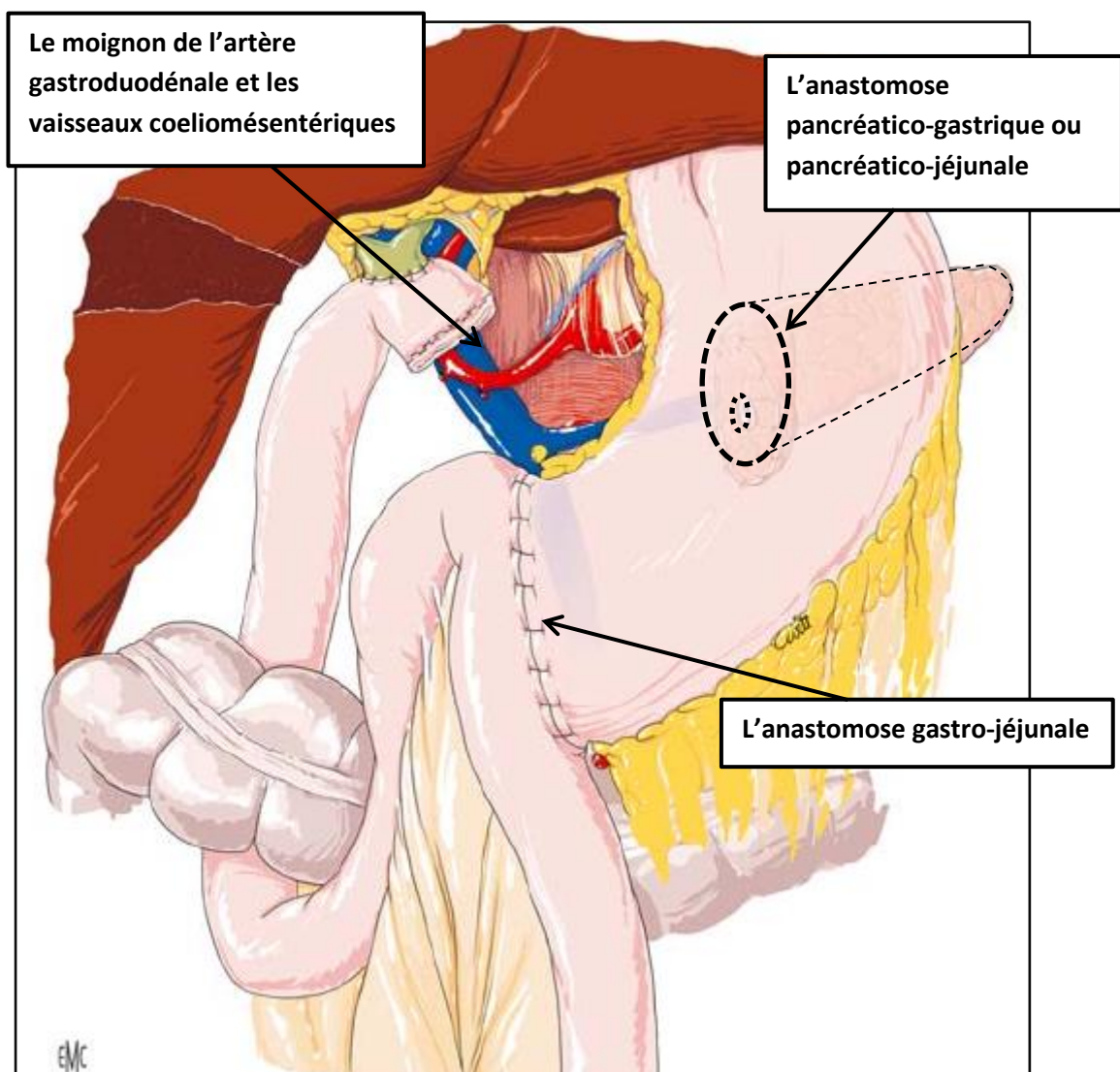


***g. Stent couvert couvrant le moignon de l'artère gastroduodénale***

#### 6.2.4. L'ulcère anastomotique

Les ulcères se développant sur l'anastomose gastro-jéjunale peuvent être la cause de saignement endoluminal[46,47]. Leur prise en charge fait intervenir l'endoscopie haute à visée diagnostique et thérapeutique lorsque les conditions cliniques le permettent.

**Pour résumer ....**



**Les sites de saignement fréquents**

## **Objectifs**

Le but de cette étude bicentrique était d'évaluer l'impact des complications hémorragiques sur la morbidité postopératoire et sur la survie. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les facteurs de risques de complications hémorragiques au sein de la population (pré- et peropératoires) et d'évaluer leur impact sur l'accès au traitement adjuvant.

## Matériel et méthodes

### 1. Population

Tous les patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique quelle que soit l'indication, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2017, sur 2 centres hospitaliers universitaires : les C.H.U. de Caen et Rennes, ont été inclus dans l'étude. Afin d'obtenir une exhaustivité des données, les bases PMSI des 2 centres ont été consultées rétrospectivement en utilisant les codes suivants : HNFA007 (duodéno pancréatectomie céphalique par laparotomie), HNFA005 (exérèse de tumeur du pancréas par laparotomie).

### 2. Définition de la HPP

Pour cette étude, tout évènement hémorragique extériorisé ou non, associé à une déglobulisation (sans critère de limite) a été relevé. La HPP était définie selon la classification du groupe d'étude international sur la chirurgie pancréatique (ISGPS)[8] : « L'hémorragie post-pancréatectomie est définie par 3 paramètres: délai de survenue, localisation et gravité. Le délai de survenue est soit précoce ( $\leq$  24 heures après la fin de l'opération d'indexation) soit tardif ( $>$  24 heures). La localisation est intraluminaire (dans le tube digestif) ou extraluminaire (dans la cavité péritonéale ou les drainages). La gravité des saignements peut être modérée ou sévère. Trois grades différents d'HPP (grades A, B et C) sont définis en fonction de la période d'apparition, du site de saignement, de la gravité et de l'impact clinique » (voir classification **Annexe 1**).

### **3. Variables démographiques**

Etait collectées les caractéristiques démographiques du patient : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle, surface corporelle, score ASA, comorbidités incluant le diabète, les antécédents neurologiques, cardiologiques et pneumologiques.

Les caractéristiques de la pathologie pancréatique (indication, réalisation d'un drainage biliaire préopératoire endoscopique ou radiologique, survenue d'une angiocholite, d'une pancréatite aiguë).

### **4. Variables peropératoires et post-opératoires**

Issues du compte rendu opératoire et du dossier anesthésique, étaient collectées : la voie d'abord (laparotomie, coelioscopie ou robot), la nécessité d'une conversion en cas de voie coelioscopique ou robotique, la durée opératoire en minutes, les pertes hémorragiques peropératoires en millilitres, la nécessité d'une transfusion sanguine peropératoire, le nombre de culots de globules rouges transfusés, l'exérèse associée d'organes contigus, l'exérèse vasculaire (veineuse, artérielle et le type d'exérèse), la réalisation d'une reconstruction vasculaire, la nécessité d'un clamage portal et sa durée en minutes, le type d'anastomose pancréatique (pancréatico-jéjunale, pancréatico-gastrique, pas d'anastomose), la qualité macroscopique du pancréas jugée par le chirurgien (aspect mou, dur), le drainage en fin d'intervention.

Les données post-opératoires incluaient la durée d'hospitalisation totale, d'hospitalisation en réanimation et/ou en unité de soins intensifs en jours, la morbidité à 30 jours et 90 jours post-opératoires selon la classification de Dindo-

Clavien (**Annexe 4**)[48], la mortalité à 30 jours et 90 jours, les complications chirurgicales : la complication hémorragique et son grade selon la classification de l'ISGPS (**Annexe 1**)[8], la fistule biliaire, la fistule gastro-jéjunale, la FP et son grade selon la classification de l'ISGPF (**Annexe 2**)[49], la présence de collections intra-abdominales au scanner post-opératoire, les complications médicales (neurologiques, cardiologiques, rénales, septiques), la nécessité de reprise chirurgicale.

## **5. Données histopathologiques et oncologiques**

Les données d'anatomopathologie ont également été collectées : type histologique (adénocarcinome pancréatique canalaire, adénocarcinome papillaire type pancréatique/duodénal, adénocarcinome duodénal, tumeur neuroendocrine, TIPMP dégénérée ou non, cystadénocarcinome, cystadénome, métastases, pancréatite chronique, tumeur de Frantz, autre). Les données oncologiques suivantes ont été enregistrées : la taille tumorale, le nombre de ganglions envahis et prélevés, la présence d'engainements péri-nerveux, la présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires, la présence de marges saines ou envahies R0/R1.

La classification AJCC/UICC-TNM 2017 a été utilisée pour déterminer le stade pour les adénocarcinomes pancréatiques (**Annexe 5**).

Les informations sur la réalisation d'un traitement adjuvant ont été enregistrées : réalisation d'une chimiothérapie / radio-chimiothérapie / radiothérapie adjuvante. Enfin les données de survie ont été mise à jour : date des dernières nouvelles, date de décès, statut aux dernières nouvelles (vivant/décédé).

## 6. Analyse statistique

L'association entre la survenue d'une hémorragie après DPC et les facteurs cliniques a été testée en utilisant des tests du chi-deux. Une valeur de p inférieure à 0,05 était définie comme statistiquement significative. Une régression logistique a été effectuée en analyse univariée pour chacune des variables du modèle et en analyse multivariée. Les probabilités de recevoir ou non un traitement adjuvant ont été modélisées avec ajustement sur les variables suivantes: âge, sexe, ASA, variables histopathologiques, statut Dindo-Clavien, survenue ou non d'une HPP. L'hypothèse nulle a été testée avec un test de rapport de vraisemblance pour chaque modèle.

### *Analyses de survie*

La survie globale a été calculée à partir du moment du diagnostic initial jusqu'à la date du décès ou des dernières nouvelles. La date de point était le 30 avril 2020. Les taux de survie médians ont été calculés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Un test du Log-Rank non paramétrique a été utilisé pour comparer les courbes de survie. Une régression multivariée à risques proportionnels de Cox a été utilisée pour déterminer le risque de décès en utilisant des variables significatives identifiées à partir d'une analyse univariée. Un modèle de survie paramétrique (modèle de Royston-Parmar) flexible a été utilisé afin de déterminer les probabilités de survie à 3 ans en fonction de la survenue d'une complication hémorragique en post-opératoire et l'évolution au cours du temps du risque de décès[50]. La procédure *stpm2* sur le logiciel statistique STATA a été utilisée pour cette analyse[51].

Une régression logistique a été réalisée en analyse univariée pour chaque variable des modèles et en analyse multivariée. Les probabilités de recevoir une chimiothérapie adjuvante ou non ont été modélisées avec un ajustement sur les variables suivantes: âge, sexe, ASA, stade, statut de résection, variables histopathologiques.

Le logiciel STATA (version 13.1, Copyright 1996–2018 StataCorp LLC, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845 USA) a été utilisé pour les analyses statistiques.

## Résultats

### 1.1. Population globale

#### *Caractéristiques cliniques*

Au total, 1005 patients dont 59,6% d'hommes et 40,4% de femmes avec un âge moyen de 64,2 ans (+/- 12,1 ans) ont été inclus (**Tableau 1**). Cent-vingt-et-un patients ont présenté une complication hémorragique après DPC (12,0%), inclus dans le groupe HPP, et 884 patients n'ont pas présenté de complication hémorragique, inclus dans le groupe non-HPP. En termes de caractéristiques préopératoires, les patients du groupe HPP étaient caractérisés par une surface corporelle significativement plus élevée dans le groupe HPP par rapport au non-HPP (1,87 vs 1,81 m<sup>2</sup>, p=0,008), des comorbidités cardio-vasculaires significativement plus fréquentes (47,1% vs 37,7%, p=0,046), la survenue significativement plus fréquente d'une angiocholite préopératoire (6,9% vs 1,8%, p=0,001).

Variables	Population totale (n=1005) n(%)	Non-HPP (n=884)	HPP (n=121)	p value
<b>Sexe (M/F)</b>	599 (59,6) / 406 (40,4)	519 (58,7) / 365 (41,3)	80 (66,9) / 41 (33,9)	0,12
<b>Age moyen (années) (écarts-types)</b>	64,2 +/- 12,1	64,0 +/- 12,2	65,3 +/- 11,0	0,29
<b>ASA</b>				0,82
1	158	141	17	
2	614	539	75	
3	191	164	27	
4	8	7	1	
manquants	34	33	1	
<b>BMI moyen (kg/m<sup>2</sup>) (écarts-types)</b>	24,6 +/- 4,2	24,5 +/- 4,2	25,3 +/- 3,7	0,054
<b>Surface corporelle moyenne (m<sup>2</sup>) (écarts-types)</b>	1,82 +/- 0,22	1,81 +/- 0,22	1,87 +/- 0,23	0,008
<b>Diabète</b>	174 (17,4)	158 (18,0)	16 (13,2)	0,19
<b>Pathologie cardio- vasculaire</b>	390 (38,8)	333 (37,7)	57 (47,1)	0,046
<b>Perte de poids</b>	379 (38,0)	341 (38,8)	38 (31,9)	0,15
<b>Pancréatite préopératoire</b>	184 (18,4)	164 (18,6)	20 (16,8)	0,64
<b>Angiocholite</b>	24 (2,4)	16 (1,8)	8 (6,9)	0,001
<b>Drainage biliaire préopératoire</b>	291 (29,2)	261 (29,8)	30 (24,8)	0,26
<b>Bilirubine préopératoire moyenne (µmol/L) (écarts-types)</b>	116,6 +/- 144,7	114,6	129	0,41

**Tableau 1.** Données démographiques préopératoires de la population totale (n=1005) et des groupes non-HPP (n=884) et HPP (n=121).

## Caractéristiques peropératoires

Les patients du groupe HPP étaient caractérisés par une durée opératoire significativement plus longue (**Tableau 2**) (339,7 vs 309,4 min,  $p=0,003$ ), une prévalence significativement plus élevée de résection artérielle (23,3% vs 12,7%,  $p=0,04$ ) et une texture pancréatique significativement plus molle (62,0% vs 43,7%,  $p<0,0001$ ). Il n'y avait pas de différence en terme de transfusion peropératoire ni de nombre moyen de culots globulaires transfusés.

Variables	Population totale (n=1005) n(%)	Non-HPP (n=884)	HPP (n=121)	p value
<b>Voie d'abord</b>				0,12
Laparotomie	978 (97,3)	863 (97,6)	115 (95)	
Coelioscopie / Robot	27 (2,7)	21 (2,4)	6 (5,0)	
<b>Durée opératoire (min) (médiane)</b>	300 [120-630]	300 [120-613]	330 [140-630]	<b>0,003</b>
<b>Transfusion peropératoire</b>	210 (20,9)	181 (20,5)	29 (24,0)	0,16
Concentré de globules rouges (nombre) (moyenne)	3,0 +/- 1,8	3,1 +/- 1,8	2,7 +/- 1,8	0,22
<b>Résection organes adjacent</b>	87 (8,7)	77 (8,8)	10 (8,3)	0,85
<b>Exérèse vasculaire</b>	203 (20,2)	173 (19,6)	30 (24,8)	0,18
Exérèse veineuse	172/203 (84,7)	147/173 (85,0)	25/30 (83,3)	0,27
Porte	69 (40,1)	56 (38,1)	13 (52,0)	
VMS/VMI	93 (54,1)	81 (55,1)	12 (48,0)	
Exérèse artérielle	29 (14,3)	22 (12,7)	7 (23,3)	<b>0,04</b>
<b>Qualité du pancréas (mou)</b>	461 (45,9)	386 (43,7)	75 (62,0)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Anastomose pancréatique</b>				0,82
Pancréatico-gastrique	256 (25,5)	222 (25,1)	34 (28,1)	
Pancréatico-jéjunale	717 (71,3)	635 (71,8)	82 (67,8)	
Aucune	27 (2,7)	24 (2,7)	3 (2,5)	

**Tableau 2.** Caractéristiques opératoires de la population totale (n=1005) et des groupes non-HPP (n=884) et HPP (n=121).

### *Caractéristiques histopathologiques*

Dans la série, 421 patients (41,9%) ont été opérés pour un adénocarcinome canalaire pancréatique, 10,9% pour un cholangiocarcinome du bas cholédoque et 11,7% pour un ampullome (**Tableau 3**). Il existait une prévalence significativement plus élevée de cholangiocarcinome chez les patients du groupe HPP (18,2% vs 10,0%,  $p=0,007$ ). En ce qui concerne, les autres types histologiques, on ne notait pas de différence entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de différences sur la taille tumorale, sur le nombre de ganglions prélevés et envahis pour les lésions néoplasiques, ni sur les marges de résection, le stade, pour l'adénocarcinome pancréatique, et la différenciation, pour le cholangiocarcinome et l'adénocarcinome pancréatique.

Variables	Population totale (n=1005) n(%)	Non-HPP (n=884)	HPP (n=121)	p value
<b>Type histologique</b>				0,08
Adénocarcinome canalaire du pancréas	421 (41,9)	377 (42,6)	44 (36,4)	NS
Cholangiocarcinome du cholédoque	110 (10,9)	88 (10,0)	22 (18,2)	0,007
Ampullome TIPMP	118 (11,7)	105 (11,9)	13 (10,7)	NS
Tumeur neuro-endocrine	65 (6,5)	58 (6,6)	7 (5,8)	NS
Adénocarcinome duodénal	44 (4,4)	39 (4,4)	5 (4,1)	NS
Métastases cancer du rein	57 (5,7)	49 (5,5)	8 (6,6)	NS
Pancréatite chronique	15 (1,5)	13 (1,5)	2 (1,6)	NS
Autre	53 (5,3)	49 (5,6)	4 (3,3)	NS
	122 (12,1)	106 (12)	16 (13,2)	NS
<b>Taille tumorale (moyenne en cm, écart-type)</b>	3,1 +/- 2,1	3,1 +/- 2,1	2,8 +/- 1,8	0,2
<b>Lésions néoplasiques</b>				
Nombre adénopathies prélevées (moyenne, écart-type)	17,8 +/- 11,0	18,1 +/- 10,9	15,9 +/- 11,5	0,08
Nombre adénopathies envahies (moyenne, écart-type)	2,1 +/- 2,9	2,1 +/- 3,0	1,6 +/- 2,5	0,1
Marges de résection (taux de R1)	120 (16,3)	104 (16,1)	16 (17,8)	0,7
<b>Stades TNM Pancréas (AJCC/UICC 2017)</b>				0,4
0	5 (1,2)	4 (1,1)	1 (2,3)	
IA	15 (3,6)	12 (3,2)	3 (6,8)	
IB	28 (6,7)	25 (6,6)	3 (6,8)	
IIA	75 (17,8)	66 (17,5)	9 (20,5)	
IIB	262 (62,2)	238 (63,1)	24 (54,5)	
III	23 (5,5)	23 (6,0)	0 (0,0)	
manquants	13 (3,0)	9 (2,4)	4 (9,1)	
<b>Différenciation (PDAC et CCK)</b>				0,1
Bien différencié	226 (42,6)	193 (42,3)	33 (50,0)	
Moyennement différencié	177 (33,3)	163 (35,8)	14 (21,2)	
Peu/ indifférencié	32 (6,0)	26 (5,7)	6 (9,1)	
Manquants	96 (18,1)	83 (18,2)	13 (19,7)	

**Tableau 3.** Caractéristiques histopathologiques des 2 groupes HPP (n=121) et non-HPP (n=884) (NS= Non Significatif).

### *Suites postopératoires*

La mortalité à 90 jours était de 5,4% parmi les 1005 patients inclus ; la survenue d'une HPP multipliait par 7 la mortalité à 90 jours (21,5% contre 3,2%) ( $p < 0,0001$ ). La prévalence des complications sévères (grade  $\geq$  IIIb) était de 19,5% à 90 jours ; la survenue d'une HPP multipliait par 6 la prévalence des complications sévères à 90 jours (86,0% vs 14,6% ( $p < 0,0001$ )). La survenue d'une HPP était significativement corrélée à une augmentation de la prévalence des fistules pancréatiques, fistules biliaires, fistules gastro-jéjunales et collections intra-abdominales (table 4). La durée d'hospitalisation totale était supérieure dans le groupe HPP (31,6 vs 17,3 jours,  $p < 0,0001$ ), incluant également le nombre de patients hospitalisés en réanimation (60,3% vs 18,4%) et la durée de séjour en réanimation (10,2 vs 1,6 jours,  $p < 0,0001$ ) (**Tableau 4**).

Variables	Total (n=1005) n(%)	Pas d'HPP (n=884)	HPP (n=121)	p value <sup>a</sup>
<b>Durée d'hospitalisation totale (jours) (médiane)</b>	19,0 +/- 12,8	17,3 +/- 9,7	31,6 +/- 22,3	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>Hospitalisation en réanimation/USI</b>	236 (23,5)	163 (18,4)	73 (60,3)	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>Durée d'hospitalisation en réanimation/USI (jours) (médiane)</b>	2,7 +/- 7,8	1,6 +/- 5,2	10,2 +/- 15,4	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>Morbidité</b>				
<b>Classification Dindo-Clavien à J90</b>				<0,0001
II	739 (75,5)	731 (82,3)	9 (7,4)	
IIIa	63 (6,3)	55 (6,2)	8 (6,6)	
IIIb	83 (8,3)	45 (5,1)	38 (31,4)	
IVa	42 (4,2)	12 (1,4)	30 (24,8)	
IVb	17 (1,7)	7 (5,8)	10 (8,3)	
V (mortalité)	54 (5,4)	28 (3,2)	26 (21,5)	
<b>Dindo-Clavien &gt; IIIb</b>	257 (25,8)	147 (14,6)	110 (86,0)	<0,0001
<b>Complications médicales</b>				
Sepsis	216 (21,5)	162 (18,3)	54 (44,6)	<0,0001
Pneumopathie	41 (4,1)	29 (3,3)	12 (9,9)	0,001
Décompensation cardiaque	17 (1,7)	11 (1,2)	6 (5,0)	0,003
<b>Complications chirurgicales</b>				
<b>Fistule Pancréatique</b>	308 (31,0)	236 (27,0)	72 (60,0)	<0,0001
<b>Grade POPF ISGPF 2015</b>				
A	145 (14,4)	124 (14,0)	21 (17,4)	
B	114 (11,3)	99 (11,1)	15 (12,4)	
C	49 (4,9)	13 (1,5)	36 (29,8)	
<b>Fistule Biliaire</b>	59 (5,93)	36 (4,1)	23 (19,2)	<0,0001
<b>Fistule gastro-jéjunale</b>	21 (2,1)	6 (0,7)	15 (12,9)	<0,0001
<b>Collections intra-abdominales</b>	236 (23,5)	181 (20,5)	55 (45,6)	<0,0001
<b>Gastroparésie</b>	538 (53,5)	466 (52,7)	72 (59,5)	0,16

**Tableau 4.** Caractéristiques de morbidité à 90 jours et mortalité à 90 jours chez les patients HPP et non-HPP. (<sup>a</sup> test de chi2, <sup>b</sup> test de Student)

### *Facteurs de risques préopératoires et peropératoires d'HPP*

En régression logistique univariée, les antécédents cardio-vasculaires, la surface corporelle et la survenue d'une angiocholite préopératoire étaient des facteurs de risques d'HPP (**Tableau 5**). En régression logistique multivariée, après intégration des variables préopératoires significatives en univariée, seules la surface corporelle et la survenue d'une angiocholite préopératoire étaient des facteurs de risques d'HPP.

En régression logistique univariée, la durée opératoire, un pancréas mou et l'exérèse artérielle étaient des facteurs de risques peropératoires d'HPP. En régression logistique multivariée, après intégration des variables peropératoires et préopératoires significatives en multivariée, la survenue d'une angiocholite préopératoire (ORa : 2,91 [1,06-8,03]  $p=0,04$ ), la durée opératoire  $\geq 300$  minutes (ORa : 2,42 [1,48-3,94]  $p<0,0001$ ) et un pancréas mou (ORa : 0,38 [0,23-0,62]  $p<0,0001$ ) étaient des facteurs de risques d'HPP.

### *Grade, caractéristiques et prise en charge des HPP*

A titre informatif, un « **focus** » sur les caractéristiques cliniques et le management thérapeutique des HPP est présenté en page 37.

Variables	ORa	p	ORa	p
<b>Préopératoire</b>				
<b>Surface corporelle</b>		<b>0,03</b>		0,1
≤1,82	-		-	
>1,82	1,55 [1,04-2,32]		1,42 [0,90-2,25]	
<b>Pathologie cardio-vasculaire</b>		0,7		0,1
Non	-		-	
Oui	1,44 [0,97-2,13]		1,47 [0,94-2,30]	
<b>Angiocholite</b>		<b>0,004</b>		<b>0,04</b>
Non	-		-	
Oui	3,65 [1,51-8,79]		2,91 [1,06-8,03]	
<b>Peropératoire</b>				
<b>Durée opératoire</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
<300 min.	-		-	
≥300 min.	2,62 [1,62-4,24]		2,42 [1,48-3,94]	
<b>Qualité du pancréas</b>		<b>&lt;0,0001</b>		<b>&lt;0,0001</b>
mou	-		-	
dur	0,35 [0,22-0,58]		0,38 [0,23-0,62]	
<b>Exérèse artérielle</b>		0,3		0,2
Non	-		-	
Oui	1,66 [0,59-4,65]		1,91 [0,68-5,38]	

**Tableau 5.** Facteurs de risques préopératoires et peropératoires de complication hémorragique en régression logistique multivariée. (ORa = Odds ratio ajusté sur âge, sexe, score ASA)

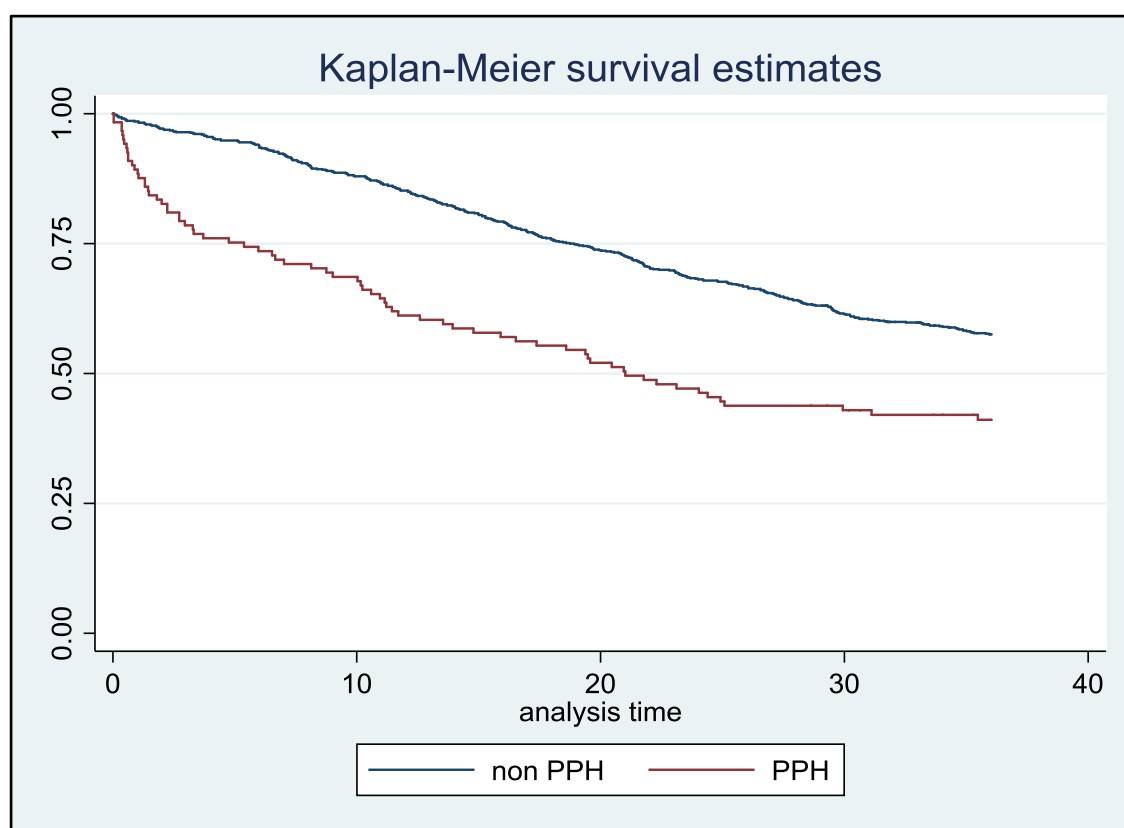
**Focus sur ... GRADE, CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE DES HPP**

Variables	PPH (n=121) n(%)
<b>Grade ISGPS</b>	
Grade A	3 (2,5)
Grade B	56 (46,3)
Grade C	62 (51,2)
<b>Délai d'apparition en jours (médiane)</b>	8 [1-90]
<b>Extériorisation</b>	101 (83,5)
Drainage	53 (43,8)
Hématémèse	31 (25,6)
Mélénas	17 (8,3)
<b>Caillot sentinelle</b>	26 (21,5)
Délai médian en jours avant survenue de PPH	1 [0-13]
<b>Déglobulisation</b>	
Taux médian d'hémoglobine(en g/dL)	7,3 [3,6-14,4]
Perte médiane d'hémoglobine par rapport à J1 (en g/dL)	3,6 [0-9,4]
<b>Instabilité hémodynamique</b>	74 (61,1)
<b>Transfusion</b>	95 (78,5)
Nombre médian de culots globulaires	4 [0-24]
<b>Scanner en urgence</b>	83 (68,6)
Fuite active de produit de contraste	34 (41,5)
<b>Artériographie</b>	46 (38,0)
Embolisation	27 (58,7)
Stenting	18 (39,1)
<b>Succès</b>	33 (71,7)
<b>Reprise chirurgicale</b>	76 (62,8)
<b>Succès</b>	66 (86,8)
<b>Endoscopie</b>	30 (24,8)
<b>Succès</b>	18 (60,0)
<b>Récidives</b>	41 (33,9)
Récidive unique	30 (24,8)
≥2 récurrences	11 (9,1)

## 1.2. Analyse de survie

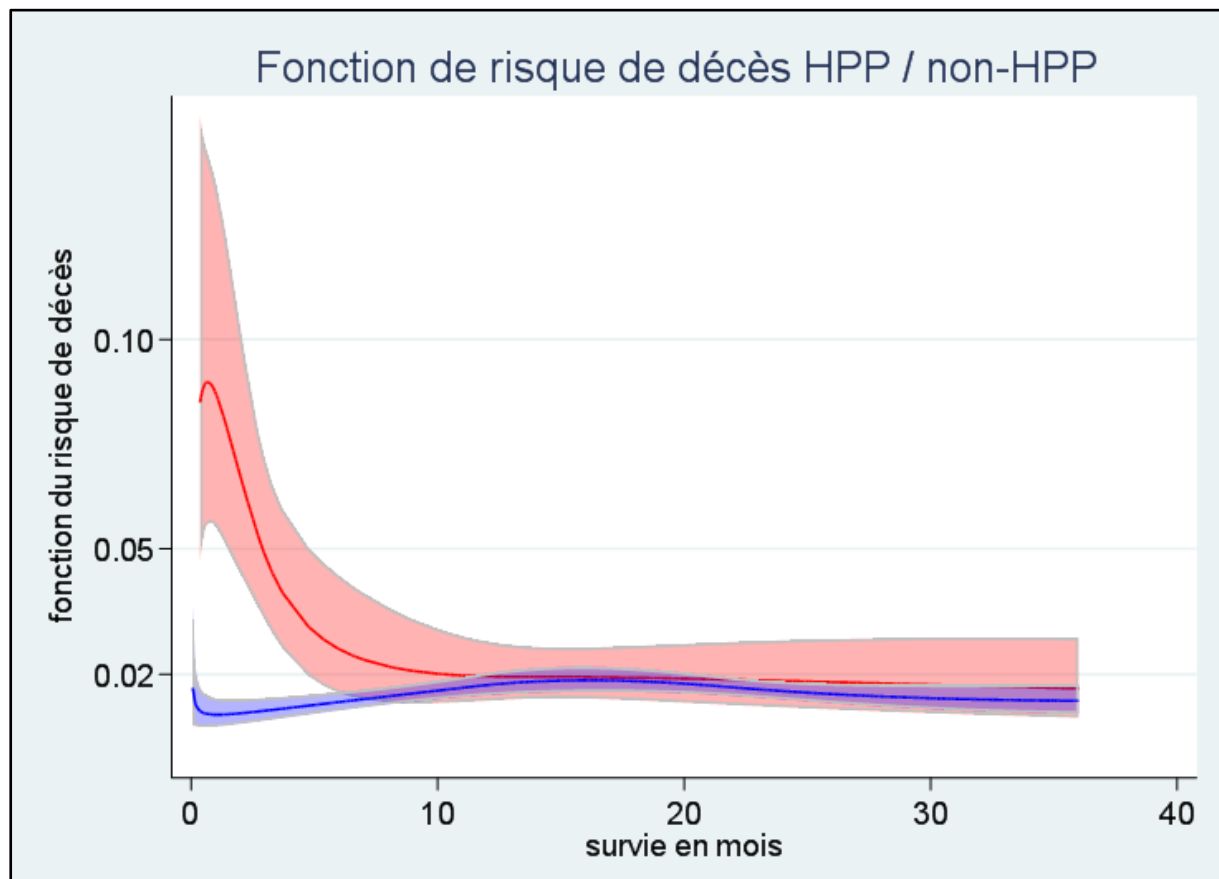
### *Analyse de survie des patients dans l'ensemble de la population*

La **figure 1** montre la survie selon Kaplan-Meier des 2 groupes HPP et non-HPP (log-rank  $p=0,0001$ ). Les médianes de survie étaient de 37,1 mois [33,1 - 42,0] et 19,6 mois [12,6 - 25,1] respectivement.



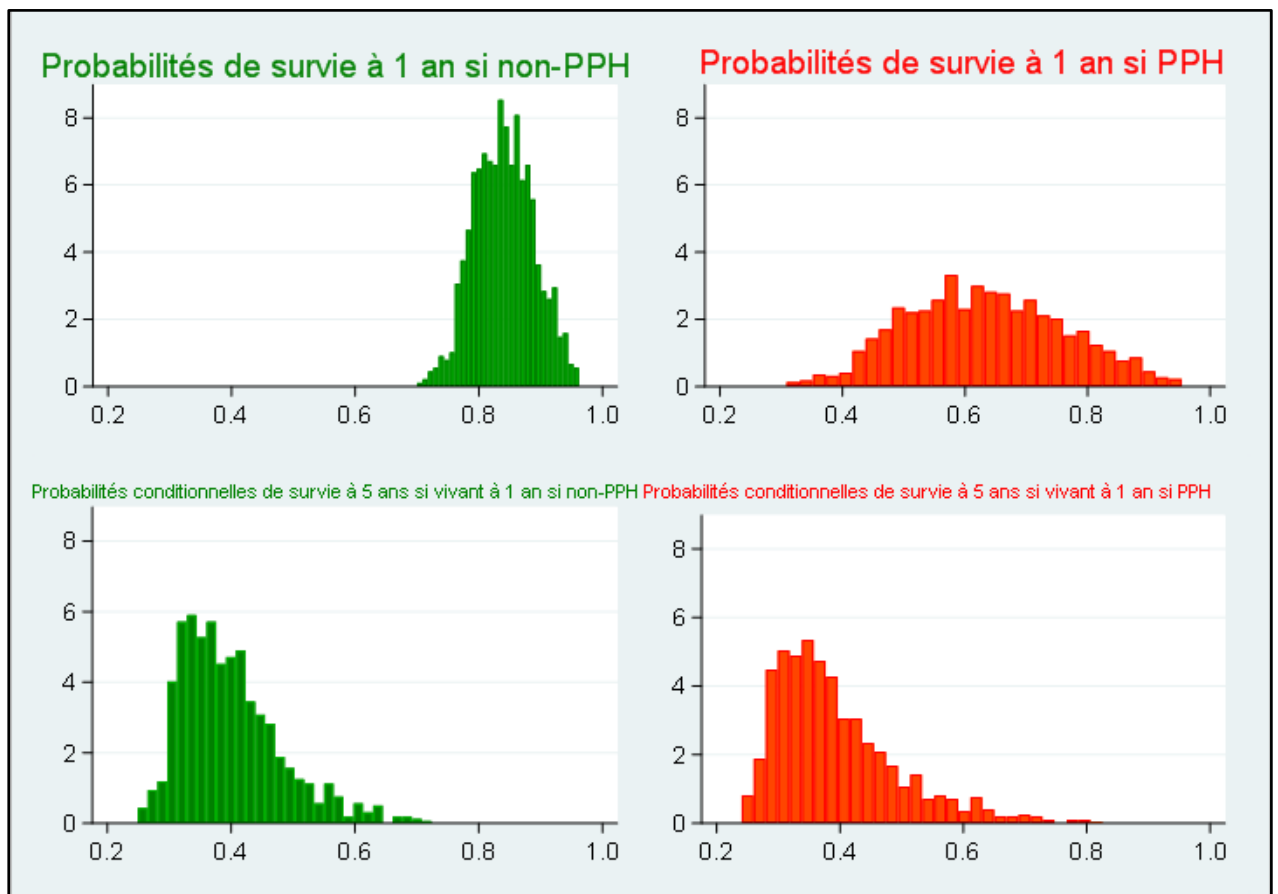
**Figure 1.** Courbes de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=121) et non HPP (n=884). (log-rank test :  $p = 0,0001$ )

La **figure 2** montre l'évolution du risque de décès au cours du temps avec un modèle de survie flexible paramétrique. On peut observer que le risque de décès associé à l'HPP reste significativement supérieur à celui des patients non-HPP jusqu'à 6 mois post-opératoires puis devient ensuite égal dans les 2 groupes.



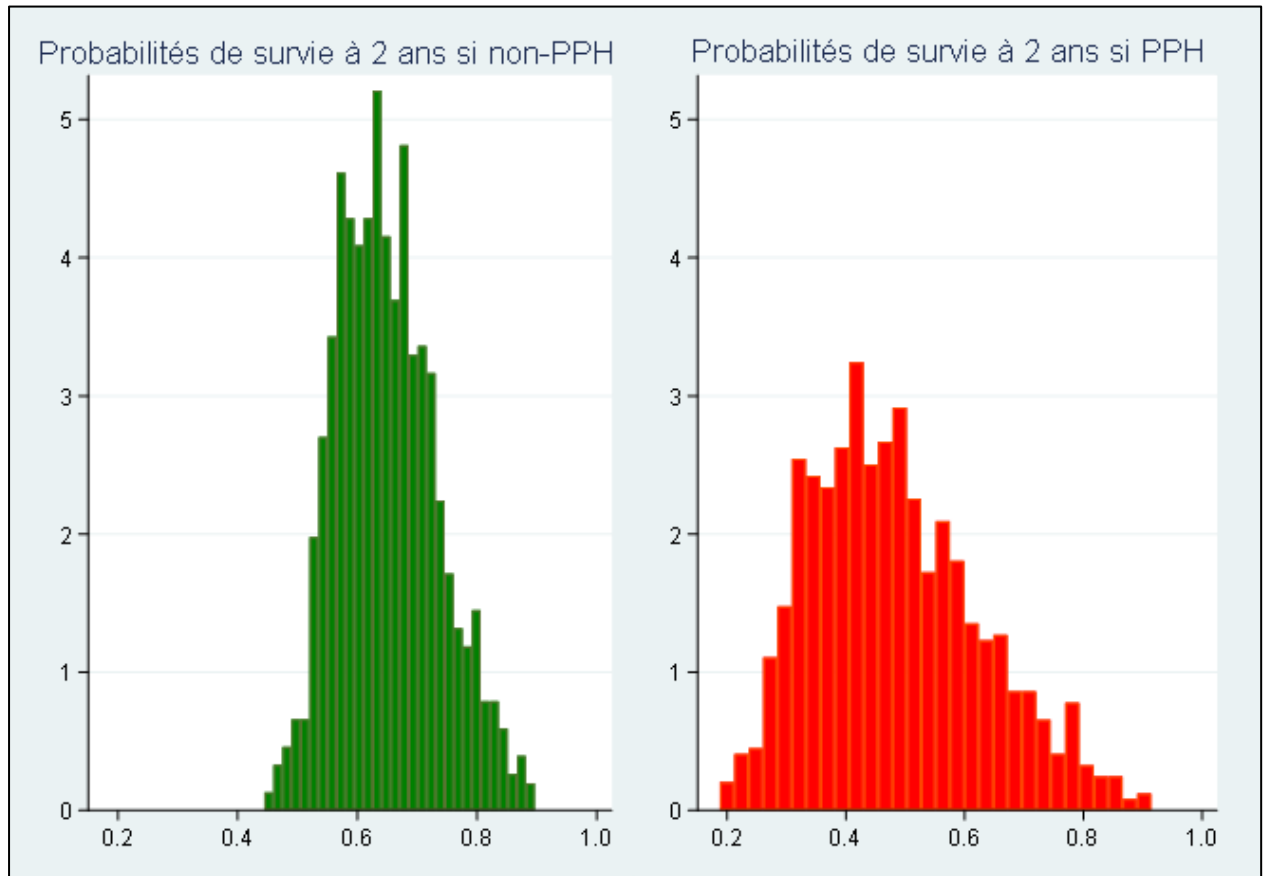
**Figure 2.** Courbes de survie selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (n=121) et non HPP (n=884).

La **figure 3** montre les probabilités de survie pour les 2 populations à 1 an. La moitié de la population du groupe HPP avait  $\geq 60,6\%$  de chance de survivre 12 mois contre  $\geq 84,1\%$  de chance de survivre 12 mois dans le groupe non-HPP. Pour les patients ayant survécu 1 an du groupe non-HPP, la moitié de la population à  $\geq 38,4\%$  de chance de survivre 12 mois. Pour les patients ayant survécu 1 an du groupe HPP, la moitié de la population à  $\geq 37,4\%$  de chance de survivre 12 mois.



**Figure 3.** Histogrammes représentant les probabilités de survie à 1 an selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (rouge) (n=121) et non HPP (vert) (n=884).

La **figure 4** montre les probabilités de survie pour les 2 populations à 2 ans. La moitié de la population du groupe HPP avait  $\geq 44,3\%$  de chance de survivre 24 mois contre  $\geq 64,4\%$  de chance de survivre 24 mois dans le groupe non-HPP.

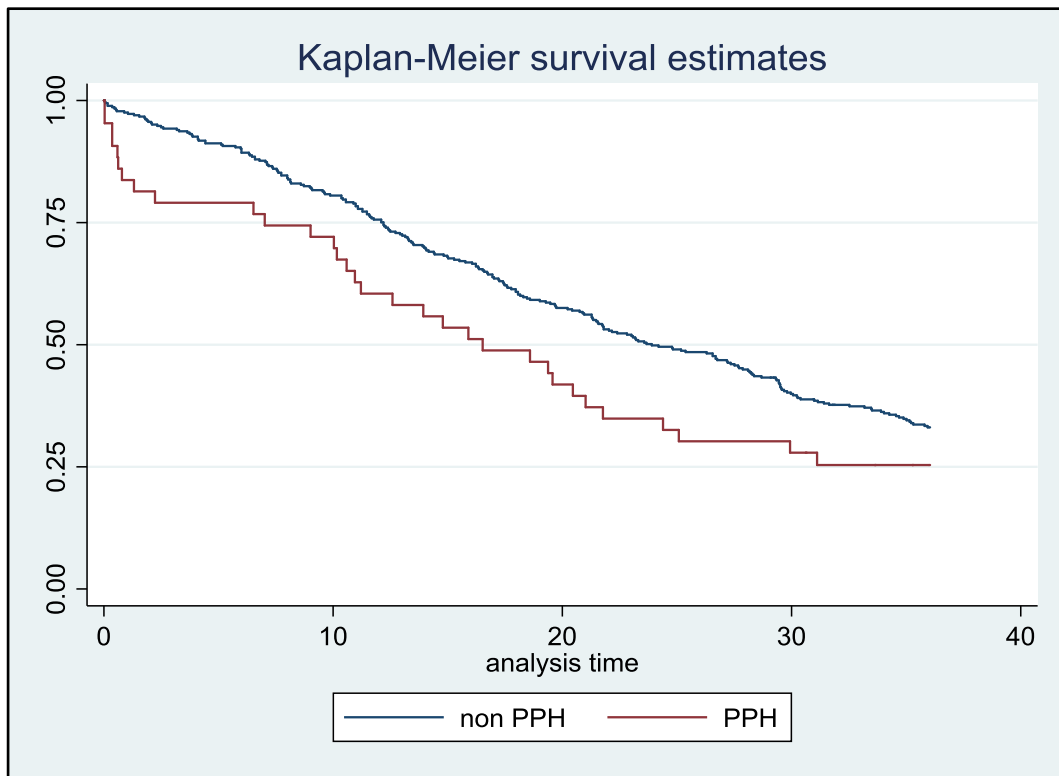


**Figure 4.** Histogrammes représentant les probabilités de survie à 2 ans selon modèle de survie flexible paramétrique de Royston, comparant les groupes HPP (rouge) (n=121) et non HPP (vert) (n=884).

### *Analyse de survie des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique*

La **figure 5** montre la survie selon Kaplan-Meier des 2 groupes HPP et non-HPP au sein des PDAC. La médiane de survie était significativement plus élevée dans le groupe non-HPP 23,9 vs 16,5 mois (log-rank test  $p=0,05$ ). En analyse univariée, le risque de mortalité était supérieur pour les patients du groupe HPP ( $HR=1,44$  [0,99-2,08]  $p=0,05$ ). Les HPP liées à la FP étaient un facteur pronostique péjoratif avec un  $HR=1,91$  [1,16-3,13]  $p=0,01$ . Les autres facteurs pronostiques étaient la résection étendue, le stade  $\geq$  IIb, la résection R1, les complications sévères ( $\geq$  IIIb) et l'accès à la chimiothérapie adjuvante. Le grade C de l'HPP était un facteur pronostique péjoratif en univarié.

En analyse multivariée, la résection étendue, le stade UICC, les marges de résection, les complications sévères (Dindo-Clavien  $\geq$  IIIb) et le non accès à la chimiothérapie adjuvante étaient des facteurs pronostiques tandis que les HPP liées la FP ne l'étaient pas (**Tableau 6**).



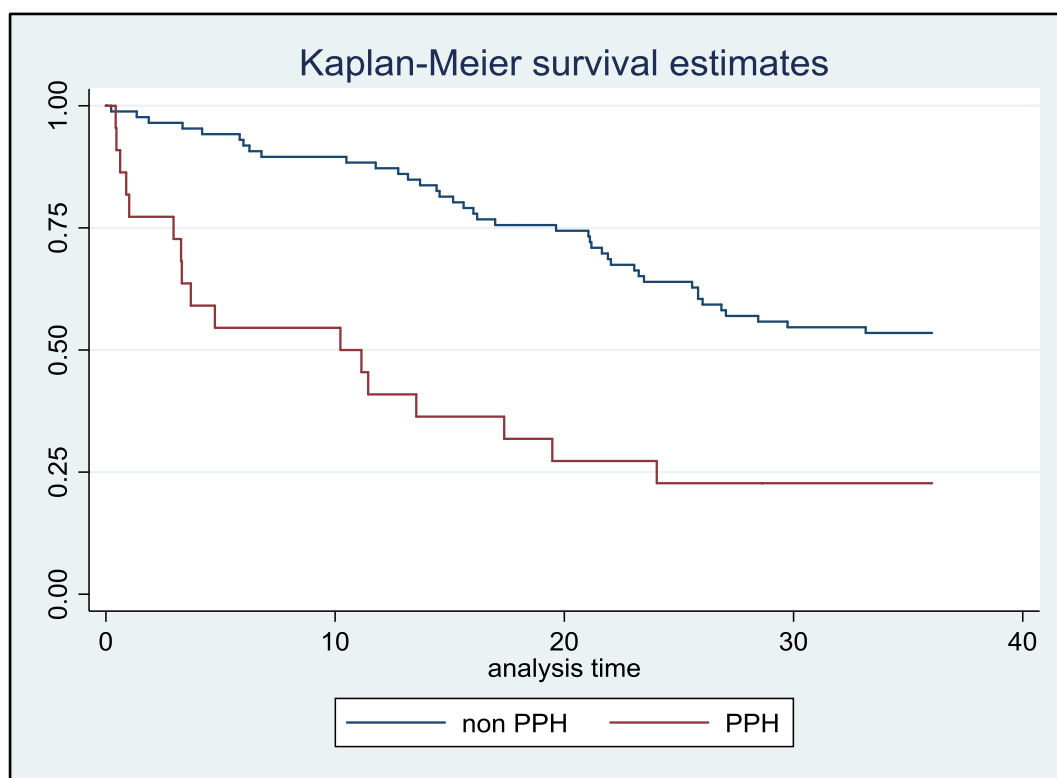
**Figure 5.** Courbes de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=44) et non HPP (n=377) chez les patients opérés d'un PDAC. (log-rank test : **p = 0,05**).

Variables		HR	p	HRa	p
<b>Sexe</b>	Homme	-	0,1		
	Femme	0,81 [0,64-1,03]			
<b>Age</b>	<60 ans	-	0,1		
	60-70 ans	0,91 [0,66-1,26]			
	>70 ans	1,22 [0,91-1,64]			
<b>ASA score</b>	≤2	-	0,7		
	>2	1,05 [0,79-1,39]			
<b>Surface corporelle</b>	≤1,82	-	1		
	>1,82	1,00 [0,79-1,26]			
<b>Angiocholite</b>	Absence	-	0,1		
	Présence	0,41 [0,13-1,27]			
<b>Drainage biliaire préopératoire</b>	Absence	-	0,2		
	Présence	1,18 [0,92-1,51]			
<b>Durée opératoire</b>	<300 minutes	-	0,2		
	≥300 minutes	1,21 [0,93-1,58]			
<b>Exérèse vasculaire</b>	Absence	-	0,2		
	Présence	1,18 [0,92-1,51]			
<b>Résection étendue</b>	Absence	-	0,01	-	0,01
	Présence	1,65 [1,13-2,41]		1,63 [1,10-2,40]	
<b>POPF</b>	Absence	-	0,08		
	Présence	1,31 [0,97-1,76]			
<b>HPP</b>	Non-HPP	-	0,05		
	HPP	1,44 [0,99-2,08]			
<b>HPP associée à POPF</b>	Absence	-	0,01	-	0,3
	HPP + POPF	1,91 [1,16-3,13]		1,49 [0,7-3,15]	
<b>Grade HPP</b>	Non-HPP	-	0,5		
	HPP A/B	1,23 [0,72-2,10]			
	HPP C	1,66 [1,03-2,68]			
<b>CLAVIEN</b>	<IIIb	-	<0,0001	-	<0,0001
	≥IIIb	2,21 [1,70-2,88]		2,12 [1,53-2,94]	
<b>STADE (AJCC/UICC 2017)</b>	<IIIB	-	<0,0001	-	0,003
	≥IIIB	1,65 [1,26-2,15]		1,58 [1,17-2,13]	
<b>Marges de résection</b>	R0	-	<0,0001	-	<0,0001
	R1	1,74 [1,34-2,28]		1,80 [1,36-2,38]	
<b>Chimiothérapie</b>	Non	-	0,004	-	<0,0001
	oui	0,66 [0,49-0,87]		0,55 [0,39-0,76]	

**Tableau 6.** Analyse de survie selon modèle de Cox chez les patients opérés d'un PDAC (n=421). (HR= Hazard Ratio, HRa= Hazard Ratio ajusté)

### *Analyse de survie des patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque*

La **figure 6** montre la survie selon Kaplan-Meier des 2 groupes HPP et non-HPP au sein des cholangiocarcinomes du bas cholédoque. La médiane de survie était significativement plus élevée dans le groupe non-HPP >36 vs 10,2 mois (log-rank test  $p < 0,0001$ ). La complication hémorragique était un facteur pronostique péjoratif en univarié (HR=3,20 [1,80-5,67],  $p < 0,0001$ ). Les marges de résection envahies, le statut d'envahissement ganglionnaire, la complication hémorragique associée à la FP et les complications Dindo-Clavien  $\geq$  IIIb étaient des facteurs pronostiques en multivarié (**Tableau 7**).



**Figure 6.** Courbe de survie selon Kaplan-Meier comparant les groupes HPP (n=22) et non HPP (n=88) chez les patients opérés d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque (n=110) (log-rank test :  $p < 0,0001$ )

Variables		HR	p	HRa	p
<b>Sexe</b>					
	Homme	-			
	Femme	1,46 [0,84-2,51]	0,2		
<b>Age</b>					
	<60 ans	-			
	60-70 ans	0,72 [0,39-1,35]	0,3		
	>70 ans	0,78 [0,40-1,55]	0,5		
<b>ASA score</b>					
	≤2	-			
	>2	1,46 [0,84-2,51]	0,2		
<b>Surface corporelle</b>					
	≤1,82	-			
	>1,82	0,98 [0,58-1,65]	0,9		
<b>Angiocholite</b>					
	Absence	-			
	Présence	2,06 [0,50-8,47]	0,3		
<b>Drainage biliaire préopératoire</b>					
	Absence	-	0,3		
	Présence	0,76 [0,45-1,29]			
<b>Durée opératoire</b>					
	<300 minutes	-	0,7		
	≥300 minutes	1,13 [0,64-1,99]			
<b>Exérèse vasculaire</b>					
	Absence	-	0,07		
	Présence	1,79 [0,96-3,32]			
<b>Résection étendue</b>					
	Absence	-	<b>0,04</b>	-	0,5
	Présence	2,60 [1,03-6,56]		1,50 [0,43-5,28]	
<b>HPP</b>					
	Absence	-	<b>&lt;0,0001</b>		
	Présence	3,20 [1,80-5,67]			
<b>HPP associée à POPF</b>					
	Absence	-	<b>&lt;0,0001</b>	-	<b>0,01</b>
	Présence	4,36 [2,23-8,54]		4,17 [1,41-12,33]	
<b>Fistule pancréatique</b>					
	Absence	-	0,1		
	Présence	1,53 [0,90-2,58]			
<b>CLAVIEN-DINDO</b>					
	<IIIb	-	<b>0,01</b>	-	0,6
	≥IIIb	1,95 [1,15-3,22]		1,27 [0,53-3,03]	
<b>Envahissement ganglionnaire</b>					
	N0	-	<b>&lt;0,0001</b>	-	<b>&lt;0,0001</b>
	N+	3,10 [1,70-5,65]		3,75 [1,98-7,11]	
<b>Marges de résection</b>					
	R0	-	<b>0,02</b>	-	<b>0,01</b>
	R1	2,14 [1,10-4,16]		2,84 [1,34-6,00]	
<b>Chimiothérapie</b>					
	Non	-	0,8		
	oui	1,07 [0,61-1,85]			

**Tableau 7.** Analyse de survie selon modèle de Cox chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque (n=110). (HR= Hazard Ratio, HRa= Hazard Ratio ajusté)

## Accès à la chimiothérapie adjuvante des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique

Les facteurs influençant le non-accès à la chimiothérapie adjuvante étaient l'âge, les complications sévères  $\geq$ IIIb, le stade UICC $\geq$ IIB ainsi que les HPP de grade C en régression logistique multivariée (**Tableau 8**).

Variables		OR	p	ORa	p
<b>Sexe</b>	Homme	-			
	Femme	0,76 [0,45-1,29]	0,3		
<b>Age</b>	<65,7 ans	-			
	>65,7 ans	0,45 [0,25-0,80]	<b>0,007</b>	0,54 [0,31-0,94]	<b>0,03</b>
<b>ASA score</b>	$\leq 2$	-			
	>2	0,66 [0,25-1,76]	0,4		
<b>Surface corporelle</b>	$\leq 1,82$	-			
	>1,82	1,24 [0,74-2,09]	0,4		
<b>POPF</b>	Pas de fistule	-			
	Fistule	0,51 [0,28-0,95]	<b>0,03</b>	0,59 [0,29-1,21]	0,1
<b>HPP</b>	Non-HPP	-			
	HPP	0,23 [0,11-0,48]	<b>&lt;0,0001</b>		
<b>HPP associée à POPF</b>	Absence	-			
	Présence	0,20 [0,07-0,59]	<b>0,004</b>		
<b>Grade HPP</b>	Non-HPP	-			
	HPP A/B	0,68 [0,22-2,13]	0,5	1,28 [0,40-4,07]	0,7
	HPP C	0,07 [0,02-0,22]	<b>&lt;0,0001</b>	0,19 [0,05-0,69]	<b>0,01</b>
<b>CLAVIEN</b>	<IIIb	-			
	$\geq$ IIIb	0,45 [0,24-0,84]	<b>0,01</b>	0,27 [0,15-0,52]	<b>&lt;0,0001</b>
<b>STADE (AJCC/UICC 2017)</b>	<IIB	-			
	$\geq$ IIB	2,58 [1,52-4,40]	<b>&lt;0,0001</b>	2,44 [2,86-9,42]	<b>0,001</b>
<b>Marges de résection</b>	R0	-			
	R1	1,82 [0,89-3,74]	0,1		

**Tableau 8.** Probabilité d'accès à la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (n=421) (Clavien V à 90 jours exclus). (ORa = Odds ratio ajusté)

*Accès à la chimiothérapie adjuvante des patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque*

La complication hémorragique n'avait pas d'incidence significative sur la probabilité de recevoir une chimiothérapie adjuvante (**Tableau 9**). Le seul facteur prédictif indépendant de recevoir une chimiothérapie adjuvante était le caractère R1 (marges envahies) de la résection ORa 4,38 [1,30-14,74], p=0,02.

Variables	OR	p	ORa	p
<b>Sexe</b>				
Homme	-			
Femme	1,56 [0,64-3,79]	0,3		
<b>Age</b>				
<65,7 ans	-		-	
>65,7 ans	0,41 [0,18-0,97]	<b>0,04</b>	0,44 [0,18-1,07]	0,07
<b>ASA score</b>				
≤2	-			
>2	0,50 [0,16-1,58]	0,2		
<b>Surface corporelle</b>				
≤1,82	-			
>1,82	0,81 [0,35-1,87]	0,6		
<b>POPF</b>				
Pas de fistule	-			
Fistule	0,70 [0,29-1,66]	0,4		
<b>HPP</b>				
Non-HPP	-			
HPP	0,27 [0,07-1,00]	0,05		
<b>HPP associée à POPF</b>				
Absence	-	0,07		
Présence	0,14 [0,02-1,15]			
<b>Grade HPP</b>				
Non-HPP	-			
HPP A/B	0,15 [0,02-1,21]	0,08		
HPP C	0,47 [0,09-2,40]	0,4		
<b>CLAVIEN</b>				
<IIIb	-	0,09		
≥IIIb	0,45 [0,18-1,13]			
<b>Envahissement ganglionnaire</b>				
N0	-	0,07		
N+	2,30 [0,94-5,65]			
<b>Marges de résection</b>				
R0	-	<b>0,01</b>	-	<b>0,02</b>
R1	4,58 [1,39-15,05]		4,38 [1,30-14,74]	

**Tableau 9.** Probabilité d'accès à la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque (n=110) (Clavien V à 90 jours exclus). (ORa = Odds ratio ajusté)

## Discussion

Cette étude bicentrique suggère que la survenue d'une HPP après DPC multiplie par 7 la mortalité et par 6 les complications sévères post-opératoires à 90 jours. Son impact négatif (réduction de près de 30%) sur la survie globale est observé jusqu'à 2 ans après la chirurgie. Parmi les patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique et d'un cholangiocarcinome du bas cholédoque, la survenue d'une HPP altère les résultats oncologiques. Ces résultats sont intéressants car ils permettent de mettre en évidence l'impact à moyen et long terme d'une complication grave et mortelle de la DPC.

Dans cette étude, la prévalence des complications hémorragiques après DPC était de 12,0%, résultat comparable avec la littérature[11]. L'incidence varie beaucoup entre les séries (2-23%)[10,37,42,52]. Dans les études rétrospectives les plus importantes incluant toutes pancréatectomies, on note une incidence entre 7-16% [6][36][29,38,53,54]. Toutefois, l'inclusion des pancréatectomies gauches et totales a tendance à sous-estimer l'incidence, car ces procédures ont une survenue d'évènement hémorragique plus faible. Ainsi dans une des plus importantes séries portant sur 2429 patients, les DPC, représentant 60,8% du total, ont une incidence d'HPP de 8,7% contre 4,5% et 8% pour les pancréatectomies distales et totales respectivement[38]. Une méta-analyse plus récente sur 7400 patients, reprenant uniquement les HPP tardives retrouvait une incidence de 1,6 à 12,3% des HPP après 24 heures mais d'environ 3% pour les études utilisant un cut-off plus tardif à 5 ou 7 jours postopératoires[10]. La mortalité liée à la complication hémorragique était de 21,5% tous grades confondus. Dans la littérature on retrouve des taux de mortalité variant entre 3,0 et 66,7% [37,55–57](miedema, yeo, Shankar, kleespies).

La mortalité atteignait 30,7% pour les grades C, comparable à la méta-analyse de Roulin et al. traitant des hémorragies tardives (35%)[10].

Dans la présente étude, 3 facteurs de risque d'HPP ont pu être relevés en préopératoire, en analyse univariée : la surface corporelle  $\geq 1,82 \text{ m}^2$ , les antécédents cardio-vasculaires et le fait d'avoir présenté une angiocholite. Une surface corporelle plus importante peut être à l'origine de difficultés techniques peropératoires et pourrait expliquer une augmentation du risque de développer une HPP[8]. Dans l'étude, une surface corporelle  $\geq 1,82 \text{ m}^2$  était associée avec un temps opératoire significativement plus long (300,3 min vs 325,6 min,  $p < 0,001$ ). Dans notre expérience, la surface corporelle était un facteur prédictif de FP, facteur de risque d'HPP[58]. Les antécédents cardiovasculaires sont dans l'étude un ensemble hétérogène regroupant toutes pathologies cardiovasculaires confondues. Ce manque de précision sur cette donnée ne permet pas de conclure sur ce facteur de risque.

On peut évoquer plusieurs hypothèses : l'athérosclérose pourrait engendrer une fragilité plus importante au niveau des ligatures vasculaires, les traitements antiagrégants plaquettaires dont bénéficient ces patients ont été mis en évidence comme des facteurs de risques potentiels [59], les traitements anticoagulants sur les terrains d'arythmie cardiaque pourraient également avoir une influence sur la survenue d'HPP. La survenue d'angiocholite n'est pas un facteur de risque décrit dans la littérature. Bien que ce soit un évènement rare dans cette étude, l'angiocholite pourrait être associée à une inflammation locale en regard du pédicule hépatique et participer à l'érosion des vaisseaux. Il a été montré que l'angiocholite préopératoire était un facteur de risque indépendant de complications infectieuses post-opératoires et de complications majeures [60,61]. Une étude

récente publiée en 2019, a mis en évidence le sexe masculin, l'IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> et l'absence de diabète comme étant des facteurs de risque d'HPP parmi toutes les pancréatectomies mais seule l'absence de diabète était un facteur de risque indépendant de développer une complication hémorragique pour les DPC [62]. L'absence de diabète pourrait être associée à un parenchyme pancréatique plus mou, facteur de risque de fistule pancréatique. Bien qu'on notait une incidence moindre du diabète dans le groupe HPP, cette différence n'était pas significative.

Turrini et al. en 2005 ont montré que la radiochimiothérapie néoadjuvante n'avait pas d'incidence sur la survenue de la HPP[31]. Une méta-analyse plus récente, reportant plus de 19 000 DPC, a montré que les traitements adjuvants étaient associées à une incidence plus faible de FP[63]. Dans l'étude actuelle, l'accès à cette donnée comportait trop de données manquantes pour être utilisée.

En peropératoire, la durée opératoire, la qualité molle du pancréas et la réalisation d'une exérèse/geste artériel était prédictifs de survenue d'une HPP. Cependant en analyse multivariée sur les facteurs pré et peropératoires, seules la survenue d'une angiocholite en préopératoire, la durée opératoire et un pancréas mou étaient des facteurs de risques d'HPP. La qualité du pancréas est directement corrélée au risque de FP et semble donc être également un facteur prédictif peropératoire d'HPP[64]. D'autres facteurs de risque tels qu'un ictère prolongé, une anastomose pancréato-jéjunale de type « duct-to-mucosa » [22] ou le sexe masculin ont été décrit[10].

En postopératoire, les patients du groupe HPP présentaient 2 fois plus de fistules pancréatiques et de collections intra-abdominales, 5 fois plus de fistules biliaires, 18 fois plus de fistules gastro-jéjunales. Ces complications post-opératoires font en effet le lit de la complication hémorragique[52,65–69]. Les

études ayant analysé les facteurs de risques se sont surtout intéressées aux facteurs peropératoires et postopératoires influençant la survenue de la HPP. Il est ainsi unanimement établi que la FP et la fistule biliaire étaient liées à la survenue d'une HPP [9,10,29,31,37,41,42,52,62,70].

En termes d'histologie, le groupe HPP présentait significativement plus de cholangiocarcinomes. Les patients opérés d'une DPC pour cholangiocarcinome développent plus de fistules pancréatiques probablement du fait d'un canal de Wirsung moins ou peu dilaté, d'un pancréas mou[71].

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'impact des hémorragies après DPC sur les résultats à moyen et à long terme. Dans notre étude, l'HPP était un facteur pronostic péjoratif dans l'ensemble de la population et même un facteur pronostic indépendant pour les cholangiocarcinomes du bas cholédoque. L'impact sur la survie des complications majeures a fait l'objet de nombreuses publications[16,72–76]. Kondo et al. en 2018, ont étudié l'impact des complications majeures sur la survie après DPC pour adénocarcinome ductulaire du pancréas[77]. Les complications majeures, grades III et IV de Clavien-Dindo, étaient un facteur pronostic péjoratif pour les patients opérés d'une lésion borderline ou non résécable mais pas chez les patients résécables. Les auteurs expliquaient cette différence par le moindre accès à la chimiothérapie adjuvante pour les patients borderline atteints de complications majeures. Dans l'étude présente, la précision sur le statut de résécabilité n'était pas disponible, toutefois, il n'y avait pas d'interaction entre le stade et les complications hémorragiques pour les PDAC. L'impact des complications sur la survie des patients présentant des lésions plus avancées pourraient être plus important du fait d'une récurrence plus rapide et d'un moindre accès à la chimiothérapie. L'HPP diminuait l'accès à la chimiothérapie

adjuvante. Une étude récente a montré que les patients présentant une complication hémorragique postopératoire avaient moins accès à la chimiothérapie adjuvante [18]. Une étude publiée par Nathan et al. sur des données du SEER, a montré que les patients présentant des complications postopératoires sévères avaient un moins bon pronostic même après exclusion des patients décédés à 180 jours post opératoires et ajustement sur l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [74].

Les complications hémorragiques au même titre que les complications majeures semblent avoir un impact à long terme après DPC. Toutefois, l'analyse de survie à l'aide d'un modèle de Cox semi-paramétrique reflète mal l'impact sur la durée de cet évènement postopératoire. Une des forces de cette étude réside donc dans l'utilisation d'un modèle de survie flexible paramétrique (modèle de Royston) qui permet mieux de connaître l'histoire naturelle du patient en postopératoire[50].

Ainsi, on peut voir que l'HPP a un impact significatif sur la survie durant les 6 premiers mois et que les patients qui passent ce délai des 6 mois récupèrent, à distance de la chirurgie, un risque identique aux autres patients. Le moindre accès à la chimiothérapie pourrait en partie expliquer ce résultat. L'HPP de grade C était un facteur prédictif indépendant de non administration d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'un PDAC. Les patients les plus graves, pour lesquels la chimiothérapie n'est pas réalisable, pourraient récidiver rapidement et dans le cas de pathologies rapidement progressives telles que les PDAC ou cholangiocarcinomes du bas cholédoques, rapidement décéder. A contrario, les HPP ayant eu une chimiothérapie adjuvante récupérerait un risque identique un an après l'intervention. Toutefois, dans le cas des cholangiocarcinomes, la HPP est un facteur pronostique mais n'a pas d'incidence sur la réception du traitement

adjuvant. Il a été montré que les transfusions péri-opératoires étaient un facteur pronostique indépendant de survie dans le cholangiocarcinome du bas cholédoque[78]. Il est probable que ces facteurs pronostiques aient une influence sur la survie à court terme (la mortalité post-opératoire) et à moyen terme mais peu d'impact sur la survie à long terme comme le démontre l'utilisation du modèle flexible paramétrique.

Dans les hypothèses qui ont été avancées pour expliquer cette influence sur la survie, il a été suggéré que la réponse inflammatoire systémique et locale pouvait influencer la récurrence tumorale locale, en lien avec la production de cytokines pro-oncogènes et une activité anti-inflammatoire, immunosuppressive [75,79]. Les complications hémorragiques diminuent les chances d'avoir accès à un traitement adjuvant après DPC pour lésion maligne ce qui pourrait expliquer en partie l'impact sur la survie. Toutefois, les résultats étaient différents pour les PDAC et cholangiocarcinomes, puisque la chimiothérapie n'était pas un facteur pronostique pour ces derniers. Par ailleurs, la fistule pancréatique est connue

## **Perspectives**

La recherche et l'évaluation des facteurs de risques pré et peropératoires feront l'objet d'une étude rétrospective nationale sur les complications hémorragiques, afin d'établir un score prédictif de PPH. Parallèlement, une seconde étude sur la cohorte bicentrique s'intéressera au management thérapeutique des complications hémorragiques et tout particulièrement à l'utilisation de l'artériographie diagnostique et thérapeutique.

## **Conclusion**

Cette étude est la première à s'intéresser à l'impact à long terme des complications hémorragiques sur le pronostic des patients atteints d'une lésion de la tête du pancréas. L'accès de ces patients à un traitement adjuvant paraît être une priorité essentielle afin d'améliorer la survie des patients atteints d'une pathologie maligne de la tête du pancréas. Les complications restent un obstacle majeur entre la chirurgie curative et la poursuite du traitement adjuvant. Les complications hémorragiques semblent avoir un impact sur la survie à moyen et long terme de ces patients et doivent être intégrées dans la décision thérapeutique après DPC. Les 6 mois post-opératoires suivant une complication hémorragique après DPC apparaissent primordiaux dans l'optique de donner à ces patients les mêmes chances de survie qu'aux autres malades.

## Bibliographie

1. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One Thousand Consecutive Pancreaticoduodenectomies: *Ann Surg*. 2006 Jul;244(1):10–5.
2. Fernández-del Castillo C, Morales-Oyarvide V, McGrath D, Wargo JA, Ferrone CR, Thayer SP, et al. Evolution of the Whipple procedure at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. 2012 Sep;152(3):S56–63.
3. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB*. 2014 Jan;16(1):46–55.
4. Glazer ES, Amini A, Jie T, Gruessner RWG, Krouse RS, Ong ES. Recognition of Complications After Pancreaticoduodenectomy for Cancer Determines Inpatient Mortality. *JOP J Pancreas*. 2013 Nov 10;Vol 14:626-631 Pages.
5. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(19):e6858.
6. Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, et al. Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2014 Mar;18(3):464–75.
7. Tien Y-W, Wu Y-M, Liu K-L, Ho C-M, Lee P-H. Angiography is indicated for every sentinel bleed after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):1855–61.
8. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20–5.
9. Balachandran P, Sikora SS, Raghavendra Rao RV, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Haemorrhagic complications of pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg*. 2004 Nov;74(11):945–50.
10. Roulin D, Cerantola Y, Demartines N, Schäfer M. Systematic Review of Delayed Postoperative Hemorrhage after Pancreatic Resection. *J Gastrointest Surg*. 2011 Jun;15(6):1055–62.
11. Floortje van Oosten A, Smits FJ, van den Heuvel DAF, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2019 Aug;21(8):953–61.
12. Biondetti P, Fumarola EM, Ierardi AM, Carrafiello G. Bleeding complications after pancreatic surgery: interventional radiology management. *Gland Surg*. 2019 Apr;8(2):150–63.

13. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. Impact of complications on long-term survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: Impact of Morbidity on Long-Term Outcomes of ICC. *Cancer*. 2015 Aug 15;121(16):2730–9.
14. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious Postoperative Complications Decrease Long-term Survival in Patients Undergoing Curative Surgery for Colorectal Cancer: A Study of 12,075 Patients. *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):497–505.
15. Osseis M, Esposito F, Lim C, Doussot A, Lahat E, Fuentes L, et al. Impact of postoperative complications on long-term survival following surgery for T4 colorectal cancer. *BMC Surg* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Jul 26];18(1). Available from: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-018-0419-y>
16. Lubrano J, Bachelier P, Paye F, Le Treut YP, Chiche L, Sa-Cunha A, et al. Severe postoperative complications decrease overall and disease free survival in pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):1078–82.
17. Mokart D, Giaoui E, Barbier L, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, et al. Postoperative sepsis in cancer patients undergoing major elective digestive surgery is associated with increased long-term mortality. *J Crit Care*. 2016 Feb;31(1):48–53.
18. Mackay TM, Smits FJ, Roos D, Bonsing BA, Bosscha K, Busch OR, et al. The risk of not receiving adjuvant chemotherapy after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma: a nationwide analysis. *HPB*. 2020 Feb;22(2):233–40.
19. Are C, Dhir M, Ravipati L. History of pancreaticoduodenectomy: early misconceptions, initial milestones and the pioneers. *HPB*. 2011 Jun;13(6):377–84.
20. Buc E, Sauvanet A. Duodénopancréatectomie céphalique. *EMC - Tech Chir - Appar Dig*. 2011 Jan;6(4):1–24.
21. 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 Jun;119(6):845–55.
22. Jin Y, Feng Y-Y, Qi X-G, Hao G, Yu Y-Q, Li J-T, et al. Pancreatogastrostomy vs pancreatojejunostomy after pancreaticoduodenectomy: An updated meta-analysis of RCTs and our experience. *World J Gastrointest Surg*. 2019 Jun 27;11(7):322–32.
23. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017 May;161(5):1221–34.

24. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero J-R, Theis D, et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg*. 2018 Nov;268(5):799–807.
25. Yoshioka R, Yasunaga H, Hasegawa K, Horiguchi H, Fushimi K, Aoki T, et al. Impact of hospital volume on hospital mortality, length of stay and total costs after pancreaticoduodenectomy: Outcome-volume relationship for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*. 2014 Apr;101(5):523–9.
26. Zhao N, Cui J, Yang Z, Xiong J, Wu H, Wang C, et al. Natural history and therapeutic strategies of post-pancreatoduodenectomy abdominal fluid collections: Ten-year experience in a single institution. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(22):e15792.
27. Busquets J, Martín S, Fabregat J, Secanella L, Pelaez N, Ramos E. Randomized trial of two types of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying (PAUDA trial): Type of gastrojejunostomy after pancreatoduodenectomy and risk of delayed gastric emptying. *Br J Surg*. 2019 Jan;106(1):46–54.
28. Blanc T, Cortes A, Goere D, Sibert A, Pessaux P, Belghiti J, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: when is surgery still indicated? *Am J Surg*. 2007 Jul;194(1):3–9.
29. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2004 Aug;199(2):186–91.
30. Koukoutsis I, Bellagamba R, Morris-Stiff G, Wickremesekera S, Coldham C, Wigmore SJ, et al. Haemorrhage following pancreaticoduodenectomy: risk factors and the importance of sentinel bleed. *Dig Surg*. 2006;23(4):224–8.
31. Turrini O, Moutardier V, Guiramand J, Lelong B, Bories E, Sannini A, et al. Hemorrhage after duodenopancreatectomy: impact of neoadjuvant radiochemotherapy and experience with sentinel bleeding. *World J Surg*. 2005 Feb;29(2):212–6.
32. Brodsky JT. Arterial Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy: The “Sentinel Bleed.” *Arch Surg*. 1991 Aug 1;126(8):1037.
33. Treckmann J, Paul A, Sotiropoulos GC, Lang H, Ozcelik A, Saner F, et al. Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008 Feb;12(2):313–8.
34. Heiss P, Bachthaler M, Hamer OW, Piso P, Herold T, Schlitt HJ, et al. Delayed visceral arterial hemorrhage following Whipple’s procedure: minimally invasive treatment with covered stents. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):824–32.
35. Limongelli P, Khorsandi SE, Pai M, Jackson JE, Tait P, Tierris J, et al. Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Oct;143(10):1001–7.

36. Yekebas EF, Wolfram L, Cataldegirmen G, Habermann CR, Bogoevski D, Koenig AM, et al. Postpancreatectomy Hemorrhage: Diagnosis and Treatment: An Analysis in 1669 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):269–80.
37. Rumstadt B, Schwab M, Korth P, Samman M, Trede M. Hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998 Feb;227(2):236–41.
38. Duarte Garcés AA, Andrianello S, Marchegiani G, Piccolo R, Secchettin E, Paiella S, et al. Reappraisal of post-pancreatectomy hemorrhage (PPH) classifications: do we need to redefine grades A and B? *HPB.* 2018 Aug;20(8):702–7.
39. Wellner U, Makowiec F, Fischer E, Hopt UT, Keck T. Reduced Postoperative Pancreatic Fistula Rate After Pancreatogastrostomy Versus Pancreaticojejunostomy. *J Gastrointest Surg.* 2009 Apr;13(4):745–51.
40. Ricci C, Casadei R, Buscemi S, Minni F. Late postpancreatectomy hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: is it possible to recognize risk factors? *JOP J Pancreas.* 2012 Mar 10;13(2):193–8.
41. Yoon Y-S, Kim S-W, Her K-H, Park Y-C, Ahn YJ, Jang J-Y, et al. Management of postoperative hemorrhage after pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):2208–12.
42. van Berge Henegouwen MI, Allema JH, van Gulik ThM, Verbeek PCM, Obertop H, Gouma DJ. Delayed massive haemorrhage after pancreatic and biliary surgery. *Br J Surg.* 1995 Nov;82(11):1527–31.
43. Ding X, Zhu J, Zhu M, Li C, Jian W, Jiang J, et al. Therapeutic management of hemorrhage from visceral artery pseudoaneurysms after pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2011 Aug;15(8):1417–25.
44. Otah E. Visceral Artery Pseudoaneurysms Following Pancreatoduodenectomy. *Arch Surg.* 2002 Jan 1;137(1):55.
45. Lee HG. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1239.
46. de Castro SMM, Busch ORC, Gouma DJ. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004 Oct;18(5):847–64.
47. Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Jyotibas D, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB.* 2008 Oct;10(5):363–70.
48. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004 Aug;240(2):205–13.
49. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005 Jul;138(1):8–13.

50. Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002 Aug 15;21(15):2175–97.
51. Lambert PC, Royston P. Further development of flexible parametric models for survival analysis. *Stata J*. 2009;9(2):265–90.
52. Tien Y-W, Lee P-H, Yang C-Y, Ho M-C, Chiu Y-F. Risk factors of massive bleeding related to pancreatic leak after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. 2005 Oct;201(4):554–9.
53. Chen J, Xu S, Zhao W, Tian Y, Gong L, Yuan W, et al. Diagnostic and therapeutic strategies to manage post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage. *World J Surg*. 2015 Feb;39(2):509–15.
54. Kasumova GG, Eskander MF, Kent TS, Ng SC, Moser AJ, Ahmed M, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB*. 2016 Oct;18(10):861–9.
55. Asai K, Zaydfudim V, Truty M, Reid-Lombardo KM, Kendrick M, Que F, et al. Management of a delayed post-pancreatoduodenectomy haemorrhage using endovascular techniques. *HPB*. 2015 Oct;17(10):902–8.
56. Asari S, Matsumoto I, Toyama H, Yamaguchi M, Okada T, Shinzeki M, et al. Recommendation of treatment strategy for postpancreatectomy hemorrhage: Lessons from a single-center experience in 35 patients. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2016;16(3):454–63.
57. Tsirlis T, Vasiliades G, Koliopanos A, Kopanakis N, Katseli A, Tsipras H, et al. Pancreatic leak related hemorrhage following pancreaticoduodenectomy. A case series. *JOP J Pancreas*. 2009 Sep 4;10(5):492–5.
58. Menahem B, Mulliri A, Bazille C, Salame E, Morello R, Alves A, et al. Body Surface Area: A new predictive factor of mortality and pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A cohort-study. *Int J Surg*. 2015 May;17:83–7.
59. Nakamura K, Sho M, Satoi S, Kosaka H, Akahori T, Nagai M, et al. Impact of Antithrombotic Agents on Postpancreatectomy Hemorrhage: Results from a Retrospective Multicenter Study. *J Am Coll Surg*. 2020 Jul 4;
60. Akashi M, Nagakawa Y, Hosokawa Y, Takishita C, Osakabe H, Nishino H, et al. Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci [Internet]*. 2020 Jul 2 [cited 2020 Aug 16]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jhbp.783>
61. Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada K, Miyazawa M, et al. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg*. 2014 Jul;208(1):1–10.

62. Izumo W, Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Shiihara M, Yamamoto M. Evaluation of preoperative risk factors for postpancreatectomy hemorrhage. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Dec;404(8):967–74.
63. Kamarajah SK, Bundred JR, Boyle C, Oo J, Pandanaboyana S, Loveday B. Impact of neoadjuvant therapy on post-operative pancreatic fistula: a systematic review and META-ANALYSIS. *ANZ J Surg* [Internet]. 2020 May 17 [cited 2020 Sep 7]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ans.15885>
64. Sugimoto M, Takahashi S, Kojima M, Kobayashi T, Gotohda N, Konishi M. In Patients with a Soft Pancreas, a Thick Parenchyma, a Small Duct, and Fatty Infiltration Are Significant Risks for Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2017 May;21(5):846–54.
65. Liang X, Shi L-G, Hao J, Liu A-A, Chen D-L, Hu X-G, et al. Risk factors and managements of hemorrhage associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT*. 2017 Oct 15;16(5):537–44.
66. Gao F, Li J, Quan S, Li F, Ma D, Yao L, et al. Risk Factors and Treatment for Hemorrhage after Pancreaticoduodenectomy: A Case Series of 423 Patients. *BioMed Res Int*. 2016;2016:2815693–2815693.
67. Nagai M, Sho M, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, et al. Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 2019 Feb;43(2):626–33.
68. Wei H-K, Wang S-E, Shyr Y-M, Tseng H-S, Tsai W-C, Chen T-H, et al. Risk factors for post-pancreaticoduodenectomy bleeding and finding an innovative approach to treatment. *Dig Surg*. 2009;26(4):297–305.
69. Kleive D, Sahakyan M, Søreide K, Brudvik KW, Line P-D, Gladhaug IP, et al. Risk for hemorrhage after pancreatoduodenectomy with venous resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2018 Dec;403(8):949–57.
70. Lu J-W, Ding H-F, Wu X-N, Liu X-M, Wang B, Wu Z, et al. Intra-abdominal hemorrhage following 739 consecutive pancreaticoduodenectomy: Risk factors and treatments. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;34(6):1100–7.
71. Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Yamaguchi J, et al. Different Clinical Characteristics Between Distal Cholangiocarcinoma and Pancreatic Head Carcinoma With Biliary Obstruction: Pancreas. 2017;46(10):1322–6.
72. van der Gaag NA, Harmsen K, Eshuis WJ, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Pancreatoduodenectomy associated complications influence cancer recurrence and time interval to death. *Eur J Surg Oncol*. 2014 May;40(5):551–8.
73. Labori KJ, Katz MH, Tzeng CW, Bjørnbeth BA, Cvancarova M, Edwin B, et al. Impact of early disease progression and surgical complications on adjuvant chemotherapy completion rates and survival in patients undergoing the surgery

first approach for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma – A population-based cohort study. *Acta Oncol.* 2016 Mar 3;55(3):265–77.

74. Nathan H, Yin H, Wong SL. Postoperative Complications and Long-Term Survival After Complex Cancer Resection. *Ann Surg Oncol.* 2017 Mar;24(3):638–44.
75. Sandini M, Ruscic KJ, Ferrone CR, Qadan M, Eikermann M, Warshaw AL, et al. Major Complications Independently Increase Long-Term Mortality After Pancreatoduodenectomy for Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2019 Oct;23(10):1984–90.
76. Petermann D, Demartines N, Schäfer M. Severe Postoperative Complications Adversely Affect Long-Term Survival After R1 Resection for Pancreatic Head Adenocarcinoma. *World J Surg.* 2013 Aug;37(8):1901–8.
77. Kondo N, Murakami Y, Uemura K, Nakagawa N, Okada K, Takahashi S, et al. Prognostic impact of postoperative complication after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma stratified by the resectability status. *J Surg Oncol.* 2018 Dec;118(7):1105–14.
78. Courtin-Tanguy L, Turrini O, Bergeat D, Truant S, Darnis B, Delpero JR, et al. Multicentre study of the impact of factors that may affect long-term survival following pancreaticoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma. *HPB.* 2018 May;20(5):405–10.
79. Haga Y, Beppu T, Doi K, Nozawa F, Mugita N, Ikei S, et al. Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery: *Crit Care Med.* 1997 Dec;25(12):1994–2000.

## International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition of PPH

Grade	Time of onset, location, severity and clinical impact of bleeding	Clinical condition	Diagnostic consequence	Therapeutic consequence
A	Early ( $\leq 24$ hours after the surgery), intra- or extraluminal, Mild	Well	Observation, blood count, US and, if necessary, CT	No
B	Early, intra- or extraluminal, severe or Later ( $> 24$ hours after the surgery), intra- or extraluminal, Mild <sup>a</sup>	Often well/intermediate, very rarely life-threatening	Observation, blood count, US, CT, angiography, endoscopy <sup>b</sup>	Transfusion of fluid-blood, intermediate care unit (or ICU), therapeutic endoscopy, <sup>b</sup> embolization, relaparotomy for early PPH
C	Late, intra- or extraluminal, severe	Severely impaired, life-threatening	CT, angiography, endoscopy <sup>b</sup>	Localization of bleeding, angiography and embolization, (endoscopy <sup>b</sup> ) or relaparotomy, ICU

<sup>a</sup>Late, intra- or extraluminal, mild bleeding may not be immediately life-threatening to the patient but may be a warning sign of later severe hemorrhage ('**sentinel bleed**') and is therefore grade B.

<sup>b</sup>Endoscopy should be performed when signs of intraluminal bleeding are present (melena, hematemesis or blood loss via nasogastric tube).

US, ultrasonography; CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; PPH, postpancreatectomy hemorrhage.

Adapted from Wente et al

Annexe 1. Tableau de la classification ISGPS des complications hémorragiques après pancréatectomie (Wente et al., 2007)

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment <sup>a</sup>	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/positive	Positive
Persistent drainage (after 3 weeks) <sup>b</sup>	No	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes	Yes
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

ISGPS denotes International Study Group of Pancreatic Surgery; US: ultrasonography; CT: computed tomographic scan; POPF: post-operative pancreatic fistula. Reproduced from Bassi et al., Surgery 2005 [7].

<sup>a</sup>Partial (peripheral) or total parenteral nutrition, antibiotics, enteral nutrition, somatostatin analog and/or minimal invasive drainage.

<sup>b</sup>With or without a drain *in situ*.

Annexe 2. Classification ISGPF de Bassi et al., 2005

Classe	Définition
I	Aucune pathologie systémique
II	Maladie systémique non invalidante
III	Maladie systémique invalidant les fonctions vitales
IV	Maladie systémique sévère, avec menace vitale permanente
V	Patient moribond

**Tableau Classification du risque de l'American Society of Anesthesiologists (ASA).**

Seules les pathologies associées sont prises en compte, et l'âge en tant que tel n'est pas un élément de la classification.

Annexe 3. Classification ASA

Table 1: Clavien-Dindo classification.		
Grades	Definitions of grades	Modes of therapy
<b>Grade I</b>	Any deviation from the normal postoperative course.	No pharmacological or surgical treatment, endoscopic or radiological interventions were required. Acceptable therapeutic regimens are drugs such as anti-emetics, antipyretics, analgesics, diuretics, and electrolytes and physiotherapy. Wound infections or small abscess requiring incision at bedside is within this category.
<b>Grade II</b>	Normal course altered	Pharmacological management other than in Grade I. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
<b>Grade III</b>	Complications that require intervention of various degrees	Sub-classified into: Grade IIIa – complications that require an intervention performed under local anaesthesia. Grade IIIb – interventions that require general or epidural anaesthesia.
<b>Grade IV</b>	Complications threatening life of patients (including CNS complications), requiring ITU support	Further sub-classified into: Grade IV a – single organ dysfunction (including dialysis). Grade IV b – multi-organ dysfunction.
<b>Grade V</b>	Death of a patient	

Annexe 4. Classification de Clavien-Dindo des complications post-opératoires

TNM Staging	Clinical Staging	NCCN Criteria of Defining Resectability
0 Tis N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Resectable	Resectable: No extension into regional arteries (CA, CHA, SMA) or veins (SMV, PV), PV extension to < 180°
IA T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Resectable	
IB T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Resectable	
IIA T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	Resectable	
IIB T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>1</sub> T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	Resectable	
III T <sub>4</sub> anyN M <sub>0</sub>	Borderline resectable/ locally advanced/ unresectable	Borderline resectable: Solid tumor contact with -CHA/SMA ≤ 180° -CA ≤ 180° or > 180° with inert aorta and gastroduodenal artery. -SMV/PV > 180° or ≤ 180° with contour irregularity/thrombosis permitting safe reconstruction Or -IVC involvement Unresectable: Solid tumor contact with -CA/SMA > 180° or -CA and aorta engrossment -1st jejunal branch of SMA -Proximal jejunal draining into SMV Or -Tumor involvement or occlusion of SMV/PV rendering it unreconstructible
IV AnyT anyN M <sub>1</sub>	Unresectable	
CA: Celiac artery; CHA: Common hepatic artery; PV: Portal vein; SMA: Superior mesenteric artery; SMV: Superior mesenteric vein.		

Annexe 5. Staging AJCC/UICC 2017 de l'adénocarcinome pancréatique

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

*Dr Arnaud ALVES*  
Professeur Arnaud ALVES  
Praticien Hospitalier  
Chirurgie Viscérale et Digestive  
CHU CAEN

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN-NORMANDIE et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : THOBIE Alexandre

**TITRE DE LA THESE : Quel est l'impact de la survenue des complications hémorragiques sur la morbidité et sur la survie après duodénopancréatectomie céphalique ? Une étude bicentrique sur 1005 patients opérés.**

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction: L'hémorragie post-pancréatectomie (HPP) est une complication grave pouvant survenir après Duodénopancréatectomie céphalique (DPC). Avec une mortalité pouvant atteindre 30%, les conséquences peuvent entraîner des complications sévères, retardant la sortie d'hospitalisation et l'administration d'un traitement adjuvant dans les cancers. Le but de cette étude bicentrique était d'évaluer l'impact à moyen et long terme de l'HPP après DPC sur les résultats opératoires et oncologiques.

Méthodes: Les patients opérés d'une DPC pour toutes indications, entre le 01/01/2005 et le 31/12/2017 ont été répartis en 2 groupes HPP et non-HPP. Un modèle de survie flexible paramétrique a été utilisé pour déterminer l'évolution dans le temps du risque de décès.

Résultats: Il y avait 121 patients (12,0%) dans les HPP et 886 (88,0%) dans les non-HPP, sans différence sur le type histologique. La mortalité était supérieure dans les HPP (21,5% vs 3,2%,  $p < 0,0001$ ). Il y avait plus de complications graves dans les HPP (54,6% vs 10,4%,  $p < 0,0001$ ). La médiane de survie était de 19,6 vs 37,1 mois ( $p = 0,0001$ ) dans les groupes HPP et non-HPP. La moitié des HPP avait  $\geq 44,3\%$  de chance de survivre 24 mois contre  $\geq 64,4\%$  pour les non-HPP. Parmi les adénocarcinomes pancréatiques (PDAC), les HPP grade C avaient moins accès au traitement adjuvant que les non-HPP ( $ORa = 0,08$  [0,02-0,27]  $p < 0,0001$ ).

Conclusion: L'HPP après DPC multiplie par 7 la mortalité et par 5 les complications sévères post-opératoires. Son impact négatif sur la survie globale est observé jusqu'à 2 ans après DPC. Parmi les patients opérés d'un PDAC et d'un cholangiocarcinome, la survenue d'une HPP altère les résultats oncologiques.

MOTS CLES : duodenopancréatectomie cephalique – survie – complication hemorragique – fistule pancreatique – modele flexible – adenocarcinome pancreatique – cholangiocarcinome du bas choledoque

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Which impact of hemorrhagic complications on morbidity and survival after pancreatoduodenectomy? A bicentric study on 1005 operated patients.**

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS:

Introduction: Post pancreatectomy hemorrhage (PPH) is a serious complication that can occur after pancreatoduodenectomy (PD). With a mortality rate of up to 30%, the consequences can lead to severe complications, delaying hospital discharge and administration of adjuvant treatment in cancers. The aim of this bicentric study was to evaluate the medium- and long-term impact of PPH after PD on surgical and oncologic outcomes.

Methods: Patients who underwent PD surgery for all indications between 01/01/2005 and 31/12/2017 were divided into two groups: PPH and non-PPH. A flexible parametric survival model was used to determine evolution of the risk of death over time.

Results: There were 121 patients in PPH and 886 in non-PPH without difference on type of lesion. Mortality was higher in PPH (21.5% vs. 3.2%,  $p < 0.0001$ ). There were more serious complications in PPH (54.6% vs. 10.4%,  $p < 0.0001$ ). The median survival was 19.6 vs. 37.1 months ( $p = 0.0001$ ) in the PPH and non-PPH groups. Half of the PPH had  $\geq 44,3\%$  chance of surviving 12 months vs.  $\geq 64,4\%$  for non-PPH. Among pancreatic adenocarcinomas (PDAC), grade C PPH had less access to adjuvant therapy than non-PPH ( $ORa = 0.08$  [0.02-0.27]  $p < 0.0001$ ).

Conclusion: PPH after PD increases mortality by a factor of 7 and severe post-operative complications by a factor of 5. The negative impact on overall survival is observed up to 2 years after PD. Among patients operated for PDAC and cholangiocarcinoma, PPH alters oncologic outcomes.

KEY WORDS: pancreatoduodenectomy – survival – post pancreatectomy hemorrhage – pancreatic fistula – flexible parametric survival model – pancreatic ductal adenocarcinoma – periampullary carcinoma