



**HAL**  
open science

# Duodénopancréatectomie céphalique : incidence, facteurs de risque et prise en charge de complications hémorragiques

Mathieu Jacquemin

► **To cite this version:**

Mathieu Jacquemin. Duodénopancréatectomie céphalique : incidence, facteurs de risque et prise en charge de complications hémorragiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03190630

**HAL Id: dumas-03190630**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03190630>**

Submitted on 6 Apr 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.

**Duodénopancréatectomie céphalique : incidence, facteurs de risque et prise  
en charge des complications hémorragiques**

**T H E S E   A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 2 Avril 2021**

**Par Monsieur Mathieu JACQUEMIN**

**Né le 10 mai 1990 à Saint-Etienne (42)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques**

**Président**

**Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur TURRINI Olivier**

**Assesseur**

**Madame le Docteur FAUCHER Marion**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MOKART Djamel**

**Directeur**



**Duodénopancréatectomie céphalique : incidence, facteurs de risque et prise  
en charge des complications hémorragiques**

**T H E S E     A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 2 Avril 2021**

**Par Monsieur Mathieu JACQUEMIN**

**Né le 10 mai 1990 à Saint-Etienne (42)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques**

**Président**

**Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur TURRINI Olivier**

**Assesseur**

**Madame le Docteur FAUCHER Marion**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MOKART Djamel**

**Directeur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN
 <b>Chargés de mission :</b>		
➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

### ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
<b>Chargés de mission</b>		
▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean



ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b> MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b> MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b> MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b> M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b> M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b> M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b> M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b> M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric



## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE .

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MÉRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)



AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

BRUNET Philippe (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/21 MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/21) FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

VALERO René (PU-PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

BLIN Olivier (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) *sumombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## **REMERCIEMENT AUX MEMBRES DU JURY**

Monsieur le Professeur Jacques ALBANESE

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider la soutenance de ce travail de thèse. Je me souviendrai longtemps de mon passage dans votre service de réanimation des pathologies du foie. Un stage qui fût difficile, très exigeant mais également très formateur. Je garderai de vous l'image d'un professeur moderne et très accessible, notamment pendant vos nombreuses gardes. Je vous souhaite une belle retraite, en espérant vous rencontrer au détour d'un sentier en VTT.

Monsieur le Professeur Fabrice MICHEL

Je suis honoré que vous acceptiez de faire partie de mon jury de thèse. J'ai découvert ces derniers mois que nous avons 3 points-communs : l'attrait pour la pédiatrie bien-sûre, une sensibilité pour les questions éthiques également mais surtout un goût immodéré pour le vélotaf. La fin des embouteillages à Marseille n'a jamais été aussi proche. Je suis très heureux de pouvoir intégrer votre équipe prochainement.

Monsieur le Professeur Olivier TURRINI

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Votre expertise dans le domaine de la chirurgie pancréatique est reconnue de tous. Vous connaissez parfaitement la cohorte puisque votre équipe, plus particulièrement le Dr Jonathan GARNIER, a collecté une partie des données de l'étude. J'espère que ce travail vous intéressera et apportera quelques éléments de réponses à vos questions. Soyez assuré de ma reconnaissance respectueuse.

Madame la Docteure Marion FAUCHER

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. L'IPC compte parmi les meilleurs terrains de stage de notre internat. Le stage d'anesthésie nous invite à nous autonomiser dans un cadre bienveillant, sécurisant et rigoureux. J'admire l'énergie que tu déploies à faire fonctionner ce bloc opératoire. Toute l'équipe m'a laissé un excellent souvenir.

Monsieur le Docteur Djamel MOKART

Un grand merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Ton expérience combinée du terrain et de la recherche sont précieux. Tes conseils avisés et précis m'ont bien guidé durant les différentes étapes de ce travail. Ce fut un plaisir d'apprendre au côté de toute l'équipe de la réanimation.

A Avignon,

Merci aux sages-femmes et AP de la maternité, à trop vous apprécier j'ai failli ne jamais changer de spécialité.

Merci à M. Col de m'avoir écouté, conseillé, en toute honnêteté.

Merci à l'équipe de la réanimation, pour votre dynamisme, votre enthousiasme, votre compétence, votre bienveillance. Ça fait du bien quand on est jeune interne.

A la RPPF,

A gat'you et son chic lyonnais, à Chachou, à Aldrick et notre unique séance de muscu, à la coupe du monde... on a passé du bon temps malgré tout.

A une belle équipe d'infirmier.ère.s, votre confiance se mérite.

A l'équipe médicale, pour sa pédagogie, même si la méthode est parfois...surprenante !

A la Réa d'Aix,

Merci à la team COVID, à Lulu la râleuse, à « baby ?! » Albanese, à Sophie Dion la Jukebox, au mystère Raph, à la révélation Sophie Beldji,

A l'équipe médicale qui sait passer du bon temps au travail.

A toute l'équipe.

A mes anciens co-internes de gynécologie-obstétrique, à Hidie,

A Fabienne, pour ta gentillesse légendaire et ton soutien pendant mes semestres de gynécologie-obstétrique.

A Morgane, Annabelle et Thibault qui, du temps de leur internat ont su aiguiller une brebis égarée vers notre spécialité. J'espère avoir l'occasion de retravailler avec vous, à Aix ou ailleurs.

A Théotime, pour ce bonheur partagé d'être père.

A Mario et Clémence, que la révolution verte commence !

A Séverine et la crèche des internes de la Timone, pour tout ce que vous avez apporté à Louis, à votre amour pour les enfants, votre créativité et votre philosophie d'éducation.

A ma belle famille,  
A Brigitte, pour votre oreille attentive et votre énergie,  
A Bernard, pour votre naturalisme et votre tempérance naturelle,  
A Dominique, pour les sorties de vélo et de ski de fond,  
A Joëlle, pour ton sens de l'écologie pas si commun,  
A Romain, pour les matchs de foot qu'on devra encore jouer et les histoires qu'il te reste à nous raconter,  
A Mamina, pour ce regard tout neuf que tu nous as apporté, bon courage pour vos projets

A mes oncles et tantes qui nous ont tant gâtés.  
A mes cousins et cousines, pour tous ces souvenirs d'enfance.

A mamie Renée, pour son amour des enfants et des animaux, pour tous ces grands repas dominicaux  
A grand-père Antoine, parti trop tôt, pour son amour de la nature et sa passion pour le vélo  
A mamie Simone, pour sa douceur et toutes les heures passées à nous faire des pulls, pour ses recettes secrètes et sa modernité  
A papy Pierrot, parti lui aussi trop tôt, pour son regard pétillant, sa joie de vivre, ses conseils et sa curiosité

A ma sœur Audrey, le modèle de mes jeunes années, pour ces soirées à l'INSA, pour ta bienveillance, ta générosité et ton souci des petits. A toute la famille Lusitano-parisienne, à Luis, à Paul et Inès.

A ma sœur Claire, l'acolyte de mon enfance, pour ces footings-débats enflammés, pour ta bonne humeur et ton rire communicatif, pour tes convictions affirmées. A toute la famille Sardo-costelloise qui s'agrandit, à Domenico, à Olivia, à...

A mes parents, à qui je dois tout, à votre confiance, à votre soutien indéfectible, à votre amour et au mien pour vous, je ne vous remercierais jamais assez

A ma mère, pour ces nuits sans fin à refaire le monde, pour ces débats engagés et parfois enragés, pour ces envies de voyage et d'évasion, à pied ou sur papier, pour ta créativité.

A mon père, pour ces heures passées au bord du terrain à me regarder, pour cette passion pour les Verts, pour ces heures passées ensemble à bricoler, pour cette force tranquille.

A mes enfants, Louis et Gabrielle, pour cette lueur en nous que vous avez éclairée,  
Pour ce monde de demain que par vos rayons vous illuminerez  
Je vous souhaite de « chanter, Rêver, rire, passer, être seul, être libre, Avoir l'œil qui regarde  
bien, la voix qui vibre »

A Emi, mon modèle, ma muse, mon amie, mon amour,  
Pour toutes ces partitions que tu joues à merveille, de piano, de confidente, de soutien, de  
violoncelle, de compagne, de maman,  
Pour ces odes à la joie et à l'amour,  
Pour ton oreille douce et affable qui supporte mes morceaux de guitare désaccordée et mon  
acariâtre humeur des mauvais jours,  
Pour ces belles petites notes que sont Louis et Gabrielle, qui chaque jour nous font vibrer.  
Je termine par Mallarmé et pas Aragon : « Si tu veux nous nous aimerons, Avec tes lèvres  
sans le dire »



# Table des matières

I. Résumé.....	2
II. Introduction.....	3
III. Matériel et Méthodes.....	4
A. La cohorte :.....	4
B. Les complications et leur définition :.....	5
C. L'analyse statistique :.....	6
IV. Résultats :.....	7
A. Facteurs prédictifs d'hémorragie post duodéno pancréatectomie (analyse univariée) ....	8
1. Préopératoire.....	8
2. Peropératoire.....	9
3. Postopératoire .....	9
B. Facteurs prédictifs d'hémorragie post duodéno pancréatectomie (analyse multivariée)	12
C. Caractéristiques des saignements et prise en charge.....	14
1. Caractéristiques des saignements .....	14
2. Prise en charge.....	14
D. Mortalité à J90.....	17
1. Survie.....	17
2. Décès .....	18
V. Discussion .....	19
VI. Conclusion.....	23
VII. Annexes.....	24
VIII. Liste des abréviations .....	26
IX. Références bibliographiques :.....	27
X. Article original .....	33

## I. Résumé

**Introduction** : L'hémorragie est la moins fréquente mais la plus mortelle des complications post duodéno pancréatectomie (DPC). Notre étude s'intéresse à l'incidence, aux caractéristiques, aux facteurs prédictifs, à la mortalité et à la gestion postopératoire de cette complication.

**Méthode** : Les données récoltées rétrospectivement concernent 194 patients opérés de DPC entre mai 2007 et mars 2020 dans notre centre de référence régional.

**Résultats** : L'incidence de l'hémorragie post DPC était de 17.5% (34/194) et la mortalité à J90 de 17.6% (6/34). La survenue d'un saignement était indépendamment associée à une surmortalité à J90 (HR 11.45, [1.57-83.59],  $p=0.02$ ). Les facteurs de risque d'hémorragie postopératoire de l'ensemble des DPC sont l'infection intra-abdominale (HR 7.93, [2.12-29.63],  $p=0.002$ ) et la fistule pancréatique (HR 8.72, [2.26-33.72],  $p<0.01$ ). Seules 3 hémorragies sont survenues précocement. L'analyse des hémorragies tardives retrouve comme facteurs prédictifs indépendants l'infection intra-abdominale (HR 4.16, [1.39-12.48],  $p=0.01$ ), la fistule pancréatique (HR 36.17, [8.38-156.05],  $p<0.01$ ), le taux d'amylase dans les drains pour 1000UI à J3 postopératoire (HR 1.02, [1.00-1.05],  $p=0.02$ ), la lipasémie pour 100UI à J3 (HR 1.57, [1.03-2.40],  $p=0.04$ ) et la perte d'un point d'hémoglobine entre J1 et J3 (HR 1.59, [1.22-2.09],  $p=0.001$ ). Le saignement était artériel, veineux ou anastomotique dans respectivement 47.1% (16/34), 11.8% (4/34) et 41.2% (14/34) des cas, leurs délais médians de survenue étaient de 9,5 [8.75-15], 4,5 [3.25-5.25] et 7,5 [5.25-10.5] jours, une reprise chirurgicale a été nécessaire dans 75% (12/16), 100% (4/4) et 57% (8/14) des cas. Les patients ont présenté un état de choc dans respectivement 69% (11/16), 0% et 14% (2/14) des cas.

**Conclusion** : La détection précoce, clinique ou biologique, d'une infection intra-abdominale, d'une fistule pancréatique, d'une pancréatite ou d'une hémorragie sentinelle doit permettre d'anticiper la prise en charge des hémorragies post DPC et d'adapter le traitement et la surveillance de ces patients à risque.

**Mots clés** : Duodéno pancréatectomie céphalique ; hémorragie ; facteurs de risque ; mortalité ; traitement ; soins intensifs postopératoires

## II. Introduction

La chirurgie du pancréas est une chirurgie à risque indiquée dans la prise en charge de certaines tumeurs du pancréas et de la région ampullaire du duodénum. Elle est à ce jour le seul traitement curatif pour la plupart de ces tumeurs. On distingue la chirurgie de la tête du pancréas dite duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) de la chirurgie de la queue du pancréas, pancréatectomie caudale, qui présente beaucoup moins de complications.

Concernant la DPC, l'amélioration des techniques opératoires et de la surveillance a permis de diminuer la mortalité au cours des trois dernières décennies (1–3). Cependant il persiste une morbidité post opératoire élevée allant jusqu'à 50% (4–8). Les complications les plus fréquentes regroupent les infections, les fistules biliaires et pancréatiques, les gastroparésies et enfin les hémorragies. Ces dernières ne représentent que 5 à 15% de l'ensemble des complications mais leur mortalité s'élève de 11 à 38% (5,6,8–14).

Les hémorragies post DPC sont classées en deux catégories selon l'International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (13): les hémorragies précoces surviennent dans les 24 premières heures post opératoires et sont habituellement liées à un défaut d'hémostase (5,9,15). Les hémorragies tardives surviennent après 24 heures et sont habituellement liées à une érosion de la paroi vasculaire ou à la formation d'anévrismes favorisées par les infections et les fistules biliaires et pancréatiques (6,16). La différence de physiopathologie entre les hémorragies précoces et tardives explique les différences de mortalité et de traitement. En fonction de leur sévérité et de leur localisation, les hémorragies peuvent être traitées médicalement ou de manière plus invasive (endoscopie, artériographie ou reprise chirurgicale) (8,11,17).

L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'incidence de survenue d'une hémorragie post DPC. Les objectifs secondaires sont d'établir les facteurs de risque d'hémorragie post DPC, d'étudier les caractéristiques de ces hémorragies, l'impact de cette complication sur la mortalité à 90 jours postopératoire et d'évaluer les pratiques du service concernant leur prise en charge.

### **III. Matériel et Méthodes**

#### **A. La cohorte :**

Nous avons recueilli rétrospectivement les données cliniques, collectées de manière prospective dans notre logiciel, de tous les patients chez qui une pancréatectomie a été réalisée dans le centre d'oncologie de l'Institut Paoli Calmette (IPC) à Marseille (France) entre mai 2017 et mars 2020. L'IPC est un centre de référence en chirurgie oncologique, en particulier dans la prise en charge des tumeurs duodénales et pancréatiques.

L'indication chirurgicale a été posée à partir du tableau clinique, de bilans sanguins et de la caractérisation de la lésion par l'imagerie. Certains patients présentant une cholestase ictérique élevée ou une angiocholite ont nécessité un recours au cathétérisme biliaire préopératoire. Le diagnostic final a été établi sur les données anatomopathologiques de la pièce opératoire.

Pour chaque patient les données recueillies concernent les antécédents, le score de Charlson, le score ASA (18), l'état nutritionnel, le tabagisme, les examens biologiques et d'imagerie préopératoires et postopératoires, l'anatomopathologie et le stade de la maladie, le déroulement de la chirurgie, la prise en charge peropératoire anesthésique et postopératoire en unité de soins continus (USC) ou en réanimation, la survenue de complications et le devenir des patients. Tous les patients ont reçu une antibioprophylaxie selon les recommandations SFAR en fonction de la présence ou non d'un cathétérisme biliaire (19). Tous les patients ont été hospitalisés en USC ou réanimation en postopératoire immédiat.

Les résultats biologiques préopératoire et postopératoire (J1 et J3) ont été réalisés de façon systématique selon notre protocole de service. La numération formule sanguine, le bilan de coagulation, le bilan hépatique et pancréatique, le bilan rénal et la biochimie des drains ont été analysés. Les analyses à J1 postopératoire sont des indicateurs du déroulé de la période peropératoire. Les analyses à J3 permettent quant à elles d'évaluer l'évolution du patient sur les 48 premières heures post opératoires et de dépister une fistule biologique selon la définition de l'ISGPS (20).

Au niveau chirurgical, seules les DPC ont été étudiées. Le type d'anastomose, la pylorotomie, le montage chirurgical et la présence d'un drain tuteur du canal pancréatique étaient décidés par le chirurgien selon les recommandation de l'ISGPS (21). Nous avons récolté de manière prospective les données relatives à la durée opératoire, le type d'anastomose, le geste vasculaire si celui-ci était réalisé, la qualité du pancréas restant, le diamètre du canal de Wirsung et la quantité de pertes sanguines.

## **B. Les complications et leur définition :**

Les complications postopératoires de chirurgie pancréatique sont clairement définies par l'ISGPS. Nous n'avons analysé que les complications survenues dans les 90 jours postopératoires.

L'hémorragie post DPC est définie comme étant un saignement intra ou extra luminal, précoce si celui-ci survient à moins de 24 heures de la chirurgie ou tardif sinon (13). La sévérité de l'hémorragie se classe en trois groupes : hémorragie de sévérité moyenne (groupe A) si un traitement médical seul est suffisant, hémorragie de sévérité forte si une intervention est nécessaire (groupe B) ou si le patient présente un état de choc (groupe C). Le choc hémorragique est défini par la nécessité d'un soutien hémodynamique par cathécolamines ou l'administration d'au moins quatre concentrés de globules rouges. L'hémorragie sentinelle est définie par la présence d'une petite quantité de sang dans les drains ou dans la sonde nasogastrique (SNG) (15,22,23).

La fistule pancréatique biologique est définie par un drainage contenant au moins trois fois la valeur sérique d'amylase dans le drain (20) à partir du 3<sup>e</sup> jour post opératoire. Elle est également classée en trois groupes : le groupe A n'implique pas de conséquences cliniques, le groupe B nécessite un ajustement de la prise en charge postopératoire et le groupe C est une situation grave qui nécessite un traitement lourd.

La gastroparésie se caractérise par une incapacité de reprise d'une alimentation standard à J7 et/ou d'un besoin prolongé d'une SNG (24). La gastroparésie est d'autant plus sévère qu'elle dure longtemps. Elle est classée de grade A si l'incapacité de reprise alimentaire est inférieure à 7 jours et si la SNG est conservée 4 à 7 jours ou réintroduite après J3 ; de grade B si l'incapacité de reprise alimentaire se situe entre 7 et 14 jours et si la SNG est conservée entre 8 et 14 jours ou réintroduite après J7 ; de grade C si l'incapacité de reprise alimentaire se situe entre 14 et 21 jours et si la SNG est conservée plus de 14 jours ou réintroduite après J14.

L'infection intra-abdominale est mal définie dans la littérature. Nous l'avons définie par la présence d'un abcès intra-abdominal, d'un écoulement purulent par les drains ou d'un germe identifié dans le liquide de drainage associé à une fièvre persistante (25). Le choc septique est défini par la présence d'une défaillance circulatoire ou métabolique selon les critères retenus par la communauté scientifique internationale (26).

Lorsque surviennent des complications opératoires, il est parfois nécessaire de recourir à une nouvelle intervention qu'elle soit chirurgicale, endoscopique ou par radiologie

interventionnelle. Ces recours et leurs délais par rapport l'intervention initiale ont été étudiés. Le détail de ces interventions permet de mieux comprendre l'évolution des complications. La mortalité postopératoire a été définie par un décès survenu avant le 90<sup>e</sup> jour après la DPC (26).

### **C. L'analyse statistique :**

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentages et les variables quantitatives en médianes et étendues interquartiles (InterQuartile ranges : IQR) à 25% et 75%.

L'objectif principal était de déterminer l'incidence d'une hémorragie après DPC jusqu'à J90 post opératoire. La probabilité de survenue d'une hémorragie a été estimée sur la base de courbes d'incidence cumulées en considérant le décès comme un risque compétitif. Nous avons comparé les deux groupes (survenue d'hémorragie post DPC ou non) grâce à un test statistique univarié selon le modèle de Gray (27).

Les facteurs de risque significatifs ou proches de la significativité ( $p < 0.1$ ) de l'analyse univariée ainsi que les facteurs pertinents retrouvés dans la littérature ont été intégrés à une analyse multivariée en utilisant le modèle Fine-Gray (28). Les résultats de l'analyse multivariée ont été présentés à l'aide des Hazard Ratio (HR) et de leur intervalle de confiance (IC) à 95%. Les courbes d'incidence cumulée ont également été réalisées pour illustrer la survenue d'hémorragie post opératoire, le test de Gray a permis de comparer les deux groupes.

L'objectif secondaire de survie à J90 a été représenté par une courbe de survie cumulée de type Kaplan Meier. La différence entre les groupes a été évaluée par un test log-rank. Le modèle de régression Cox a été utilisé pour évaluer l'effet de l'hémorragie postopératoire et d'autres facteurs confondants sur la mortalité à J90. Le test Mann et Whitney nous a permis de comparer les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital entre les 2 groupes. Les résultats ont été exprimés en hazard ratio (HR) et leur IC à 95%.

Les analyses ont été menées avec le logiciel R statistical version 3.4.3 et une valeur  $\alpha = 0.05$  a été définie comme étant le seuil de significativité.

### **D. Aspects éthiques**

Nous avons reçu l'accord du comité d'éthique de notre établissement. Les données récoltées ont été anonymisées.

## IV. Résultats :

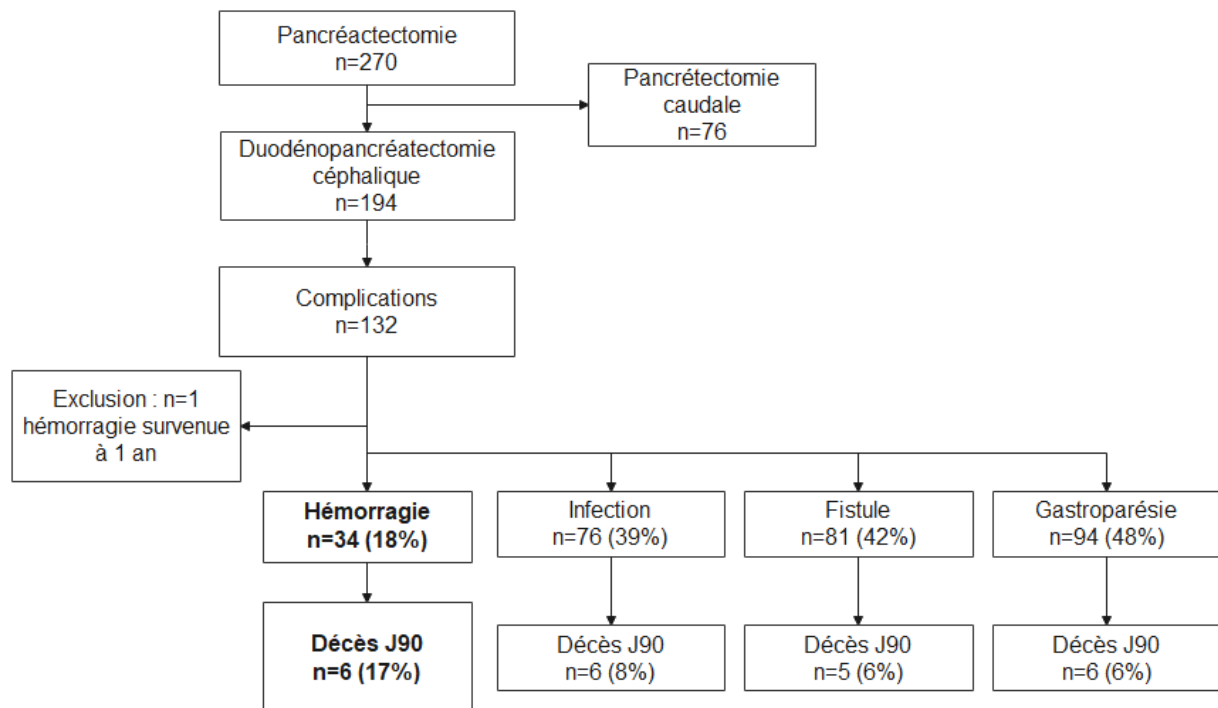
Nous avons inclus dans notre étude 194 patients opérés d'une DPC. Les caractéristiques de l'ensemble des patients sont présentées en annexe (**Tableau supplémentaire 1**). L'âge médian était de 69 [60-74] ans, 84 (43.2%) patients étaient de sexe masculin, 53 (27.3%) avait un score ASA supérieur à 2. L'indice de masse corporelle moyen était de 23 kg/m<sup>2</sup> [21-26], 69 (35.6%) patients avaient un antécédent de chirurgie abdominale, 87 (44.8%) étaient tabagiques actifs. Un drainage de la bile préopératoire a été réalisée chez 123 patients (63.4%).

En postopératoire, 132 (68%) patients ont présenté au moins une complication. La plus fréquente des complications observées étaient une gastroparésie (n=94, 48%), suivie de l'apparition d'une fistule (n=81, 42%), d'une infection (n=76, 39%) et enfin d'une hémorragie (n=34, 18%) (Figure 1). Nous avons exclu un patient du groupe hémorragie puisque celle-ci était survenue 1 an après l'intervention.

La mortalité postopératoire à J90 chez les patients ayant présenté une complication hémorragique (n=6, 17%) (Figure 1) était plus élevée que pour les autres complications.

La survenue d'une complication hémorragique allonge la durée de séjour en réanimation de 7 [6-10] jours à 15 [9-19] jours (p<0.0001) ainsi que la durée globale d'hospitalisation de 15 [12-20] jours à 27 [17.25-35.75] jours (p<0.0001).

**Figure 1 : Diagramme de flux**



## A. Facteurs prédictifs d'hémorragie post duodéno pancréatectomie (analyse univariée)

Les caractéristiques des patients par groupe ayant présenté ou non une complication de type hémorragique sont présentées dans les annexes (**Tableau supplémentaire 2**).

### 1. Préopératoire

En préopératoire (**Tableau 1**), le nombre de femmes (HR 3.447, IC 95% 1.648-7.21,  $p=0.01$ ), l'indice de masse corporel (HR 1.16, IC 95% 1.083-1.242,  $p<0.01$ ) étaient significativement plus importants dans le groupe où une complication hémorragique est survenue en postopératoire en analyse univariée. En revanche, l'âge, la perte de poids, la prise d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant, les antécédents de chirurgie abdominale, le tabagisme actif, les scores ASA et Charlson ainsi que le drainage biliaire et la radiochimiothérapie et n'ont pas été retrouvés comme associés à une hémorragie post DPC. Aucune différence concernant le bilan préopératoire n'a été retrouvée entre les deux groupes. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie (HR 0.2782, IC 95% 0.1063-0.7283,  $p<0.01$ ) est apparu comme facteur protecteur de saignement postopératoire.

**Tableau 1 : Facteurs de risque préopératoires**

Analyse Univariée	Pas d'hémorragie (n=160)	hémorragie (n=34)	HR	95% IC	p
Sexe (homme)	60 (37.5)	24 (70.6)	3.447	1.648-7.21	<0.01
Age	69.00 [61.00-75.00]	70.00 [56.50-73.00]	0.9823	0.9516-1.014	0.27
IMC	22.85 [20.40-25.40]	25.45 [22.70-28.15]	1.16	1.083-1.242	<0.0001
Perte de poids (kg)	3.00 [0.00-8.00]	2.00 [0.00-8.00]	1.005	0.939-1.075	0.89
<b>Traitement</b>					
Antiagrégation plaquettaire	27 (16.9)	10 (29.4)	1.919	0.9202-4.003	0.082
Anticoagulation curative	10 (6.2)	3 (8.8)	1.335	0.4289-4.157	0.62
<b>Antécédents</b>					
Tabagisme actif	68 (42.5)	19 (55.9)	1.642	0.8392-3.214	0.15
Antécédent chirurgie abdominale	59 (36.9)	10 (29.4)	0.7356	0.3535-1.531	0.41
ASA >2	40 (25.2)	13 (39.4)	1.828	0.9136-3.657	0.088
Score de CHARLSON total	2.00 [2.00-3.00]	3.00 [2.00-4.00]	1.036	0.8854-1.213	0.66
<b>Prise en charge préopératoire</b>					
Drainage biliaire préopératoire	100 (62.5)	23 (67.6)	1.219	0.5962-2.494	0.59
Traitement néoadjuvant	68 (42.5)	6 (17.6)	0.3196	0.1327-0.7697	0.011
Chimiothérapie	66 (43.7)	5 (16.1)	0.2782	0.1063-0.7283	<0.01
Radiochimiothérapie	5 (3.4)	0 (0.0)	0,047	0-362,43	0,504
<b>Bilan Préopératoire</b>					
Albumine	40.00 [36.00-42.00]	39.00 [36.00-41.25]	0.9692	0.9321-1.008	0.12
Hémoglobine	12.65 [11.67-13.83]	13.45 [10.98-14.25]	1.064	0.8077-1.401	0.6
GB	6.90 [5.70-8.40]	8.10 [6.50-9.10]	1.012	0.9827-1.043	0.42
Plaquettes	241.00 [193.00-293.00]	246.00 [205.00-263.00]	1.001	0.9975-1.005	0.55
TP	98.00 [89.00-100.00]	99.00 [89.25-100.00]	0.9935	0.9549-1.034	0.75
Bilirubine totale	10.00 [6.60-19.00]	9.50 [7.45-17.65]	1.002	0.9959-1.008	0.52

Données présentées en médiane [IQR] ou nombre (%), HR : Hazards Ratio, IC : Intervalle de Confiance, IMC : Indice de Masse Corporelle, ASA : American Society of Anesthesiology,, GB : Globules Blancs, TP : Taux Prothrombine



## 2. Peropératoire

En peropératoire (**Tableau 2**), sur le plan chirurgical, le temps opératoire, la résection vasculaire ainsi que les pertes sanguines n'ont pas été associés à un risque d'hémorragie postopératoire. Par ailleurs, la texture molle du pancréas (HR 3.524, IC 95% 1.739-7.142,  $p < 0.01$ ) ainsi que la petite taille du canal pancréatique principal (HR 2.482, IC 95% 1.261-4.885,  $p < 0.01$ ) étaient tous deux significativement associés à la survenue d'une hémorragie postopératoire en analyse univariée.

Sur le plan anesthésique, aucune intervention n'était associée à un risque d'hémorragie. L'anesthésie périmédullaire, l'hypothermie inférieure à 35°C, le remplissage vasculaire ou l'utilisation de vasopresseurs n'avait pas d'impact sur la survenue d'une hémorragie postopératoire.

**Tableau 2 : Facteurs de risque peropératoire**

Analyse Univariée	Pas d'hémorragie (n=160)	hémorragie (n=34)	HR	95% IC	p
<b>Chirurgie</b>					
Durée de chirurgie (min)	450.00 [400.00-526.25]	420.00 [390.00-506.25]	0.998	0.9946-1.001	0.27
Pancréas mou	48 (30.0)	22 (64.7)	3.524	1.739-7.142	<0.001
CPP fin <3mm	54 (33.8)	20 (58.8)	2.482	1.261-4.885	<0.01
Prothèse biliaire	89 (56.3)	20 (58.8)	1.11	0.564-2.184	0.76
Résection veineuse	41 (25.6)	5 (14.7)	0.5355	0.2076-1.381	0.2
Résection artérielle	2 (1.3)	1 (2.9)	2.328	0.2695-20.11	0.44
Pertes sanguines	200.00 [150.00-300.00]	200.00 [112.50-300.00]	0.9994	0.9977-1.001	0.44
<b>Anesthésie</b>					
Durée d'anesthésie (min)	563.50 [497.75-648.25]	554.00 [514.50-611.50]	0.9992	0.996-1.002	0.62
Anesthésie péridurale	128 (80.0)	23 (67.6)	0.5702	0.2811-1.157	0.12
Hypothermie <35°C	43 (26.9)	11 (32.4)	1.279	0.6253-2.615	0.5
Transfusion peropératoire	7 (4.4)	0 (0.0)	0,047	0-174,014	0,466
Remplissage (ml/kg)	73.30 [55.15-87.60]	62.05 [48.78-78.47]	0.9912	0.98-1.003	0.13
Ephedrine/néosynéphrine	128 (80.0)	22 (64.7)	0.486	0.2406-0.9816	0.044
Noradrénaline/Adrénaline	50 (31.2)	8 (23.5)	0.6819	0.3137-1.482	0.33

*Données présentées en médiane [IQR] ou nombre (%), HR : Hazards Ratio, IC : Intervalle de Confiance, CPP : Canal Pancréatique Principal*

## 3. Postopératoire

En postopératoire (**Tableau 3**), sur le plan clinique, le score SOFA au 3<sup>e</sup> jour (HR 1.273, IC 95% 1.164-1.393,  $p < 0.001$ ) était plus élevé dans le groupe ayant présenté une hémorragie. La survenue d'une autre complication telle qu'une fistule pancréatique (HR 40.923, IC 95% 17.939-93.354,  $p < 0.01$ ), un infection intra-abdominale (HR 36.859, IC 95% 16.851-80.624,  $p < 0.01$ ), un choc septique (HR 4.081, IC 95% 2.073-8.035,  $p < 0.01$ ), un abcès intra abdominal (HR 2.269, IC 95% 1.082-4.759,  $p = 0.03$ ) ou une gastroparésie (HR 2.308, IC 95% 1.121-4.753,  $p = 0.02$ ) était significativement associée à la survenue d'une hémorragie post DPC. Seules les complications antérieures à la survenue de l'hémorragie ont été analysées.

Sur le plan biologique, le bilan de J1 postopératoire retrouvait une hémoglobine (HR 1.324, IC 95% 1.055-1.662,  $p=0.015$ ), un taux de plaquettes (HR 1.004, IC 95% 1-1.007,  $p=0.024$ ) et une créatininémie (HR 1.013, IC 95% 1.008-1.017,  $p<0.001$ ) significativement plus élevés dans le groupe hémorragie. Sur le bilan de J3, la créatininémie (HR 1.016, IC 95% 1.01-1.021,  $p<0.001$ ) était encore associée à la survenue d'une hémorragie ainsi que l'augmentation des marqueurs du syndrome inflammatoire biologique : leucocytes (HR 1.122, IC 95% 1.036-1.215,  $p=0.0044$ ), CRP (HR 1.012, IC 95% 1.008-1.016,  $p<0.0001$ ), PCT (HR 1.018, IC 95% 1.006-1.029,  $p<0.001$ ). Le ratio entre l'amylasémie et le taux d'amylase présent dans les drains (HR 1.001, IC 95% 1-1.001,  $p<0.0001$ ), ainsi que l'amylase dans les drains (HR 1.002, IC 95% 1.001-1.002,  $p<0.0001$ ) étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients ayant présentés une hémorragie. La lipasémie (HR 1.006, IC 95% 1.004-1.008,  $p<0.0001$ ), témoin d'une pancréatite, était significativement supérieure dans le groupe hémorragie. L'augmentation de la différence entre les taux d'hémoglobine de J1 postopératoire et de J3 par point d'hémoglobine (HR 1.439, IC 95% 1.105-1.874,  $p<0.01$ ) était associée à un surrisque hémorragique.

Sur le plan histologique, on ne retrouvait pas d'association entre le type de tumeur réséquée et la survenue d'une complication hémorragique.

**Tableau 3 : Facteurs de risques postopératoire**

Analyse Univariée	Pas d'hémorragie (n=160)	hémorragie (n=34)	HR	95% IC	p
<b>Clinique</b>					
Score IGSII TOTAL	20.00 [16.00-26.00]	20.00 [16.00-27.00]	0.99	0.9536-1.039	0.84
Score SOFA à J1	1.00 [0.00-2.00]	2.00 [0.00-3.00]	1.21	1.007-1.458	0.042
Score SOFA à J3	1.00 [0.00-2.00]	1.00 [0.00-2.75]	1.27	1.164-1.393	<0.0001
Fièvre >38.5°C ou hypothermie <36°C <J3	22 (13.8)	6 (18.2)	1.34	0.5609-3.211	0.51
Fistule pancréatique	0 (0.0)	23 (67.6)	41	17.939-93.354	<0.0001
Infection intra-abdominale	0 (0.0)	23 (67.6)	37	16.851-80.624	<0.0001
Choc septique	14 (8.8)	12 (35.3)	4.08	2.073-8.035	<0,01
Abcès abdominal	19 (11.9)	9 (26.5)	2.26	1.082-4.759	0.03
Gastroparésie	71 (44.4)	23 (67.6)	2.30	1.121-4.753	0.023
<b>Biologique</b>					
<b>J1</b>					
Hémoglobine (g/dL)	11.65 [10.50-12.60]	12.40 [11.30-13.50]	1.32	1.055-1.662	0.015
GB (G/L)	12.00 [9.70-13.90]	13.70 [11.66-16.50]	1.00	0.9913-1.022	0.4
Plaquettes (G/L)	198.00 [165.50-241.50]	211.00 [185.00-295.00]	1.00	1-1.007	0.024
Lipasémie (pour 100UI)	23.00 [4.00-156.00]	213.00 [60.00-405.00]	1.00	1.001-1.005	<0.01
Amylase dans drain (pour 100UI)	140.00 [31.50-736.00]	1608.00 [401.50-3188.25]	1.00	0.9993-1.006	<0.01
Ratio Amylase dans drain/Amylasémie	13.00 [4.00-31.00]	12.50 [8.00-26.75]	1.00	0.9981-1.005	0.35
<b>J3</b>					
Hémoglobine (g/dL)	10.10 [9.00-11.30]	10.30 [9.50-11.65]	1.07	0.8587-1.335	0.54
GB (G/L)	9.90 [7.60-12.92]	13.25 [8.32-16.62]	1.12	1.036-1.215	0.0044
Plaquettes (G/L)	172.00 [145.00-224.25]	185.50 [158.25-244.75]	1	0.997-1.004	0.8
Lipasémie (pour 100UI)	6.00 [3.00-36.75]	55.00 [17.00-122.00]	1.00	1.004-1.008	<0.0001
Amylase dans drain (pour 100UI)	55.00 [14.00-274.00]	660.00 [163.25-1849.75]	1.00	1.001-1.002	<0.0001
Ratio Amylase dans drain/Amylasémie	6.00 [1.00-20.50]	19.50 [7.51-217.25]	1.00	1-1.001	<0.0001
Delta Hémoglobine J1/J3	1.30 [0.50-2.00]	2.00 [0.90-3.00]	1.43	1.105-1.874	<0.01
Delta Hémoglobine J0/J1	1.10 [0.30-1.80]	0.60 [0.10-1.20]	0.75	0.6104-0.9368	0.011
<b>Histologie</b>					
Taille de la tumeur (cm)	25.00 [19.00-35.00]	25.00 [23.75-30.00]	0.99	0.9738-1.023	0.87
Adénocarcinome du pancréas	80 (50.0)	7 (20.6)	0.29	0.1297-0.6897	<0,01
Cholangiocarcinome	21 (13.1)	4 (11.8)	0.84	0.3133-2.303	0.75
Adénocarcinome du duodénum	5 (3.1)	0 (0.0)	0	0-378,303	0,51
TIPMP dégénéré	7 (4.4)	0 (0.0)	0	0-95,084	0,43
TIPMP	3 (1.9)	3 (8.8)	3.58	1.185-10.87	0.024
Ampullome	15 (9.4)	4 (11.8)	1.31	0.4455-3.855	0.62
TNE	6 (3.8)	3 (9.1)	2.24	0.6996-7.201	0.17
Autre	13 (8.2)	7 (21.2)	2.65	1.157-6.097	0.021

Données présentées en médiane [IQR] ou nombre (%), HR : Hazards Ratio, IC : Intervalle de Confiance, IGS : Indice de Gravité Simplifié, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, GB : Globules Blancs, CRP : Protéine C Réactive, PCT : Procalcitonine, TIPMP : Tumeur Intracanalair Papillaire et Mucineuse du Pancréas, TNE : Tumeur NeuroEndocrine

## B. Facteurs prédictifs d'hémorragie post duodéno pancréatectomie (analyse multivariée)

Après analyse multivariée, la présence d'une fistule pancréatique (HR 8.72, IC 95% 2.26-33.72,  $p < 0.01$ ) ou d'une infection intra-abdominale (HR 7.93, IC 95% 2.12-29.63,  $p = 0.002$ ) étaient des facteurs associés à la survenue d'hémorragie postopératoire de DPC, précoce ou tardive.

Compte tenu de la faible incidence des hémorragies précoces, nous n'avons pas réalisé d'analyse de facteurs de risque pour ce sous-groupe.

Après analyse multivariée des 31 hémorragies tardives (**Tableau 4**), les facteurs associés à la survenue d'hémorragie postopératoire tardive étaient la fistule pancréatique (HR 36.17, IC 95% 8.38-156.05,  $p < 0.01$ ), l'infection intra-abdominale (HR 4.16, IC 95% 1.39-12.48,  $p = 0.01$ ), la différence entre le taux d'hémoglobine de J1 et J3 par point d'hémoglobine en moins à J3 (HR 1.59, IC 95% 1.22-2.09,  $p = 0.001$ ), la concentration d'amylase dans le drain pour 1000UI à J3 (HR 1.02, IC 95% 1.00-1.05,  $p = 0.02$ ) et la lipasémie à J3 (HR 1.57, IC 95% 1.03-2.40,  $p = 0.04$ ).

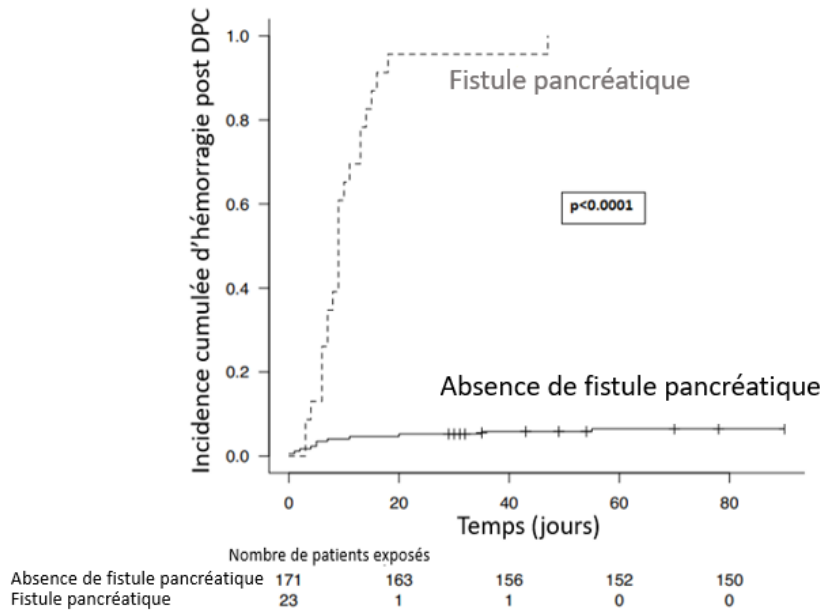
**Tableau 4 : Facteurs associés à la survenue d'hémorragie postopératoire tardive**

Analyse Multivariée	HR	95% IC	p
Fistule pancréatique avant hémorragie	36,173	8,385-156,054	<0,0001
Infection intra-abdominale avant hémorragie	4,164	1,389-12,484	0,011
Delta Hémoglobine J1-J3 (par point d'Hb)	1,587	1,207-2,087	0,001
Amylase dans drain (pour 1000UI) à J3	1,024	1,004-1,045	0,02
Lipasémie (pour 100UI) à J3	1,575	1,031-2,404	0,036

HR : Hazards Ratio, IC : Intervalle de Confiance, Hb : Hémoglobine

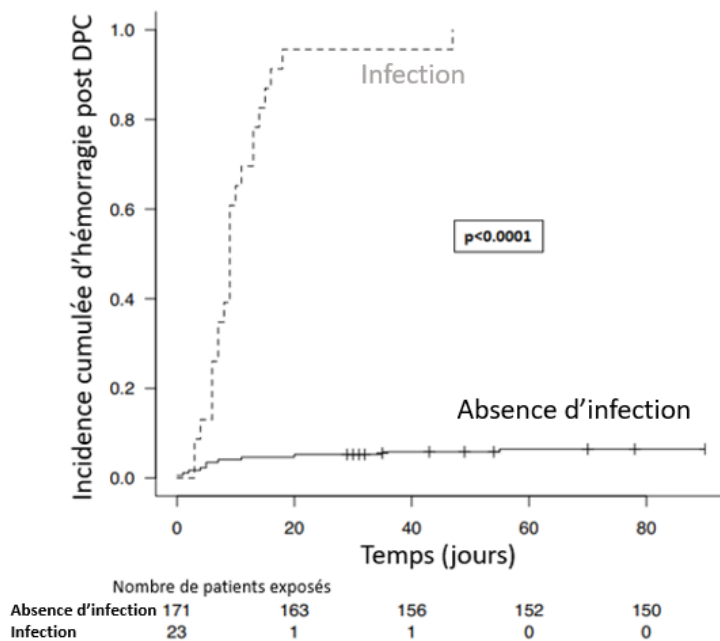
Les courbes d'incidences cumulées de survenue d'hémorragie dans un contexte de fistule et d'infection intra-abdominale sont présentées en Figures 2 et 3. On retrouve une différence significative de survenue d'hémorragie lorsque celle-ci est précédée d'une fistule ( $p < 0.0001$ ) ou d'infection intra-abdominale ( $p < 0.0001$ ).

**Figure 2 : Courbes d'incidences cumulées de survenue d'hémorragie dans un contexte de fistule**



*PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage*

**Figure 3 : Courbes d'incidences cumulées de survenue d'hémorragie dans un contexte d'infection intra-abdominale**



*PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage*

## C. Caractéristiques des saignements et prise en charge

Les données sont présentées dans le **Tableau 5**.

### 1. Caractéristiques des saignements

La survenue des complications hémorragiques était répartie entre H6 postopératoire et J47. Parmi les 34 hémorragies, seules 3 étaient survenues dans les 24 premières heures (hémorragies précoces). L'origine de ces hémorragies précoces avait pu être déterminée dans 2 des 3 cas seulement : elle était soit veineuse soit anastomotique. Le reste des hémorragies avait eu lieu après le 3<sup>e</sup> jour. Dans notre étude, il n'y avait pas eu de saignement entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> jour.

Le délai médian de survenue d'un saignement tardif était de 9 [6-13.5] jours. Il différait en fonction de l'origine de celui-ci. En effet, lorsque l'origine était artérielle, le délai médian était de 9.5 [8.75-15] jours. Il était de 4.5 [3.25-5.25] jours si l'origine était veineuse et 7.5 [5.25-10.5] jours si le saignement provenait de l'anastomose.

Seules 3 hémorragies ont été classées grade A, leurs origines n'ont pu être déterminées. La sévérité variait également en fonction de la localisation du saignement. Ainsi, 69% des saignements artériels ont présenté un choc (grade C) contre 14% pour un saignement anastomotique. Aucun saignement veineux n'a été classé grade C.

Dans 65% (n=22/34) des cas, le saignement était extériorisé par les drains, 38% (n=13/34) par le tube digestif, 18% par une hématémèse ou par la présence de sang dans la SNG (n=6/34) et 21% par un méléna. Au total, 55% (n=19) des patients ont présenté une hémorragie sentinelle. Elle précédait 37.5% (n=6/16) des saignements artériels, 100% (n=4/4) des saignements veineux et 43% (n=6/14) des saignements sur anastomose. Parmi les hémorragies sentinelles, 15.7% (n=3/19) étaient classées grade A, 68.4% (n=13/19) grade B et 15.7% (n=3/19) grade C. Le saignement était extériorisé par les drains dans 63.2% (n=12/19) des cas et par le tube digestif dans 42.1% des cas (n=8/19). Un angioscanner a été réalisé dans la quasi-totalité des cas excepté deux situations où l'endoscopie a été préférée en première intention.

Les signes cliniques présentés étaient une tachycardie dans 21% (n=7) des cas, une hypotension dans 24% (n=8) des cas et une douleur abdominale dans 15% (n=5) des cas.

### 2. Prise en charge

Les trois patients ayant présenté des hémorragies peu sévères (grade A) ont été traitées avec succès par une prise en charge médicale pure. Les autres patients ont tous nécessité une intervention (**Tableau 5**). Au total, 32% (n=11/34) des patients présentaient un état d'instabilité

hémodynamique (grade C). Les patients pris en charge semblaient plus sévères lorsque l'hémorragie avait lieu en service (53% de grade C) qu'en réanimation (32% de grade C), sans différence statistiquement significative ( $p=0.4$ ).

Pour 16 patients l'origine du saignement était artérielle, 69% ( $n=11/16$ ) d'entre eux ont présenté un état de choc. Le saignement était extériorisé par les drains dans 81% des cas ( $n=13/16$ ). Une prise en charge par endoscopie digestive a été requise pour 25% ( $n=4/16$ ) d'entre eux sans permettre un contrôle de l'hémorragie, une artériographie pour 75% ( $n=12/16$ ) d'entre eux, permettant un contrôle de l'hémorragie dans 50% des cas ( $n=6/12$ ), et une reprise chirurgicale pour 75% ( $n=12/16$ ) des patients dont 83% ( $n=10/12$ ) permettront un contrôle du saignement. Une totalisation pancréatique sera réalisée chez 50 % ( $n=8/16$ ) des patients. La médiane de transfusion était de 9 CGR. 5 patients sont décédés.

Pour 4 patients l'origine du saignement était veineuse. Aucun n'a présenté d'état de choc. Le saignement était exclusivement par les drains abdominaux. Une reprise chirurgicale a été nécessaire chez les 4 patients, permettant un bon contrôle de l'hémorragie dans tous les cas. La totalisation pancréatique a été nécessaire chez l'un d'entre eux. La médiane de transfusion était de 3.5 CGR.

Pour 14 patients l'origine du saignement était anastomotique, 14% ( $n=2/14$ ) d'entre eux ont présenté un état de choc. Le saignement était extériorisé par le tube digestif dans 64% des cas ( $n=9/14$ ) (SNG, hématémèse, méléna, rectorragie). Une prise en charge par endoscopie a été réalisée chez 64% ( $n=9/14$ ) des patients avec un taux de réussite de 67% ( $n=6/9$ ). Une artériographie a été réalisée chez 21% ( $n=3/14$ ) des patients avec un taux de réussite de 100%. Une reprise chirurgicale a été nécessaire dans 57% ( $n=8/14$ ) des cas permettant dans tous les cas un bon contrôle de l'hémorragie. Une totalisation pancréatique a été réalisée chez 36% ( $n=5/14$ ) des patients. La médiane de transfusion était de 4 CGR. 3 patients sont décédés.

Un angioscanner a été réalisé dans 82% des cas ( $n=28/34$ ). L'origine artérielle a été confirmée dans 46% des cas ( $n=13/28$ ). L'artère gastroduodénale était responsable du saignement chez 4 patients, l'artère splénique chez 4 patients, l'artère mésentérique supérieure chez 2 patients, le tronc coeliaque chez 2 patients et l'artère hépatique commune chez 1 patient. Un hémopéritoine a été visualisé dans 39% ( $n=11/28$ ) des cas sans pouvoir déterminer l'origine exacte du saignement. Les résultats sont présentés en annexe (**Tableau supplémentaire 3**).

Au total, 70.5% ( $n=24/34$ ) des patients ayant saignés ont nécessité une réintervention et 40.2% ( $n=14/34$ ) une totalisation pancréatique. Dans notre étude, seuls deux échecs d'hémostases sont à déplorer.

**Tableau 5 : Origine du saignement et prise en charge**

	<b>artère</b>	<b>veine</b>	<b>anastomose</b>
	16 (47,1%)	4 (11,8%)	14 (41,2)
<b>Hémorragie sentinelle</b>	6 (37,5%)	4 (100%)	6 (43%)
<b>Origine du saignement</b>			
Intraluminale	4 (25%)	0	9 (64%)
Extraluminale	13 (81%)	4 (100%)	5 (35%)
<b>Nombre CGR</b>	9 [5.75, 17]	3.5 [0, 9.5]	4 [2,6]
<b>Sévérité</b>			
Grade A	0	0	0
Grade B	5 (31%)	4 (100%)	12 (86%)
Grade C	11 (69%)	0	2 (14%)
<b>Délai d'apparition</b>			
Précoce	0	1 (25%)	1 (7,1%)
Tardive	16 (100%)	3 (75%)	13 (92,9%)
Délai post opératoire médian (j)	9,5 [8.75-15]	4,5 [3.25-5.25]	7,5 [5.25-10.5]
<b>Prise en charge</b>			
<b>Angioscanner</b>	13 (81%)	3 (75%)	13 (93%)
<b>Chirurgie</b>	12 (75%)	4 (100%)	8 (57%)
Totalisation	8	1	5
Succès	11 (92%)	4 (100%)	8 (100%)
<b>Radiologie interventionnelle</b>	12 (75%)	0	3 (21%)
Succès	6 (50%)		3 (100%)
<b>Endoscopie</b>	4 (25%)	0	9 (69%)
Succès	0		6 (67%)
<b>Echec du traitement</b>	2 (12,5%)	0	0
<b>Durée Hospitalisation (j)</b>	34 [19.75-41.50]	21.5 [14.75-30]	25 [19.25-29.75]
<b>Décès à J90</b>	5 (31%)	0	3 (21%)

*CGR : Concentré Globules Rouges, DPO : Délais Post opératoire, FOGD : Fibroscopie Oeso gastro Duodénale, j : jour*



## D. Mortalité à J90

### 1. Survie

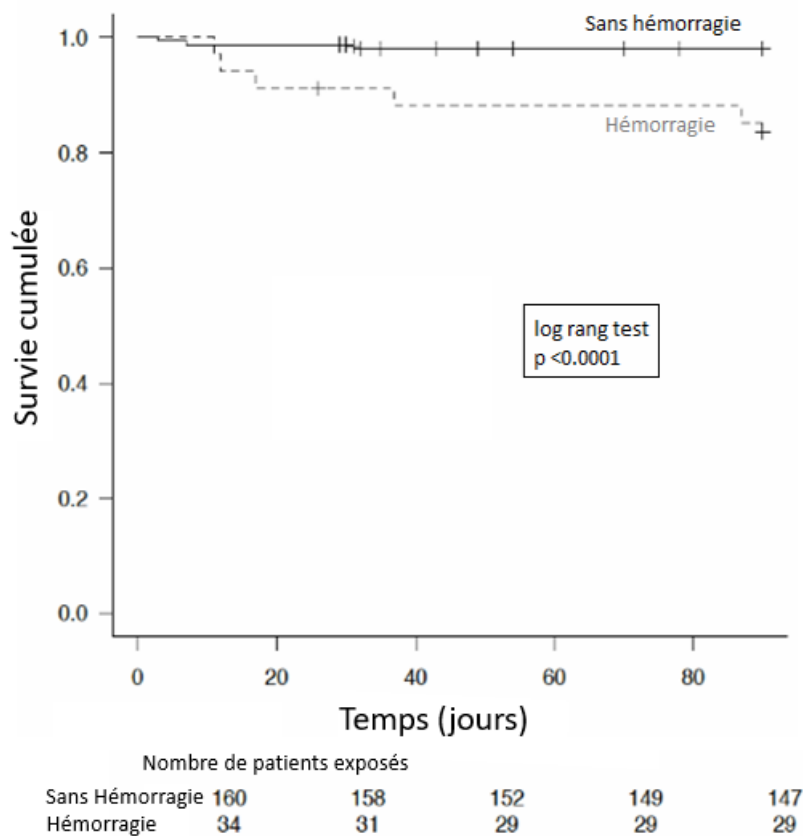
La survenue d'une hémorragie est associée de manière indépendante à une surmortalité à J90 postopératoire (HR 11.45, IC 95% 1.57-83.59, p=0.02) après ajustement sur les facteurs confondants (vasopresseurs, épuration extra rénale, ventilation mécanique) (**Tableau 6, Figure 4**).

**Tableau 6 : Mortalité à J90**

Analyse Multivariée	HR	95% IC	p
<b>Données brutes</b>			
Hémorragie	9,847	2,462-39,384	0,001
<b>Données ajustées</b>			
Hémorragie	11,453	1,569-83,592	0,016

HR : Hazards Ratio, IC : Intervalle de Confiance

**Figure 4 : Survie à 90 jours en fonction de la survenue d'une hémorragie (log-rank test, p<0.0001)**



## 2. Décès

Les caractéristiques des 6 patients qui ont présenté une complication hémorragique et qui sont décédés dans les 90 jours postopératoires sont résumés dans le **Tableau supplémentaire 4**. La moitié des patients décédés étaient sortis de l'USC. 3 décès sont directement imputables aux complications du choc hémorragique sur saignement artériel à J6, J11 et J35 postopératoires. Le saignement n'a pas pu être contrôlé sur le plan chirurgical chez un seul patient.

## V. Discussion

Malgré l'amélioration des techniques chirurgicales des trente dernières années, la morbidité liée aux DPC reste élevée comme le confirme notre étude. En effet, sur les 194 DPC réalisées entre mai 2017 et mars 2020 à l'IPC, 132 (68%) patients ont présenté au moins une complication et 9 sont décédés dans les 3 mois suivants l'intervention. Dans notre série, 34 patients ont présenté une hémorragie (18%) dont 6 (17%) sont décédés dans les 90 jours postopératoires. La mortalité observée liée à cette complication demeure élevée. On retrouve des données similaires dans la littérature à ce sujet (8,9,12,16). Dans notre étude, la survenue d'une hémorragie constitue un facteur indépendant de mortalité. Nous devons donc être extrêmement vigilant sur ce type de complication et envisager ou prolonger une surveillance rapprochée en USC en fonction de la mise en évidence de facteurs prédictifs.

Les facteurs de risque indépendamment associés à la survenue d'une hémorragie post DPC quel que soit le délai sont la présence d'une fistule pancréatique ou d'une infection. Ces données correspondent aux résultats de la littérature (16).

La survenue d'une hémorragie précoce est principalement corrélée à la pratique chirurgicale (29). Seules trois hémorragies sont survenues précocement (dans les 24 heures après la chirurgie) dans notre centre de référence régional, ce qui révèle le soin accordé aux sutures vasculaires et anastomotiques ainsi qu'à l'hémostase chirurgicale. La surveillance postopératoire systématique en USC permet également de corriger rapidement les troubles de l'hémostase et les déséquilibres tensionnels, pourvoyeurs de saignements.

Le saignement tardif est lié à un plus grand nombre de facteurs. Notre étude corrobore les résultats de la littérature en ce qui concerne l'augmentation du risque de saignement en présence d'une fistule pancréatique ou d'une infection intra-abdominale. L'explication physiopathologique est incertaine. L'érosion des parois vasculaires et la fragilisation des anastomoses par une infection intra-abdominale ou par le liquide pancréatique (trypsine, élastase ou autre enzyme pancréatique) lui-même est l'explication la plus communément décrite. L'origine artérielle par le biais de formation de pseudo anévrysmes constitue une part importante des hémorragies post DPC. La fragilisation des parois musculaires artérielles pourraient être liée à l'érosion mécanique d'un drain abdominal ou à une dissection peropératoire trop importante comme le suggère Feng et al (16).

Le taux d'amylase retrouvé dans les drains est connu pour être prédictif de la survenue d'une fistule pancréatique postopératoire (30). L'analyse s'intéresse principalement à sa

concentration dans les drains à J1 postopératoire (31). Lorsque le taux de celui-ci dépasse 2500 à 5000UI/L, le risque de fistule est considérablement augmenté (32,33). Ces données peuvent expliquer que l'association statistique en analyse univariée pour le dosage à J1 ne soit pas retrouvé en analyse multivariée. Cependant, notre étude retrouve ce marqueur biologique comme étant un facteur prédictif indépendant de survenue d'une hémorragie tardive lorsqu'il est dosé au 3<sup>e</sup> jour postopératoire. La persistance de la fistule et surtout l'action directe des enzymes pancréatiques pourrait expliquer l'érosion vasculaire et la fragilisation des anastomoses comme nous l'avons décrit précédemment.

La lipasémie constitue l'un des critères diagnostiques de la pancréatite (34). Certains auteurs considèrent que la pancréatite est une complication à part entière de la chirurgie du pancréas. Une définition a été proposée (35), mais son intérêt reste controversé et l'ISGPS n'a pas encore établi de consensus. Son incidence pourrait atteindre 50% des DPC et pourrait être associée à la survenue d'une fistule pancréatique (36). Sur le plan biologique, notre étude montre que l'augmentation de la lipasémie à J3 postopératoire est indépendamment associée à la survenue d'une hémorragie tardive.

Ces deux paramètres biologiques peuvent nous permettre de détecter précocement les patients à risque d'hémorragie. La simplicité, l'analyse en routine et le faible coût de ces prélèvements peuvent constituer une aide précieuse pour décider de poursuivre une surveillance en USC ou envisager une sortie en service.

La définition d'une hémorragie sentinelle habituellement admise est la perte d'une faible quantité de sang extériorisée par voie digestive ou au travers des drains intra-abdominaux. Elle précède habituellement une hémorragie plus importante. Elle apparaît dans certaines études comme un facteur prédictif d'hémorragie tardive (15), voire un facteur indépendant de mortalité (11). Dans notre étude, nous avons considéré l'hémorragie sentinelle comme une hémorragie à proprement parler. Nous ne l'avons donc pas intégré dans l'analyse des facteurs prédictifs. Malgré tout, nous retrouvons une corrélation entre la perte d'un point d'hémoglobine entre J1 et J3 postopératoires et la survenue d'une hémorragie tardive. Ces résultats apportent un nouvel éclairage concernant la définition d'une hémorragie sentinelle. La définition antérieure pourrait être complétée par la notion de perte sanguine, sans saignement extériorisé, caractérisée par une baisse de l'hémoglobine entre J1 et J3. Certaines études (8,11) considèrent déjà la perte d'1.5 point d'hémoglobine comme une hémorragie sentinelle sans pour autant retrouver d'explication dans la littérature. L'hémorragie sentinelle concerne le plus souvent dans les études rétrospectives un saignement d'origine artérielle (15,37). Ces résultats ne sont pas retrouvés

dans notre étude. En effet, nous avons adopté une attitude clinique en respectant la temporalité. Nous avons donc considéré une hémorragie sentinelle comme une petite quantité de sang extériorisée sans présager de l'aggravation de l'hémorragie.

Outre l'expertise chirurgicale, la force de notre centre réside dans la surveillance systématique des patients en réanimation ou USC en postopératoire immédiat. L'intérêt de cette stratégie est controversé dans la littérature. Pourtant, certaines études suggèrent que cette prise en charge permettrait de diminuer non seulement la mortalité (38), mais également la survenue des complications jusqu'à 10% et ainsi de réduire les durées de séjour, compensant ainsi le surcoût relatif à ce type d'unité (39). De plus, la survenue d'une complication postopératoire est corrélée à une surmortalité hospitalière (40). Par ailleurs, d'autres études montrent une mortalité augmentée en cas d'admission différée en unité de soins intensifs (41,42). Ceci peut s'expliquer par un retard diagnostique ou de prise en charge d'une complication. Le retard de prise en charge d'une hémorragie post DPC peut avoir des conséquences dramatiques étant donné la rapidité de son évolution, particulièrement si l'origine du saignement est artérielle. Étant donné que les complications respiratoires et infectieuses surviennent majoritairement dans les trois premiers jours et que les complications liées à la chirurgie en elle-même apparaissent entre le 5 et 7<sup>e</sup> jour (43), il nous semble judicieux de surveiller tous nos patients au minimum les trois premiers jours et envisager une sortie en l'absence d'élément nous faisant présager une complication dans les jours suivants. Les jours suivant l'intervention, notre surveillance rapprochée et notre grande réactivité seront nos atouts pour prendre en charge précocement toutes les complications, comme cela a pu être décrit (44). Cependant ces services ont un coût important et leurs capacités sont limitées. Les séjours prolongés en soins intensifs doivent ainsi être réservés aux patients à risque de complication. En somme, la présence d'une infection intra-abdominale ou d'une fistule au troisième jour postopératoire doit nous amener à reconsidérer une sortie en service d'un patient compte tenu du risque important d'hémorragie. La présence d'une hémorragie sentinelle clinique (saignement extériorisé) ou biologique (perte d'un point d'hémoglobine entre J1 et J3), des stigmates de pancréatite biologique (lipasémie à J3) et un taux élevé d'amylase dans les drains sont autant d'éléments à prendre en compte avant d'envisager une sortie en service conventionnel.

Nous avons également étudié la prise en charge des hémorragies post DPC dans notre centre. Le faible échantillon de patient ainsi que les caractères rétrospectif et monocentrique de

l'étude en limite l'interprétation et l'extrapolation, mais le système de recueil de donnée de notre centre nous a permis de collecter un très grand nombre de données enregistrées de manière prospective. La prise en charge des patients est soumise à la variabilité de décisions des réanimateurs et chirurgiens mais constitue une image fidèle de notre pratique. L'enjeu de la prise en charge d'une complication hémorragique est de privilégier l'intervention la moins invasive et la plus efficace. Cette décision médicale est d'autant plus difficile lorsque l'angioscanner ne permet pas de répondre sur l'origine exacte du saignement (un tiers des cas). Lorsque le saignement est d'origine artérielle et si le patient présente un état hémodynamique stable ou qui peut être stabilisé, le traitement de première intention est l'angiographie (12). L'artère responsable peut alors être embolisée ou couverte par un stent (45). Il est également recommandé de recourir à une angiographie en cas d'hémorragie sentinelle compte tenu de son association à une origine artérielle dans la littérature (7). En cas d'échec de procédure, il est possible de réitérer l'examen 6 à 24 heures plus tard pour éviter une reprise chirurgicale. En effet, la reprise chirurgicale est rendue techniquement difficile par la présence d'adhérences, par l'état inflammatoire lié à une fistule ou une infection rendant les tissus friables et hémorragiques et par la taille des tissus restants en vue d'une éventuelle reconstruction. Elle est associée à une surmortalité (46). Il est admis que lorsque le saignement survient précocement, il est recommandé de compléter ou de parfaire l'hémostase chirurgicale par une réintervention (37). Lorsque le saignement tardif est associé à une fistule ou que l'instabilité hémodynamique est importante une nouvelle intervention chirurgicale s'impose. Le risque d'un traitement non conservateur de la glande pancréatique par totalisation est important (50% dans notre étude). Lorsque le saignement est intraluminal, l'endoscopie digestive présente un véritable intérêt. Il peut être réalisé en première intention en fonction du plateau technique. Cependant, l'hémorragie d'origine anastomotique est souvent liée à un saignement artériel lorsqu'il survient tardivement. L'angiographie semble alors montrer de meilleurs résultats en termes d'efficacité et de diminution de risque de rupture de pseudoanévrismes. La présence d'un saignement veineux ou d'un hémopéritoine important en imagerie indiquera quant à lui une reprise chirurgicale.

## **VI. Conclusion**

Malgré des progrès médicaux et chirurgicaux, les complications postopératoires de DPC demeurent élevées, en particulier la survenue d'une hémorragie (18%). La survenue de cette complication constitue un véritable risque vital avec une mortalité relative de 17% dans notre étude. La surveillance en USC ou réanimation systématique en postopératoire permet une meilleure gestion des complications. Une sortie à partir de J3 pourrait être envisagée en l'absence de fistule pancréatique ou d'infection intra-abdominale. Certains paramètres biologiques simples peuvent permettre de nous accompagner dans notre décision tels que la lipasémie, le taux d'amylase dans les drains et la cinétique de l'hémoglobine entre J1 et J3 postopératoires. La prise en charge la moins invasive devrait être systématiquement privilégiée, telle que l'angiographie en cas de saignement artériel ou l'endoscopie en cas d'ulcère des berges anastomotiques. Il n'est pour autant pas possible de se passer de chirurgie lorsque le saignement ne peut être contrôlé autrement, qu'il est veineux ou que le retentissement hémodynamique est important.

## VII. Annexes

**Tableau supplémentaire 1. Caractéristiques de la population de l'étude**

Caractéristiques	Total (n=194)
Sexe (homme)	84 (43.2)
Age (années)	69.00 [60.00-74.00]
IMC	23.00 [21.00-26.00]
Perte de poids (Kg)	3.00 [0.00-8.00]
Tabagisme	87 (44.8)
Antécédent chirurgie abdominale	69 (35.6)
ASA>2	53 (27.3)
Score de CHARLSON	2.00 [2.00-3.00]
Drainage de bile préopératoire	123 (63.4)
Score SOFA à J1	1.00 [0.00-2.00]
Score SOFA à J3	1.00 [0.00-2.00]
Durée de séjour en réanimation (j)	8.00 [6.00-12.00]
Durée d'hospitalisation (j)	15.00 [12.00-21.00]
Décès à J90	9 (4,6)
Décès intra hospitalier	9 (4,6)

Données présentées en médiane [IQR] ou nombre (%), IMC : Indice de Masse Corporelle, ASA : American Society of Anesthesiology, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

**Tableau supplémentaire 2. Caractéristiques des 2 cohortes**

	Pas d'hémorragie (n=160)	Hémorragie (n=34)
sexe (homme)	60 (37.5)	24 (70.6)
Age (années)	69.00 [61.00-75.00]	70.00 [56.50-73.00]
IMC	22.85 [20.40-25.40]	25.45 [22.70-28.15]
Perte de poids (Kg)	3.00 [0.00-8.00]	2.00 [0.00-8.00]
Tabagisme	68 (42.5)	19 (55.9)
Antiagrégation plaquettaire	27 (16.9)	10 (29.4)
Anticoagulation curative	10 (6.2)	3 (8.8)
Antécédent chirurgie abdominale	59 (36.9)	10 (29.4)
ASA>2	40 (25.2)	13 (39.4)
Score de CHARLSON	2.00 [2.00-3.00]	3.00 [2.00-4.00]
Drainage biliaire préopératoire	100 (62.5)	23 (67.6)
Score SOFA à J1	1.00 [0.00-2.00]	2.00 [0.00-3.00]
Score SOFA à J3	1.00 [0.00-2.00]	1.00 [0.00-2.75]
Durée de séjour en réanimation (j)	7.00 [6.00-10.00]	15.00 [9.00-19.00]
Durée d'hospitalisation (j)	15.00 [12.00-20.00]	27.00 [17.25-35.75]
Décès à J90	3 (1.9)	6 (17.6)
Décès intra hospitalier	4 (2.5)	6 (17.6)

Données présentées en médiane [IQR] ou nombre (%), IMC : Indice de Masse Corporelle, ASA : American Society of Anesthesiology, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment



**Tableau supplémentaire 3 : Angioscanner**

<b>Angioscanner</b>	<b>28</b>
Saignement artériel	13
Artère mésentérique supérieure	2
Artère gastroduodénale	4
Tronc coeliaque	2
Artère splénique	4
Artère hépatique commune	1
Hémopéritoine	11
Non contributif	7

**Tableau supplémentaire 4 : Caractéristiques des personnes décédée**

	Saignement		Localisation	Origine du saignement	Prise en charge	Lieu de prise en charge	Décès	
	JPO (J)	Grade					JPO (J)	Cause du décès
F / 71 ans	6	grade C	extraluminal	artère	arteriographie + chirurgie	service	12	Choc hémorragique + DMV
H/ 73ans	35	grade C	extraluminal	artère	arteriographie + chirurgie	service	37	ACR post choc hémorragique
H/ 84 ans	11	grade C	extraluminal	artère	chirurgie	rea	11	ACR post choc hémorragique
H/ 85 ans	15	grade B	extraluminal	anastomose	chirurgie	rea	17	DMV sur péritonite
F/ 72 ans	47	grade B	intraluminal	artère + anastomose	arteriographie	service	87	Cancer
H/ 75 ans	11	grade C	extraluminal	artère + anastomose	chirurgie	service	58	ACR choc septique

*F : Femme, H : Homme, DMV : Défaillance Multi Viscérale, LAT : Limitation Active*

*Thérapeutiques, ACR : Arrêt CardioRespiratoire*

## **VIII. Liste des abréviations**

DPC : Duodéno pancréatectomie céphalique  
ISGPS : International Study Group of Pancreatic Surgery  
IPC : Institut Paoli Calmette  
Score ASA : American Society of Anesthesiologists  
USC : Unité de Soins Continus  
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation  
SNG : Sonde Naso-Gastrique  
IQR : InterQuartile Range  
HR : Hazard Ratio  
IC : Intervalle de Confiance  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
GB : Globules Blancs  
TP : Taux Prothrombine  
CPP : Canal Pancréatique Principal  
IGS : Indice de Gravité Simplifié  
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment  
CRP : Protéine C Réactive  
PCT : Procalcitonine  
TIPMP : Tumeur Intracanaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas  
TNE : Tumeur NeuroEndocrine  
CGR : Concentré de Globules Rouges  
DPO : Délais Post opératoire  
FOGD : Fibroscopie Oeso gastro Duodénale  
DMV : Défaillance Multi Viscérale  
LAT : Limitation Active Thérapeutiques  
ACR : Arrêt CardioRespiratoire

## **IX. Références bibliographiques :**

1. Faraj W, Mukherji D, Zaghal AM, Nassar H, Mokadem FH, Jabbour S, et al. Perioperative Management of Pancreaticoduodenectomy: Avoiding Admission to the Intensive Care Unit. *Gastrointest Tumors*. oct 2019;6(3-4):108-15.
2. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. sept 1987;206(3):358-65.
3. Narayanan S, Martin AN, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*. 2018;231:304-8.
4. 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*. févr 2005;29(2):212-6.
5. 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*. oct 2005;201(4):554-9.
6. 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.
7. 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*. août 2007;246(2):269-80.
8. 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*. juin 2019;34(6):1100-7.

9. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. août 2004;199(2):186-91.
10. Feng J, Chen Y-L, Dong J-H, Chen M-Y, Cai S-W, Huang Z-Q. Post-pancreaticoduodenectomy hemorrhage: risk factors, managements and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HYPD INT*. oct 2014;13(5):513-22.
11. 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*. févr 2015;39(2):509-15.
12. Kasumova GG, Eskander MF, Kent TS, Ng SC, Moser AJ, Ahmed M, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB*. 2016;18(10):861-9.
13. 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*. juill 2007;142(1):20-5.
14. Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, JyotibasuD, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB*. 2008;10(5):363-70.
15. 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.
16. Feng F, Cao X, Liu X, Qin J, Xing Z, Duan J, et al. Two forms of one complication: Late erosive and nonerosive postpancreatectomy hemorrhage following laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore)*. juill 2019;98(30):e16394.
17. Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. 14 mars 2010;16(10):1239-44.

18. Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology*. oct 1978;49(4):233-6.
19. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, et al. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med*. oct 2019;38(5):549-62.
20. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. mars 2017;161(3):584-91.
21. Shukla PJ, Barreto SG, Fingerhut A, Bassi C, Büchler MW, Dervenis C, et al. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. janv 2010;147(1):144-53.
22. Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K, et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. *Arch Surg Chic Ill 1960*. oct 1998;133(10):1099-102.
23. Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The « sentinel bleed ». *Arch Surg Chic Ill 1960*. août 1991;126(8):1037-40.
24. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. nov 2007;142(5):761-8.
25. Bassetti M, Eckmann C, Giacobbe DR, Sartelli M, Montravers P. Post-operative abdominal infections: epidemiology, operational definitions, and outcomes. *Intensive Care Med*. févr 2020;46(2):163-72.

26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
27. Mise Y, Vauthey J-N, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, et al. 90-day postoperative mortality is a legitimate measure of hepatopancreatobiliary surgical quality. *Ann Surg.* déc 2015;262(6):1071-8.
28. Gray RJ. A Class of  $K^2$ -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat.* sept 1988;16(3):1141-54.
29. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1 juin 1999;94(446):496-509.
30. 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.
31. Kapoor VK. Complications of pancreato-duodenectomy. *Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti.* févr 2016;95(2):53-9.
32. Lee CW, Pitt HA, Riall TS, Ronnekleiv-Kelly SS, Israel JS, Levenson GE, et al. Low drain fluid amylase predicts absence of pancreatic fistula following pancreatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* nov 2014;18(11):1902-10.
33. Jin S, Shi X-J, Wang S-Y, Zhang P, Lv G-Y, Du X-H, et al. Drainage fluid and serum amylase levels accurately predict development of postoperative pancreatic fistula. *World J Gastroenterol.* 14 sept 2017;23(34):6357-64.
34. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg.* août 2007;246(2):281-7.

35. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
36. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB.* août 2016;18(8):642-51.
37. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Masini G, Malleo G, Bassi C, et al. Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy: A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management. *Ann Surg.* nov 2018;268(5):815-22.
38. 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.* juill 2007;194(1):3-9.
39. Bentrem DJ, Yeh JJ, Brennan MF, Kiran R, Pastores SM, Halpern NA, et al. Predictors of intensive care unit admission and related outcome for patients after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* déc 2005;9(9):1307-12.
40. Fahim M, Visser RA, Dijkstra LM, Biesma DH, Noordzij PG, Smits AB. Routine postoperative intensive care unit admission after colorectal cancer surgery for the elderly patient reduces postoperative morbidity and mortality. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* avr 2020;22(4):408-15.
41. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med.* 1 oct 2009;361(14):1368-75.
42. Gillies MA, Harrison EM, Pearse RM, Garrioch S, Haddow C, Smyth L, et al. Intensive care utilization and outcomes after high-risk surgery in Scotland: a population-based cohort study. *Br J Anaesth.* janv 2017;118(1):123-31.

43. Welsch T, Degrate L, Zschäbitz S, Hofer S, Werner J, Schmidt J. The need for extended intensive care after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* mars 2011;396(3):353-62.
44. 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.* févr 2016;31(1):48-53.
45. Linke GR, Mieth M, Hofer S, Trierweiler-Hauke B, Weitz J, Martin E, et al. Surgical intensive care unit - essential for good outcome in major abdominal surgery? *Langenbecks Arch Surg.* avr 2011;396(4):417-28.
46. 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.* août 2011;15(8):1417-25.
47. Reddy JR, Saxena R, Singh RK, Pottakkat B, Prakash A, Behari A, et al. Reoperation following Pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:218248.



## **X. Article original**

**Post-Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage: incidence, risk factors and management**

## **Abstract**

### **Background**

Post-pancreaticoduodenectomy (PD) hemorrhage (PPH) is the rarest but most lethal complication after PD. Our study explored the incidence, characteristics, risk factors, mortality, and management of this complication.

### **Methods**

Our study collected data of 194 patients who underwent PD between May 2017 and March 2020.

### **Results**

The incidence of PPH was 17.5% (34/194) while the 90-day mortality rate was 17.6% (6/34). PPH was independently associated with 90-day mortality (HR 11.45, [1.57-83.59],  $p=0.02$ ). Independent factors associated with PPH were sepsis (HR 4.16, [1.39-12.48],  $p=0.01$ ), pancreatic fistula (PF) (HR 36.17, [8.38-156.05],  $p<0.01$ ), drain fluid pancreatic amylase (per 1000IU) on day 3 (HR 1.02, [1.00-1.05],  $p=0.02$ ), serum lipase (per 100IU) on day 3 (HR 1.57, [1.03-2.40],  $p=0.04$ ), and decrease of 1 point of hemoglobin between days 1 and 3 (HR 1.59, [1.22-2.09],  $p=0.001$ ). The bleeding origin was arterial, venous, or anastomotic in 47.1% (16/34), 11.8% (4/34), and 41.2% (14/34) of cases. The onset was respectively on day 9,5 [8.75-15], 4,5 [3.25-5.25], and 7,5 [5.25-10.5] post PD, and a surgical intervention was necessary in 75% (12/16), 100% (4/4) and 57% (8/14) of cases. Severe grade C PPH implying hemodynamic instability accounted for 69% (11/16) of arterial bleedings and 14% (2/14) of anastomotic bleedings. There were no grade C PPH when the origin was venous.

### **Conclusion**

Clinical or blood analysis predicting sepsis, PF, pancreatitis or sentinel bleeding must be considered as major risks of bleeding. It should help anticipating PPH and guiding treatment and level of care management.

**Keywords:** pancreaticoduodenectomy; hemorrhage; risk factor; treatment; intensive care unit.

## **Background**

The improvement of surgical techniques and postoperative aftercare for pancreaticoduodenectomy (PD) have led to an important decrease of operative mortality, reduced to less than 5% nowadays (1–3). However, the morbidity remains high, 40% to 50%, with a predominance of delayed gastric emptying (DGE), pancreatic fistula (PF), infections and hemorrhage (4–8). Post PD hemorrhage (PPH) occurs in 5 to 15% of cases but it is the first lethal complication, accounting for up to 38% of mortality (5,6,8–12). According to the definition of the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) (11), early hemorrhage happens within the first 24 hours and is usually related to the surgery (5,9,13), while late PPH is more often related to digestive or PF, pseudoaneurysm formations or intra-abdominal infection (14). Depending on the cause and the intensity of bleeding, an intervention may be compulsory such as endoscopy or angiography. If this treatment is not possible or effective, the patient requires a surgical reintervention (8,15,16).

The purpose of this study was to identify the characteristics and risk factors of PPH, the management strategy, and the outcome in our center. We aim to establish guidelines to improve the morbidity and mortality of such patients.

## **Methods**

### **Study design**

The study was conducted over a 3-year period (from May 2017 to March 2020) in the South of France cancer referral center, the Institut Paoli Calmettes (IPC) in Marseille. The clinical data of patients (over 18 years) undergoing PD for any indication were collected in a retrospective database. This study was approved by the ethic committee of the institute, which waived the need for informed consent. Patients suffering from cholangitis or severe jaundice had biliary drainage preceding the operation.

Standard PD was performed by laparotomy. The type of anastomosis, the vascular reconstruction, the presence of a pancreatic duct stent, and the amount of abdominal drainage tubes depended on the surgeon's preference according to international recommendations (17). All peroperative clinical data were collected by the surgeons themselves, including the quality of the pancreas.

A pre-surgical anaesthesia assessment was always performed. The anaesthesiologist collected demographic information (age, sex, gender) and personal medical data such as previous diseases, significant comorbidities, treatment, and toxicologic habits. All patients received standardized anaesthesia. An antibiotic prophylaxis was always administered according to French and local referral.

Every patient was systematically under intensive medical supervision after the surgery for at least 3 days (intensive care unit (ICU) or intermediate medical care). All patients received early enteral feeding, early mobilization, and thromboembolic prophylaxis according to our standardized protocols. Epidural analgesia was usually performed in association with intravenous pain killers for postoperative analgesia. Clinical data such as diuresis, blood pressure, heart rate, pain, qualitative, and quantitative analysis of abdominal drainage fluid were collected several times a day. Blood analysis was systematically performed on postoperative days (POD) 1 and 3. POD 1 results reflect the peroperative period. POD 3 results allow physicians to assess postoperative pancreatic fistula (POFP) according to the ISGPS definition. The SOFA severity score (18) was assessed for each patient on days 1 and 3.

All clinical data from the operating room and ICU are stored in our software.

## **Postoperative outcomes**

The International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) clearly identifies surgical complications. We only analysed complications within 90 days after surgery. PPH are defined according to the time of onset (early within 24 hours or late), location (intra or extraluminal), and severity (11). The severity is classified as mild haemorrhage (grade A) if no intervention is needed, moderate (grade B) if an intervention is necessary, and severe (grade C) if the patient requires more than 2 units of packed red blood cells (PRBC) or circulatory support. Sentinel bleeding was defined as a minor blood loss via surgical drains or the gastrointestinal tract (13,19,20). In 2016, the ISGPS defined pancreatic fistula (21) as a measure of 3 times the upper limit of amylase in the abdominal drainage fluid on day 3 or after. The severity depends on the postoperative management and clinical impact: grade A if no modification is made, grade B if a change in the management of the expected postoperative pathway is needed, and grade C if a reoperation is required or if the PF leads to an organ failure. DGE is defined by the persisting need of gastric intubation for up to a week (grade A), two weeks (grade B), or over two weeks (grade C) (22). Antibiotics were administered when a sepsis or intra-abdominal infection was suspected or confirmed. Sepsis and septic shock was defined by the Surviving Sepsis Campaign criteria (23). Intra-abdominal infection was defined either by an intra-abdominal abscess, the presence of pus or positive culture of microorganisms from the peritoneal drainage tube coupled with persistent fever.

When complications occurred, surgical or nonsurgical treatments such as angiography or digestive endoscopy were required. We detailed the context and modalities of all interventions.

Postoperative mortality was defined by death occurring before POD 90 (24).

## **Statistical Analysis**

Quantitative variables are presented as medians (1st and 3rd quartiles), qualitative variables are presented as frequencies and corresponding percentages. The primary outcome was the occurrence of PPH until day-90 after surgery. The probability of developing PPH was estimated on the basis of cumulative incidence curves, considering early death as competing risks. Univariate analyses regarding cumulative incidence of PPH were performed using Gray's method (25). Factors with significance or borderline significance ( $p < 0.1$ ) in the univariate analysis and those related as pertinent factors in the literature were subjected to a multivariate analysis using Fine-Gray proportional hazards models (26). Results were expressed using proportional hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals [CIs]. Cumulative incidence

curves were also used to illustrate PPH and comparisons between groups were performed using Gray's test. Overall survival (OS) was the secondary outcome and was represented using cumulative survival Kaplan-Meier curves. Differences among different groups were evaluated using the log-rank test. The Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of PPH and other confounding variables on OS, results were expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals [CIs]. For OS, follow-up period was censored at 6 months after surgery. We used Mann and Whitney test to compare ICU and hospital lengths of stay between the two groups. All tests were two-sided, and p values lower than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R statistical software, version 3.4.3 (available online at <https://www.rproject.org/>).

**Results**

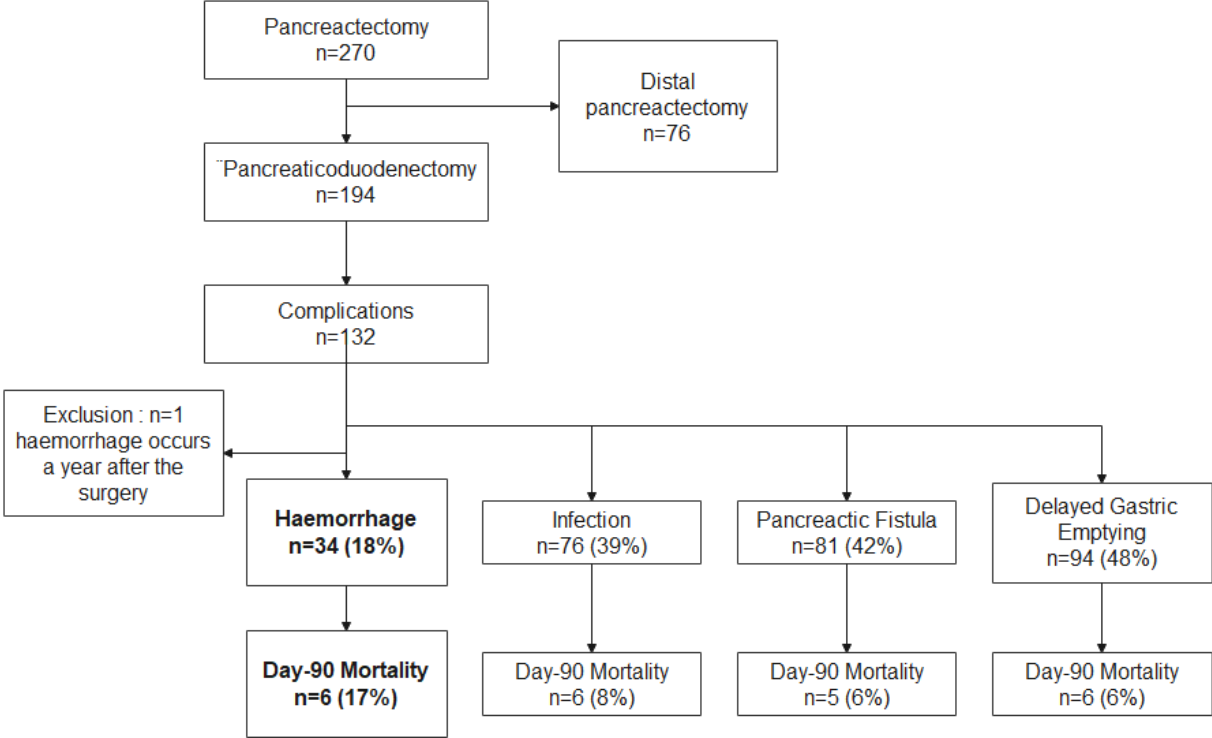
During the study period, 194 patients underwent CDP and were included. Overall characteristics of patients are presented in Supplementary Table 1. Median age was 69 [60-74] years, 84 (43.2%) patients were male, 53 (27.3%) had an ASA score over 2. Mean body mass index (BMI) was 23 kg/m<sup>2</sup> [21;26], 69 (35.6%) patients had past abdominal surgery, 87 (44.8%) were active smokers. Preoperative biliary drainage was performed in 123 patients (63.4%). Mean stay was 8 [6-12] days in ICU and 15 [12-21] days in hospital. 9 patients died within 90 days following surgery.

Following surgery, 132 (68%) patients developed at least one complication. The most common was delayed gastric emptying (n=94, 48%), followed by PF (n = 81, 42%), infection (n=76, 39%), and hemorrhage (n=34, 18%).

Patients who had hemorrhagic complications had a higher 90-day postoperative mortality (n=6, 17%) (Figure 1) than the others.

ICU and hospital stays were longer following a hemorrhagic event: from 7 [6-10] to 15 [9-19] days (p<0.0001) and from 15 [12-20] to 27 [17.25-35.75] days (p<0.0001), respectively.

**Figure 1: Flow Chart**



## A. Predictive factors of post CPD hemorrhage (univariate analysis)

Characteristics of all patients (no PPH and PPH) are presented in Supplementary Table 1, whereas characteristics of the two groups are presented in Supplementary Table 2.

### 1. Preoperative

Concerning the preoperative period (Table 1), the proportion of female patients (HR 3.447, 95%CI 1.648-7.21,  $p=0.01$ ) and BMI (HR 1.16, 95%CI 1.083-1.242,  $p<0.01$ ) were significantly higher in the PPH group. However, age, loss of weight, antithrombotic treatment, past abdominal surgery, active smoking, ASA and Charlson scores, biliary drainage, and chemoradiotherapy were not associated with PPH. Preoperative biochemistry results did not differ between the two groups. Neoadjuvant chemotherapy (HR 0.2782, 95%CI 0.1063-0.7283,  $p<0.01$ ) was a protective factor against postoperative bleeding.

**Table 1: Preoperative predictive factors**

Univariate Analysis	No PPH (n=160)	PPH (n=34)	HR	95% CI	p value
sexe (male)	60 (37.5)	24 (70.6)	3.447	1.648;7.21	<0.01
Age	69.00 [61.00-75.00]	70.00 [56.50-73.00]	0.9823	0.9516;1.014	0.27
BMI	22.85 [20.40-25.40]	25.45 [22.70-28.15]	1.16	1.083;1.242	<0.0001
Weight loss (Kg)	3.00 [0.00-8.00]	2.00 [0.00-8.00]	1.005	0.939;1.075	0.89
<b>Treatments</b>					
Platelet antiaggregant	27 (16.9)	10 (29.4)	1.919	0.9202;4.003	0.082
Anticoagulation curative	10 (6.2)	3 (8.8)	1.335	0.4289;4.157	0.62
<b>Comorbidities</b>					
Tabagisme actif	68 (42.5)	19 (55.9)	1.642	0.8392;3.214	0.15
Previous abdominal surgery	59 (36.9)	10 (29.4)	0.7356	0.3535;1.531	0.41
ASA>2	40 (25.2)	13 (39.4)	1.828	0.9136;3.657	0.088
CHARLSON Score	2.00 [2.00-3.00]	3.00 [2.00-4.00]	1.036	0.8854;1.213	0.66
<b>Preoperative management</b>					
Preoperative biliary drainage	100 (62.5)	23 (67.6)	1.219	0.5962;2.494	0.59
Neoadjuvant therapy	68 (42.5)	6 (17.6)	0.3196	0.1327;0.7697	0.011
Chemotherapy	66 (43.7)	5 (16.1)	0.2782	0.1063;0.7283	<0.01
Chemoradiotherapy	5 (3.4)	0 (0.0)	0,047	0;362,43	0,504
<b>Preoperative biochemistry</b>					
Albumin	40.00 [36.00-42.00]	39.00 [36.00-41.25]	0.9692	0.9321;1.008	0.12
Hemoglobin	12.65 [11.67-13.83]	13.45 [10.98-14.25]	1.064	0.8077;1.401	0.6
Leukocytes	6.90 [5.70-8.40]	8.10 [6.50-9.10]	1.012	0.9827;1.043	0.42
Platelets	241.00 [193.00-293.00]	246.00 [205.00-263.00]	1.001	0.9975;1.005	0.55
Prothrombin time	98.00 [89.00-100.00]	99.00 [89.25-100.00]	0.9935	0.9549;1.034	0.75
Total bilirubin	10.00 [6.60-19.00]	9.50 [7.45-17.65]	1.002	0.9959;1.008	0.52

Variables presented as medians [IQR 25-75%], PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage, HR:

Hazards Ratio, CI: Confidence Interval, BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anesthesiology



## 2. Peroperative

Regarding the peroperative period (Table 2), surgical aspects such as operative duration, vascular resection, and blood loss were not associated with a higher risk of postoperative bleeding. Furthermore, a soft pancreas (HR 3.524, 95%CI 1.739-7.142,  $p < 0.01$ ) and a small pancreatic duct (HR 2.482, 95%CI 1.261-4.885,  $p < 0.01$ ) were significantly associated with PPH after univariate analysis.

In terms of anesthesia, we did not identify any involvement associated with postoperative bleeding. Epidural analgesia, hypothermia below 35°C, fluid therapy, or catecholamine use did not show any impact on PPH.

**Table 2: Peroperative predictive factors**

Univariate Analysis	No PPH (n=160)	PPH (n=34)	HR [95% CI]	p value
<b>Surgery</b>				
Duration of surgery (min)	450.00 [400.00, 526.25]	420.00 [390.00, 506.25]	0.998 [0.9946;1	0.27
Soft texture	48 ( 30.0)	22 ( 64.7)	3.524 [1.739;7.	<0.001
Main pancreatic duct <3mm diameter	54 ( 33.8)	20 ( 58.8)	2.482 [1.261;4.	<0.01
Pancreatic duct drainage	89 ( 56.3)	20 ( 58.8)	1.11 [0.564;2.1	0.76
Veinous resection	41 ( 25.6)	5 ( 14.7)	0.5355 [0.2076,	0.2
Arterial resection	2 ( 1.3)	1 ( 2.9)	2.328 [0.2695;2	0.44
Blood loss (ml)	200.00 [150.00, 300.00]	200.00 [112.50, 300.00]	0.9994 [0.9977,	0.44
<b>Anesthesia</b>				
Duration of anesthesia (min)	563.50 [497.75, 648.25]	554.00 [514.50, 611.50]	0.9992 [0.996;1	0.62
Epidural anesthesia	128 ( 80.0)	23 ( 67.6)	0.5702 [0.2811,	0.12
Hypothermia (temperature <35°C)	43 ( 26.9)	11 ( 32.4)	1.279 [0.6253;2	0.5
Intraoperative transfusion	7 ( 4.4)	0 ( 0.0)	0,047 [0;174,01	0,466
Crystalloids (ml/kg)	73.30 [55.15, 87.60]	62.05 [48.78, 78.47]	0.9912 [0.98;1.	0.13
Vasopressors Ephedrine/phenylephrine	128 ( 80.0)	22 ( 64.7)	0.486 [0.2406;0	0.044
Vasopressor Norepinephrin/Adrénaline	50 ( 31.2)	8 ( 23.5)	0.6819 [0.3137,	0.33

Variables presented as medians [IQR 25-75%], PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage, HR: Hazards Ratio, CI: Confidence Interval

## 3. Postoperative

Concerning the postoperative period (Table 3), as for clinical elements, SOFA score on day 3 (HR 1.273, 95%CI 1.164-1.393,  $p < 0.001$ ) was higher in the PPH group. The occurrence of other complications such as PF (HR 40.923, 95%CI 17.939-93.354,  $p < 0.01$ ), sepsis (HR 36.859, 95%CI 16.851-80.624,  $p < 0.01$ ), septic shock (HR 4.081, 95%CI 2.073-8.035,  $p < 0.01$ ), intra abdominal abscess (HR 2.269, 95%CI 1.082-4.759,  $p = 0.03$ ), or DGE (HR 2.308, 95%CI 1.121-4.753,  $p = 0.02$ ) were significantly associated with PPH. We only analyzed these complications if they preceded PPH onset.

Biochemistry results on day 1 following surgery showed significantly higher rates of hemoglobin (HR 1.324, 95%CI 1.055-1.662,  $p = 0.015$ ), platelets (HR 1.004, 95%CI 1-1.007,  $p = 0.024$ ), and serum creatinine (HR 1.013, 95%CI 1.008-1.017,  $p < 0.001$ ) in the PPH group.

On day 3, serum creatinine (HR 1.016, 95%CI 1.01-1.021,  $p<0.001$ ) was once again associated with PPH, as well as biological inflammatory syndrome increase: white blood cells count (HR 1.122, 95%CI 1.036-1.215,  $p=0.0044$ ), C-reactive protein (CRP) (HR 1.012, 95%CI 1.008-1.016,  $p<0.0001$ ), and procalcitonin (PCT) (HR 1.018, 95%CI 1.006-1.029,  $p<0.001$ ). The ratio between serum amylase and drain fluid amylase (HR 1.001, 95%CI 1-1.001,  $p<0.0001$ ), as well as drain fluid amylase (HR 1.002, 95%CI 1.001-1.002,  $p<0.0001$ ) were significantly higher in the PPH group. Serum lipase (HR 1.006, 95%CI 1.004-1.008,  $p<0.0001$ ), used to diagnose pancreatitis, was significantly higher in the PPH group. The increase in the difference between hemoglobin levels from day 1 to day 3 per g/dL (HR 1.439, 95%CI 1.105-1.874,  $p<0.01$ ) was associated with a higher risk of bleeding.

**Table 3: Postoperative predictive factors**

Univariate Analysis	No PPH (n=160)	PPH (n=34)	HR [95% CI]	p value
<b>Clinical data</b>				
SAPSI Score	20.00 [16.00, 26.00]	20.00 [16.00, 27.00]	0.9955 [0.9536;1.084	
SOFA Score on day 1	1.00 [0.00, 2.00]	2.00 [0.00, 3.00]	1.212 [1.007;1.4] 0.042	
SOFA Score on day 3	1.00 [0.00, 2.00]	1.00 [0.00, 2.75]	1.273 [1.164;1.3] <0.0001	
Hyperthermia >38.5°C or hypothermia <36°C duri	22 ( 13.8)	6 ( 18.2)	1.342 [0.5609;3.] 0.51	
Postoperative fistula	0 ( 0.0)	23 ( 67.6)	40,923 [17.939;9 <0.0001	
Postoperative sepsis	0 ( 0.0)	23 ( 67.6)	36,859 [16.851;8 <0.0001	
Septic shock	14 ( 8.8)	12 ( 35.3)	4.081 [2.073;8.0] <0,01	
Abdominal abscess	19 ( 11.9)	9 ( 26.5)	2.269 [1.082;4.7] 0.03	
DGE	71 ( 44.4)	23 ( 67.6)	2.308 [1.121;4.7] 0.023	
<b>Biochemistry</b>				
<b>Day 1</b>				
Hemoglobin (g/dL)	11.65 [10.50, 12.60]	12.40 [11.30, 13.50]	1.324 [1.055;1.6] 0.015	
Leukocytes (G/L)	12.00 [9.70, 13.90]	13.70 [11.66, 16.50]	1.007 [0.9913;1.0] 0.4	
Platelets (G/L)	198.00 [165.50, 241.50]	211.00 [185.00, 295.00]	1.004 [1;1.007] 0.024	
CRP (mg/L)	79.00 [56.50, 113.75]	104.00 [71.00, 129.00]	1.004 [0.9993;1.0] 0.094	
PCT (ng/mL)	0.40 [0.21, 0.89]	0.74 [0.40, 1.40]	0.9992 [0.9922;1.0] 0.81	
Blood creatinine (μmol/l)	59.50 [50.00, 72.75]	71.00 [62.50, 96.00]	1.013 [1.008;1.0] <0.0001	
Serum lipase (per 100IU)	25.00 [9.00, 54.50]	38.00 [24.75, 54.50]	1.003 [1.001;1.0] <0.01	
Drain fluid pancreatic amylase (per 100IU)	140.00 [31.50, 736.00]	1608.00 [401.50, 3188.25]	1.003 [0.9993;1.0] <0.01	
Ratio Amylase drain fluid/serum	13.00 [4.00, 31.00]	12.50 [8.00, 26.75]	1.002 [0.9981;1.0] 0.35	
<b>Day 3</b>				
Hemoglobin (g/dL)	10.10 [9.00, 11.30]	10.30 [9.50, 11.65]	1.071 [0.8587;1.] 0.54	
Leukocytes (G/L)	9.90 [7.60, 12.92]	13.25 [8.32, 16.62]	1.122 [1.036;1.2] 0.0044	
Platelets (G/L)	172.00 [145.00, 224.25]	185.50 [158.25, 244.75]	1 [0.997;1.004] 0.8	
CRP (mg/L)	144.00 [94.25, 227.75]	258.00 [210.50, 308.00]	1.012 [1.008;1.0] <0.0001	
PCT (ng/mL)	0.49 [0.24, 0.87]	1.17 [0.72, 2.34]	1.018 [1.006;1.0] <0.001	
Blood creatinine (μmol/l)	45.00 [38.00, 58.25]	61.00 [47.50, 77.00]	1.016 [1.01;1.02] <0.0001	
Serum lipase (per 100IU)	23.00 [4.00, 156.00]	213.00 [60.00, 405.00]	1.006 [1.004;1.0] <0.0001	
Drain fluid pancreatic amylase (per 100IU)	55.00 [14.00, 274.00]	660.00 [163.25, 1849.75]	1.002 [1.001;1.0] <0.0001	
Ratio Amylase drain fluid/serum	6.00 [1.00, 20.50]	19.50 [7.51, 217.25]	1.001 [1;1.001] <0.0001	
<b>Ratio</b>				
Delta Hemoglobin day1/day3	1.30 [0.50, 2.00]	2.00 [0.90, 3.00]	1.439 [1.105;1.8] <0.01	
Delta Hemoglobine day0/day1	1.10 [0.30, 1.80]	0.60 [0.10, 1.20]	0.7562 [0.6104;0.9] 0.11	
<b>Histology</b>				
Tumor size (cm)	25.00 [19.00, 35.00]	25.00 [23.75, 30.00]	0.998 [0.9738;1.0] 0.87	
Pancreatic adenocarcinoma	80 ( 50.0)	7 ( 20.6)	0.2991 [0.1297;0] <0,01	
Cholangiocarcinoma	21 ( 13.1)	4 ( 11.8)	0.8494 [0.3133;2] 0.75	
Duodenum adenocarcinoma	5 ( 3.1)	0 ( 0.0)	0,048 [0;378,303] 0,51	
Cystic neoplasms borderline	7 ( 4.4)	0 ( 0.0)	0,047 [0;95,084] 0,43	
Cystic neoplasms	3 ( 1.9)	3 ( 8.8)	3.589 [1.185;10.] 0.024	
Periampullary cancer	15 ( 9.4)	4 ( 11.8)	1.31 [0.4455;3.8] 0.62	
Neuroendocrine tumor	6 ( 3.8)	3 ( 9.1)	2.244 [0.6996;7.] 0.17	
Other	13 ( 8.2)	7 ( 21.2)	2.655 [1.157;6.0] 0.021	

Variables presented as medians [IQR 25-75%], PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage, HR: Hazards Ratio, CI: Confidence Interval, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, DGE: Delayed Gastric Emptying, CRP: C-Reactive Protein, PCT: procalcitonin

## B. Predictive factors for PPH (multivariate analysis)

On multivariate analysis, PF (HR 8.72, 95% CI 2.26-33.72,  $p < 0.01$ ) and sepsis (HR 7.93, 95% CI 2.12-29.63,  $p = 0.002$ ) were independent risk factors associated with early and late PPH.

Considering the low incidence of early PPH, we did not perform risk factor analysis in this sub-group.

After multivariate analysis concerning the 31 late PPH (Table 4), risk factors were PF (HR 36.17, 95% CI 8.38-156.05,  $p < 0.01$ ), sepsis (HR 4.16, 95% CI 1.39-12.48,  $p = 0.01$ ), the difference between hemoglobin levels from day 1 to day 3 per g/dL lost on day 3 (HR 1.59, 95% CI 1.22-2.09,  $p = 0.001$ ), drainage fluid amylase level per 1000IU on day 3 (HR 1.02, 95% CI 1.00-1.05,  $p = 0.02$ ), and serum lipase level on day 3 (HR 1.57, 95% CI 1.03-2.40,  $p = 0.04$ ).

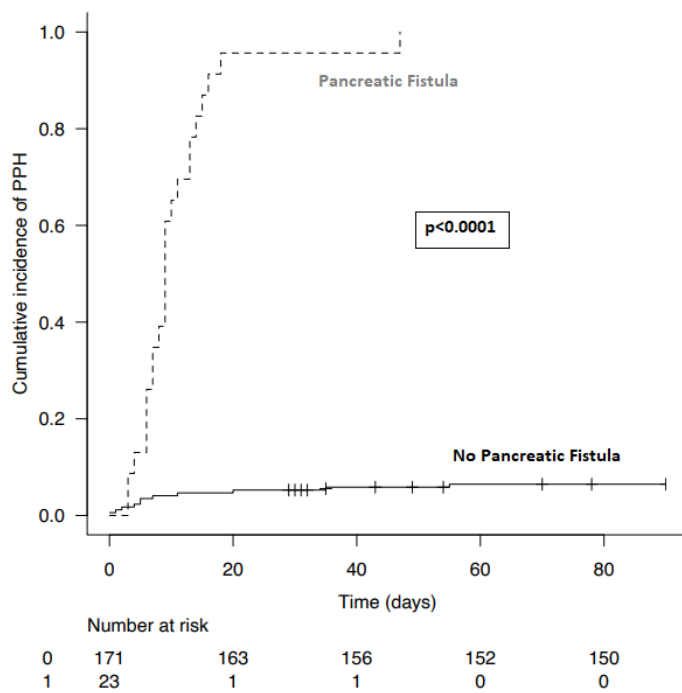
**Table 4: Predictive factors for late PPH**

Multivariate Analysis	HR	HR [95% CI]	p value
Pancreatic leakage	36,173	8,385-156,054	<0,0001
Intra-abdominal infection	4,164	1,389-12,484	0,011
Delta Hemoglobin day1/day3	1,587	1,207-2,087	0,001
Drain fluid pancreatic amylase (per 1000IU) on day 3	1,024	1,004-1,045	0,02
serum lipase (per 100IU) on Day 3	1,575	1,031-2,404	0,036

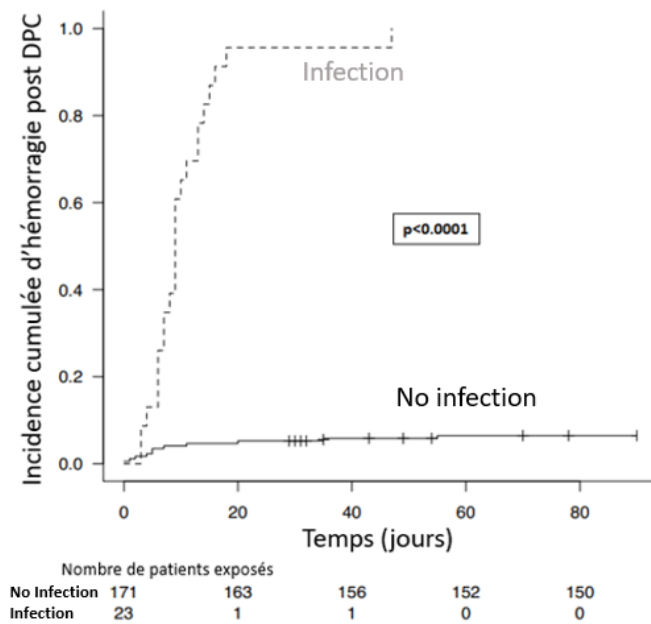
*HR: Hazards Ratio, Hb: Hemoglobin, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment*

The cumulative incidences of postoperative complications are shown in Figures 2 and 3. Hemorrhage incidence was higher when it followed PF ( $p < 0.0001$ ) or intra-abdominal infection ( $p < 0.0001$ ).

**Figure 2: Cumulative incidence of PPH in the context of pancreatic fistula**



**Figure 3: Cumulative incidence of PPH in the context of intra-abdominal infection**



PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage

## **C. Characteristics of hemorrhages and management**

Data is presented in Table 5.

### **1. Characteristics of hemorrhages**

Onset of hemorrhagic complications ranged from H6 to POD 47. Among the 34 PPH, only 3 were early PPH (within 24 hours). The origin of these early PPH were found for only 2 of them: venous or anastomotic. The other PPH occurred after POD 3. In our study, no PPH was reported between POD 2 and 3.

Median delays of late PPH was 9 [6-13.5] days. The timing differed according to its origin. Median delays were 9.5, 4.5, and 7.5 days for arterial, venous, and anastomotic origins, respectively.

Only 3 PPH were classified grade A, their origins were undetermined. Severity differed according to bleeding localization. 69% of arterial PPH were grade C (shock) versus 14% for anastomotic hemorrhage. No venous PPH was classified grade C.

In 65% (n=22/34) of cases, bleeding was observed through the drains, 38% (n=13/34) from the gastrointestinal tract, 18% by hematemesis of blood in the nasogastric tube, and 21% by melena. Overall, 55% (n=19) of the patients presented sentinel bleeding. They preceded 37.5% (n=6/16) of arterial PPH, 100% (n=4/4) of venous PPH, and 43% (n=6/14) of anastomotic PPH. Among the sentinel bleedings, 15.7% (n=3/19) were classified grade A, 68.4% (n=13/19) grade B, and 15.7% (n=3/19) grade C. Blood was observed through the drains in 63.2% (n=12/19) of cases and from the gastrointestinal tract in 42.1% (n=8/19). A CT angiogram was performed for all patients except 2, for whom endoscopy was favored.

Clinical presentation of PPH was tachycardia in 21% (n=7) of cases, hypotension in 24% (n=8), and abdominal pain 15% (n=5).

### **2. Management**

In 16 patients, the origin of PPH was arterial, 61% (n=11/18) were hemodynamically unstable. Blood was shed through the drains in 81% of cases (n=14/18). Interventional digestive endoscopy was required for 25% (n=4/16) of them leading to treatment failure. Interventional angiography was needed for 75% (n=12/16) of patients, succeeding to control the bleeding in 50% of cases (n=6/12). Surgical reintervention was necessary for 75% (n=12/16) of patients, with 83% (n=10/12) of treatment success. Total pancreatectomy was ultimately performed for 50% (n=8/16) of patients. Median transfusion rate was 9 units of PRBC. 5 patients died.

In 4 patients, the origin of PPH was venous. All patients stayed hemodynamically stable and the bleeding occurred through the drains. Surgical reintervention was performed for all of

them with success. 1 patient underwent total pancreatectomy. Median transfusion rate was 3.5 units of PRBC.

In 14 patients, the origin of PPH was anastomotic and 14% (n=2/14) of them were hemodynamically unstable. 64% (n=9/14) of bleedings occurred through the gastrointestinal tract (nasogastric tube, hematemesis, melena, rectal bleeding). Endoscopy was required for 64% (n=9/14) of the patients and was successful in 67% (n=6/9) of them. Angiography was successfully performed for 21% (n=3/14) of the patients. Surgical reintervention was needed in 57% (n=8/14) of cases in order to control the bleeding. 36% (n=5/14) of the patients had total pancreatectomy. Median transfusion rate was 4 units of PRBC. 3 patients died.

CT Scan was performed in 82% (n=28/34) of cases. The arterial bleeding origin was confirmed in 46% (n=13/28) of cases. The arteries responsible were superior mesenteric artery, gastroduodenal artery (n=4), celiac trunk (n=2), splenic artery (n=4), and common hepatic artery (n=1). CT Scan showed hemoperitoneum in 39% (n=11/28) of cases but the exact origin of the bleeding was not localized.

Overall, 70.5% (n=24/34) of the patients with PPH needed a reoperation and for 40.2% (n=14/34) of them a total pancreatectomy was performed. Our study revealed only 1 failure to rescue.

**Table 5: Origin and management of PPH**

	Arterial	Venous	Anastomosis
	16 (47,1%)	4 (11,8%)	14 (41,2)
<b>Sentinel Bleeding</b>	6 (37,5%)	4 (100%)	6 (43%)
<b>Bleeding origin</b>			
Intraluminal	4 (25%)	0	9 (64%)
Extraluminal	13 (81%)	4 (100%)	5 (35%)
<b>Blood transfusion (PRBCs)</b>	9 [5.75, 17]	3.5 [0, 9.5]	4 [2,6]
<b>Severity</b>			
Grade A	0	0	0
Grade B	5 (31%)	4 (100%)	12 (86%)
Grade C	11 (69%)	0	2 (14%)
<b>Bleeding time</b>			
Early PPH	0	1 (25%)	1 (7,1%)
Late PPH	16 (100%)	3 (75%)	13 (92,9%)
Onset of PPH	9,5 [8.75-15]	4,5 [3.25-5.25]	7,5 [5.25-10.5]
<b>Treatment</b>			
<b>CT Angiogram</b>	13 (81%)	3 (75%)	13 (93%)
<b>Surgery</b>	12 (75%)	4 (100%)	8 (57%)
Total pancreatectomy	8	1	5
Success	11 (92%)	4 (100%)	8 (100%)
<b>Angiography</b>	12 (75%)	0	3 (21%)
Success	6 (50%)		3 (100%)
<b>Endoscopy</b>	4 (25%)	0	9 (69%)
Success	0		6 (67%)
<b>Failure to rescue</b>	2 (12,5%)	0	0
<b>Length of stay (days)</b>	34 [19.75-41.50]	21.5 [14.75-30]	25 [19.25-29.75]
<b>90-day mortality</b>	5 (31%)	0	3 (21%)

PRBC: Packed Red Blood Cell, PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage

#### D. Survival on day 90

The occurrence of PPH was independently associated with 90-day mortality (HR 11.45, CI95% 1.57-83.59, p=0.02) after adjustment with confounding factors (vasopressors, hemodialysis, mechanical ventilation) (Table 6, Figure 4).

Among the 6 deaths following PPH within 90 days after surgery, 3 were caused by PPH, 2 were related to septic complications, whereas 1 was linked to cancer recurrence.

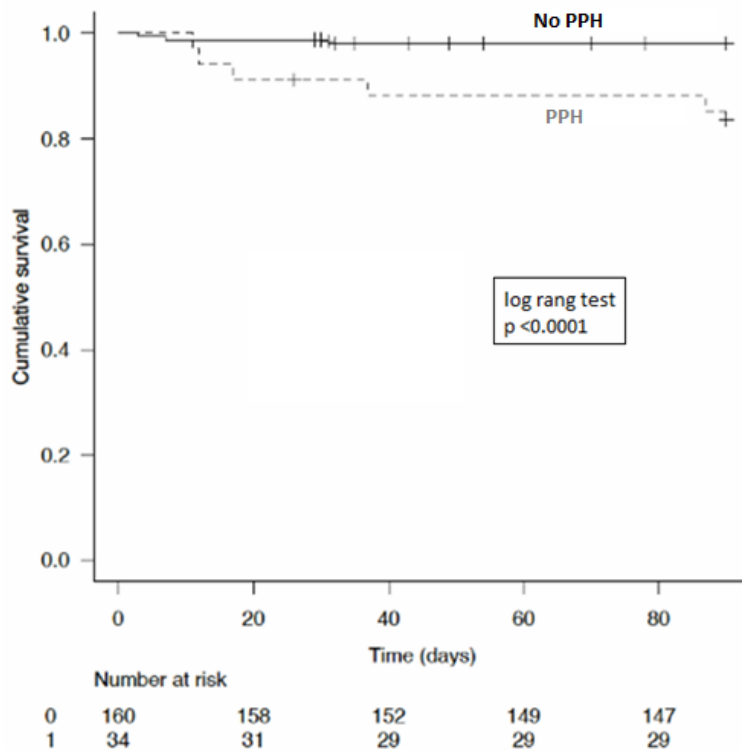


**Table 6: 90-day mortality**

Multivariate Analysis	HR	HR [95% CI]	p value
<b>Raw data</b>			
Hemorragie	9,847	2,462-39,384	0,001
<b>Data adjusted with confounding factors</b>			
Hemorragie	11,453	1,569-83,592	0,016

HR: Hazards Ratio, CI: Confidence Interval

**Figure 4: 90-day survival according to occurrence of PPH (log-rank test, P<0.0001)**



PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage

## Discussion

Despite improved surgical techniques over the past thirty years, PD morbidity remains high, as confirmed in our study. Out of the 194 CPD performed from May 2017 to March 2020 in the IPC, 132 (68%) patients developed at least one complication and 9 died within 3 months after the surgery. Hemorrhage occurred in 34 (18%) patients and caused 6 (17%) deaths within 90 days post-surgery. This complication still accounts for high mortality rates, in line with data found in the literature (8–10,14). In our study, PPH is an independent mortality risk factor. Therefore, physicians must be aware of this complication and consider keeping patients under intensive medical supervision whenever predictive factors of PPH are present.

Independent risk factors were associated with PPH are PF and intra-abdominal infection, in line with previous studies (14).

Early PPH is generally directly related to the surgical procedure. Only 3 hemorrhages were classified as early PPH, demonstrating the care dedicated to vascular and anastomotic sutures, as well as surgical hemostasis in our regional referral center.

Late PPH is related to many factors. Our study confirms previous findings concerning the higher risk of PPH caused by PF (67.7%) or intra-abdominal infection (67.6%). Physiological explanation remains uncertain. Vascular erosion and damaged anastomosis due to intra-abdominal sepsis or PF (trypsin, elastase, or other pancreatic enzymes) are generally described. Arterial bleeding, caused by pseudoaneurysms, accounts for a major part of PPH. Muscular arterial wall weakening could be triggered by abdominal drainage erosion or excessive surgical dissection, as suggested by Feng and al (14).

Drain fluid amylase level is a well-known predictive factor for PF (27). Usually, authors describe its concentration on POD 1 (28). Above 2500 to 5000 IU/L, PF risk is substantially greater (29). Such data could explain why the statistical association with POD1 level found after univariate analysis no longer appeared on multivariate analysis. However, our study concludes that this biochemical marker is an independent predictive factor for late PPH when measured on POD 3. Persistent PF and direct effect caused by pancreatic enzymes could explain vascular erosion and damaged anastomosis, as mentioned earlier.

Serum lipase is typically used as part of the diagnostic criteria for pancreatitis (30). Some authors consider pancreatitis as one of the complications of pancreatic surgery (31). A definition has been requested, but its relevance remains controversial and still is not validated by the ISGPS. Its incidence ranges up to 50% post CDP and seems to be associated with the occurrence of PF (32). Our study demonstrates that the increase of serum lipase on POD 3 is independently associated with late PPH.

These two biochemical markers could help physicians in the early recognition of patients at risk of bleeding. These routine analyses are costless, simple, and useful aid tools to decide either to maintain an intensive care supervision or to consider a transfer to standard care wards.

The definition of sentinel bleeding is a minor blood loss via surgical drains or the gastrointestinal tract, usually prelude to a major hemorrhage. According to certain authors, it appears to be a predictive factor of late PPH (13) as well as an independent risk factor of mortality (15). In our study, we considered sentinel bleeding as a hemorrhage per se. Therefore, it was not included in the analysis for predictive factors. However, we find a correlation between the drop of 1 g/dL of hemoglobin between POD1 and POD3 and the onset of late PPH. These results bring to light the biological aspect of sentinel bleeding. Indeed, the decrease of hemoglobin could be added to the definition as suggested in certain articles (8,15). In retrospective studies, sentinel bleeding is more commonly arterial (13,33), unlike the results of our work. We chose to consider all minor blood loss as a sentinel bleeding without foreshadowing its evolution, as in the position of a physician in front of a fresh bleeding.

Routine ICU admission after major abdominal surgery is still debated. It might have beneficial effect on serious complications, readmission rate (34), and mortality (35). We also know that the occurrence of a complication after surgery or delayed ICU admission is linked to prolonged hospital stay and higher mortality (36,37). Our local organization may explain the relatively low reported mortality rate. The continuous monitoring after surgery allowed prompt diagnosis and treatment initiation for patients with postoperative complications, accordingly to international recommendations. As ICU costs are high and ICU beds are scarce, we might consider transferring patients to surgical ward after the first three days if no respiratory or septic complications is reported (38). However, this decision should be taken considering the risk factors of major complications such as PF or PPH, as described earlier.

We also detailed PPH treatment in our center during the study period. There is no clear recommendation concerning PPH management, except for early hemorrhage which requires reoperation (33). For late hemorrhage, our goal was to avoid late surgical treatment linked to higher mortality and morbidity rates and favor less invasive approaches such as angiography (39). However, our results suggest that surgery remains a major treatment, accounting for 70% of PPH. There were only 1 failure to rescue reported. We observed that only 50% of arterial

bleeding were successfully treated with arteriography and 75% finally required surgery. In our opinion, arteriography remains indicated when the CT angiogram reveals a pseudoaneurysm or arterial bleeding, given the potential success of coil embolization or covered stenting (40). Nevertheless, it has limited efficacy when the bleeding is venous or unlocalized. Gastrointestinal tract hemorrhage is often due to bleeding from a marginal ulcer located on the anastomosis. Endoscopy used for diagnosing the origin may be useful to treat such complications. If the bleeding comes from a ruptured pseudoaneurysm secondary to an anastomotic leak, angiography would be a better strategy. That is why we recommend a systematic CT scan rapidly after any PPH event.

## **Conclusion**

Despite medical and surgical progress, complications such as PPH remain high (18%) and their occurrence is associated with an increased risk of mortality (17%). Routine ICU monitoring contributes to a better management of those complications. Some predicting factors such as intra-abdominal infection, pancreatic fistula, decrease of 1 point of hemoglobin between days 1 and 3, drain fluid pancreatic amylase (per 1000 IU), and serum lipase (per 100 IU) on day 3 should help physicians to decide which patient requires longer monitoring in ICU to minimize PPH morbidity. Angiography or endoscopy must be considered as first option in the management strategy of PPH after a systematic CT scan. However surgical reoperation is often required in case of venous or uncontrolled bleeding, or hemodynamic instability.

## REFERENCES

1. Faraj W, Mukherji D, Zaghal AM, Nassar H, Mokadem FH, Jabbour S, et al. Perioperative Management of Pancreaticoduodenectomy: Avoiding Admission to the Intensive Care Unit. *Gastrointest Tumors*. oct 2019;6(3-4):108-15.
2. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg*. sept 1987;206(3):358-65.
3. Narayanan S, Martin AN, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res*. 2018;231:304-8.
4. 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*. févr 2005;29(2):212-6.
5. 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*. oct 2005;201(4):554-9.
6. 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.
7. 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*. août 2007;246(2):269-80.
8. 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*. juin 2019;34(6):1100-7.
9. Choi SH, Moon HJ, Heo JS, Joh JW, Kim YI. Delayed hemorrhage after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg*. août 2004;199(2):186-91.
10. Kasumova GG, Eskander MF, Kent TS, Ng SC, Moser AJ, Ahmed M, et al. Hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: does timing matter? *HPB*. 2016;18(10):861-9.
11. 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*. juill 2007;142(1):20-5.
12. Rajarathinam G, Kannan DG, Vimalraj V, Amudhan A, Rajendran S, Jyotibasud D, et al. Post pancreaticoduodenectomy haemorrhage: outcome prediction based on new ISGPS Clinical severity grading. *HPB*. 2008;10(5):363-70.

13. 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.
14. Feng F, Cao X, Liu X, Qin J, Xing Z, Duan J, et al. Two forms of one complication: Late erosive and nonerosive postpancreatectomy hemorrhage following laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Medicine (Baltimore).* juill 2019;98(30):e16394.
15. 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.* févr 2015;39(2):509-15.
16. Lee HG, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Management of bleeding from pseudoaneurysms following pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol.* 14 mars 2010;16(10):1239-44.
17. Shukla PJ, Barreto SG, Fingerhut A, Bassi C, Büchler MW, Dervenis C, et al. Toward improving uniformity and standardization in the reporting of pancreatic anastomoses: a new classification system by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* janv 2010;147(1):144-53.
18. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* nov 1998;26(11):1793-800.
19. Brodsky JT, Turnbull AD. Arterial hemorrhage after pancreatoduodenectomy. The « sentinel bleed ». *Arch Surg Chic Ill 1960.* août 1991;126(8):1037-40.
20. Sato N, Yamaguchi K, Shimizu S, Morisaki T, Yokohata K, Chijiwa K, et al. Coil embolization of bleeding visceral pseudoaneurysms following pancreatectomy: the importance of early angiography. *Arch Surg Chic Ill 1960.* oct 1998;133(10):1099-102.
21. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* mars 2017;161(3):584-91.
22. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* nov 2007;142(5):761-8.
23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.

24. Mise Y, Vauthey J-N, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, et al. 90-day postoperative mortality is a legitimate measure of hepatopancreatobiliary surgical quality. *Ann Surg.* déc 2015;262(6):1071-8.
25. Gray RJ. A Class of  $K$ -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat.* sept 1988;16(3):1141-54.
26. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1 juin 1999;94(446):496-509.
27. Kapoor VK. Complications of pancreato-duodenectomy. *Rozhl V Chir Mesicnik Ceskoslovenske Chir Spolecnosti.* févr 2016;95(2):53-9.
28. Lee CW, Pitt HA, Riall TS, Ronnekleiv-Kelly SS, Israel JS, Levenson GE, et al. Low drain fluid amylase predicts absence of pancreatic fistula following pancreatectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* nov 2014;18(11):1902-10.
29. Molinari E, Bassi C, Salvia R, Butturini G, Crippa S, Talamini G, et al. Amylase value in drains after pancreatic resection as predictive factor of postoperative pancreatic fistula: results of a prospective study in 137 patients. *Ann Surg.* août 2007;246(2):281-7.
30. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
31. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB.* août 2016;18(8):642-51.
32. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Masini G, Malleo G, Bassi C, et al. Postoperative Acute Pancreatitis Following Pancreaticoduodenectomy: A Determinant of Fistula Potentially Driven by the Intraoperative Fluid Management. *Ann Surg.* nov 2018;268(5):815-22.
33. 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.* juill 2007;194(1):3-9.
34. Fahim M, Visser RA, Dijkstra LM, Biesma DH, Noordzij PG, Smits AB. Routine postoperative intensive care unit admission after colorectal cancer surgery for the elderly patient reduces postoperative morbidity and mortality. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* avr 2020;22(4):408-15.
35. Bentrem DJ, Yeh JJ, Brennan MF, Kiran R, Pastores SM, Halpern NA, et al. Predictors of intensive care unit admission and related outcome for patients after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* déc 2005;9(9):1307-12.



36. Gillies MA, Harrison EM, Pearse RM, Garrioch S, Haddow C, Smyth L, et al. Intensive care utilization and outcomes after high-risk surgery in Scotland: a population-based cohort study. *Br J Anaesth.* janv 2017;118(1):123-31.
37. Welsch T, Degrate L, Zschäbitz S, Hofer S, Werner J, Schmidt J. The need for extended intensive care after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg.* mars 2011;396(3):353-62.
38. 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.* févr 2016;31(1):48-53.
39. Reddy JR, Saxena R, Singh RK, Pottakkat B, Prakash A, Behari A, et al. Reoperation following Pancreaticoduodenectomy. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:218248.
40. 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.* août 2011;15(8):1417-25.

## Supplementary Tables

**Supplementary Table 1: Characteristics of patients**

Characteristics	Total (n=194)
Gender (male)	84 (43.2)
Age (years)	69.00 [60.00-74.00]
BMI	23.00 [21.00-26.00]
Weight loss (Kg)	3.00 [0.00-8.00]
Active smoking	87 (44.8)
Previous abdominal surgery	69 (35.6)
ASA>2	53 (27.3)
CHARLSON Score	2.00 [2.00-3.00]
Preoperative biliary drainage	123 (63.4)
SOFA Score on Day1	1.00 [0.00-2.00]
SOFA Score on Day3	1.00 [0.00-2.00]
ICU length of stay (d)	8.00 [6.00-12.00]
Hospital length of stay (d)	15.00 [12.00-21.00]
90-day Mortality	9 (4,6)
Hospital Mortality	9 ( 4,6)

Variables presented as medians [IQR 25-75%], PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage, BMI: Body Mass Index, ASA: American Society of Anesthesiology, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ICU: Intensive Care Unit

**Supplementary Table 2: Characteristics of groups**

	No PPH (n=160)	PPH (n=34)
Gender (male)	60 (37.5)	24 (70.6)
Age (years)	69.00 [61.00-75.00]	70.00 [56.50-73.00]
BMI	22.85 [20.40-25.40]	25.45 [22.70-28.15]
Weight loss (Kg)	3.00 [0.00-8.00]	2.00 [0.00-8.00]
Active smoking	68 (42.5)	19 (55.9)
Platelet antiaggregant	27 (16.9)	10 (29.4)
Anticoagulation curative	10 (6.2)	3 (8.8)
Previous abdominal surgery	59 (36.9)	10 (29.4)
ASA>2	40 (25.2)	13 (39.4)
CHARLSON Score	2.00 [2.00-3.00]	3.00 [2.00-4.00]
Preoperative biliary drainage	100 (62.5)	23 (67.6)
SOFA Score on Day1	1.00 [0.00-2.00]	2.00 [0.00-3.00]
SOFA Score on Day3	1.00 [0.00-2.00]	1.00 [0.00-2.75]
ICU length of stay (d)	7.00 [6.00-10.00]	15.00 [9.00-19.00]
Hospital length of stay (d)	15.00 [12.00-20.00]	27.00 [17.25-35.75]
Mortality at Day90	3 (1.9)	6 (17.6)
Hospital Mortality	4 (2.5)	6 (17.6)

Variables presented as medians [IQR 25-75%], PPH: Post Pancreaticoduodenectomy Hemorrhage, BMI: Body Mass Index, ASA: American Society of Anesthesiology, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, ICU: Intensive Care Unit

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.



**Introduction :** L'hémorragie est la moins fréquente mais la plus mortelle des complications post duodéno pancréatectomie (DPC). Notre étude s'intéresse à l'incidence, aux caractéristiques, aux facteurs prédictifs, à la mortalité et à la gestion postopératoire de cette complication.

**Méthode :** Les données récoltées rétrospectivement concernent 194 patients opérés de DPC entre mai 2007 et mars 2020 dans notre centre de référence régional.

**Résultats :** L'incidence de l'hémorragie post DPC était de 17.5% (34/194) et la mortalité à J90 de 17.6% (6/34). La survenue d'un saignement était indépendamment associée à une surmortalité à J90 (HR 11.45, [1.57-83.59], p=0.02). Les facteurs de risque d'hémorragie postopératoire de l'ensemble des DPC sont l'infection intra-abdominale (HR 7.93, [2.12-29.63], p=0.002) et la fistule pancréatique (HR 8.72, [2.26-33.72], p<0.01). Seules 3 hémorragies sont survenues précocement. L'analyse des hémorragies tardives retrouve comme facteurs prédictifs indépendants l'infection intra-abdominale (HR 4.16, [1.39-12.48], p=0.01), la fistule pancréatique (HR 36.17, [8.38-156.05], p<0.01), le taux d'amylase dans les drains pour 1000UI à J3 postopératoire (HR 1.02, [1.00-1.05], p=0.02), la lipasémie pour 100UI à J3 (HR 1.57, [1.03-2.40], p=0.04) et la perte d'un point d'hémoglobine entre J1 et J3 (HR 1.59, [1.22-2.09], p=0.001). Le saignement était artériel, veineux ou anastomotique dans respectivement 47.1% (16/34), 11.8% (4/34) et 41.2% (14/34) des cas, leurs délais médians de survenue étaient de 9,5 [8.75-15], 4,5 [3.25-5.25] et 7,5 [5.25-10.5] jours, une reprise chirurgicale a été nécessaire dans 75% (12/16), 100% (4/4) et 57% (8/14) des cas. Les patients ont présenté un état de choc dans respectivement 69% (11/16), 0% et 14% (2/14) des cas.

**Conclusion :** La détection précoce, clinique ou biologique, d'une infection intra-abdominale, d'une fistule pancréatique, d'une pancréatite ou d'une hémorragie sentinelle doit permettre d'anticiper la prise en charge des hémorragies post DPC et d'adapter le traitement et la surveillance de ces patients à risque.

**Mots clés :** Duodéno pancréatectomie céphalique ; hémorragie ; facteurs de risque ; mortalité ; traitement ; soins intensifs postopératoires