

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse des causes de la mortalité post-opératoire après
pancréatectomie selon la méthode root-cause analysis
(Etude CARE: *root-Cause Analysis of mortality
following pancreatic REsection*)**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2020 à 18h00
au Pôle Recherche
par **César BEUGNIEZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Assesseurs :

Madame le Professeur Stéphanie TRUANT

Monsieur le Professeur Lilian SCHWARZ

Monsieur le Docteur Guillaume CLEMENT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises par l'auteur dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACHBT : Association de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation

ACS : *American college of surgeons*

ADKP : Adénocarcinome pancréatique

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CRO : Compte-rendu opératoire

DPC : Duodéno-pancréatectomie céphalique

DPT : Duodéno-pancréatectomie totale

HAS : Haute autorité de santé

IMC : Indice de masse corporelle

INCA : Institut national du cancer

ISGPF : *International study group of pancreatic fistula*

ISGPS : *International study group of pancreatic surgery*

NCCN : *National comprehensive cancer network*

NSQIP : *National surgical quality improvement program*

PC : Pancréatectomie caudale

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCA : *Root-cause analysis*

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

RMM : Revue de la morbi-mortalité

SPC : Spléno-pancréatectomie caudale

TIPMP : Tumeur intra-canalair papillaire et mucineuse du pancréas

TNE : Tumeur neuro-endocrine

TNM : Classification des cancers selon leur extension anatomique
(T = Tumor ; N = Nodes ; M = Metastasis)

TNCD : Thésaurus national de chirurgie digestive

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	3
OBJECTIFS DE L'ETUDE	7
MATERIELS ET METHODES	8
1. Design de l'étude.....	8
2. Population de l'étude	8
3. Centres participants	9
4. Critères de jugement.....	9
4.1. Critère de jugement principal.....	9
4.2. Critères de jugement secondaire.....	10
5. Recueil des données.....	10
5.1. Données pré-opératoires.....	10
5.2. Données per-opératoires.....	12
5.3. Données post-opératoires.....	12
5.4. Autres données.....	14
6. Analyse du décès – <i>Root Cause Analysis</i>	15
7. Aléa thérapeutique.....	17
8. Etude statistique.....	17
RESULTATS.....	18
1. Description de la population de l'étude.....	18
1.1. Patients inclus.....	18
1.2. Caractéristiques pré-opératoires de la population.....	20
1.3. Données pré-opératoires.....	22
1.4. Données per-opératoires.....	24
1.5. Résultats définitifs anatomopathologiques.....	26
1.6. Complications post-opératoires.....	27
2. Analyse des patients décédés.....	30
2.1. Caractéristiques des décès.....	30
2.2. Résultats de la <i>Root-cause Analysis</i>	31
2.3. Comparaison de la mortalité évitable et non évitable.....	33
DISCUSSION	35
CONCLUSION	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44
ANNEXES.....	50

RESUME

Introduction : La chirurgie pancréatique est grevée d'une morbi-mortalité importante du fait de ses complications. Beaucoup de progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients avec une diminution du taux de mortalité notamment dans les centres experts. Néanmoins, certains des décès post-opératoires sont-ils vraiment inévitables ? L'objectif de cette étude est d'analyser les causes de la mortalité post-pancréatectomie dans des centres de haut volume en France selon la méthode *Root Cause Analysis* (RCA) et d'en définir le taux de mortalité évitable.

Matériels et méthodes : Tous les patients opérés de pancréatectomie réglée, dans neuf centres de haut volume, en France, entre Janvier 2015 et Décembre 2018 ont été analysés. Tous les patients décédés jusqu'à 90 jours ont été inclus. La RCA a été pratiqué en deux étapes : la première étant le recueil exhaustif des données concernant chaque patient du pré-opératoire à son décès et la seconde étant l'analyse en aveugle par un comité indépendant des dossiers avec : i- la définition de la cause du décès et ii- la détermination de son caractère évitable ou non.

Résultats : Parmi les 3205 patients opérés dans l'ensemble de nos centres participants, 140 (4,4%) sont décédés dans les 90 jours post-opératoires. Après l'exclusion de 39 patients, 101 patients ont été analysés. La cause du décès a été identifiée dans 90% des cas. Après RCA, la mortalité était évitable dans 30% des cas notamment liée à une cause pré-opératoire (évaluation de la maladie) ou un défaut dans le management post-opératoire notamment des fistules pancréatiques et des hémorragies. Une mauvaise décision per-opératoire était incriminée dans 10% des cas. L'analyse comparative a montré que le jeune âge et les résections artérielles, notamment non anticipées, étaient souvent associés à une mortalité évitable.

Conclusion : Un tiers de la mortalité post-opératoire après pancréatectomie semble être évitable et cela même si la chirurgie est réalisée dans un centre de haut volume. Ces données suggèrent que l'amélioration des suites opératoires après pancréatectomie requière une prise en charge multidisciplinaire, rigoureuse et personnalisée.

INTRODUCTION

Le pancréas est caractérisé par une localisation anatomique qui le distingue des autres organes intra-abdominaux. A la fois intra et rétropéritonéal, le pancréas présente des rapports avec plusieurs organes digestifs et structures vasculaires. On comprend alors aisément que les résections pancréatiques nécessiteront souvent une exérèse en monobloc d'une partie de la glande et des organes de voisinage, compliquant donc sa réalisation.

Le pancréas est le siège de nombreuses pathologies tumorales et inflammatoires dont la prise en charge est souvent médico-chirurgicale. Le cancer du pancréas reste l'indication princeps des résections pancréatiques dont l'incidence est en augmentation significative (1–3). La chirurgie du cancer du pancréas constitue un véritable challenge technique et oncologique et nécessite une expertise du chirurgien mais aussi du centre (1).

La chirurgie pancréatique comporte plusieurs interventions qui diffèrent par leur complexité et leurs suites opératoires. L'acte de résection pancréatique peut revêtir plusieurs aspects allant d'une résection localisée (énucléation) jusqu'à une résection partielle (duodéno-pancréatectomie céphalique, pancréatectomie caudale, pancréatectomie centrale) voire la résection complète de l'organe pancréatique (pancréatectomie totale). L'acte le plus décrit et le plus souvent réalisé reste celui de la résection de la tête pancréatique par duodéno-pancréatectomie céphalique décrite notamment par *Whipple* en 1934 (4) (Annexe 1).

Malgré un progrès indéniable de la chirurgie pancréatique depuis plus d'un siècle, la morbi-mortalité est particulièrement élevée. Si les premières procédures rapportées par *Whipple* étaient souvent fatales (4), le taux de mortalité après pancréatectomie reste aujourd'hui élevé par rapport à d'autres chirurgies considérées comme lourdes. Cette mortalité a bien évidemment diminué au cours de la dernière décennie avec un taux inférieur à 5% dans les

centres experts ou de haut volume (1) du fait de l'amélioration des pratiques médicales et chirurgicales, l'essor des techniques de radiologie et d'endoscopie interventionnelles, une spécialisation des chirurgiens, une meilleure sélection des patients et surtout l'avènement de la standardisation de la pratique de la chirurgie pancréatique par le biais de recommandations de sociétés savantes spécialisées (5). Parallèlement, le nombre de résections pancréatiques réalisées dans les différents centres est en augmentation du fait d'une incrémentation de l'incidence des maladies pancréatiques notamment cancéreuses (2,3,5) et du fait de l'accessibilité à une résection chirurgicale pour de plus en plus de patients en raison d'un élargissement des indications opératoires et des techniques anesthésiques (5-7).

Récemment, plusieurs études ont révélé une corrélation entre le volume chirurgical et la morbi-mortalité de la chirurgie pancréatique (8). Plusieurs travaux de notre département ont montré que les suites opératoires après pancréatectomie en France dépendent étroitement du volume du centre et de sa capacité à gérer les nombreuses complications survenues en post-opératoire (1,8). Ces résultats laissent penser qu'un processus de centralisation de la chirurgie pancréatique dans des centres de volume suffisant est la seule alternative pour améliorer les suites opératoires.

La mortalité est indéniablement liée à la survenue en post-opératoire de complications spécifiques dominées par la fistule pancréatique et ses conséquences septiques et hémorragiques (9,10). La fréquence de ces complications varie bien évidemment en fonction du type de résection pancréatique, tout comme leur retentissement clinique. Néanmoins, on peut se poser la question de savoir si cette mortalité et cette morbidité ne peut être amélioré par une meilleure rigueur médico-chirurgicale initiée dès le pré-opératoire (sélection des malades, examens pré-opératoire, respect des recommandations, pré-habilitation du patient...), puis par une meilleure gestion des événements péri-opératoires (respect des

règles carcinologiques de résection notamment) et une optimisation de la prise en charge des complications en post-opératoire (management des saignements post-opératoires, de la fistule pancréatique...).

Ce sujet est d'autant plus intéressant que ces complications spécifiques sont souvent responsables du décès post-opératoire mais peuvent également péjorer le pronostic carcinologique (retard à l'accès aux thérapeutiques adjuvantes comme l'administration de chimiothérapie, réduction de la survie globale et de la survie sans récurrence) et altérer la qualité de vie (11). Il existe également un impact économique puisque les complications aggravent le coût hospitalier (allongement de la durée de séjour, réhospitalisations itératives, recours à des examens et de l'imagerie interventionnelle coûteuse...) (12).

A l'heure actuelle et dans cette démarche, tous les établissements de santé, en France, se doivent de réaliser fréquemment des revues de mortalité et de morbidité (RMM) consistant en une analyse collective, rétrospective et systématique de cas marqués par la survenue d'un décès, d'une complication, ou d'un événement qui aurait pu causer un dommage au patient, et qui a pour objectif la mise en œuvre et le suivi d'actions pour améliorer la prise en charge.

Notre travail s'est basé sur la même approche qu'une RMM mais en s'intéressant plus largement, non pas à des cas précis mais, à une population sélectionnée. Ce type d'approche fait appel à une méthodologie appelée « *Root-Cause Analysis* » (RCA) (13,14). Il s'agit d'une méthode utilisée depuis de nombreuses années dans d'autres secteurs d'activité notamment en aéronautique. Cette approche consiste à décortiquer le scénario ayant amené à une catastrophe par une analyse précise et détaillée.

De manière similaire, cette méthodologie a été utilisée en médecine pour améliorer la prise en charge des patients. Par exemple, une étude récente réalisée en France a montré, après

analyse par RCA, que la moitié des décès après hépatectomie pourrait être évité notamment par le respect des recommandations d'experts ainsi qu'une approche pluridisciplinaire des problématiques péri-opératoires (15). De même, en neurochirurgie, la méthode d'analyse par RCA a été utilisée dans le cas des maladies de Cushing afin de déterminer les erreurs diagnostiques de cette pathologie et de leurs prises en charge chirurgicales (16). Concernant le pancréas, ce type de travail a déjà été mené aux Etats-Unis en 2012 avec des résultats intéressants puisque l'étude avait permis de montrer que les causes de décès post-opératoire étaient liées principalement pour 30% à une complication de l'intervention chirurgicale, pour 25% à une infection post-opératoire et 25% à une cause indéterminée (17). L'analyse par RCA avait également permis de pointer que la mortalité était fortement impacté par les comorbidités des patients et des résections étendues. Néanmoins, les auteurs ne s'étaient pas attardés sur une analyse plus fine de la cause de décès afin de déterminer si cette cause était ou non évitable, ce qui permettrait de projeter une réduction du taux de mortalité après chirurgie pancréatique.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

✓ Objectif principal :

- Evaluer le taux de mortalité évitable après pancréatectomie réalisée dans des centres à haut volume en France.

✓ Objectifs secondaires :

- Evaluer le taux de mortalité à 90 jours après pancréatectomie
- Identifier les caractéristiques des décès évitables par rapport aux non évitables
- Déterminer les causes de mortalité post-opératoire

MATERIELS ET METHODES

1. Design de l'étude.

Nous avons mené une étude rétrospective, multicentrique, incluant plusieurs centres Français spécialisés en chirurgie pancréatique. Cette étude a été menée sous l'égide du club recherche de l'Association Française de Chirurgie Hépato-Bilio-pancréatique et Transplantation (ACHBT). Dans certains centres, les patients éligibles étaient identifiés en utilisant les bases PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Les codes CCAM (Classification Commune des Actes Médicaux) suivants ont été utilisés pour identifier les interventions cibles : HNFA001, HNFA002, HNFA004, HNFA005, HNFA006, HNFA007, HNFA008, HNFA010, HNFA011, HNFA013, HNFC001, HNFC002 et HNFC028 (Annexe 2). Une seconde vérification était pratiquée par la suite pour éliminer toute erreur de codage. Pour les autres centres, les patients éligibles avaient préalablement été identifiés sur une base de données locale déjà existante et/ou déjà utilisées pour d'autres études sur la chirurgie pancréatique.

2. Population de l'étude.

Tous les patients opérés de pancréatectomie entre le 01/01/2015 et le 31/12/2018 ont été identifiés.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age \geq 18 ans ;
- Pancréatectomie réglée pour tumeurs bénignes ou malignes ;
- Toutes les résections pancréatiques quel que soit leur étendue: énucléation pancréatique, pancréatectomie caudale (PC), spléno-pancréatectomie caudale (SPC),

duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC), duodéno-pancréatectomie totale (DPT),
totalisation de pancréatectomie ;

- Quel que soit la voie d'abord chirurgicale ;
- Et patients décédés dans les 90 jours suivant la date de pancréatectomie.

Les critères d'exclusion étaient :

- Résections pancréatiques en urgence ;
- Gestes de dérivation bilio-pancréatique sans résection ;
- Manque ou non disponibilité de données clinico-biologiques et/ou morphologiques ;
- Le geste de résection pancréatique n'était pas le geste principal.

3. Centres participants.

Les centres éligibles à une inclusion dans l'étude étaient des centres Français ayant une activité de chirurgie pancréatique et dont le volume opératoire de pancréatectomie annuel était de haut volume. Nous avons défini un centre de haut volume selon les résultats de nos travaux précédents (18). Ainsi, un centre était considéré comme de haut volume si son volume chirurgical était supérieur à 20 résections annuelles. De plus, nous nous sommes limités aux centres de haut volume disposant d'un plateau technique multidisciplinaire adapté (radiologie interventionnelle, endoscopie, réanimation...).

4. Critères de jugement.

4.1. Critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal était le taux de décès évitable après résection pancréatique.

4.2. Critères de jugement secondaire.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- Le taux de mortalité à 90 jours après pancréatectomie,
- Les données pré, per et post-opératoires des patients décédés de causes évitables ou non évitables,
- Les causes de mortalité post-opératoire dans la population globale définies par une cause primaire étant le dernier événement avant le décès et une ou plusieurs causes secondaires correspondant aux derniers événements avant la survenue du décès et qui ont eu un effet vecteur pertinent vers le décès.

5. Recueil des données.

Le recueil de données a été réalisé dans chacun des centres par le même protagoniste et de la même manière. Celui-ci consistait à récupérer de manière rétrospective l'ensemble des données pré-opératoires, per-opératoires et post-opératoires par le biais de l'utilisation des logiciels informatiques médicaux propres à chacun des centres participants (Sillage, Diane, DxCare, Easily, Hôpital Manager...) mais également par l'exploration des dossiers papiers médicaux et paramédicaux.

5.1. Données pré-opératoires.

Toutes les données cliniques pré-opératoires ont été rassemblées dont l'âge, le sexe, le score ASA, le statut OMS, les comorbidités, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) et la perte pondérale. Les résultats biologiques ont été colligés dont notamment le bilan nutritionnel (albuminémie, pré-albuminémie), les marqueurs tumoraux (ACE, CA19-9 ...) et le taux de bilirubine. La dénutrition était définie selon les recommandations de la Haute

Autorité de Santé (HAS) de 2019. Le diagnostic de la dénutrition repose sur des critères phénotypiques (perte pondérale, IMC, musculature...) et étiologiques (réduction de la prise alimentaire, défaut d'absorption, situation d'hypercatabolisme protéique...). Sa sévérité peut être modérée ou sévère en fonction de l'IMC du patient, de la perte pondérale et de l'albuminémie (19) (Annexe 3).

Les examens d'imagerie ont été récupérés et tous les comptes-rendus ont été consultés. Les caractéristiques morphologiques de la tumeur (taille, densité, contours, position, rapports anatomiques...), l'existence d'une extension ganglionnaire locorégionale ou à distance et l'existence de métastases ont été recherchées systématiquement. La résécabilité de l'adénocarcinome du pancréas (ADKP) a été définie selon les critères de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (20–22). L'histoire de la maladie a été retracée du diagnostic (modalités de révélation, biopsie diagnostique, cytoponction ...) jusqu'à la décision de l'acte thérapeutique (pancréatectomie) en passant par l'ensemble des examens et du cheminement hospitalier. Nous avons pris le soin de préciser si des actes pré-opératoires ont été réalisés notamment les drainages biliaires, une prise en charge nutritionnelle particulière, une embolisation artérielle, une coelioscopie exploratrice ...

Les données relatives aux traitements néoadjuvants ont été également détaillées en précisant le type de traitement (chimiothérapie, radiothérapie ou radio-chimiothérapie concomitante), le nombre de cure (chimiothérapie) ou de gray (radiothérapie) et la durée du traitement. La réponse au traitement néo-adjuvant a été évaluée selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) dans la majorité des cas (23). Pour les patients opérés de pancréatectomie pour une pathologie maligne, une validation de la stratégie thérapeutique dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) a été recherchée.

La conformité de la prise en charge des tumeurs malignes ou bénignes avec les recommandations des sociétés savantes et du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) a été vérifiée pour chaque dossier (24). Une analyse rigoureuse et critique de chacun des cas a été menée afin de vérifier l'application des recommandations de prise en charge.

5.2. Données per-opératoires.

L'ensemble des comptes-rendus opératoires (CRO) et anesthésiques ont été parcourus pour en extraire les données susceptibles d'influencer l'histoire de la maladie. Ainsi, le type de résection, les gestes associés notamment vasculaires, le type de montage chirurgical, la consistance du parenchyme pancréatique, la taille du Wirsung, la voie d'abord, la confection d'une jéjunostomie d'alimentation, les drainages, la durée opératoire, les pertes sanguines, la transfusion de culots globulaires, le remplissage, l'utilisation d'amines vasopressives et les événements inattendus médicaux ou chirurgicaux survenus en per-opératoire ont été notifiés.

5.3. Données post-opératoires.

Dès la fin de l'intervention, jour par jour, l'ensemble des dossiers papiers et informatiques ont fait l'objet d'une relecture attentive pour retracer la survenue des différents événements post-opératoires pertinents que ce soit sur le versant médical ou chirurgical.

Les complications ont pu être définies selon le score de *Clavien-Dindo* (Annexe 4). Cette classification a été validée dans plusieurs études et est reconnue du fait de son applicabilité, sa reproductibilité, sa faible variabilité inter-observateur et sa simplicité (25). Dans notre cas, le grade V (décès) a été volontairement effacé pour un classement des patients en deux

groupes : complications mineures (*Clavien-Dindo* I et II) et complications majeures (*Clavien-Dindo* III et IV).

Les complications spécifiques à la chirurgie pancréatique étaient définies selon les consensus et classifications internationales reconnues.

La fistule pancréatique était définie selon la dernière mise à jour de l'*International Study Group of Pancreatic Surgery* (ISGPS) publiée en 2016 et établit à partir de celle de l'*International Study Group of Pancreatic Fistula* (ISGPF) (26). La fistule pancréatique était définie par un taux d'amylase dans le liquide de drainage équivalent à au moins trois fois le taux sérique. Une fuite est considérée comme biologique si elle ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique et n'est plus considérée comme une fistule à proprement parler. En cas de présence d'un ou plusieurs symptômes, on parlera alors de fistule pancréatique classée en grade B ou C en fonction de sa gravité (Annexe 5).

La gastroparésie était définie, selon l'ISGPS, comme un retard à la vidange de l'estomac entraînant une incapacité pour le patient à revenir à un régime alimentaire normal avant la fin de la première semaine post-opératoire et incluant le maintien prolongé d'une aspiration digestive et éventuellement le recours à des pro-kinétiques ; et sur une durée plus ou moins longue selon trois stades (A, B ou C) (27) (Annexe 5).

Les hémorragies après pancréatectomies étaient définies selon les critères retenues par l'ISGPS. En fonction du délai par rapport à la chirurgie initiale (< 24h ou > 24h), on la qualifie de précoce ou tardive. Elle peut être d'origine intra-luminale (tube digestif) ou extra-luminale (cavité abdominale, drainage). Elle peut être de sévérité moyenne ou élevée suivant la déglobulisation associée ou la nécessité d'un acte interventionnel. Trois grades (A, B et C) sont ainsi définis (28) (Annexe 5).

Il a été également précisé si un saignement sentinelle est survenu. Sa définition est imprécise dans la littérature (28,29). Nous l'avons donc définie comme toute déglobulisation ayant entraînée la transfusion de plus de deux culots globulaires et/ou toute extériorisation de sang par les drains ou le tube digestif. Le saignement sentinelle est caractérisé par la présence d'un intervalle libre après le geste opératoire initial, sans engagement du pronostic vital immédiat et suivi par une récurrence hémorragique plus ou moins grave après un délai variable.

Toujours dans le cadre de la récupération des données en lien avec les complications post-opératoires, nous avons colligés les complications dites vasculaires c'est-à-dire les complications en lien avec les vaisseaux habituellement abordés lors de la pancréatectomie et celles consécutives à une reconstruction artérielle et/ou veineuse per-opératoire(s). Ainsi nous avons également pu établir si une hémorragie survenue en post-opératoire était directement en lien avec une complication vasculaire.

Nous avons par ailleurs récupéré les modalités de prise en charge des complications post-opératoire : imagerie, radiologie interventionnelle, reprise chirurgicale, endoscopie digestive, surveillance, transfert en secteur intensif ou réanimatoire.

L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires était également étudiée pour les tumeurs bénignes et malignes ainsi que les examens extemporanés. Pour les tumeurs malignes, le statut TNM et les marges de résections ont été précisés.

5.4. Autres données.

Une fois les données récupérées, nous avons utilisé des scores de prédiction de la morbi-mortalité attendue en post-opératoire :

- Le score de risque NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*) développé par l'*American College of Surgeons* (ACS) qui prédit la morbi-mortalité post-pancréatectomie selon les données suivantes : l'âge, le sexe, certaines comorbidités (hypertension artérielle, tabagisme, diabète, traitement par immunosuppresseurs...), le type de chirurgie pancréatique et des paramètres anthropométriques. Ce score a fait l'objet de validation dans plusieurs études (30–32).

- Le score de comorbidités de *Charlson* qui a montré son intérêt dans la prédiction dans la mortalité attendue en fonction des paramètres suivants : l'âge, le sexe, l'existence de comorbidités (19 critères parmi lesquels diabète, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, maladie pulmonaire chronique, hémiplégie, maladie hépatique...) (33,34). Le score est alors pondéré suivant 4 niveaux : de 0 à 1 point la mortalité attendue à 1 an est de 12%, de 1 à 2 points elle est de 26%, de 3 à 4 points elle est de 52% et au-delà de 5 points elle est de 85%.

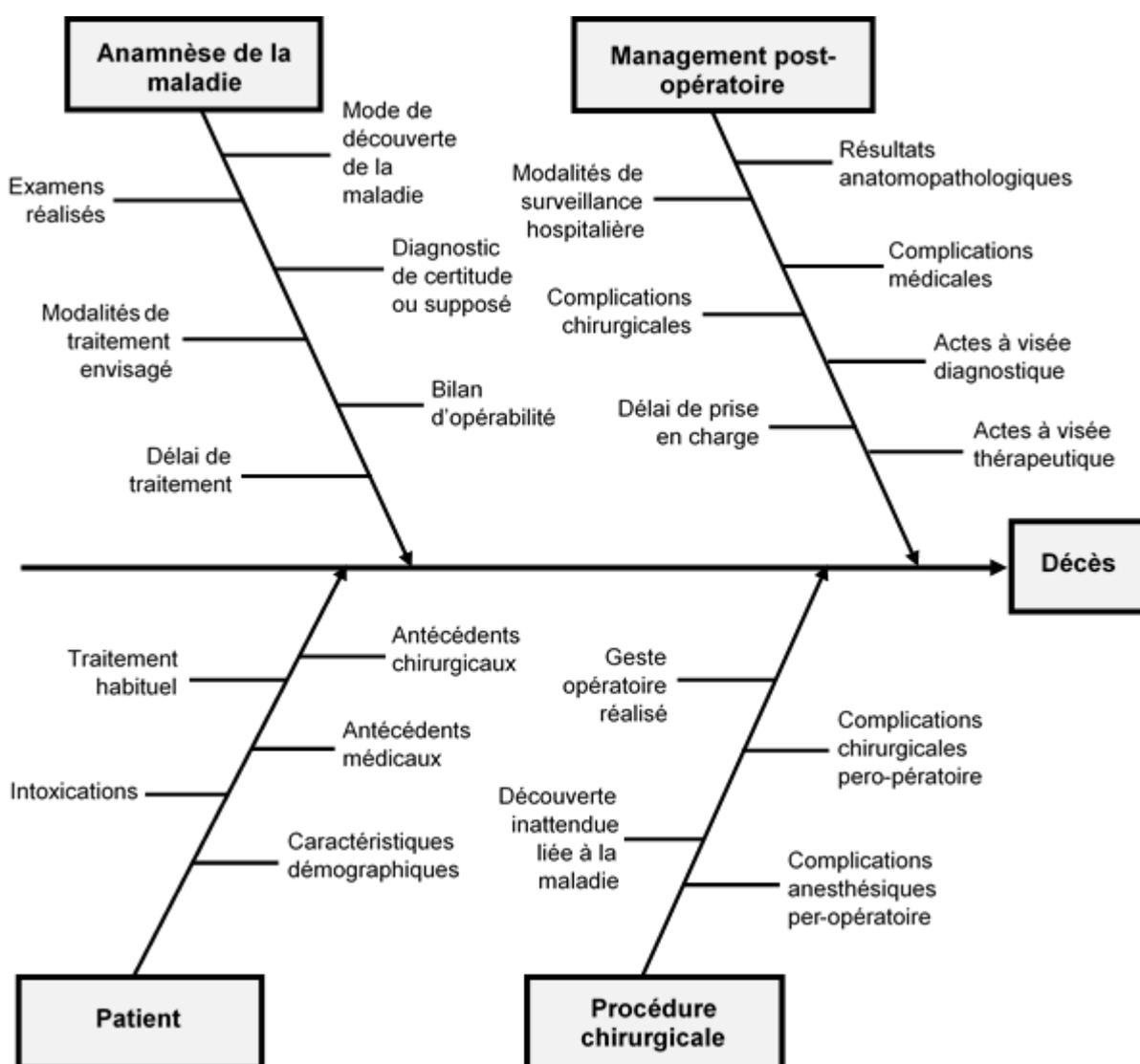
6. Analyse du décès – *Root Cause Analysis*.

Grâce à l'étude rétrospective des dossiers dès les premiers symptômes amenant au diagnostic de la maladie jusqu'au décès post-opératoire du patient, nous avons pu établir un parcours de soin pour chacun des patients sous forme d'un texte condensé chronologique. Les dossiers ont pu être soumis à un comité indépendant, composé de trois experts en chirurgie pancréatique. Chaque dossier a été évalué de façon indépendante par chacun des experts sans aucune concertation entre les membres du comité. Le décès était considéré comme évitable si au moins deux des trois experts l'avaient considéré comme tel.

Dans le cas d'un décès non évitable, il n'y avait pas de travail complémentaire réalisé. En revanche, en cas d'une mortalité évitable, sa cause directe était déterminée par le comité

d'experts. De cette cause, il a découlé, selon un effet domino, une cause évitable de décès et favorisée par d'autres facteurs. Enfin cette cause était finalement classée comme une cause évitable pré-opératoire, per-opératoire, ou post-opératoire. Un diagramme de cause à effet pouvait être établi afin de clarifier les événements marquants dans l'histoire du patient (Figure 1) (13,35).

Figure 1 : Diagramme de cause à effet.



7. Aléa thérapeutique.

Nous avons défini un aléa thérapeutique comme la part de hasard suite à une opération inhérente à l'acte médical et ce en dehors de toute faute du praticien et qui ne peut être maîtrisée (*Cour de cassation 1re, 8 novembre 2000 Cour d'appel de Paris, 19 janvier 2007 et 30 octobre 2009*). Cette part de hasard correspond au risque d'incident à l'occasion d'un acte médical : même en l'absence de toute faute, chaque acte est susceptible d'entraîner des conséquences non souhaitées pour le patient. L'aléa thérapeutique est donc la conséquence anormale d'un acte de prévention, de diagnostic ou de soins.

Dans notre étude, l'aléa thérapeutique était considéré, s'il était à l'origine du décès du patient après RCA, comme une cause de mortalité non évitable.

8. Etude statistique.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel et du logiciel de statistique *freeware* « R » (version 4.0.1).

Les résultats quantitatifs étaient exprimés selon la moyenne +/- écart-type et amplitude ou bien par la médiane avec intervalle d'amplitude pour les distributions non Gaussiennes. Les résultats qualitatifs étaient exprimés en fréquence et pourcentage. Les variables binaires ou catégorielles étaient comparées avec un test de *Chi2*. Les variables continues étaient quant à elles comparées avec un test de *Student*.

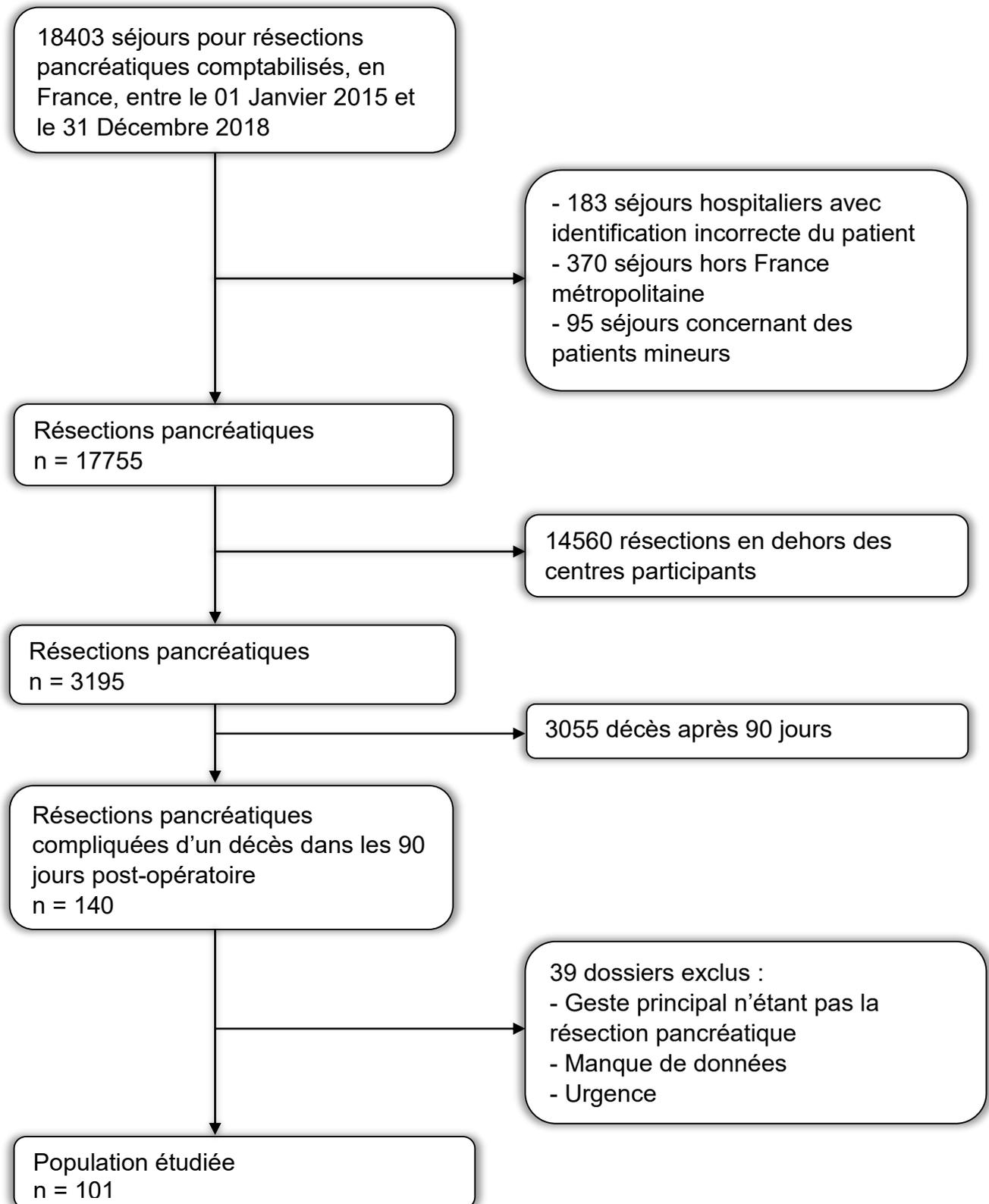
RESULTATS

1. Description de la population de l'étude.

1.1. Patients inclus.

Entre le 01 Janvier 2015 et le 31 Décembre 2018, 3205 patients ont été opérés de pancréatectomie dans les 9 centres participants (Annexe 6). Durant cette période, 140 (4,4%) patients sont décédés dans les 90 jours post-opératoires. Trente-neuf patients ont été exclus secondairement en raison : i- d'un geste réalisé en urgence, ii- de patients pris en charge secondairement dans un centre expert après avoir été opérés dans un autre centre, iii- de patients pour lesquels la résection pancréatique n'était pas le geste principal et, iv- d'erreur de codage CCAM. Ainsi, 101 patients ont été inclus dans notre étude (Figure 2).

Figure 2 : Diagramme de flux de l'étude.



1.2. Caractéristiques pré-opératoires de la population.

Concernant les caractéristiques de notre population, la majorité des patients étaient des hommes (*sexe ratio* H/F = 3,2). L'âge moyen était de 66,5 ans [24 ans – 86 ans] et 22% de nos patients étaient âgés de plus de 75 ans. Plus d'un tiers de nos patients (37%) présentaient une dénutrition en pré-opératoire. La majorité des patients (96%) avaient un score OMS 0 - 1 alors que 26% d'entre eux présentaient un score ASA > 2. Le score de comorbidité de *Charlson* moyen était de 5,3 et 87% des patients avaient un score \geq à 4. La prédiction de la mortalité selon le score de risque NSQIP était de 3,8% avec 29,8% de risque de présenter une complication grave, 20,7% de risque d'infection du site opératoire et 6% de risque de reprise chirurgicale.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients décédés (n = 101).

Variable	n (%)
Sexe ratio (M/F)	77/24
Age (années) *	66,5 +/- 10,1
Age > 75 ans	22 (22%)
IMC (kg/m²) *	25,8 +/- 4,9
Statut OMS	
OMS 0 - 1	97 (96%)
OMS 2 - 3	4 (4%)
Score ASA	
ASA 1 - 2	75 (74%)
ASA 3 - 4	26 (26%)
Score de comorbidité de Charlson	
Charlson global *	5,3 +/- 1,9
Charlson 0 - 2	5 (5%)
Charlson 3	8 (8%)
Charlson ≥ 4	88 (87%)
Evaluation des risques selon le score NSQIP	
Risque de complications majeures (%) *	29,8 +/- 5,8
Risque d'infection de site opératoire (%) *	20,7 +/- 4,3
Risque de ré-opération (%) *	6,0 +/- 1,7
Taux de mortalité prédit (%) *	3,8 +/- 1,6
Antécédents	
Hypertension artérielle	44 (44%)
Antécédent cardiovasculaire	38 (38%)
Antécédent pulmonaire	20 (20%)
Diabète	25 (25%)
Cirrhose	2 (2%)
Tabagisme actif	17 (17%)
Intoxication éthylique chronique	18 (18%)
Antécédent de chirurgie abdominale majeure	27 (27%)
Antécédent de chirurgie pancréatique	9 (9%)
Maladie rénale	13 (13%)
Maladie hépatique	6 (6%)
Antécédent de cancer	22 (22%)
Circonstances de découverte	
Découverte fortuite	8 (8%)
Ictère	43 (43%)
Douleurs abdominales	21 (21%)
Altération de l'état général	19 (19%)
Hémorragie digestive haute	6 (6%)
Signes fonctionnels digestifs	14 (14%)
Déséquilibre diabétique	5 (5%)
Surveillance dans le cadre d'une pathologie	20 (20%)
Perte pondérale (%) *	4,6 +/- 6,3

* Moyenne +/- écart-type.

IMC : Indice de masse corporelle.

NSQIP : *National Surgical Quality Improvement Program*.

1.3. Données pré-opératoires.

Au terme des investigations pré-opératoires, 66% des patients présentaient un diagnostic de certitude (41% d'ADKP, 17% de cholangiocarcinomes, 12% de tumeurs ampullaires, 8% de tumeurs neuro-endocrines (TNE), 8% de tumeurs intra-canalaies papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), 6% d'adénocarcinome du duodénum, 6% d'autres tumeurs malignes et 1% de diagnostic informel). Seuls 23% des patients ont eu un traitement néo-adjuvant notamment dans le cas d'ADKP non accessible à une résection d'emblée. Environ 42% des patients ont bénéficié d'un drainage biliaire pré-opératoire, le plus souvent réalisé par voie endoscopique (Tableau 2). Chez les patients avec une pathologie maligne (n = 96, 95%), seulement 61% d'entre-eux ont été présentés en RCP. Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie et la chirurgie était de 171 jours (soit 5,7 mois) (Tableau 2).

Tableau 2 : Données pré-opératoires des patients inclus (n = 101).

Variable	n (%)
Diagnostic retenu pré-opératoire	
Pathologie bénigne	4 (4%)
Tumeur maligne	96 (95%)
ADKP	41 (41%)
Cholangiocarcinome	17 (17%)
Tumeur ampillaire	12 (12%)
TNE	8 (8%)
TIPMP dégénérée	6 (6%)
Adénocarcinome du duodénum	6 (6%)
Autres tumeurs malignes †	6 (6%)
Non précisé	1 (1%)
Paramètres biologiques	
Bilirubinémie (µmol/L) *	34,0 +/- 91,9
Albuminémie (g/dL) *	25,3 +/- 10,0
Dénutrition pré-opératoire	
Dénutrition modérée	26 (70%)
Dénutrition sévère	11 (30%)
Résécabilité de la tumeur	
Résécable d'emblée	77 (76%)
Non résécable d'emblée	24 (24%)
Localisation tumorale	
Pancréatique	55 (54%)
Tête	36
Isthme	6
Corps	10
Queue	3
Ampillaire	14 (14%)
Péri-ampillaire	25 (25%)
Extra-pancréatique ‡	6 (6%)
Particularités anatomiques	
Variation anatomique de l'artère hépatique	16 (16%)
Classification de <i>Michels</i> (Annexe 7)	
Type III	12
Type VI	3
Type IX	1
Ligament arqué	3 (3%)
Traitement pré-opératoire	
Renutrition pré-opératoire	19 (19%)
Séjour de pré-habilitation	6 (6%)
Transfusion pré-opératoire	5 (5%)
Traitement néo-adjuvant	23 (23%)
Chimiothérapie	22
Radio-chimiothérapie	10
Drainage biliaire pré-opératoire	42 (42%)
Endoscopique	36
Radiologique	6
Autre geste invasif pré-opératoire	11 (11%)
Cœlioscopie exploratrice	5
Embolisation pré-opératoire	6
Autre geste invasif pré-opératoire ^δ	3
Présentation du dossier en RCP	
Délai suggestif entre le bilan et l'intervention (jours) *	62 (61%)
Délai suggestif entre le bilan et l'intervention (jours) *	
	170,6 +/- 320,0

* Moyenne +/- écart-type.

† Incluant métastase pancréatique d'origine rénale, sarcome, cortico-surrénalome, cystadénocarcinome.

δ Incluant fibroscopie interventionnelle, laparotomie diagnostique.

ADKP : Adénocarcinome pancréatique ; TNE : Tumeur neuro-endocrine ; TIPMP : Tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse du pancréas ; RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire.

1.4. Données per-opératoires.

L'acte chirurgical était généralement référencé dans un CRO dans plus de 80% des cas. Le temps opératoire moyen était de 403 minutes [104 minutes – 720 minutes] avec un volume moyen de pertes sanguines estimé à 806 mL [0 mL – 6000 mL]. La majorité des patients ont subi une DPC (n = 75, 74%), suivi de la SPC (n= 13, 13%) comprenant 3 SPC élargie selon la technique d'*Appleby* modifiée. Dans 21% des cas, il existait une résection digestive associée (gastrectomie totale, résection grêlique ou colique) et dans 34% il existait une résection et/ou une réparation vasculaire réalisée dans le même temps opératoire. La totalité des résections pancréatiques ont été réalisées par laparotomie même si une coelioscopie première était réalisée chez 10% des patients (coelioscopie exploratrice). De même, un drainage abdominal a été laissé en place chez la totalité des patients (Tableau 3).

Tableau 3 : Données descriptives des paramètres per-opérateurs (n = 101).

Variable	n (%)
Disponibilité du CRO	81 (80%)
Voie d'abord	
Laparotomie	91 (90%)
Cœlioscopie	10 (10%)
Conversion en laparotomie	8
Procédure réalisée	
DPC	75 (74%)
SPC	10 (10%)
<i>Appleby</i> modifiée	3 (3%)
DPT	6 (6%)
Totalisation de pancréatectomie	2 (2%)
PC	5 (5%)
Résection(s) digestive(s) associée(s)	21 (21%)
Estomac	5
Colon	7
Surrénale	4
Rein	3
Résection hépatique mineure	3
Autre †	5
Résection vasculaire associée	34 (34%)
Anticipée en pré-opératoire	22
Résections artérielles	12 (12%)
Temps de clampage artériel (minutes) *	23,8 +/- 31,8
Résection au dépend des artères hépatiques	11
Résection du tronc cœliaque	6
Résection veineuse mésentérico-porte	22 (22%)
Temps de clampage veineux (minutes) *	22,6 +/- 16,9
Résection conjointe artérielle et veineuse	6 (6%)
Thrombectomie per-opératoire	5 (5%)
Consistance parenchyme pancréatique	
Mou	33 (33%)
Friable	10 (10%)
Normal	10 (10%)
Ferme	24 (24%)
Non spécifié	24 (24%)
Taille Wirsung (mm) *	3,4 +/- 1,8
Wirsung ≤ 3 mm	38
Montage chirurgical pancréatique en cas de DPC	
Anastomose pancréatico-jéjunale	62
Anastomose pancréatico-gastrique	9
Absence d'anastomose pancréatique	4
Drainage du Wirsung en cas de DPC	
Externe	22
Interne	16
Wirsungostomie	3
Autres données per-opératoire	
Epiploplastie ou plastie de ligament rond	47 (47%)
Temps opératoire (minutes) *	402,8 +/- 131,9
Perte sanguine (mL) *	806,0 +/- 913,8
Remplissage (mL) *	5013,4 +/- 2155,6
Transfusion per-opératoire	30 (30%)
Jéjunostomie	16 (16%)
Drainage en fin d'intervention	100 (99%)

* Moyenne +/- écart-type.

† Incluant appendice, intestin grêle, diaphragme.

CRO : Compte-rendu opératoire ; DPC : Duodéno-pancréatectomie caudale ; SPC : Spléno-pancréatectomie caudale ; DPT : Duodéno-pancréatectomie totale ; PC : Pancréatectomie caudale.

1.5. Résultats définitifs anatomopathologiques.

A l'issue de l'analyse anatomopathologique, 90% des patients ont été opérés de tumeurs malignes pancréatiques ou péri-pancréatiques. Le diagnostic histologique était souvent un ADKP (43%) suivi du cholangiocarcinome (16%), d'adénocarcinome ampullaire (7%), de TNE pancréatique (6%) puis de TIPMP dégénérée (2%). Les autres diagnostics histologiques étaient plus rares (sarcome, métastase pancréatique d'origine rénale, tumeur stromale gastro-intestinale) (Tableau 4).

A noter que 2 patients (soit 3%) ont été opérés alors qu'une carcinose péritonéale localisée et confirmée en analyse histologique définitive a été découverte. En ce qui concerne la qualité de résection, 80% des résections étaient considérées comme complètes (R0), 19% jugées microscopiquement incomplètes (R1) alors que la résection était considérée comme macroscopiquement incomplète (R2) chez 4 patients (soit 4%) (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultats anatomopathologiques (n = 101).

Variable	n (%)
Pathologie bénigne	9 (9%)
Pathologie maligne	92 (91%)
ADKP	43
TNE	7
Cholangiocarcinome	16
Adénocarcinome ampullaire	9
Adénocarcinome duodénal	6
TIPMP dégénérée	2
Autre †	9
Carcinose	3 (3%)
Résection R0	73 (80%)
Résection R1	17 (19%)
Résection R2	4 (4%)

† Incluant GIST (tumeur stromale gastro-intestinale), métastase pancréatique d'origine rénale, sarcome, MANEC (carcinome mixte adéno-neuro-endocrine), cortico-surrénalome, adénocarcinome indéterminé.

ADKP : Adénocarcinome pancréatique ; TNE : Tumeur neuro-endocrine ; TIPMP : Tumeur intra-canalair papillaire et mucineuse du pancréas.

1.6. Complications post-opératoires.

Parmi les patients inclus dans notre étude, 96% ont présenté des complications post-opératoires incluant 85% de complications chirurgicales et 80% de complications médicales (Tableau 5).

Les complications chirurgicales étaient dominées par celles spécifiques aux gestes de pancréatectomies (n = 77, 76%). Ces complications spécifiques étaient souvent une fistule pancréatique (n = 55, 54%) et/ou une complication hémorragique (n = 68, 67%). L'hémorragie était liée à une complication vasculaire (ulcération artérielle, anévrisme) dans 48 cas et à un saignement au niveau du site opératoire chez 28 patients. Chez 8 patients, son étiologie n'était pas déterminée. Le saignement se manifestait par une déglobulisation sans extériorisation chez 15% des patients. Le délai moyen de survenue du premier saignement était de 8,1 jours avec une hémorragie précoce (< 24h) chez 24% des patients ayant présentés une complication hémorragique. Un saignement sentinelle survenait dans 29% des cas (Tableau 5).

Tableau 5 : Description des complications post-opératoires (n = 101).

Variable	n (%)
Complications globales	96 (96%)
Complications mineures (<i>Clavien-Dindo</i> I -II)	10 (10%)
Complications majeures (<i>Clavien-Dindo</i> III - IV)	86 (85%)
Complications chirurgicales	86 (85%)
Complications chirurgicales spécifiques	77 (76%)
Fistule pancréatique biologique	6 (6%)
Fistule pancréatique grade B et C	55 (54%)
Grade B	7
Grade C	48
Gastroparésie	26 (26%)
Grade A	4
Grade B	9
Grade C	13
Hémorragies	68 (67%)
Grade A	5
Grade B	11
Grade C	52
Saignement sentinelle	29 (29%)
Délai du premier saignement (jours) *	8,1 +/- 7,1
Saignement du site opératoire	28 (28%)
Complications chirurgicales non spécifiques	83 (82%)
Complications vasculaires	55 (54%)
Artère gastroduodénal	11
Artères hépatiques	25
Artère mésentérique supérieure	13
Artère splénique	6
Artère gastrique	4
Autre †	9
Saignement secondaire à une complication vasculaire	48 (48%)
Fistule digestive	14 (14%)
Fistule biliaire	12 (12%)
Iléus	14 (14%)
Abscess ou collection profonde	36 (36%)
Eviscération	3 (3%)
Fuite chyleuse	4 (4%)
Ischémie mésentérique	14 (14%)
Complications médicales	81 (80%)

* Moyenne +/- écart-type.

† Incluant les saignements d'origine veineux ou d'une branche pancréatique.

Les complications post-opératoires, notamment hémorragiques, ont nécessité une ou plusieurs reprises chirurgicales (jusqu'à un maximum de 8 reprises sur un même patient avec une moyenne à 1,8) chez 64% des patients. La reprise chirurgicale était associée à une totalisation de la pancréatectomie chez 11 patients entre le 6^{ème} et le 27^{ème} jour post-opératoire. Le recours à l'artériographie était nécessaire dans 40 % des cas permettant un traitement endovasculaire (33%). Deux tiers des patients ont été transfusés en post-opératoire (Tableau 6).

Tableau 6 : Management post-opératoire des complications chirurgicales (n = 101).

Variable	n (%)
Scanner abdominal	85 (84%)
Nombre moyen de scanners abdominaux *	3,3 +/- 2,0
Reprise chirurgicale	65 (64%)
Nombre moyen de reprises chirurgicales *	1,8 +/- 1,19
Artériographie	40 (40%)
Nombre moyen d'artériographies *	1,7 +/- 1,1
Endoscopie digestive	20 (20%)
Actes thérapeutiques	
Traitement endovasculaire	33 (33%)
Traitement par reprise chirurgicale d'emblée	23 (23%)
Traitement par reprise chirurgicale pour cause d'échec d'embolisation	8 (8%)
Totalisation pancréatique secondaire	11 (11%)
Drainage sous scanner	10 (10%)
Drainage sous endoscopie	6 (6%)
Secteur réanimatoire en post-opératoire immédiat	43 (43%)
Transfert ou retour en secteur réanimatoire	58 (57%)
Transfusion post-opératoire	73 (72%)

* Moyenne +/- écart-type.

Les complications médicales étaient souvent associées aux complications chirurgicales. Environ la moitié des patients ont présenté des complications pulmonaires (53%) à titre de détresse respiratoire ou pneumopathie. Les autres complications étaient rénales (46%), cardiovasculaires (30%) ou hépatiques (27%) (Annexe 8).

2. Analyse des patients décédés.

2.1. Caractéristiques des décès.

La majorité des décès (n = 71, 70%) sont survenus durant les 30 premiers jours post-opératoires. Le délai moyen de survenue du décès était de 25,2 jours [1 jours – 90 jours]. La majorité des patients sont décédés en secteur réanimatoire ou de soins intensifs (71%) alors que seulement 5% des patients sont décédés hors milieu hospitalier. Le décès au bloc opératoire concernait seulement 3% des patients (Tableau 7).

Tableau 7 : Analyse descriptive de la mortalité post-opératoire (n = 101).

Variable	n (%)
Mortalité globale	
Décès < 30 jours	71 (70%)
Décès 30 à 60 jours	19 (19%)
Décès > 60 jours	11 (11%)
Mortalité évitable selon RCA	
Bilan pré-opératoire	14
Cause per-opératoire	3
Management post-opératoire	14
Causes primaires de décès	
Hémorragie	44 (44%)
Ischémie digestive	10 (10%)
Fistule digestive	2 (2%)
Sepsis	7 (7%)
Défaillance hépatique	7 (7%)
Défaillance respiratoire	4 (4%)
Défaillance cardiaque	10 (10%)
Défaillance neurologique	2 (2%)
Evolutivité de la maladie	5 (5%)
Inconnue	10 (10%)
Causes secondaires de décès	
Fistule pancréatique	51 (51%)
Hémorragie	16 (16%)
Fistule biliaire	9 (9%)
Fistule digestive	4 (4%)
Sepsis	10 (10%)
Défaillance hépatique	13 (13%)
Défaillance respiratoire	7 (7%)
Défaillance cardiaque	6 (6%)
Ischémie digestive	2 (2%)
Aucune	28 (28%)
Décès au cours de l'hospitalisation index	
Décès au bloc	3
Décès en réanimation ou soins intensifs	72
Décès en conventionnel	13
Décès au cours d'une ré-hospitalisation	
	8 (8%)
Décès hors milieu hospitalier	
	5 (5%)
Délai moyen de survenu du décès (jours) *	
	25,2 +/- 22,4

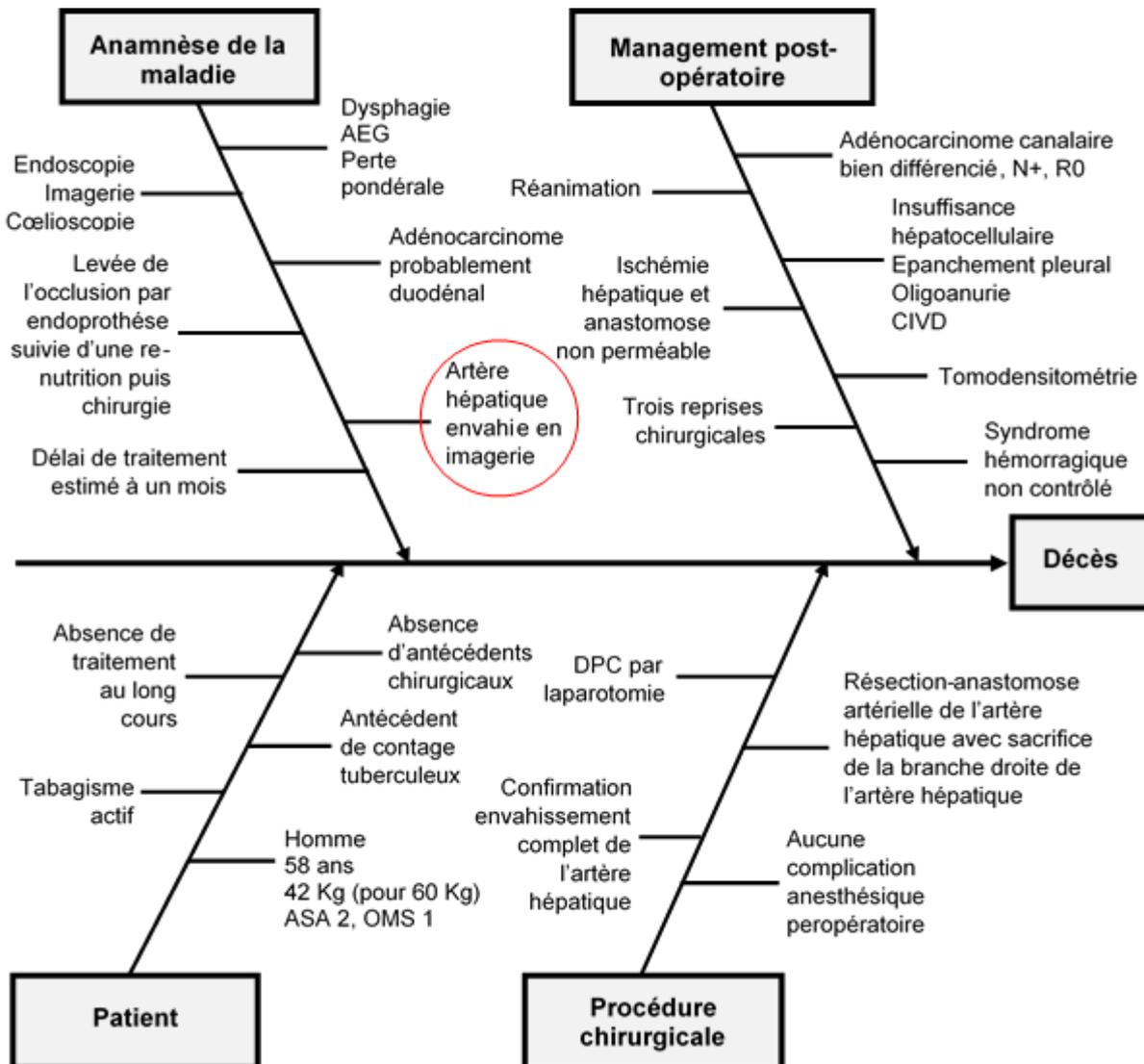
* Moyenne +/- écart-type.

2.2. Résultats de la *Root-cause Analysis*.

Après analyse selon la méthode RCA, 31 décès ont été confirmés comme évitables par le comité d'experts. Il s'agissait pour 45% (14 patients) d'une cause pré-opératoire, pour 10% (3 patients) d'une cause per-opératoire et pour 45% (14 patients) d'un défaut de management post-opératoire (Tableau 7).

Pour certains patients, un diagramme de cause à effet a été établi afin de clarifier les événements marquants dans l'histoire du patient (Figure 3).

Figure 3 : Exemple de diagramme de cause à effet au décours d'une RCA concernant un patient jugé de décès évitable.



Les causes primaires de décès étaient essentiellement les hémorragies (44%), les ischémies digestives (10%), les défaillances cardiaques (10%) et inconnues dans 10% des cas. Par ailleurs, les causes secondaires de décès étaient la fistule pancréatique (51%), l'hémorragie (16%), une défaillance hépatique (13%) et le sepsis (13%). Une hémorragie secondaire à une fistule pancréatique concernait 40% des patients (Tableau 7).

2.3. Comparaison de la mortalité évitable et non évitable.

Le groupe des décès évitables comprenait 31 patients (31%) contre 70 patients (69%) dans le groupe des décès non évitables. Les patients décédés de causes évitables subissaient un taux de résection artérielle significativement plus élevé que ceux décédés de causes non évitables (26% vs 6%, $p = 0,01$). De plus, les patients du groupe évitable avaient tendance à être plus jeune (64 ans vs 68 ans, $p = 0,06$), à un allongement du temps opératoire (452 minutes vs 382 minutes, $p = 0,07$), à une augmentation des pertes sanguines per-opératoires (1184 mL vs 633 mL, $p = 0,08$), à une augmentation du nombre de complications chirurgicales globales (97% vs 80%, $p = 0,06$) et non spécifiques (94% vs 77%, $p = 0,09$). De même une mortalité précoce (dans les 30 premiers jours) était souvent associée à un décès de cause évitable même si la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,08$). Inversement, le décès survenait souvent au-delà de 60 jours chez les patients décédés de causes non évitables ($p = 0,05$) (Tableau 8).

Tableau 8 : Comparaison des décès évitables et des décès non évitables.

	Évitable (n = 31)	Non évitable (n = 70)	p
Caractéristiques générales			
Sexe masculin	27 (87%)	50 (71%)	0,15
Age *	63,581	67,857	0,06
Age > 75 ans	3 (10%)	19 (27%)	0,09
ASA 1 - 2	24 (77%)	51 (73%)	0,81
ASA 3 - 4	7 (23%)	19 (27%)	0,81
Dénutrition	14 (45%)	23 (33%)	0,34
IMC moyen (kg/m ²)	25,661	26,186	0,61
Perte pondérale (%) *	6,032	4,006	0,18
Score de <i>Charlson</i> *	4,968	5,514	0,16
Risques prédictifs selon NSQIP			
Risque de complications majeures (%) *	30,087	29,683	0,77
Risque de ré-opération (%) *	6,184	5,876	0,45
Mortalité prédite (%) *	4,094	3,65	0,22
Données pré-opératoires			
Tumeur maligne	27 (87%)	64 (91%)	0,76
Tumeur non résecable d'emblée	11 (36%)	13 (19%)	0,11
Traitement néo-adjuvant	10 (32%)	13 (19%)	0,21
Drainage biliaire pré-opératoire	13 (42%)	29 (41%)	1,00
Paramètres per-opératoires			
Procédure réalisée			
DPC	21 (68%)	54 (77%)	0,45
SPC	3 (10%)	10 (14%)	0,75
Ligament arqué	2 (7%)	1 (1%)	0,46
Résection artérielle	8 (26%)	4 (6%)	0,01
Résection veineuse	10 (32%)	12 (17%)	0,15
Résection conjointe artérielle et veineuse	3 (10%)	2 (3%)	0,34
Durée opératoire (minutes) *	452,333	382,328	0,07
Pertes sanguines (mL) *	1184,091	632,708	0,08
Transfusion sanguine	13 (42%)	17 (25%)	0,14
Données post-opératoires			
Complications chirurgicales globales			
Fistules pancréatiques	14 (45%)	41 (59%)	0,30
Grade B	2 (7%)	5 (7%)	1,00
Grade C	13 (42%)	35 (50%)	0,59
Hémorragies	25 (81%)	43 (61%)	0,10
Grade A	2 (7%)	3 (4%)	1,00
Grade B	6 (19%)	5 (7%)	0,14
Grade C	17 (55%)	35 (50%)	0,82
Saignement sentinelle	10 (32%)	19 (27%)	0,78
Gastroparésie	9 (29%)	17 (24%)	0,80
Complications vasculaires	21 (68%)	34 (49%)	0,12
Complications médicales	28 (90%)	53 (76%)	0,15
Reprise(s) chirurgicale(s)	23 (74%)	42 (60%)	0,25
Reprises chirurgicales par patient *	4,097	4,771	0,23
Artériographies par patient *	1,917	1,643	0,48
Analyse de la mortalité			
Décès < 30 jours	26 (84%)	45 (64%)	0,08
Décès 30 à 60 jours	5 (16%)	14 (20%)	0,86
Décès > 60 jours	0 (0%)	11 (16%)	0,05
Délai de survenue du décès (jours) *	19,935	27,557	0,05

* Moyenne +/- écart-type.

IMC : Indice de masse corporelle.

NSQIP : *National Surgical Quality Improvement Program*.

DPC : Duodéno-pancréatectomie caudale.

SPC : Spléno-pancréatectomie caudale.

DISCUSSION

Il s'agit de la première étude Française multicentrique portant sur l'analyse de la mortalité évitable après pancréatectomie selon la méthode RCA. Nous avons analysé 101 décès survenus dans les 90 jours après un geste de pancréatectomie dans 9 centres Français de haut volume. Nous avons montré que 31% des décès seraient évitables avec comme principale cause un défaut dans l'évaluation pré-opératoire de la stratégie thérapeutique. En effet, 14 patients (soit 45%) parmi les 31 décédés de causes évitables ont été opérés alors que l'indication posée n'était pas en adéquation avec les recommandations des sociétés savantes et du TNCD (24). D'autre part, 45% des décès évitables seraient la conséquence d'un management sous-optimal des complications post-opératoires dominées par les hémorragies et la fistule pancréatique. Ces données reflètent la complexité de la prise en charge péri-opératoire des patients candidats à une pancréatectomie.

L'évaluation des causes de décès post-opératoires dans la population générale a montré une prédominance des causes hémorragiques (44%) et de la fistule pancréatique (51%) avec une association hémorragie – fistule pancréatique dans près de la moitié des décès après pancréatectomie. De plus, ces complications constituaient l'essentiel des complications chirurgicales post-opératoires dans notre étude (76%). Ces résultats sont en adéquation avec les données précédemment publiées. En effet, la fistule pancréatique représente le talon d'Achille de cette chirurgie avec un taux de 15 à 25% après résections pancréatiques gauche (SPC, PC) et de 25 à 30% après DPC (36–39). Cette fistule pancréatique est étroitement liée à la survenue d'hémorragie post-opératoire avec une association allant de 50 à 70% selon les séries de la littérature (40–42). Plusieurs facteurs de risques de fistule pancréatique ont pu être répertoriés : le diamètre du Wirsung, la consistance du parenchyme

pancréatique, l'infiltration graisseuse du pancréas, le niveau de section du Wirsung (corporel ou isthmique)... (43,44). L'identification de ces facteurs en pré-opératoire est indispensable et il est impératif que les équipes puissent surveiller davantage ces patients à risque dans des structures adaptées et avec des équipes averties.

Dans notre étude, la majorité des patients ont présenté un saignement amenant à la réalisation d'une tomodensitométrie diagnostique qui montrait souvent l'absence de saignement actif. En l'absence de saignement actif sur le scanner, l'artériographie digestive n'était pas réalisée de façon systématique. Néanmoins, la prise en charge des hémorragies post-pancréatectomie n'est pas consensuelle. Elle repose le plus souvent sur plusieurs paramètres comme la stabilité hémodynamique, la complexité du geste chirurgical, le délai par rapport au geste initial et l'expérience du centre (45). La survenue de tout saignement (déglobulisation, méléna, rectorragie, entérorragie...) ne doit jamais être sous-estimée et impose d'être rigoureusement explorée (10). La description dans la littérature du saignement sentinelle en est le parfait exemple puisqu'il expose à une récurrence hémorragique parfois cataclysmique (29). Néanmoins, il est admis que le couple angioscanner - artériographie soit le gold-standard chez un patient stable (46,47) alors que la reprise chirurgicale est réservée aux patients instables malgré une réanimation adaptée en raison de sa morbi-mortalité élevée (48). Quoiqu'il en soit le traitement en post-opératoire doit être le plus conservateur possible dans la majorité des cas (49–51). Dans de rares cas et en dernier recours, une totalisation de pancréatectomie peut être discutée (52) notamment lorsque l'hémorragie est majeure avec une nécrose pancréatique étendue. Cette intervention est techniquement très difficile et grevée d'une mortalité non négligeable et d'une altération de la qualité de vie liée au diabète pancréatoprive induit (53).

L'analyse comparative des deux groupes de décès évitables et non évitables n'a pas montré de différences significatives majeures. Néanmoins, quelques résultats intéressants méritent d'être soulignés :

- Premièrement, les résultats ont révélé que les patients décédés de causes évitables étaient souvent plus jeunes par rapport aux patients du groupe non évitable. Ce résultat est probablement dû au fait que des résections étendues ont été réalisées chez des patients jeunes. Ces résections extensives ont fait l'objet d'un consensus de l'ISGPS en 2014 (54). Cependant dans la littérature la définition d'une résection étendue n'est pas claire. Dans notre cas, nous avons considéré comme résection étendue une résection élargie à un organe de voisinage (résection hépatique, rein, surrénale...). Si l'on se restreint à notre postula, la littérature relate une augmentation de la morbidité opératoire mais sans augmentation de la mortalité péri-opératoire. De même, les résections d'organes de voisinage n'altèrent pas la survie à long terme à condition qu'elles soient carcinologiquement complètes (54,55).

- Deuxièmement, la fréquence des résections artérielles était significativement plus élevée dans le groupe de décès évitables. Les données de la littérature concernant les suites à court et long termes après résections artérielles sont nombreuses. Leurs pratiques entraînent une surmortalité péri-opératoire (0 à 45%), une sur-morbidité (17 à 100%) et de mauvais résultats oncologiques concernant la survie sans récurrence et la survie globale (56–58). A l'inverse, *Bachelier et al.* ont récemment montré que les résections artérielles peuvent être envisagées dans la prise en charge des ADKP localement avancé tout en nuancant que ces gestes doivent être réservés à des cas sélectionnés et pratiqués en centres experts. Les auteurs ont montré également que la résection R1 et un envahissement veineux étaient les principaux facteurs de mauvais pronostic en cas de résection artérielle (59). A l'heure actuelle, ce type de résection est encore controversée et les recommandations de l'institut national du cancer (INCA) sont claires : les DPC avec résection artérielle programmée (en dehors de l'artère

mésentérique supérieure) doivent être discutées dans des RCP de recours et pourra être proposée chez des patients sélectionnés et dont la tumeur est stable ou au mieux en réponse après traitement d'induction. En cas d'atteinte de l'artère mésentérique supérieure, une DPC avec résection artérielle n'est pas recommandée (60). De façon tout à fait intéressante, nous avons montré que les résections artérielles non anticipées en pré-opératoire étaient le plus souvent associées à une mortalité évitable. Ce résultat confirme clairement que le changement de stratégie en per-opératoire est souvent associé à une morbi-mortalité accrue (61,62).

- Troisièmement, on a pu observer une tendance à une mortalité évitable en cas d'un allongement du temps opératoire, d'une augmentation des pertes sanguines per-opératoires ou d'une augmentation du nombre de complications chirurgicales. Ces données sont probablement liées à ces résections extensives et/ou vasculaires.

- Quatrièmement, l'étude a inclus trois cas de SPC élargie selon la technique d'*Appleby* modifiée. Selon les recommandations de l'INCA, cette technique peut être proposée en cas d'ADKP localement avancé avec un envahissement du tronc cœliaque, stable ou en réponse après un traitement d'induction. Cette procédure doit être réservée à des centres experts avec un plateau technique adapté (60,63–65).

- Cinquièmement, certaines variations anatomiques (notamment de l'artère hépatique) n'étaient pas identifiées sur les examens d'imagerie pré-opératoires et pouvaient ensuite être à l'origine de stratégies de prise en charge inadaptées (66). En fonction de son type (Classification de *Michels*, Annexe 7), la gestion d'une artère hépatique droite est difficile surtout en cas de DPC pour ADKP. En cas de contact tumoral, il a été proposé de réaliser une embolisation pré-opératoire de cette artère afin de : i- éviter toute reconstruction artérielle per-opératoire pouvant compliquer la procédure chirurgicale et ii- d'augmenter les possibilités de résection R0 en raison de son trajet dans la lame rétro-porte (67). En revanche, en cas

de variation de type IX selon la classification de *Michels*, seule une résection avec une reconstruction artérielle per-opératoire est envisageable. De même, l'identification d'un ligament arqué est primordiale dans la chirurgie pancréatique puisqu'il induit en cas de compression du tronc cœliaque, le développement d'une vascularisation à contrecourant de l'artère hépatique et de ses branches (via l'arcade de Rio Branco). Il est impératif d'identifier l'existence d'un ligament arqué en pré-opératoire et sa libération pendant l'intervention permet d'éviter des complications ischémiques majeures (68).

- Enfin, concernant les résections veineuses, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. La pratique de ce type de résection vasculaire est admise par les sociétés savantes et les recommandations en vigueur. La littérature rapporte une amélioration du pronostic oncologique sans impact majeur sur la morbi-mortalité post-opératoire à condition que la résection soit complète (69–71). Ces résultats sont d'autant plus vrais lorsqu'un traitement néo-adjuvant a été réalisé (72).

L'analyse par RCA a permis également d'identifier trois patients décédés d'une cause évitable en lien avec des circonstances per-opératoires. En effet, ces trois patients ont été opérés alors qu'il a été découvert une contre-indication à la résection (tumeurs localement avancées ou carcinose péritonéale). Là encore, les recommandations n'ont pas été respectées même si chaque situation est à analyser dans son contexte. La place de la résection palliative au cours des procédures chirurgicales lourdes est très discutable. Dans l'exemple de l'ADKP, la présence de métastases (à distance ou carcinose) est corrélée à un pronostic oncologique médiocre (73,74) et la résection même complète n'apporte aucun bénéfice par rapport à une chimiothérapie exclusive (75).

Vollmer et al. ont rapporté en 2012, une analyse de la mortalité après pancréatectomie majeure selon la méthode RCA. Les auteurs ont montré que la mortalité était attribuée à des complications post-opératoires dans 40% des cas, avec une prédominance pour la fistule pancréatique. De plus, les erreurs techniques, une sélection inappropriée des patients et une progression de la maladie étaient les causes de décès chez respectivement 21%, 15% et 5,5% des patients inclus (17). Contrairement à notre étude, la notion de mortalité évitable n'a pas été utilisée. En outre, le recueil des données et leur analyse étaient réalisées par le chirurgien référent dans chaque centre, ce qui pourrait induire un biais de jugement et ainsi sous-estimé le taux réel d'évènements pouvant conduire au décès. Dans notre étude, le recueil des données a été réalisé par une personne indépendante afin de limiter les biais. D'ailleurs, 25% des décès étaient classés de cause inconnue contre 10% dans notre étude. L'analyse des dossiers par un comité de trois experts a permis de renforcer la décision retenue (évitable vs non évitable) et d'apporter une rigueur et une originalité à notre travail.

La même méthodologie a été adoptée par une équipe Française afin d'évaluer le taux de mortalité évitable après hépatectomie (15). Les auteurs ont identifié 86 décès survenus en France entre 2012 et 2014 dans des centres experts. L'analyse par RCA des causes de mortalité a révélé qu'environ 50% des décès seraient évitables. De façon surprenante, les auteurs ont montré que la stratégie thérapeutique n'était pas en adéquation avec les recommandations chez 57% des patients décédés. Dans notre étude, ce taux a été évalué à 55% (n = 17) dans le groupe des décès évitables. Les données de la littérature concordent sur le fait que le non-respect des recommandations aboutit dans la majorité des cas à des résultats défavorables à court et à long terme (61,62).

Notre travail a été réalisé en collaboration avec neuf centres Français de haut volume. La problématique du volume chirurgical et son impact sur la morbi-mortalité en chirurgie pancréatique a été largement étudiée. En France, les données des études récentes montrent clairement que la majorité des centres réalisant ces procédures sont considérés comme de faible volume (8,33). De plus, nous avons montré dans une étude récente que la mortalité post-opératoire après pancréatectomie dans un centre de faible volume est essentiellement due à la gestion des complications post-opératoires (1,18). De plus, des données récentes (en cours de publication) montrent clairement que les centres de faible volume ne disposent pas souvent du plateau technique adapté pour la gestion des complications (radiologie interventionnelle, réanimation) pouvant conduire ainsi à une surmortalité. Ce taux de mortalité évitable dans les centres de haut volume pourrait être encore plus élevé dans ces structures qui, souvent ne disposent pas des moyens humains et techniques nécessaires pour la prise en charge péri-opératoire des patients nécessitant une pancréatectomie.

Nous nous sommes également attardés sur les prédictions de la mortalité par l'utilisation de score (*Charlson* et NSQIP). Nos résultats montraient une prédiction de la mortalité autour de 3,8% dans la population globale sans différence significative entre les deux groupes de décès évitables et non évitables (4,1% vs 3,7%, $p = 0,22$). Le risque de survenue de complications n'étaient pas non plus différent entre les deux groupes (30,1% vs 29,7%, $p = 0,77$). Ces résultats montrent le manque de fiabilité de ces scores qui est expliqué par le fait que ces derniers ne prennent pas en considération d'autres paramètres tels que les données pré-opératoires.

Notre étude présente tout de même quelques limitations. D'abord, nous nous sommes limités à des centres considérés comme haut volume ce qui sous-estime largement le taux de mortalité évitable en France. Notre travail se poursuivra par l'inclusion d'autres centres Français de haut et de faible volume. Ensuite, l'analyse selon la méthode de RCA a fait appel à un nombre restreint d'experts. Selon la littérature, il est nécessaire que l'analyse soit réalisée par davantage de praticiens (entre 4 et 6) (35). Toujours dans cette perspective, l'analyse par le comité reposait sur des données factuelles (imagerie pré-opératoire, CRO, saignement ...) sans prendre en compte certaines données cliniques relatives au patient (par exemple le statut nutritionnel et en cas de dénutrition si une prise en charge adaptée a été pratiqué). On peut tout de même penser que le rôle de ces facteurs dans la survenue du décès est probablement secondaire (77,78). Or l'objectif de ce travail était de déterminer la cause directe amenant au décès du patient. Enfin, le recueil rétrospectif des données expose à des biais pouvant influencer l'interprétation des résultats. Malgré ces limites, cette étude est la première étude rapportant le taux de mortalité évitable après pancréatectomie dans des centres experts en utilisant une méthodologie rigoureuse.

CONCLUSION

L'analyse par RCA a permis d'identifier la cause de décès dans 90% des cas avec en premier plan les hémorragies post-opératoires liées dans plus de la moitié des cas à une fistule pancréatique. Cette analyse a également permis de mettre en évidence qu'un tiers (31%) des décès était évitable particulièrement en raison d'un défaut d'évaluation pré-opératoire de la maladie. Ces résultats sont issus de centres de haut volume et laisse sous-entendre un chiffre bien plus important si le travail se généralise à l'ensemble des centres de haut et faible volume. Ce travail montre également l'importance des concertations pluridisciplinaires et des RMM implémentées de manière obligatoire dans les établissements Français qui, sur le même principe, permettent d'identifier des événements ou des situations à risque. Enfin, la chirurgie du pancréas reste un challenge technique mais surtout stratégique où l'avis collégial prévaut sur l'autoritarisme d'un seul.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Farges O, Delpero J-R, Theis D, et al. Failure-to-rescue in Patients Undergoing Pancreatectomy: Is Hospital Volume a Standard for Quality Improvement Programs? Nationwide Analysis of 12,333 Patients. *Ann Surg.* 2018;268(5):799-807.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 1 juin 2014;74(11):2913-21.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* janv 2020;70(1):7-30.
4. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. TREATMENT OF CARCINOMA OF THE AMPULLA OF VATER. *Ann Surg.* oct 1935;102(4):763-79.
5. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 21 nov 2018;24(43):4846-61.
6. Sa Cunha A, Rault A, Laurent C, Adhoute X, Vendrely V, Béllannée G, et al. Surgical resection after radiochemotherapy in patients with unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Am Coll Surg.* sept 2005;201(3):359-65.
7. Yang F, Wang X, Jin C, He H, Fu D. Pancreatectomy with Hepatic Artery Resection for Pancreatic Head Cancer. *World J Surg.* 2019;43(11):2909-19.
8. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR, Sauvanet A. The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France. *Ann Surg.* 2017;266(5):797-804.
9. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* sept 1997;226(3):248-57; discussion 257-260.
10. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud J-P, Sauvanet A, Dejong CHC, et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juin 2013;37(3):230-9.
11. The impact of postoperative complications on the administration of adjuvant therapy following pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24770680>
12. El Amrani M, Fulbert M, Lenne X, Clément G, Drumez E, Pruvot F-R, et al. Do complications following pancreatic resections impact hospital costs in France: Medico-economic study on 127 patients. *J Visc Surg.* déc 2018;155(6):465-70.
13. Chung KC, Kotsis SV. Complications in surgery: root cause analysis and preventive measures. *Plast Reconstr Surg.* juin 2012;129(6):1421-7.
14. Charles R, Hood B, Derosier JM, Gosbee JW, Li Y, Caird MS, et al. How to perform a root cause analysis for workup and future prevention of medical errors: a review. *Patient Saf Surg.* 2016;10:20.

15. Khaoudy I, Farges O, Boleslawski E, Vibert E, Soubrane O, Adham M, et al. Half of Postoperative Deaths After Hepatectomy may be Preventable: A Root-cause Analysis of a Prospective Multicenter Cohort Study. *Ann Surg.* 2018;268(5):792-8.
16. Zaidi HA, Penn DL, Cote DJ, Laws ER. Root cause analysis of diagnostic and surgical failures in the treatment of suspected Cushing's disease. *J Clin Neurosci.* juill 2018;53:153-9.
17. Vollmer CM, Sanchez N, Gondek S, McAuliffe J, Kent TS, Christein JD, et al. A root-cause analysis of mortality following major pancreatectomy. *J Gastrointest Surg.* janv 2012;16(1):89-102; discussion 102-103.
18. El Amrani M, Clément G, Lenne X, Laueriere C, Turpin A, Theis D, et al. Should all pancreatic surgery be centralized regardless of patients' comorbidity? *HPB (Oxford).* 26 nov 2019;
19. Alexandre P. *Haute Autorité de santé.* 2019;25.
20. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Asbun H, Bain A, Behrman SW, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(8):1028-61.
21. Cassinotto C, Cortade J, Belleannée G, Lapuyade B, Terrebonne E, Vendrely V, et al. An evaluation of the accuracy of CT when determining resectability of pancreatic head adenocarcinoma after neoadjuvant treatment. *Eur J Radiol.* avr 2013;82(4):589-93.
22. Evans DB, Ritch PS, Erickson BA. Neoadjuvant therapy for localized pancreatic cancer: support is growing? *Ann Surg.* janv 2015;261(1):18-20.
23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.
24. Neuzillet C, Gaujoux S, Williet N, Bachet J-B, Baugeion L, Colson Durand L, et al. Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC). *Dig Liver Dis.* 2018;50(12):1257-71.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
26. 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.* 2017;161(3):584-91.
27. 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.
28. 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.
29. Treckmann J, Paul A, Sotiropoulos GC, Lang H, Ozcelik A, Saner F, et al. Sentinel bleeding after pancreaticoduodenectomy: a disregarded sign. *J Gastrointest Surg.* févr 2008;12(2):313-8.
30. Parikh P, Shiloach M, Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL, et al. Pancreatectomy risk calculator: an ACS-NSQIP resource. *HPB (Oxford).* sept 2010;12(7):488-97.

31. Kantor O, Talamonti MS, Pitt HA, Vollmer CM, Riall TS, Hall BL, et al. Using the NSQIP Pancreatic Demonstration Project to Derive a Modified Fistula Risk Score for Preoperative Risk Stratification in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* mai 2017;224(5):816-25.
32. Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, et al. Preoperative factors predict perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* août 2011;18(8):2126-35.
33. El Amrani M, Clement G, Lenne X, Rogosnitzky M, Theis D, Pruvot F-R, et al. The Impact of Hospital Volume and Charlson Score on Postoperative Mortality of Proctectomy for Rectal Cancer: A Nationwide Study of 45,569 Patients. *Ann Surg.* 2018;268(5):854-60.
34. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
35. Charles R, Hood B, DeRosier JM, Gosbee JW, Bagian JP, Li Y, et al. Root Cause Analysis and Actions for the Prevention of Medical Errors: Quality Improvement and Resident Education. *Orthopedics.* 1 juill 2017;40(4):e628-35.
36. Seetharam P, Rodrigues GS. Postoperative Pancreatic Fistula: A Surgeon's Nightmare! An Insight with a Detailed Literature Review. *JOP.* 20 mars 2015;16(2):115-24.
37. Chincarini M, Zamboni GA, Pozzi Mucelli R. Major pancreatic resections: normal postoperative findings and complications. *Insights Imaging.* avr 2018;9(2):173-87.
38. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* nov 2006;10(9):1199-210; discussion 1210-1211.
39. Addeo P, Delpero JR, Paye F, Oussoultzoglou E, Fuchshuber PR, Sauvanet A, et al. Pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma and its association with morbidity: a multicentre study of the French Surgical Association. *HPB (Oxford).* janv 2014;16(1):46-55.
40. Wellner UF, Kulemann B, Lapshyn H, Hoepfner J, Sick O, Makowiec F, et al. Postpancreatectomy hemorrhage--incidence, treatment, and risk factors in over 1,000 pancreatic resections. *J Gastrointest Surg.* mars 2014;18(3):464-75.
41. 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.
42. Grützmann R, Rückert F, Hippe-Davies N, Distler M, Saeger H-D. Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of post-pancreatectomy hemorrhage in a high-volume center. *Surgery.* avr 2012;151(4):612-20.
43. Lee SE, Jang J-Y, Lim C-S, Kang MJ, Kim SH, Kim M-A, et al. Measurement of pancreatic fat by magnetic resonance imaging: predicting the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* mai 2010;251(5):932-6.
44. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme M-P, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* juill 2012;256(1):139-45.

45. Floortje van Oosten A, Smits FJ, van den Heuvel DAF, van Santvoort HC, Molenaar IQ. Diagnosis and management of postpancreatectomy hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019;21(8):953-61.
46. Asai K, Zaydfudim V, Truty M, Reid-Lombardo KM, Kendrick M, Que F, et al. Management of a delayed post-pancreatoduodenectomy haemorrhage using endovascular techniques. *HPB (Oxford)*. oct 2015;17(10):902-8.
47. Stampfl U, Hackert T, Sommer C-M, Klauss M, Bellemann N, Siebert S, et al. Superselective embolization for the management of postpancreatectomy hemorrhage: a single-center experience in 25 patients. *J Vasc Interv Radiol*. avr 2012;23(4):504-10.
48. Haddad LBP, Scatton O, Randone B, Andraus W, Massault P-P, Dousset B, et al. Pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: the conservative treatment of choice. *HPB (Oxford)*. mai 2009;11(3):203-9.
49. Barbier L, Jamal W, Dokmak S, Aussilhou B, Corcos O, Ruszniewski P, et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB (Oxford)*. nov 2013;15(11):882-92.
50. Stauffer JA, Nguyen JH, Heckman MG, Grewal MS, Dougherty M, Gill KRS, et al. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. *HPB (Oxford)*. sept 2009;11(6):483-92.
51. Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, Salvia R, Germentia S, Bassi C, et al. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. janv 2011;149(1):79-86.
52. Büchler MW, Wagner M, Schmied BM, Uhl W, Friess H, Z'graggen K. Changes in morbidity after pancreatic resection: toward the end of completion pancreatectomy. *Arch Surg*. déc 2003;138(12):1310-4; discussion 1315.
53. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg*. déc 2007;246(6):966-74; discussion 974-975.
54. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, et al. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. juill 2014;156(1):1-14.
55. Mitra A, Pai E, Dusane R, Ranganathan P, DeSouza A, Goel M, et al. Extended pancreatectomy as defined by the ISGPS: useful in selected cases of pancreatic cancer but invaluable in other complex pancreatic tumors. *Langenbecks Arch Surg*. mars 2018;403(2):203-12.
56. Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, Hartwig W, Hoeger Y, Büchler MW, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. déc 2011;254(6):882-93.
57. Pingpank JF, Hoffman JP, Ross EA, Cooper HS, Meropol NJ, Freedman G, et al. Effect of preoperative chemoradiotherapy on surgical margin status of resected adenocarcinoma of the head of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. avr 2001;5(2):121-30.
58. Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, Le Treut YP, Paye F, Carrere N, et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*. janv 2014;16(1):20-33.
59. Bachellier P, Addeo P, Faitot F, Nappo G, Dufour P. Pancreatectomy With Arterial Resection for Pancreatic Adenocarcinoma: How Can It Be Done Safely and With Which Outcomes?: A Single Institution's Experience With 118 Patients. *Ann Surg*. 2020;271(5):932-40.

60. INCA. Initial management of pancreatic adenocarcinoma cases, summary, September 2019.
61. Ho PJ, Ow SGW, Sim Y, Liu J, Lim SH, Tan EY, et al. Impact of deviation from guideline recommended treatment on breast cancer survival in Asia. *Sci Rep.* 28 janv 2020;10(1):1330.
62. Idrees JJ, Merath K, Gani F, Bagante F, Mehta R, Beal E, et al. Trends in centralization of surgical care and compliance with National Cancer Center Network guidelines for resected cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2019;21(8):981-9.
63. Deal S, Nathan D, Rocha FG. Modified Appleby procedure for locally advanced pancreatic cancer. *Am J Surg.* 2018;215(5):853-5.
64. Buczkowski AK. Discussion of « Modified Appleby procedure for locally advanced pancreatic cancer ». *Am J Surg.* 2018;215(5):856.
65. Klompmaker S, Peters NA, van Hilst J, Bassi C, Boggi U, Busch OR, et al. Outcomes and Risk Score for Distal Pancreatectomy with Celiac Axis Resection (DP-CAR): An International Multicenter Analysis. *Ann Surg Oncol.* mars 2019;26(3):772-81.
66. Farges O, Vibert E, Cosse C, Pruvot FR, Le Treut YP, Scatton O, et al. « Surgeons' intuition" versus "prognostic models": predicting the risk of liver resections ». *Ann Surg.* nov 2014;260(5):923-8; discussion 928-930.
67. El Amrani M, Pruvot F-R, Truant S. Management of the right hepatic artery in pancreaticoduodenectomy: a systematic review. *J Gastrointest Oncol.* avr 2016;7(2):298-305.
68. Gaujoux S, Sauvanet A, Vullierme M-P, Cortes A, Dokmak S, Sibert A, et al. Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann Surg.* janv 2009;249(1):111-7.
69. Castleberry AW, White RR, De La Fuente SG, Clary BM, Blazer DG, McCann RL, et al. The impact of vascular resection on early postoperative outcomes after pancreaticoduodenectomy: an analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Ann Surg Oncol.* déc 2012;19(13):4068-77.
70. Giovinazzo F, Turri G, Katz MH, Heaton N, Ahmed I. Meta-analysis of benefits of portal-superior mesenteric vein resection in pancreatic resection for ductal adenocarcinoma. *Br J Surg.* févr 2016;103(3):179-91.
71. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, et al. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(6):1874-83.
72. Suker M, Beumer BR, Sadot E, Marthey L, Faris JE, Mellon EA, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol.* juin 2016;17(6):801-10.
73. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* févr 2017;43(2):358-63.
74. Crippa S, Cirocchi R, Weiss MJ, Partelli S, Reni M, Wolfgang CL, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg.* mars 2020;72(1):39-45.

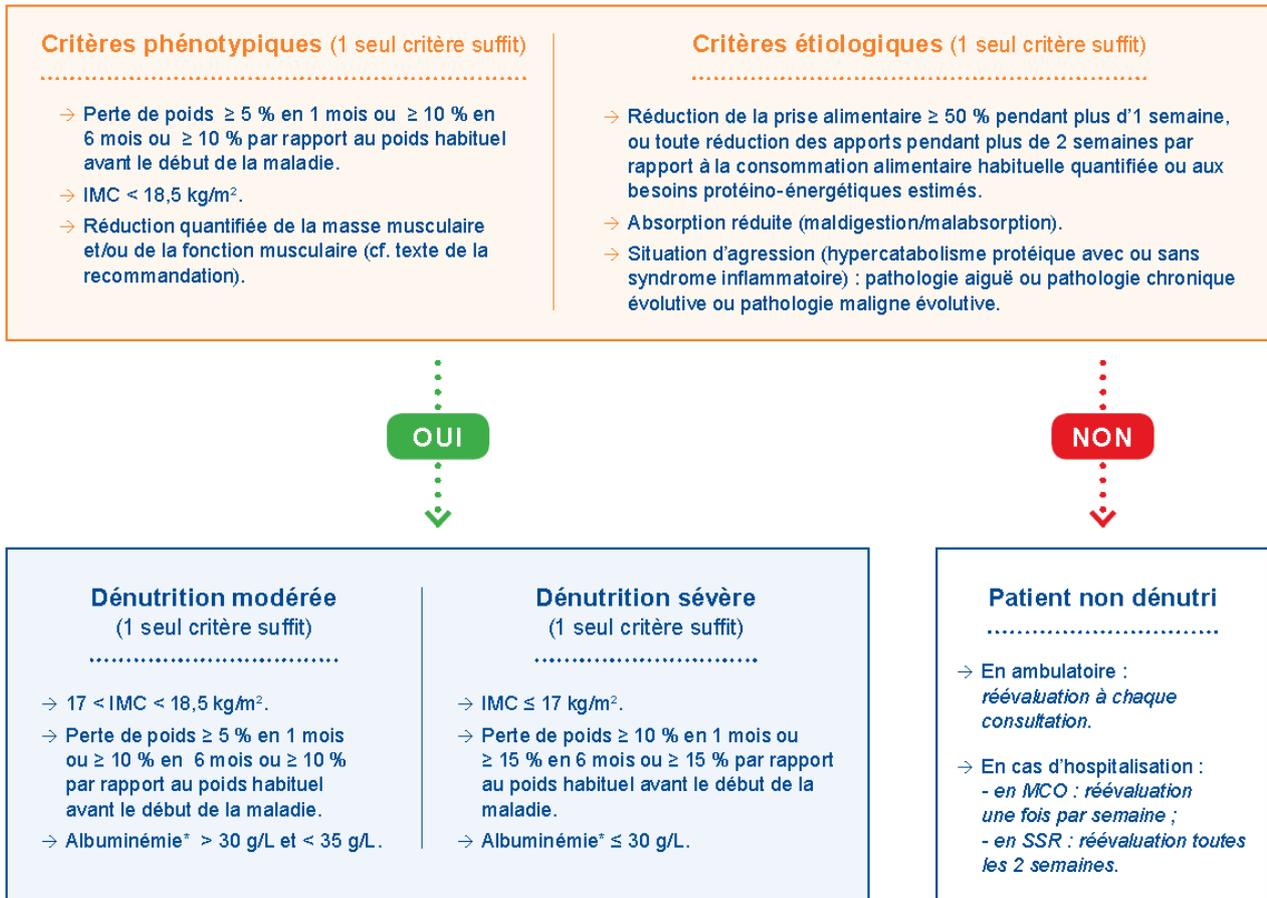
75. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 12 mai 2011;364(19):1817-25.
76. El Amrani M, Lenne X, Clement G, Delpero J-R, Theis D, Pruvot F-R, et al. Specificity of Procedure volume and its Association With Postoperative Mortality in Digestive Cancer Surgery: A Nationwide Study of 225,752 Patients. *Ann Surg*. 2019;270(5):775-82.
77. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, et al. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery*. janv 2014;155(1):124-33.
78. La Torre M, Ziparo V, Nigri G, Cavallini M, Balducci G, Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J Surg Oncol*. juin 2013;107(7):702-8.
79. Buc E, Sauvanet A. Duodéno pancréatectomie céphalique. /data/traites/t01/40-46426/ [Internet]. 22 août 2011 [cité 5 juin 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/476077>
80. Favelier S, Germain T, Genson P-Y, Cercueil J-P, Denys A, Krausé D, et al. Anatomy of liver arteries for interventional radiology. *Diagn Interv Imaging*. juin 2015;96(6):537-46.

Annexe 2 : Codes CCAM utilisés pour l'identification des actes de pancréatectomie.

Code CCAM	Définition de l'acte
HNFA001	Isthmectomie pancréatique avec rétablissement de continuité du conduit pancréatique, par laparotomie
HNFA002	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, avec anastomose pancréato-jéjunale ou pancréatico-jéjunale, par laparotomie
HNFA004	Duodéno-pancréatectomie totale avec splénectomie [Spléno-pancréatectomie totale], par laparotomie
HNFA005	Exérèse de tumeur du pancréas, par laparotomie
HNFA006	Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum et splénectomie, par laparotomie
HNFA007	Duodéno-pancréatectomie céphalique, par laparotomie
HNFA008	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par laparotomie
HNFA010	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno-pancréatectomie gauche] avec anastomose pancréato-jéjunale ou pancréatico-jéjunale, par laparotomie
HNFA011	Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum, sans splénectomie, par laparotomie
HNFA013	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno-pancréatectomie gauche], par laparotomie
HNFC001	Exérèse de tumeur du pancréas, par cœlioscopie
HNFC002	Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno-pancréatectomie gauche], par cœlioscopie
HNFC028	Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par cœlioscopie

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux.

Annexe 3 : Diagnostic et gravité de la dénutrition selon la Haute Autorité de Santé (19).



Un seul critère de dénutrition sévère prime sur un ou plusieurs critères de dénutrition modérée.

* Mesure de l'albuminémie par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie. Les seuils d'albuminémie sont à prendre en compte quel que soit l'état inflammatoire.

Annexe 4 : Classification selon *Clavien-Dindo* des complications post-opératoire (25).

Grade	Définition
I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I.
III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique sous : a) Anesthésie autre que générale b) Anesthésie générale
IV	Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs avec : a) Dysfonction d'un seul organe b) Défaillance multi- viscérale
V	Décès du patient

Annexe 5 : Classification des complications spécifiques après pancréatectomie selon l'ISGPS (26–28).

Complication	Définition	Degrés de sévérité	
Gastroparésie	Incapacité de reprise d'une alimentation standard à J7 et besoin prolongé d'une SNG	Grade A : Incapacité de reprise d'une alimentation avant J7 et SNG 4 à 7 jours ou réinsertion après J3	
		Grade B : Incapacité de reprise d'une alimentation avant J14 et SNG 8 à 14 jours ou réinsertion après J7	
		Grade C : Incapacité de reprise d'une alimentation avant J21 et SNG > 14 jours ou réinsertion après J14	
Fuite pancréatique biologique	Amylase > 3 fois la valeur haute normale de l'amylase dans le sang	Absence de retentissement clinique	
Fistule pancréatique	Amylase > 3 fois la valeur haute normale de l'amylase dans le sang	Grade B : Drainage persistant après 3 semaines, changement du management clinique post-opératoire de la fistule, recours à un drainage endoscopique ou radiologique, recours à l'angiographie pour contrôle hémorragique, signes d'infection sans défaillance d'organe	
		Grade C : Reprise chirurgicale, défaillance d'organe ou décès en lien avec le traitement de la fistule et ses conséquences	
Hémorragie	<ul style="list-style-type: none"> - Saignement précoce ou tardif - Issu du tube digestif (intraluminale) ou de la cavité abdominale (extraluminale) 	Sévérité moyenne : perte d'hémoglobine < 3 g/dL, retentissement clinique faible sans conséquence thérapeutique ou bien avec recours à des techniques non invasives	Sévérité grave : perte d'hémoglobine >3 g/dL, retentissement clinique patent, nécessité d'une transfusion > 3 culots globulaires, recours à un traitement invasif (angiographie, chirurgie)
		Grade A : < 24h, sévérité moyenne	
		Grade B : < 24h, sévérité grave > 24h, sévérité moyenne	
		Grade C : > 24h, sévérité grave	

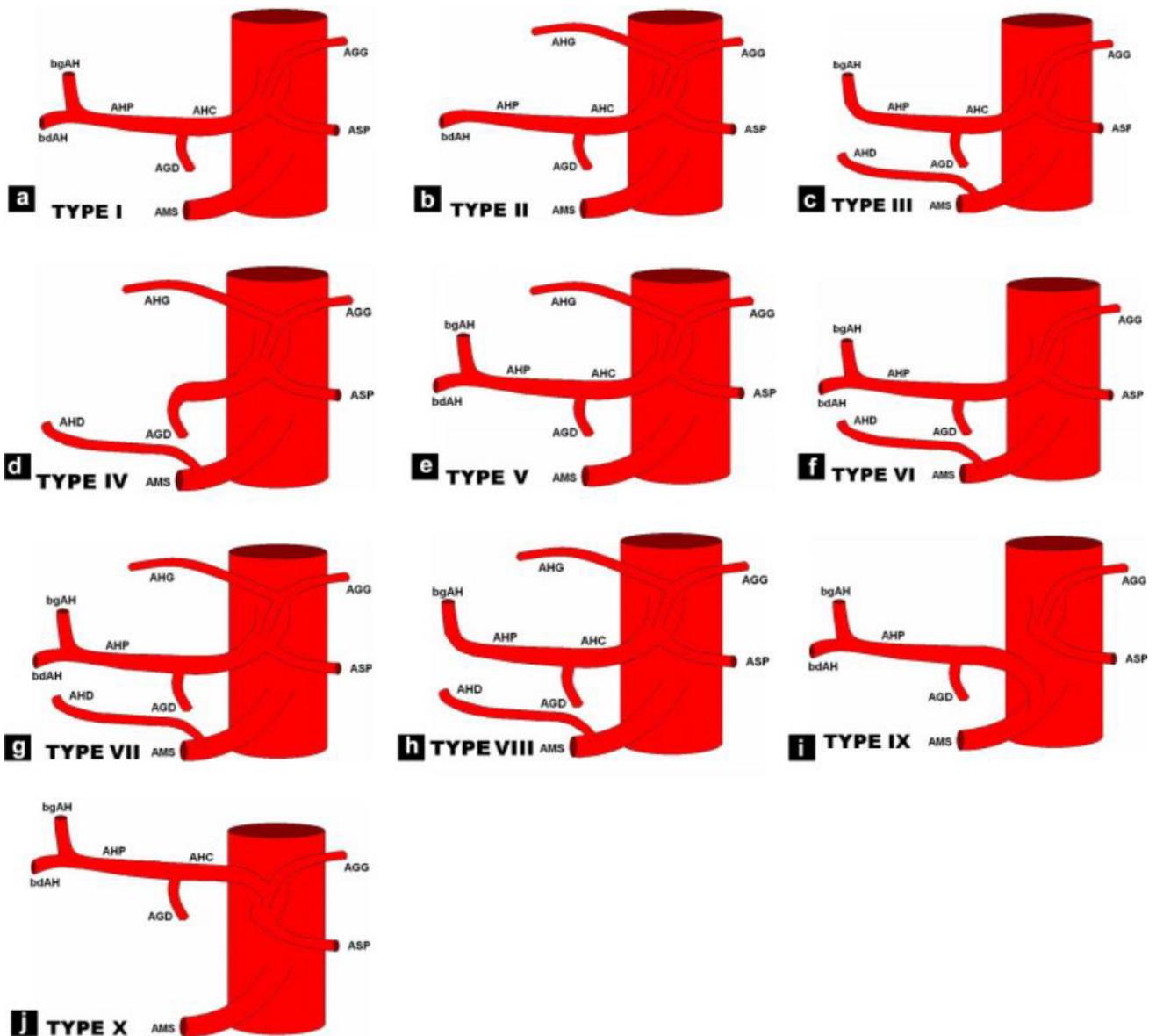
ISGPS : International Study Group of Pancreatic Fistula.

SNG : Sonde naso-gastrique.

Annexe 6 : Volume opératoire et mortalité globale après pancréatectomie dans les neuf centres participants.

	Volume de résection par an et par centre				Moyenne 2015 - 2018	Taux de mortalité
	2015	2016	2017	2018		
Marseille (Institut Paoli- Calmette)	85	91	92	102	93	4,32%
CHU de Toulouse	88	72	92	88	85	4,12%
CHU de Rennes	97	109	103	113	106	6,40%
CHU de Lille	118	119	79	101	104	5,04%
CHU de Lyon (Edouard Herriot)	60	54	64	51	57	4,37%
CHU de Paris (Beaujon)	236	233	224	210	226	2,55%
CHU de Paris (Cochin)	40	59	72	55	57	7,08%
CHU de Rouen	39	46	37	36	40	8,86%
CHU d'Amiens	30	28	40	32	33	6,92%

Annexe 7 : Classification de l'anatomie artérielle hépatique selon *Michels* (80).



Type	Description
I	Normal
II	AHG naissante de l'AGG
III	AHD naissante de l'AMS
IV	AHG (naissante de l'AGG) et AHD (naissante de l'AMS)
V	AHG accessoire
VI	AHD accessoire
VII	AHG et AHD accessoires
VIII	AHD (naissante de l'AMS) et AHG accessoire ou AHG (naissante de l'AGG) et AHD accessoire
IX	AHC naissante de l'AMS
X	AHC naissante de l'AGG

bgAH : branche gauche de l'artère hépatique
 bdAH : branche droite de l'artère hépatique
 AHP : artère hépatique propre
 AHC : artère hépatique commune
 AGD : artère gastro-duodénale
 AHG : artère hépatique gauche
 AHD : artère hépatique droite
 AMS : artère mésentérique supérieure
 AGG : artère gastrique gauche
 ASP : artère spléno-pancréatique

Annexe 8 : Complications médicales post-opératoires (n = 101).

Variable	n (%)
Complications médicales globales	81 (80%)
Complication cardio-vasculaire	30 (30%)
Infarctus du myocarde	5
Arythmie cardiaque	24
Infection myocardique	0
Thrombose veineuse profonde	5
Complication pulmonaire	54 (53%)
Détrresse respiratoire aigüe	39
Pneumopathie	20
Epanchement pleural de grande abondance	13
Embolie pulmonaire	7
Atélectasie	11
Œdème aigüe du poumon	3
Pneumothorax	0
Complication urinaire	46 (46%)
Insuffisance rénale aigüe	45
Oligo-anurie	24
Recours à l'épuration extra-rénale	28
Infection urinaire	2
Pyélonéphrite	0
Complication hépatique	27 (27%)
Insuffisance hépatocellulaire	23
Angiocholite	4
Complication neurologique	27 (27%)
Syndrome confusionnel	25
Autre †	3
Tableau de DMV	41 (41%)

† Incluant accident vasculaire cérébral, encéphalopathie et hématome sous-dural.

DMV : Défaillance multi-viscérale.

AUTEUR : BEUGNIEZ César

Date de soutenance : 30 Juin 2020

Titre de la thèse : Analyse de la mortalité post-opératoire après pancréatectomie selon la méthode root-cause analysis (Etude CARE : *root-Cause Analysis of mortality following pancreatic REsection*).

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Chirurgie viscérale

DES + spécialité : DES chirurgie générale - DESC chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : Pancréatectomie, Morbi-mortalité, Chirurgie pancréatique, Duodéno-pancréatectomie céphalique, Root-cause analysis

Introduction. La chirurgie pancréatique est grevée d'une morbi-mortalité importante du fait de ses complications. Beaucoup de progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients avec une diminution du taux de mortalité notamment dans les centres experts. Néanmoins, certains des décès post-opératoires sont-ils vraiment inévitables ? L'objectif de cette étude est d'analyser les causes de la mortalité post-pancréatectomie dans des centres de haut volume en France selon la méthode Root Cause Analysis (RCA) et d'en définir le taux de mortalité évitable.

Matériels et méthodes. Tous les patients opérés de pancréatectomie réglée, dans neuf centres de haut volume, en France, entre Janvier 2015 et Décembre 2018 ont été analysés. Tous les patients décédés jusqu'à 90 jours ont été inclus. La RCA a été pratiquée en deux étapes : la première étant le recueil exhaustif des données concernant chaque patient du pré-opératoire à son décès et la seconde étant l'analyse en aveugle par un comité indépendant des dossiers avec : i- la définition de la cause du décès et ii- la détermination de son caractère évitable ou non.

Résultats. Parmi les 3205 patients opérés dans l'ensemble de nos centres participants, 140 (4,4%) sont décédés dans les 90 jours post-opératoires. Après l'exclusion de 39 patients, 101 patients ont été analysés. La cause du décès a été identifiée dans 90% des cas. Après RCA, la mortalité était évitable dans 30% des cas notamment liée à une cause pré-opératoire (évaluation de la maladie) ou un défaut dans le management post-opératoire notamment des fistules pancréatiques et des hémorragies. Une mauvaise décision per-opératoire était incriminée dans 10% des cas. L'analyse comparative a montré que le jeune âge et les résections artérielles, notamment non anticipées, étaient souvent associés à une mortalité évitable.

Conclusion. Un tiers de la mortalité post-opératoire après pancréatectomie semble être évitable et cela même si la chirurgie est réalisée dans un centre de haut volume. Ces données suggèrent que l'amélioration des suites opératoires après pancréatectomie requière une prise en charge multidisciplinaire, rigoureuse et personnalisée.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Assesseurs : Madame le Professeur Stéphanie TRUANT, Monsieur le Professeur Lilian SCHWARZ, Monsieur le Docteur Guillaume CLEMENT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI