

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact des apports liquidiens périopératoires sur le risque de survenue de  
fistule pancréatique après duodéno pancréatectomie céphalique  
programmée : une étude de cohorte rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 15 Avril à 18heures  
au Pôle Recherche  
par **Jonathan FERRAND**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Grégoire ANDRIEU**

**Madame le Docteur Julie VEZIAN**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI**

---



## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

|      |  |
|------|--|
| ADH  | Hormone Antidiurétique ( <i>Antidiuretic Hormone</i> )   |
| ASA  | American Society of Anesthesiologists  |
| BPCO | Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive   |
| CRPF | Fistule pancréatique cliniquement significative ( <i>Clinically relevant pancreatic fistula</i> )              |
| DPC  | Duodéno-pancréatectomie céphalique   |
| FP   | Fistule Pancréatique   |
| GDFT | Remplissage monitoré par les variations du volume d'éjection systolique ( <i>Goal-Directed Fluid Therapy</i> ) |
| HTA  | Hypertension Artérielle  |
| IMC  | Indice de Masse Corporelle   |
| OMS  | Organisation Mondiale de la Santé  |
| RAAC | Récupération Améliorée Après Chirurgie   |
| RCT  | Essai Contrôlé Randomisé ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )  |
| SFAR | Société Française d'Anesthésie Réanimation   |
| SRAA | Système Rénine Angiotensine Aldostérone  |
| TDM  | Tomodensitométrie  |
| VES  | Volume d'Ejection Systolique   |

## Résumé

**Objectif :** La duodéno pancréatectomie (DPC) céphalique est une chirurgie abdominale majeure associée à une morbidité importante largement dominée par la survenue de fistules pancréatiques (FP) postopératoires qui en sont la complication la plus fréquente. Plusieurs facteurs de risques de FP sont identifiés dans la littérature mais la plupart sont non modifiables. Notre hypothèse était que la quantité d'apports liquidiens apportés dans la période périopératoire, jusqu'à 2 jours après l'intervention, était un facteur de risque de survenue de FP.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique (CHU de Lille) incluant tous les patients opérés d'une DPC programmée entre 2019 et 2023. L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'impact du remplissage vasculaire sur la survenue de FP via un modèle de régression logistique ajusté sur des facteurs de confusion prédéfinis.

**Résultats :** 191 patients ont été analysés, ils ont été opérés en raison d'un adénocarcinome pancréatique dans 46,6% des cas, pendant une durée médiane de 503 minutes. 44,5% des patients ont eu une FP et 20,9% une complication majeure. La durée d'hospitalisation médiane était de 16 jours. Les apports liquidiens périopératoires, peropératoires et postopératoire médians étaient respectivement de 3,5 mL/kg/h, 8 mL/kg/h et 2,7 mL/kg/h.

Il n'y avait pas d'association significative entre la survenue de FP et le remplissage périopératoire (OR 1,45 ; IC 95% 0,94 – 2,2 ;  $p = 0,09$ ), peropératoire (OR 0,89 ; IC 95% 0,24–3,34 ;  $p = 0,89$ ) ou postopératoire (OR 1,5 ; IC 95% 0,96–2,46 ;  $p = 0,08$ ). Pour les objectifs secondaires, il existait une association significative entre le remplissage global et la survenue de complications majeures (OR 1,86 ; IC 95% 1,16–3 ;  $p = 0,01$ ) ainsi qu'avec la durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas d'association entre le remplissage périopératoire et la durée avant ablation de la sonde nasogastrique ( $p = 0,12$ ).

**Conclusion :** Parmi les patients opérés d'une DPC programmée, la quantité de fluide reçue n'était pas associée à une augmentation de survenue de FP. Néanmoins elle était associée à une augmentation significative de survenue de complications majeures et de la durée d'hospitalisation.

# Table des matières

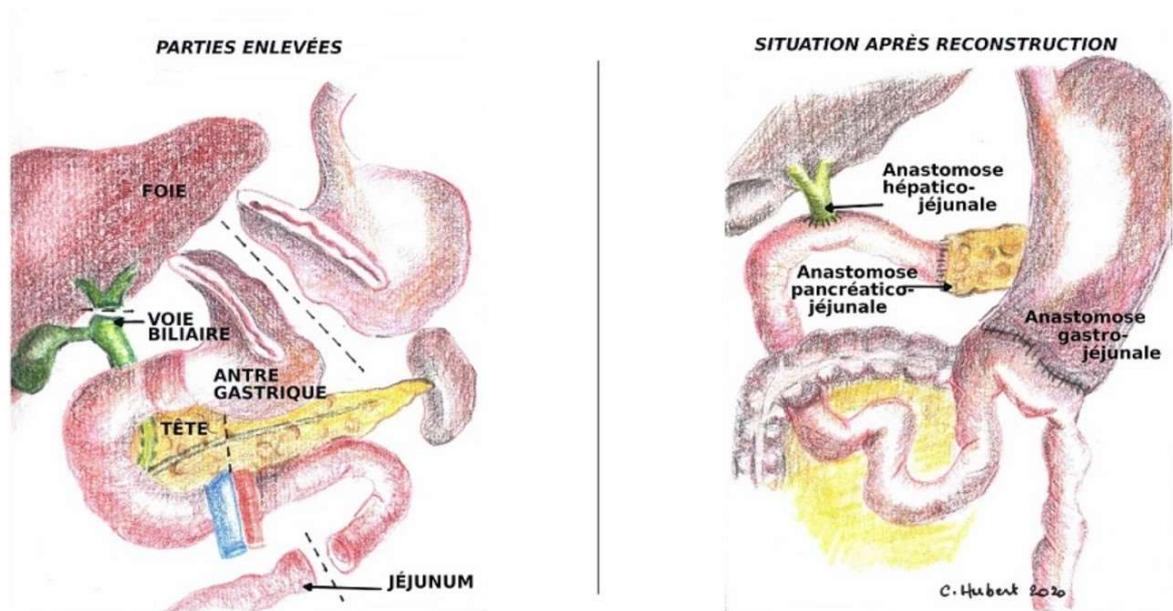
|  |           |
|--|-----------|
| <i>Liste des abréviations</i> .....  | 4         |
| <i>Résumé</i> .....  | 5         |
| <i>Table des matières</i> .....  | 6         |
| <b>I. Introduction</b> .....   | <b>7</b>  |
| 1) Généralités.....  | 7         |
| 2) Principale complication postopératoire de DPC.....  | 9         |
| 3) Définition de la fistule pancréatique .....   | 10        |
| 4) Facteurs de risque de fistule pancréatique.....   | 11        |
| <b>II. Apports liquidiens en chirurgie abdominale majeure</b> .....  | <b>13</b> |
| 1) Modifications physiologiques péri-opératoires .....   | 13        |
| 2) Apports liquidiens libéraux.....  | 16        |
| 3) Effets délétères d'un remplissage périopératoire excessif .....   | 17        |
| 4) Remplissage restrictif.....   | 19        |
| 5) Des études difficiles à comparer.....   | 20        |
| 6) Monitoring du volume d'éjection systolique .....  | 22        |
| 7) Les protocoles de récupération améliorée après chirurgie .....  | 22        |
| 8) Apports liquidiens périopératoires dans la DPC .....  | 24        |
| 9) Synthèse.....   | 28        |
| <b>III. Matériel et méthodes</b> .....   | <b>29</b> |
| 1) Type et lieu d'étude .....  | 29        |
| 2) Critères et période d'inclusion .....   | 29        |
| 3) Critères d'exclusions .....   | 29        |
| 4) Objectif primaire.....  | 30        |
| 5) Objectifs secondaires.....  | 30        |
| 6) Mode de recueil des données .....   | 31        |
| 7) Données collectées .....  | 31        |
| 8) Analyses statistiques.....  | 33        |
| 9) Aspects réglementaires .....  | 34        |
| <b>IV. Résultats</b> .....   | <b>35</b> |
| 1) Diagramme de flux.....  | 35        |
| 2) Description des patients .....  | 36        |
| 3) Objectif primaire : association entre les apports liquidiens et la survenue d'une fistule<br>pancréatique ..... | 39        |
| 4) Objectifs secondaires.....  | 42        |
| <b>V. Discussion</b> .....   | <b>43</b> |
| 1) Principaux résultats .....  | 43        |
| 2) Forces de l'étude.....  | 49        |
| 3) Limites de l'étude.....   | 50        |
| 4) Perspectives .....  | 51        |
| <b>VI. Conclusion</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>VII. Listes des tables et figures</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>VIII. Annexes</b> .....   | <b>55</b> |
| <b>IX. Bibliographie</b> .....   | <b>58</b> |

# I. Introduction

## 1) Généralités

La duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est une chirurgie abdominale majeure indiquée pour les tumeurs de la tête du pancréas, du carrefour bilio-duodéno-pancréatique (bas cholédoque, papille ou duodénum), en cas de dystrophie kystique duodénale sur pancréas aberrant et pour certaines complications de la pancréatite chronique (1,2).

La technique usuelle consiste en une pancréatectomie droite avec section de l'isthme pancréatique en avant de l'axe mésentérico-portal et résection gastrique distale du pylore, du duodénum et de l'angle duodéno-jéjunal ainsi que de la partie basse de la voie biliaire principale. Le rétablissement de continuité pancréatique, biliaire et digestive se fait dans la plupart du temps selon Child. La première anse jéjunale est successivement anastomosée au pancréas, à la voie biliaire principale et à l'estomac (**Fig. 1**). Il existe, à côté de cette méthode classique, plusieurs variantes techniques et notamment la réalisation d'une anastomose pancréatico-gastrique : l'anastomose se fait alors entre la tranche de section pancréatique et la face postérieure de l'estomac. Le nombre de structures impliquées et la proximité avec de gros vaisseaux sanguins (axe veineux mésentérico-porte, artère mésentérique supérieure) et d'autres organes intra-abdominaux en fait une intervention techniquement complexe (3).



**Figure 1 : Schéma montrant la réalisation d'une DPC selon Child avec réalisation des 3 anastomoses (4)**

Les 3 principales indications de DPC sont l'adénocarcinome pancréatique (37% à 63% des indications), le cholangiocarcinome distal (5,6% à 20,6%) et l'adénocarcinome ampillaire (7,4 à 18% des DPC) (5–9).

Malgré les progrès des techniques chirurgicales, de la médecine périopératoire, de l'imagerie, de la radiologie interventionnelle et l'augmentation constante du nombre de DPC réalisées (10,11), la complexité de cette intervention la rend responsable d'une morbidité postopératoire qui reste élevées entre 30 et 56% (6,7,12,13). Les complications les plus fréquentes sont les FP, les infections intra-abdominales, les saignements, les fistules biliaires ou des gastroparésies (14).

## 2) Principale complication postopératoire de DPC

La FP est la complication la plus fréquente après DPC, son incidence est estimée entre 27 et 33% selon la définition utilisée. La FP est responsable de la plus grande part de morbi-mortalité après DPC puisqu'elle est responsable ou associée à 70% des décès après cette intervention. Elle entraîne également diverses complications tels que des saignements, des infections de sites opératoires, des sepsis ou des gastroparésies (13,15,16).

Il est admis dans la littérature que la survenue d'une FP après DPC entraîne une augmentation de la durée d'hospitalisation, une diminution de la qualité de vie des patients, peut mener à des défaillances d'organes aiguës ou des reprises chirurgicales en urgence. La DPC est grevée d'une mortalité de 5% pour les centres experts à hauts volumes. Les FP impliquent également une augmentation des dépenses de soins (13,16). Par ailleurs la survenue de complications après une DPC peut retarder voire empêcher l'administration d'une chimiothérapie adjuvante et est responsable d'une altération du pronostic oncologique (17,18).

### 3) Définition de la fistule pancréatique

Depuis 2016 la classification des fistules est celle proposée par l'*International Study Group on Pancreatic Fistula* (ISGPF). Elle définit d'une part les « fuites biologiques », qui correspondent à un dosage d'amylase sur les drains supérieur à 3 fois la normale sans retentissement clinique. Et d'autre part les « fistules pancréatiques cliniquement significatives (CRPF) » divisées en grade B et C selon leur retentissement clinique, la persistance du drainage intra-abdominal plus de 3 semaines, les défaillances d'organes associées ou la nécessité d'une réintervention (19,20). La démarche diagnostique d'une FP ainsi que la manière d'en établir le grade est disponible en **Annexe 1**.

Bien que par définition, les CRPF soient celles ayant le plus d'impact dans la morbi-mortalité et le parcours de soins postopératoire des patients, certains auteurs ont choisi d'étudier les facteurs de risques associés à la survenue de l'ensemble des FP quelques soit leur grade pour tenter d'en comprendre et d'en vérifier les mécanismes (21).

#### 4) Facteurs de risque de fistule pancréatique

En 2013, Callery *et al.* ont publié le *fistula risk score* qui est un score prédictif de survenue de CRPF basé sur 4 facteurs de risques maintenant bien établis que sont : une texture du pancréas « mou », la canal de Wirsung faisant  $\leq 3$ mm de diamètre, des saignements peropératoires importants et le type de maladie sous-jacente (22).

Ce score bien que pertinent en pratique clinique, n'est pas exhaustif. De nombreux auteurs ont tenté d'identifier des facteurs de risques de FP, avec parfois des résultats discordants. Kamarajah *et al.* ont publié une méta-analyse identifiant les facteurs de risques de FP tous grades confondus. Elle regroupait 69 études de 2004 à 2019 et comportait au total 28 190 patients. Les principaux facteurs de risques identifiés étaient : le sexe masculin, un IMC élevé, un antécédent d'angiocholite, une hypertension artérielle (HTA), des antécédents cardiovasculaires, une insuffisance rénale chronique, une hyperbilirubinémie, l'épaisseur de la graisse para-rénale, l'indication chirurgicale bénigne, une localisation tumorale extra-pancréatique, une texture du pancréas « mou », un canal de Wirsung  $\leq 3$ mm, des pertes sanguines peropératoire élevées, une durée opératoire longue, une anastomose de type pancréatico-gastrique, une absence de fibrose pancréatique et une infiltration adipeuse du pancréas restant. À noter que dans cet article l'âge n'était pas associé à la survenue de FP (23).

Parmi ces facteurs, beaucoup sont non modifiables. Les méthodes pour réduire la survenue de FP ont souvent été portées par les chirurgiens avec la modification de leurs techniques opératoires, notamment au niveau de l'anastomose pancréatico-digestive, l'utilisation d'un drain (perdu ou externalisé) dans le canal pancréatique principal, l'utilisation de colle biologique à la fibrine, la réalisation d'une interposition omentale ou de ligament rond, ou encore l'optimisation du drainage postopératoire (24,25).

Une méthode encore insuffisamment explorée afin de diminuer le risque de FP serait de mieux contrôler les apports liquidiens périopératoires (14).

Les études commençant à s'intéresser au sujet spécifiquement dans le cadre de la DPC remontent aux années 2010 avec un rationnel basé sur les études conduites auparavant en chirurgie abdominale majeure (26).

## II. Apports liquidiens en chirurgie abdominale majeure

En 1959, Francis D. Moore publiait *Metabolic Care Of The Surgical Patient* où il expliquait les modifications endocrinologiques per et postopératoires induisant une rétention hydrosodée et une baisse de débit urinaire qu'il conviendrait de tolérer via une limitation des apports hydriques (27). *A contrario*, en 1961 Thomas Shires postulait que la chirurgie, via une redistribution du milieu extracellulaire serait responsable d'une hypovolémie relative (28). On voit donc que depuis les années 1960 plusieurs paradigmes portant sur le remplissage peropératoire se sont succédés.

### 1) Modifications physiologiques péri-opératoires

#### Endocrinologie

La physiologie normale inclut un équilibre hydroélectrolytique très finement régulé. Le geste chirurgical induit une augmentation de nombreuses hormones impliquées dans la réponse au stress, et notamment une augmentation des taux d'ADH et d'aldostérone via l'activation du SRAA. Ces hormones ont pour rôle de diminuer l'excrétion urinaire sodium favorisant ainsi la rétention hydrosodée et diminuant ainsi le débit urinaire (27,29–31).

## Perméabilité capillaire

Le traumatisme induit par la chirurgie induit un stress systémique et une inflammation responsable d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Cette inflammation a été documentée avec une augmentation des taux de bradykinines, d'Interleukine-6 et TNF. Cette inflammation a une action vasodilatatrice avec pour conséquence une fuite d'eau et d'électrolytes au niveau des capillaires du secteur vasculaire vers l'interstitium. Cette perte de volume est responsable d'une hypovolémie relative intravasculaire (30–32).

## Saignement et augmentation des pertes insensibles

Le risque de saignement est inhérent à la chirurgie. Selon les situations, les saignements peuvent être quasiment négligeables ou être d'intensité plus élevée et conduire au choc hémorragique voire même au décès. Le volume de sang perdu doit être remplacé afin de maintenir le débit cardiaque et d'éviter les conséquences délétères de l'hypovolémie (33–35).

Par ailleurs, la chirurgie abdominale est responsable d'une augmentation des pertes insensibles per et postopératoires. Ceci tout particulièrement pour les incisions de grandes tailles, avec exposition à l'air libre des viscères et pour des chirurgies longues (36–38).

## Impact de la ventilation mécanique sur le débit cardiaque

La DPC nécessite une anesthésie générale et l'utilisation d'une ventilation mécanique. Ce passage d'une ventilation spontanée à une ventilation en pression positive augmente les pressions intrathoraciques et entraîne une baisse du retour veineux systémique au ventricule droit, diminuant donc son volume d'éjection systolique (VES). Par conséquent, le remplissage du ventricule gauche s'en trouve diminué, baissant donc son VES et réduisant donc, *in fine*, le débit cardiaque systémique. En situation d'hypovolémie, cette baisse de précharge du ventricule droit est particulièrement marquée et peut causer une diminution significative du débit cardiaque (33,39–41).

Par ailleurs les agents anesthésiques sont responsables d'une sympatholyse qui entraîne une vasodilatation artérioveineuse (42,43). Celle-ci provoque une baisse du retour veineux systémique et, par conséquent, une réduction du débit cardiaque droit (33,39,40).

## Jeûne préopératoire

Pendant longtemps, le jeûne préopératoire était prolongé parfois pendant plus de 12h et était responsable d'une hypovolémie que les médecins compensaient en peropératoire (44–46). Cependant, avec le raccourcissement de la durée du jeûne, notamment pour les liquides clairs, et la réalisation d'études plus récentes, il a été montré que le jeûne n'était pas responsable d'une hypovolémie préopératoire. C'est pourquoi, avec les pratiques actuelles, une expansion volémique visant à compenser le jeûne préopératoire est souvent non justifiée (47,48).

## 2) Apports liquidiens libéraux

L'hypovolémie entraîne une baisse du débit cardiaque, une baisse de la perfusion tissulaire en oxygène et *in fine* une souffrance tissulaire (49). Les tissus fraîchement opérés ont besoin d'une perfusion adéquate afin de cicatriser correctement (39). De plus, l'hypovolémie persistante est associée à une réponse inflammatoire systémique et à des dysfonctions d'organes en particulier au niveau rénal. Dans les cas extrêmes, l'hypovolémie peut mener à la défaillance multi-viscérale et au décès (50,51).

Dans les années 1990, Shoemaker *et al.* avaient montré qu'au-delà de la simple correction d'une hypovolémie, une supranormalisation du débit cardiaque pouvait être bénéfique pour les patients (52).

Par exemple, une étude interventionnelle parue en 2003 sur 56 patients, montrait qu'en chirurgie colo-rectale, un apport de cristalloïdes de 16mL/kg/h améliorait la pression partielle tissulaire en oxygène en comparaison au groupe ayant reçu 8mL/kg/h. Elle semblait confirmer l'idée qu'un remplissage vasculaire agressif augmente la quantité d'oxygène apportée aux tissus et pourraient améliorer le pronostic postopératoire des patients. Néanmoins dans cette étude, aucun critère clinique n'a été évalué (45).

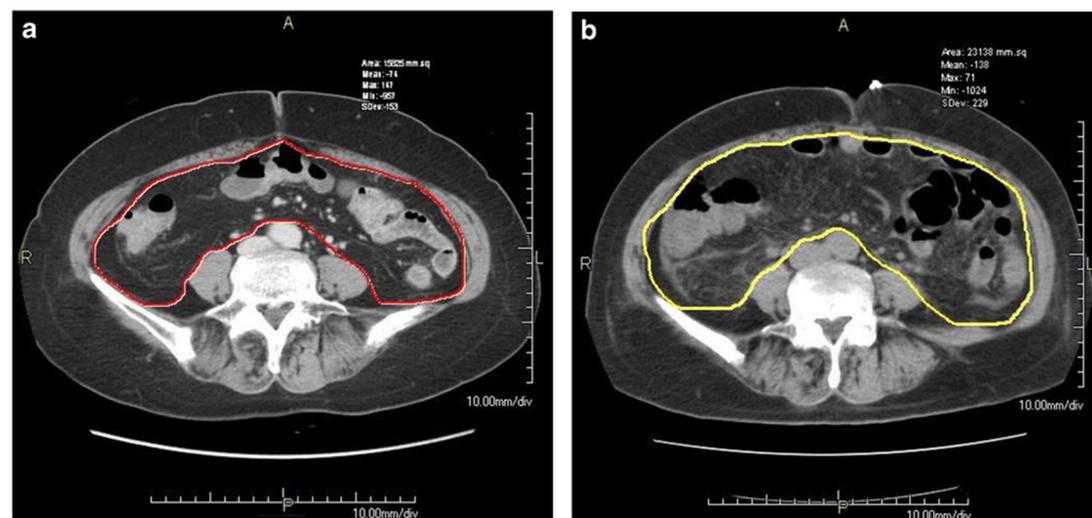
Afin de corriger, voire même de sur-corriger, l'hypovolémie réelle ou supposée que présentent les patients au bloc opératoire, il était devenu commun pour les anesthésistes d'administrer de larges volumes de fluides pendant et après l'intervention (30,39,53,54). Cependant, les nouvelles études du début des années 2000 ont commencé à mettre en exergue les risques d'un remplissage vasculaire libéral (29,30,55).

### 3) Effets délétères d'un remplissage périopératoire excessif

En raison de la rétention hydrosodée hormonale et de la fuite capillaire induite par le stress chirurgical, il existe une fuite liquidienne vers l'interstitium responsable d'un œdème tissulaire. Cet œdème altère la microvascularisation et la perfusion tissulaire en augmentant la distance entre l'endothélium vasculaire et les cellules devant recevoir l'oxygène (30). Un excès d'apports liquidiens peut donc majorer cet œdème interstitiel et être associé à un retard de cicatrisation et une augmentation des infections de cicatrices opératoires (29,30).

Au niveau de la muqueuse intestinale ces altérations microcirculatoires pourraient favoriser le lâchage des anastomoses et être responsables de fistules postopératoires ainsi que d'une prolongation de l'iléus postopératoire (29,30,34,56). Au niveau de l'estomac cette surcharge interstitielle pourrait être responsable d'une prolongation de la gastroparésie postopératoire (29,57).

Une étude de 2018 permettait, grâce à la tomodensitométrie (TDM), la visualisation de l'œdème viscéral apparaissant après DPC. Pour ce faire, les auteurs ont mesuré la variation de surface d'une coupe TDM du tronc de 200 patients avant et 4 jours après une DPC (**Fig. 2**). Il y avait une relation statistiquement significative entre la balance liquidienne peropératoire et l'augmentation de la surface du tronc (58).



**Figure 2 :** Exemple de mesure TDM de la surface du tronc. La surface mesurée en préopératoire était de 158cm<sup>2</sup> (a) et de 231cm<sup>2</sup> 4 jours après la DPC (b). L'augmentation de surface était donc de 46% chez ce patient et reflète l'œdème viscéral postopératoire (58).

Concernant le système respiratoire, l'excès de fluides est associé à la survenue d'œdèmes pulmonaires, de pneumonies, d'atélectasies et de détresses respiratoires postopératoires (29,30).

Au niveau cardiaque, le maintien d'une volémie supranormale est responsable d'un travail myocardique accru et pourrait augmenter la morbidité cardiovasculaire postopératoire (30).

Optimiser les apports hydrosodés pourrait permettre d'éviter une partie de ces complications (5,29).

#### 4) Remplissage restrictif

De petits essais contrôlés randomisés (RCT) ont montré des bénéfices d'une administration de fluide restrictive en périopératoire sur la survenue d'infections de sites opératoires ainsi que sur l'incidence des complications cardio-respiratoires postopératoires de chirurgie abdominale majeure (33,55,59,60).

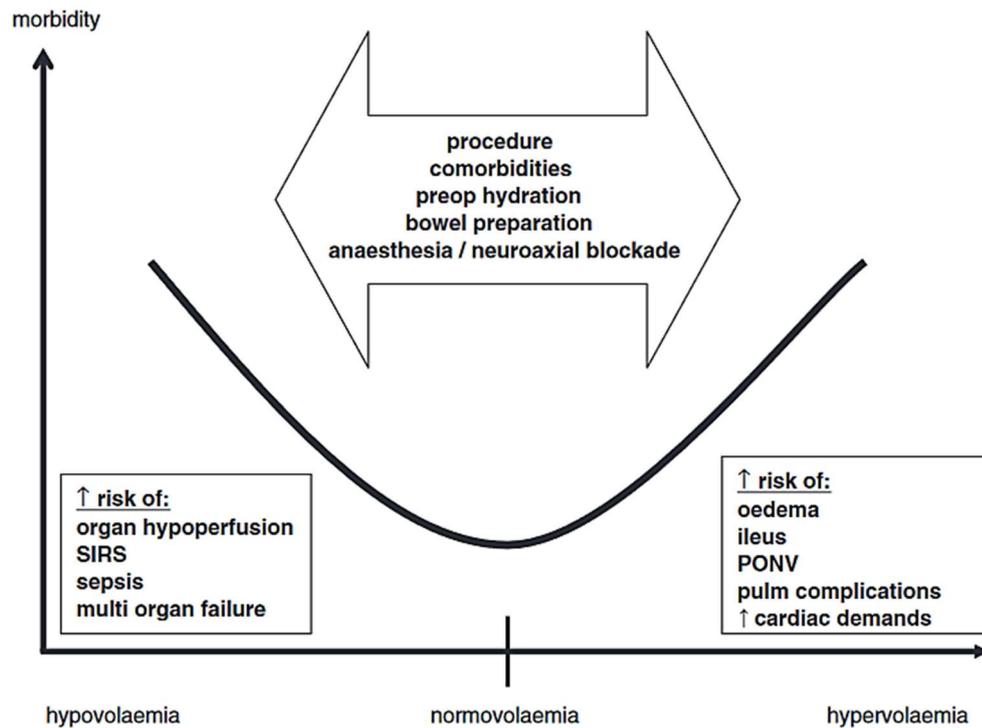
L'intérêt croissant pour les apports liquidiens périopératoires a conduit à la réalisation d'un essai de grande ampleur. L'étude RELIEF publiée en 2018 par Myles *et al.* est l'étude la plus robuste dans le domaine à ce jour. Il s'agissait d'un RCT de grande ampleur comportant 2983 patients opérés d'une chirurgie abdominale majeure programmée répartis en 2 groupes, un groupe restrictif conçu pour obtenir une balance hydrosodée nulle et un groupe libéral. Le volume liquidien médian reçu par le groupe restrictif a été de 6,5mL/kg/h en peropératoire contre 10,9mL/kg/h en peropératoire dans le groupe libéral. A J1 postopératoire, le groupe restrictif avait reçu un volume médian de 0,9mL/kg/h contre 1,5mL/kg/h pour le groupe libéral. Cette étude montrait une augmentation significative des insuffisances rénales aiguës postopératoires dans le groupe restrictif. Les infections de sites opératoires étaient également significativement plus fréquentes dans le groupe restrictif. Les autres comparaisons étaient non significatives, notamment pour la présence d'un monitoring du VES (44).

Une méta-analyse a été conduite par Messina *et al.* en 2021 et a comparé des stratégies restrictives et libérales d'administration de fluide périopératoire. Elle comportait 18 RCT de 2000 à 2019 et comprenait 5567 patients admis pour une chirurgie abdominale majeure programmée. Elle ne retrouvait pas de différence entre les groupes en termes de survenue de complications sévères postopératoires. Néanmoins on observait une augmentation significative du nombre d'évènement rénaux majeurs dans les groupes avec une stratégie restrictive. A noter que plus de la moitié des patients de cette méta-analyse étaient issus de l'étude RELIEF, influençant donc grandement ses conclusions (61).

### 5) Des études difficiles à comparer

Les définitions du « remplissage restrictif » et du « remplissage libéral » ne sont pas consensuelles dans la littérature. Elles varient grandement selon les auteurs et se chevauchent parfois (46,61,62). Dans la méta-analyse de Messina, les patients des groupes restrictifs recevaient entre 1 et 2,7 litres d'apports médian de fluide le jour de l'intervention alors que les patients des groupes remplissages libéraux recevaient entre 2 et 6,7 litres. Les protocoles de remplissage vasculaire propres à chaque étude variaient avec l'utilisation plus ou moins fréquentes, d'hydroxyéthylamidons, de colloïdes, de cristalloïdes balancés ou non, de sérum glucosé et d'inotropes (61,62).

Malgré les difficultés pour comparer les RCT et les difficultés d'extrapolations aux pratiques actuelles, il semble admis qu'une administration liquidienne insuffisante ou au contraire excessive conduisent à une dégradation du pronostic des patients (**Fig. 3**) (54,63–65).



**Figure 3:** Relation entre le volume de fluide administré et la morbidité postopératoire, cette relation forme une courbe « en U » (62)

La relation entre le remplissage vasculaire périopératoire et la survenue de complication forme une courbe « en U ». Les paramètres monitorés en routine tels que pression artérielle, la fréquence cardiaque ou la diurèse manquent de sensibilité et de spécificité pour détecter l'hypo ou l'hypervolémie (66). Il est donc difficile avec ces paramètres de se situer au plus bas de cette courbe.

## 6) Monitoring du volume d'éjection systolique

Une stratégie alternative au monitoring peropératoire conventionnel consiste en un protocole d'administration de fluides basé sur les variations du VES mesurées de manière mini-invasive (67). Le rationnel physiologique est de titrer le remplissage vasculaire sur les variations du VES afin d'optimiser les patients sur leur courbe de Frank-Starling et d'éviter un remplissage ne permettant pas une augmentation du débit cardiaque (68). En anglais, cette façon de procéder s'appelle la *Goal Directed Fluid Therapy* (GDFT).

Certaines études ont montré des résultats positifs de la GDFT comparativement à un groupe avec une gestion liquidienne standard dans le cadre de la chirurgie abdominale majeure. Ces résultats sont synthétisés par deux méta-analyses parues en 2014 et 2017. Elles retrouvaient pour les patients ayant bénéficié d'une GDFT une diminution de la mortalité, de la durée d'hospitalisation, des complications chirurgicales, des complications respiratoires, de la durée de l'iléus postopératoire ainsi que du taux d'infections postopératoires (69,70).

## 7) Les protocoles de récupération améliorée après chirurgie

Depuis les années 2010, le concept de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) gagne en popularité. C'est un programme multidisciplinaire intégrant une prise en charge globale du patient, lui donnant un rôle actif et visant à lui permettre une récupération précoce de ses capacités après la chirurgie (71). Le programme de RAAC pour la chirurgie colorectale proposé en 2013 comportait l'éviction de la surcharge hydrosodée via l'utilisation d'une GDFT peropératoire (72).

Les RCT récents, plus conformes aux pratiques actuelles et intégrant les protocoles de RAAC ont du mal à retrouver les bénéfices précédemment démontrés de la GDFT (73–78).

Une approche explicative serait que les bénéfices de la GDFT observés initialement pourraient avoir été estompés par les progrès des prises en charge périopératoires via, notamment, une utilisation plus réfléchie du remplissage vasculaire et grâce à l'ensemble des mesures intégrées dans les protocoles de RAAC (74). Les nouvelles données de la littérature auraient permis d'opérer une transition dans la façon d'administrer les fluides dans la période périopératoire conduisant à une diminution générale des quantités administrées (46).

Néanmoins, en stratifiant les patients selon leur risque chirurgical, la GDFT reste bénéfique aux patients à haut risque (79,80). Une méta-analyse montrait une diminution de la morbi-mortalité dans le groupe GDFT plus marquée chez les patients à haut risque que pour ceux à risque modéré (81).

La mise à jour des recommandations de 2019 concernant les apports liquidiens peropératoires dans le cadre de la RAAC supportait l'utilisation de la GDFT chez les patients à haut risque ou pour les chirurgies à haut risque (46,82). Ceci est confirmé par des recommandations publiées par la SFAR en mars 2024 concernant l'optimisation hémodynamique périopératoire (83).

La majorité des études n'incluent pas les fluides reçus pendant la période postopératoire dans leur analyse. Elles évoquent simplement la période « périopératoire », sans en donner de définition précise ou incluent uniquement les quelques heures postopératoires immédiates (84).

## 8) Apports liquidiens périopératoires dans la DPC

La plupart des études sur les apports liquidiens périopératoires de chirurgie abdominale majeure se sont intéressées à la chirurgie colo-rectale, mais il n'est pas certains que leurs résultats puissent être transposés à la DPC (5). La DPC est une procédure plus longue avec une dissection rétropéritonéale étendue pouvant résulter de pertes insensibles peropératoires supérieures, modifiant donc ce qu'on entend par apports « restrictifs » et « libéraux » en comparaison aux autres chirurgies abdominale (51).

De 2017 à 2020, 3 méta-analyses ont été publiées et montraient des résultats discordants malgré un grand nombre d'études en commun (51,85,86). La dernière, de plus grande ampleur, est celle de Wang *et al.* en 2020. Elle comportait 14 articles de 2006 à 2018, regroupait 2596 patients et ne retrouvait pas de lien entre le volume de fluides peropératoire et la mortalité ou la survenue d'une FP. Néanmoins l'administration restrictive de fluide était associée à une durée d'hospitalisation plus courte et à un moindre taux de complications respiratoires postopératoires. Cette méta-analyse était limitée par l'inclusion d'études de petits effectifs, aux designs hétérogènes notamment en ce qui concerne le type de fluides apportés comportant des cristalloïdes isotoniques, hypertoniques, balancés ou non, des produits sanguins ou des colloïdes. En outre, comme pour la chirurgie abdominale majeure, il n'y avait pas de définition claire pour les apports liquidiens « restrictifs » et « libéraux » (85). Ces méta-analyses n'ont intégré que les apports peropératoires sans prendre en compte les apports postopératoires sur la survenue de complications (87).

Ces méta-analyses ont permis de synthétiser les données disponibles jusqu'à lors, depuis d'autres études ont été publiées se penchant principalement sur 3 variables en lien avec le remplissage : les apports liquidiens périopératoires, l'utilisation d'une GDFT et la balance hydrosodée périopératoire.

### Etudes portant sur les apports liquidiens périopératoires de DPC

Des études récentes, et par conséquent non intégrées dans ces méta-analyses, ont comparé les complications selon la quantité de fluide reçue en peropératoire. Elles ont montré un bénéfice dans groupe le plus restrictif en termes de complications chirurgicales (88), respiratoires (88,89), majeures (67), de FP (89,90) et de durée d'hospitalisation (88).

Une étude trouvait une augmentation du nombre de complications postopératoires et de sepsis chez les patients ayant reçu le plus et le moins de remplissage en peropératoire. Cette étude illustre une nouvelle fois cet aspect de « courbe en U » (91).

*A contrario*, d'autres études, notamment des RCT, ne montraient pas d'association entre le volume reçu en peropératoire et la survenue de FP ou d'autres complications (92,93).

Il n'y a que très peu de données concernant l'effet des apports liquidiens postopératoire sur la survenue de FP. Un article paru en 2017 trouvait une association entre l'administration de plus de 14 litres de fluides pendant les 5 jours postopératoires de DPC et la survenue de FP, de saignements, d'infections de site opératoire et d'incidence de gastroparésies (94).

## Etudes portant sur la balance hydrosodée périopératoire de DPC

La balance hydrosodée correspond aux apports liquidiens soustraits des pertes (saignement, diurèse, drains chirurgicaux et sonde nasogastrique). Plusieurs études rétrospectives parues récemment sur cette thématique trouvent une association entre une balance hydrosodée postopératoire élevée et la survenue de complications (1,87,95–97), la survenue de CRFP (1,2,87,98), la durée d'hospitalisation (1,95–97), les saignements (1,96) ou même la mortalité (1). Le moment de mesure de la balance hydrosodée variait, pouvant avoir lieu à J1, J2 ou J3 postopératoire (1,2,7,87,95–98).

Trois articles montraient que la balance hydrosodée postopératoire étaient mieux corrélée à la survenue de complications que la balance hydrosodée peropératoire (87,96,97).

Certains auteurs évoquent 2 mécanismes pouvant expliquer le lien entre balance hydrosodée élevée et complications postopératoires. D'une part une balance hydrosodée élevée favoriserait la survenue de complications. Et d'autre part les complications provoquerait une inflammation, de l'œdème et une rétention hydrique responsables d'une balance hydrosodée élevée. Ces 2 mécanismes pourraient être à l'œuvre simultanément (95).

Des études ne montraient pas de lien entre la balance hydrosodée peropératoire et la survenue de FP (87,96,99), de gastroparésie (87,96,99) ou de saignements (87,99).

## Etudes portant le monitoring du VES en peropérateur de DPC

Des recommandations concernant la RAAC spécifiquement dans la DPC ont été publiées en 2019. Ces dernières recommandaient, avec un niveau de preuve modéré, d'éviter l'excès de remplissage en monitorant le débit cardiaque en per et postopérateur (100).

Certaines études ont montré des résultats favorables dans le groupe GDFT en termes de durée d'hospitalisation (95,101,102), de FP (8), de complications majeures (8), de complications chirurgicales (41) ou de complications cardiorespiratoires (101).

A noter que dans ces études, le groupe avec une GDFT pouvait recevoir parfois plus de fluides que le groupe contrôle (8,41,103) ou parfois au contraire en recevoir moins que le groupe contrôle (58,101,102). Ainsi, la manière de monitorer l'apport de fluide serait la variable associée aux complications chirurgicales, plus que la quantité de fluide *per se* (41).

Une étude de 2024 ne montre pas de différence significative entre les groupes standard et GDFT concernant la survenue de complications postopérateur après DPC dans le cadre de la RAAC (5).

On constate que la littérature sur le sujet est encore relativement pauvre avec beaucoup d'études rétrospectives qui ne parviennent pas toutes aux mêmes résultats, notamment en ce qui concerne la survenue de FP.

## 9) Synthèse

La DPC est une chirurgie grevée d'une morbidité importante, notamment à cause de la survenue de FP qui en est la complication la plus fréquente.

La quantité de fluides administrée dans la période périopératoire pourrait avoir un impact sur la fréquence de survenue de FP. Ceci est corroboré par un rationnel physiopathologique.

Les pratiques et recommandations sur le sujet sont principalement issues de la chirurgie abdominale majeure. Dans le cadre de la DPC, il existe des recommandations de 2019 préconisant l'application d'un protocole de RAAC avec application d'une GDFT per et postopératoire. Néanmoins la littérature concernant exclusivement la DPC est très pauvre, hétérogène et principalement composée d'études rétrospectives avec des pratiques qui ne correspondent pas toujours aux standards actuels. De plus, la plupart des études n'analysent pas l'impact des apports liquidiens postopératoires.

Notre hypothèse était que le remplissage vasculaire périopératoire était associé à la survenue de FP.

### III. Matériel et méthodes

#### 1) Type et lieu d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte, rétrospective, monocentrique ayant eu lieu dans le service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital Claude Huriez (CHU de Lille).

#### 2) Critères et période d'inclusion

L'inclusion concernait tous les patients programmés pour la réalisation d'une DPC, et ayant effectivement eu une DPC. Ce geste pouvait être associé à une reconstruction vasculaire ou une résection d'organes adjacent (colon, foie).

La période d'inclusion s'étendait du 01/01/2020 au 13/01/2023.

#### 3) Critères d'exclusions

Les critères d'exclusion étaient :

- Une chirurgie réalisée en urgence.
- Une laparotomie exploratrice avec absence de réalisation d'une DPC.
- La réalisation d'un autre geste ne comprenant pas de DPC, par exemple une spléno-pancréatectomie caudale, une duodéno-pancréatectomie totale ou une duodénotomie.
- Une patiente a été exclue de l'analyse en raison de la réalisation d'une DPC suivie d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.

#### 4) Objectif primaire

L'objectif primaire était l'étude de l'association entre la quantité de fluide apportée dans la période périopératoire et la survenue d'une FP postopératoire quel que soit son grade.

Pour ce faire nous avons effectué 3 analyses.

La première analyse concernait les apports liquidiens reçus pendant l'intervention et jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> jour postopératoire, appelé le « remplissage global ».

La seconde analyse comprenait les apports liquidiens jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> jour postopératoire, appelé « remplissage postopératoire ».

La troisième analyse concernait les apports liquidiens pendant le temps de la chirurgie, appelé « remplissage peropératoire ».

Ces trois analyses ont été ajustées sur des facteurs de confusions prédéfinis identifiés dans la littérature. Ces facteurs étaient : le sexe, l'âge, l'IMC, la quantité de saignement peropératoire, les résultats anatomopathologiques de la pièce de DPC ainsi que la présence d'une insuffisance rénale chronique.

#### 5) Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire était l'association entre le remplissage global et la survenue d'une complication majeure postopératoire définie par une classification de Dindo-Clavien  $\geq 3a$  (**Annexe 2**) (104).

Le second objectif était l'association entre le remplissage global et la durée d'hospitalisation (en jours).

Ces deux analyses ont été ajustées sur des facteurs de confusions prédéfinis. Ces facteurs étaient : le sexe, l'âge, l'IMC, la quantité de saignement opératoire, les résultats anatomopathologiques de la pièce de DPC ainsi que la présence d'une insuffisance rénale chronique.

La troisième analyse était l'association entre le remplissage global et la gastroparésie postopératoire. La gastroparésie était représentée dans notre étude par le délai avant l'ablation de la sonde nasogastrique posée au bloc opératoire. Cette dernière analyse a été ajustée sur des facteurs de confusions prédéfinis. Ces facteurs étaient : la présence d'une FP, l'âge, l'IMC et le saignement peropératoire.

## 6) Mode de recueil des données

Les données des patients ont été collecté manuellement à l'aide des logiciels informatiques du CHU Sillage® (SIB, Rennes, France) et Diane® (Bow Medical, Amiens, France).

## 7) Données collectées

Les variables d'intérêt suivantes ont été recueillies :

- Des paramètres anthropométriques : l'âge, le poids, l'IMC,
- Des comorbidités : HTA, BPCO, diabète, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 6mois,
- Le score ASA (**Annexe 3**), le statut nutritionnel préopératoire (105),
- Le stade d'insuffisance rénale chronique (**Annexe 4**) estimé selon la créatinémie peropératoire avec la formule de Cockcroft-Gault (106),
- Des données biologiques préopératoires : hémoglobinémie, créatinémie, albuminémie,
- Le drainage biliaire préopératoire,

- La voie d'abord chirurgicale,
- La présence d'une analgésie péridurale en charge pendant l'intervention,
- L'administration de kétamine continue durant l'intervention,
- La présence d'une transfusion peropératoire,
- La durée de l'intervention (en minutes),
- La quantité de saignement per opératoire (en mL),
- La quantité de liquides apportée en per opératoire et dans les 2 jours postopératoires incluant le remplissage vasculaire par cristalloïdes, colloïdes synthétiques et naturels, les apports en eau libre, en nutrition parentérale, les produits sanguins labiles, les médicaments intraveineux, ainsi que le volume de médicaments administrés dans l'espace péridural. Ces valeurs ont été rapportées en valeur absolue (mL) et relative (mL/kg/h). Quand les volumes de certains médicaments ou produits sanguins labiles n'étaient pas indiqués ils furent estimés. Nous avons estimé à 250mL un culot globulaire et 300mL un plasma frais congelé.
- Les résultats anathomopathologiques de la pièce de DPC,
- La présence d'une FP postopératoire,
- La présence d'une complication majeure représentée par une classification de Dindo-Clavien  $\geq 3a$  (**Annexe 2**),
- La durée d'hospitalisation,
- La mortalité à 3 mois,
- La durée avant ablation de la sonde nasogastrique mise en place au bloc opératoire.

## 8) Analyses statistiques

Les analyses et la rédaction du paragraphe « analyses statistiques » ont été réalisés par l'équipe de statistiques du CHU de Lille.

Les associations des volumes de remplissage (remplissage global, remplissage per opératoire et remplissage postopératoire) et la survenue de FP ont été étudiées à l'aide de modèles de régression logistique ajustés sur les facteurs de confusion prédéfinis (sexe, âge, IMC, anatomopathologie, saignement, durée opératoire, stade d'insuffisance rénale chronique).

Il en était de même concernant l'étude de l'association du volume total de remplissage et de la survenue de complications postopératoires sévères (classification de Dindo-Clavien  $\geq$  grade 3a).

L'hypothèse de log-linéarité de l'association entre les volumes de remplissage et la survenue de FP et de complications sévères a été évaluée à l'aide de fonctions splines cubiques. Pour le volume de remplissage peropératoire, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée après avoir appliqué une transformation logarithme du volume.

Les rapports des cotes (odds ratio) ajustés et leurs intervalles de confiance à 95% estimés pour une augmentation d'une déviation standard du volume de remplissage ont été rapportés comme mesure d'association.

L'association du volume total de remplissage avec la durée d'hospitalisation a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression linéaire généralisé de comptage (distribution binomiale négative, fonction de lien log) ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis (sexe, âge, IMC, anatomopathologie, saignement, durée opératoire, stade d'insuffisance rénale chronique).

L'association du volume total de remplissage avec la durée avant ablation de la sonde nasogastrique a été étudiée de manière similaire. Le modèle de régression linéaire généralisé de comptage a été ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis suivants : âge, IMC, saignement, présence d'une FP.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

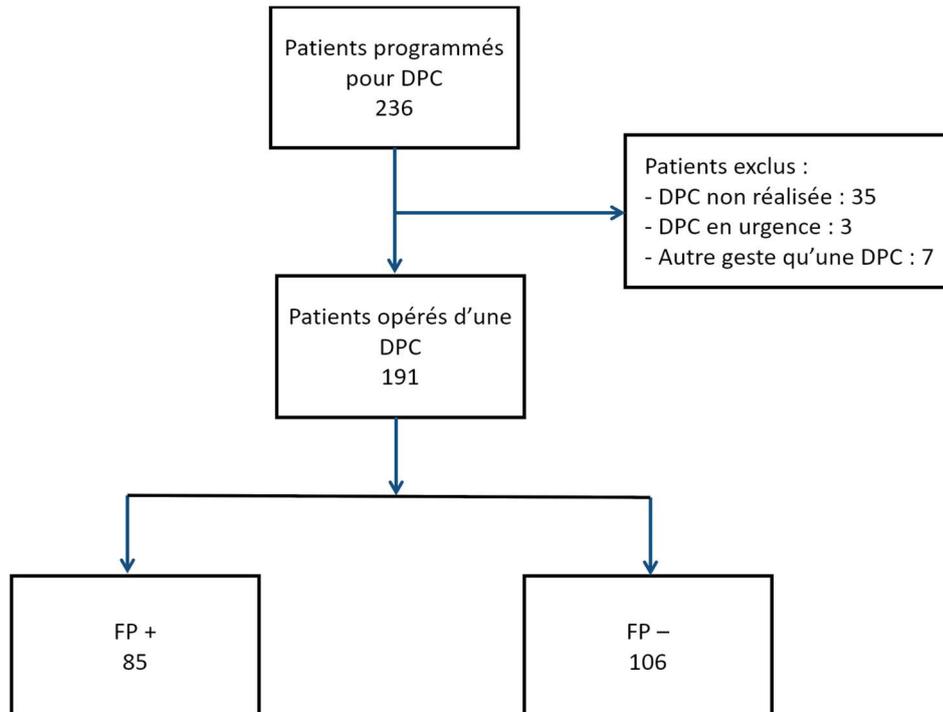
## 9) Aspects réglementaires

En accord avec la loi, l'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données recueillies ont été traitées selon la réglementation applicable en matière de protection des données. L'étude a été enregistrée auprès du Data Protection Officer (DPO) du CHU de Lille.

## IV. Résultats

### 1) Diagramme de flux

Sur les 236 patients programmés pour avoir une DPC au CHU de Lille sur la période de l'étude, 191 ont été analysé (**Fig. 4**).



***Figure 4 : Diagramme de flux. FP + : présence d'une FP. FP - : absence de FP.***

## 2) Description des patients

Les caractéristiques de la population sont reportées dans le **tableau 1**.

L'âge moyen des patients était de 63,8ans avec 42,4% de femmes. L'indice de masse corporelle moyen (IMC) était de 25,3kg/m<sup>2</sup>. Une majorité des patients étaient ASA 2 (66,8%).

Les patients étaient opérés par laparotomie dans 82,2% des cas. Une analgésie péridurale en charge pendant le bloc était présente dans 91,1%. L'indication majoritaire était l'adénocarcinome du pancréas (46,6%).

La durée médiane d'intervention était de 503 minutes avec des pertes sanguines médiane à 600mL.

En postopératoire, 44,5% des patients ont présenté une fistule pancréatique quel que soit son grade. Le délai médian d'ablation de la sonde naso-gastrique mise en place au bloc opératoire était de 4jours. La durée médiane d'hospitalisation était de 16jours et la mortalité à 3mois de 1,6%.

Les remplissage peropératoire, postopératoire et global médians étaient respectivement de 8mL/kg/h, de 2,7mL/kg/h et 3,5mL/kg/h.

|  | <b>Total = 191</b> | <b>FP+ = 85</b> | <b>FP- = 106</b> |
|--|--------------------|-----------------|------------------|
| <b>Caractéristiques démographiques</b>                 |                    |                 |                  |
| Âge moyen (sd) - années                                | 63.8 (11.7)        | 65.9 (11.7)     | 62 (11.4)        |
| Femmes, n (%)  | 81 (42.4)          | 33 (38.8)       | 48 (45.3)        |
| IMC moyen (sd) - kg/m <sup>2</sup>                     | 25.3 (5.1)         | 26.5 (5.5)      | 24.2 (4.5)       |
| HTA, n (%)   | 86 (45)            | 44 (51.8)       | 42 (39.6)        |
| Diabète, n (%)   | 50 (26.2)          | 14 (16.5)       | 36 (34)          |
| BPCO, n (%)  | 13 (6.8)           | 7 (8.2)         | 6 (5.7)          |
| Drainage biliaire préopératoire, n (%)                 | 96 (50.3)          | 35 (41.2)       | 61 (57.5)        |
| Tabagisme, n (%)                                       | 45 (23.6)          | 15 (17.6)       | 30 (28.3)        |
| Chimiothérapie préopératoire, n (%)                    | 59 (31.2)          | 18 (21.4)       | 41 (39)          |
| Hémoglobine préopératoire moyenne (sd) - g/dL          | 12.8(1.6)          | 13.1(1.7)       | 12.5(1.4)        |
| Albuminémie préopératoire moyenne (sd) - g/L           | 39.7(4.8)          | 35.1(13.7)      | 37(10.8)         |
| <b>Dénutrition, n (%)</b>                              |                    |                 |                  |
| Absente  | 93 (48.7)          | 51 (60)         | 42 (39.6)        |
| Modérée  | 40 (20.9)          | 17 (20)         | 23 (21.7)        |
| Sévère   | 58 (30.4)          | 17 (20)         | 41 (38.7)        |
| <b>Stade d'insuffisance rénale chronique, n (%)</b>    |                    |                 |                  |
| 1  | 119 (62.3)         | 53 (62.3)       | 66 (62.3)        |
| 2  | 55 (28.8)          | 25 (29.4)       | 30 (28.3)        |
| 3a   | 14 (7.3)           | 5 (5.9)         | 9 (8.5)          |
| 3b   | 3 (1.6)            | 2 (2.4)         | 1 (0.9)          |
| <b>Score ASA, n (%)</b>                                |                    |                 |                  |
| 1  | 15 (7.9)           | 4 (4.7)         | 11 (10.5)        |
| 2  | 127 (66.9)         | 56 (65.9)       | 71 (67.6)        |
| 3  | 47 (24.7)          | 24 (28.2)       | 23 (21.9)        |
| 4  | 1 (0.5)            | 1 (1.2)         | 0 (0)            |
| <b>Anatomopathologie de la pièce opératoire, n (%)</b> |                    |                 |                  |
| Adénocarcinome pancréatique                            | 89 (46.6)          | 24 (28.2)       | 65 (61.3)        |
| Cholangiocarcinome                                     | 19 (9.9)           | 8 (9.4)         | 11 (10.4)        |
| Carcinome ampullaire                                   | 16 (8.4)           | 13 (15.3)       | 3 (2.8)          |
| Autre  | 67 (35.1)          | 40 (47.1)       | 27 (25.5)        |
| <b>Voie d'abord, n (%)</b>                             |                    |                 |                  |
| Laparotomie  | 157 (82.2)         | 64 (75.3)       | 93 (87.8)        |
| Coelioscopie   | 10 (5.2)           | 7 (8.2)         | 3 (2.8)          |
| Coelioscopie robot-assistée                            | 24 (12.6)          | 14 (16.5)       | 10 (9.4)         |

|  | <b>Total = 191</b> | <b>FP+ = 85</b>  | <b>FP- = 106</b> |
|--|--------------------|------------------|------------------|
| <b>Données peropératoires</b>  |                    |                  |                  |
| Durée opératoire médiane (EIQ) - min                                 | 503 (423-608)      | 491 (425-615)    | 504 (417-607)    |
| Saignement peropératoire médiant (EIQ) - mL                          | 600 (350-900)      | 600 (350-850)    | 575 (313-900)    |
| Transfusion per opératoire, n (%)                                    | 29 (15.2)          | 10 (11.8)        | 19 (17.9)        |
| Analgésie péridurale, n (%)  | 174 (91.1)         | 81 (95.3)        | 93 (87.7)        |
| Kétamine continue, n (%)   | 168 (88)           | 73 (85.9)        | 95 (89.6)        |
| <b>Données postopératoires</b>                                       |                    |                  |                  |
| Présence d'une FP, n (%)   | 85 (44.5)          | -                | -                |
| Durée médiane avant ablation de la sonde nasogastrique (EIQ) - jours | 4 (1-12)           | 7 (1-14)         | 2 (1-7)          |
| Durée d'hospitalisation médiane (EIQ) - jours                        | 16 (11-25)         | 23 (16-30)       | 12 (10-17)       |
| Mortalité 3 mois, n (%)  | 3 (1.6)            | 3 (3.5)          | 0 (0)            |
| Présence d'une complication majeure, n (%)                           | 40 (20.9)          | 24 (28.2)        | 16 (15.1)        |
| <b>Classification Dindo-Clavien, n (%)</b>                           |                    |                  |                  |
| ≤ 2a   | 151 (79,1)         | 61 (71.8)        | 90 (85)          |
| 3a   | 16 (8.4)           | 8 (9.4)          | 8 (7.5)          |
| 3b   | 14 (7.3)           | 8 (9.4)          | 6 (5.7)          |
| 4a   | 4 (2.1)            | 4 (4.7)          | 0 (0)            |
| 4b   | 4 (2.1)            | 3 (3.5)          | 1 (0.9)          |
| 5  | 2 (1)              | 1 (1.2)          | 1 (0.9)          |
| <b>Administration de fluide (médianes)</b>                           |                    |                  |                  |
| Remplissage peropératoire (EIQ) - mL/kg/h                            | 8 (6.5-9.9)        | 7.3 (6.3-9.5)    | 8.2(6.9-10.1)    |
| Remplissage peropératoire (EIQ) - L                                  | 5,4 (4,3-6,8)      | 5,4 (4,4-6,9)    | 5,5 (4,5 -7,3)   |
| Remplissage postopératoire (EIQ) - mL/kg/h                           | 2.7 (2.2-3.2)      | 2.67 (2.2-3)     | 2.75 (2.1-3.4)   |
| Remplissage postopératoire (EIQ) - L                                 | 9,4 (8-10,8)       | 9,5 (8,0-11,2)   | 9,3 (7,4-10,4)   |
| Remplissage global (EIQ) - mL/kg/h                                   | 3.5 (3-4.2)        | 3.5 (3-4)        | 3.7 (3-4.5)      |
| Remplissage global (EIQ) - L   | 15,1 (12,6-17,2)   | 15,3 (12,8-17,6) | 14,9 (12,6-17)   |

**Tableau 1 : Description des patients. Légende : FP + : présence d'une FP ; FP - : absence de FP ; sd : écart-type ; EIQ : espace interquartile (Q1 ; Q3).**

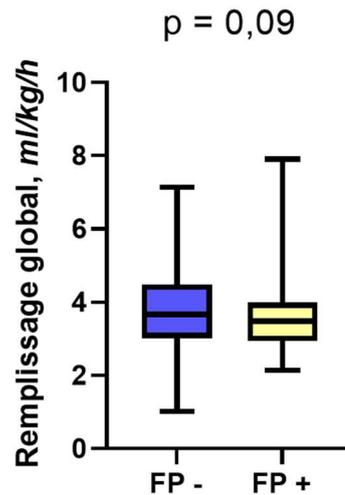
Une complications chirurgicale majeure est survenue chez 40 patients (20,9%). Parmi eux, la majorité ont présenté ont une FP (60%), un saignement (45%) et/ou une collection intra-abdominale (37,5%). Le détail est présenté dans le **tableau 2**.

| <b>Complication chirurgicale majeures, n (%)</b> | <b>40 (100)</b> |
|--|-----------------|
| Fistule pancréatique                             | 24 (60)         |
| Saignement                                       | 18 (45)         |
| Collection intra-abdominale                      | 15 (37.5)       |
| Abcès intra-abdominal                            | 6 (15)          |
| Fistule bilio-digestive                          | 6 (15)          |
| Abcès de paroi                                   | 5 (12.5)        |
| Faux anévrisme                                   | 5 (12.5)        |
| Fistule gastro-jéjunale                          | 4 (10)          |
| Fuite chyleuse                                   | 3 (7.5)         |
| Eviscération                                     | 3 (7.5)         |
| Ulcère gastro-duodéal                            | 3 (7.5)         |
| Thrombose veineuse digestive                     | 2 (5)           |
| Occlusion  | 2 (5)           |
| Pancréatite                                      | 1 (2.5)         |
| Textilome  | 1 (2.5)         |

**Tableau 2 : Détail des complications chirurgicales majeures**

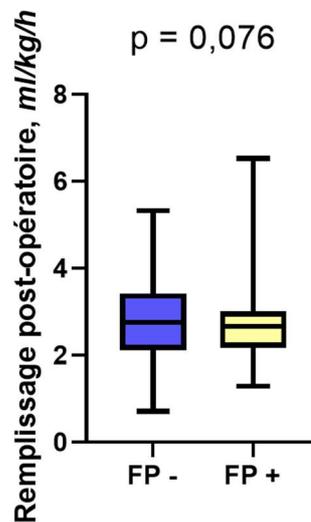
### 3) Objectif primaire : association entre les apports liquidiens et la survenue d'une fistule pancréatique

L'analyse multivariée étudiant l'association entre le remplissage global et la survenue d'une FP (**Fig. 5**) ne montrait pas d'association statistiquement significative avec un OR=1,45 (IC 95% 0,94-2,2 ; p=0,09).



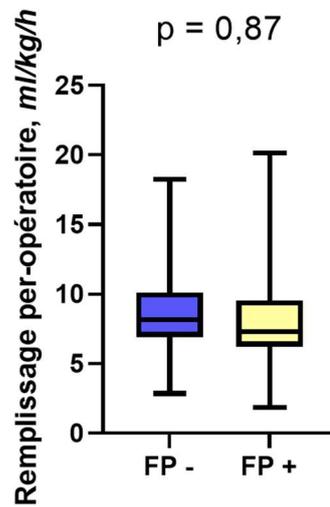
**Figure 5 :** Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage global et la survenue d'une FP. FP - : absence de survenue d'une FP. FP + : survenue d'une FP.

L'analyse multivariée étudiant l'association entre le remplissage postopératoire dans les 2 jours suivant la chirurgie et la survenue d'une FP (**Fig. 6**) ne montrait pas d'association statistiquement significative avec un OR=1,5 (IC 95% 0,96 – 2,46; p=0,076).



**Figure 6 :** Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage postopératoire et la survenue d'une FP. FP - : absence de survenue d'une FP. FP + : survenue d'une FP.

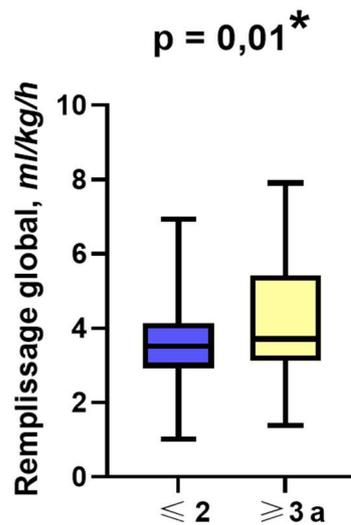
L'analyse multivariée étudiant l'association entre le remplissage peropératoire et la survenue d'une FP (**Fig. 7**) ne montrait pas d'association statistiquement significative avec un OR=0,89 (IC 95% 0,24–3,34 ; p=0,87).



**Figure 7 :** Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage peropératoire et la survenue d'une FP. FP - : absence de survenue d'une FP. FP + : survenue d'une FP.

#### 4) Objectifs secondaires

L'analyse multivariée entre le remplissage global et la survenue d'une complication majeure (**Fig. 8**) était statistiquement significative avec un OR=1,86 (IC 95% de 1,16-3 ; p=0.01).



**Figure 8 :** Analyse multivariée entre le remplissage global et la survenue d'une complication majeure.  $\leq 2$  : classification inférieure ou égale à 2 dans la classification de Dindo-Clavien.  $\geq 3a$  : classification supérieure ou égale à 3a dans la classification de Dindo-Clavien.

L'analyse multivariée entre le remplissage global et la durée d'hospitalisation était statistiquement significative avec un  $p < 0,001$ . Une augmentation des apports liquidiens de 1mL/kg/h était associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation moyenne de 0,17jour (IC 95% 0,07 – 0,27jour).

L'analyse multivariée entre le remplissage global et la durée avant l'ablation de la sonde naso-gastrique ne montrait pas d'association statistiquement significative avec un  $p = 0,12$ .

## V. Discussion

### 1) Principaux résultats

Dans cette étude rétrospective monocentrique, il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la survenue d'une FP et le remplissage global, per ou postopératoire.

Certaines études rétrospectives montraient une association entre les apports peropératoires et la survenue d'une FP (90,107). Ceci n'était pas confirmé par les RCT (92,93,95) ou la méta-analyse Wang *et al.* datant de 2020 (85).

Il existe peu de données dans la littérature concernant les apports postopératoires et la survenue de FP (84). Dans notre cohorte, il y avait une tendance en faveur des patients ayant reçus le moins de remplissage pendant la période postopératoire prise isolément (**Fig. 6**). Cette tendance était en accord avec une étude rétrospective (94) alors qu'une autre étude de 2020 (88) ne montrait pas d'association entre la quantité de fluides reçus jusqu'à J1 postopératoire et la survenue de FP. La littérature est un peu plus fournie concernant l'association d'une balance hydrosodée post-opératoire élevée et la survenue de FP (1,2,87,88). La mesure de la balance hydrosodée pourrait être plus pertinente que le simple fait d'étudier les apports car elle caractériserait mieux l'état de rétention hydrosodée d'un patient (87,95), ainsi, avec la même quantité d'apports liquidiens, certains patients peuvent ne pas avoir la même balance hydrosodée (7). L'absence d'association montrée dans notre cohorte entre le remplissage global, peropératoire et postopératoire et la survenue de FP peut être expliqué par la faible différence d'apports entre les 2 groupes.

Dans notre étude, il existait une association significative entre le remplissage global et la survenue d'une complication majeure. On retrouve ce résultat dans des études rétrospectives portant sur la période peropératoire (67,108) alors que d'autres ne montraient pas d'association entre les apports peropératoires et la survenue d'une complication majeure (88,91). Certaines études trouvaient une association entre la balance hydrosodée postopératoire et la survenue de complications majeures (1,97). L'association entre une balance hydrosodée postopératoire élevée et la survenue pourrait résulter de 2 phénomènes. Elle pourrait être responsable d'une augmentation du taux de complications postopératoires, mais elle pourrait également être le marqueur de la présence d'une complication postopératoire. Ces 2 mécanismes pourraient coexister (95).

Il y avait 20,9% de complications chirurgicales majeures dans notre cohorte ce qui est moins que dans une étude monocentrique ayant également eue lieu au CHU de Lille qui en retrouvait 32% (109). Ce taux se situe dans la borne inférieure de ce qu'on retrouve dans le reste de la littérature puisque les valeurs sont souvent comprises entre 17% (110) et 45% (97,108,111).

Les complications majeures retrouvées dans notre cohorte étaient principalement les FP (60%), les saignements (45%) et les collections intra-abdominales (37,5%). Le taux de FP était plus élevée que dans la littérature, la littérature montre parmi les complications graves des taux de FP de 22 à 49% (1,67,97,110). Cette différence peut s'expliquer par la définition de la FP utilisée dans notre cohorte incluant les fuites biologiques. Le reste des taux est cohérent avec la littérature puisqu'on trouve par ailleurs 23 à 45% de saignements parmi les complications majeures (1,108,110,111) et 22 à 33% de collections intra-abdominale (67,110,111).

La mortalité à 3 mois de notre étude était de 1,6% ce qui est inférieur aux 5% pour les centres à hauts-volumes français (15). Une explication à cette mortalité et à ce taux de complications majeures plus bas que dans la plupart des articles pourraient être que le CHU de Lille est un centre à très haut volume où les patients bénéficient d'une expertise médico-chirurgicale avec l'accès à un plateau technique étendu. Bien que cela ne soit pas l'objet de notre étude, les équipes de notre centre applique également un grand nombre des éléments des protocoles de RAAC. Ces éléments peuvent expliquer la mortalité plus basse dans notre cohorte que dans certaines autres études.

Notre cohorte montrait une association entre le remplissage global et la durée d'hospitalisation. Cette dernière association semblait cliniquement assez peu pertinente puisque pour 1mL/kg/h de liquide apporté (*i.e* 3000mL sur 48h pour un patient de 63kg), était associée une augmentation de la durée d'hospitalisation moyenne de 0,17jour. Cette association était également retrouvée par la méta-analyse de Wang et al. avec, comme dans notre étude, une association qui bien que significative, était assez faible (une augmentation d'un écart type en terme de remplissage peropératoire était associé à moins 0,1 jour d'hospitalisation moyenne,  $p=0,04$ ).

Nous n'avons pas trouvé d'association entre le remplissage global et la durée avant ablation de la sonde nasogastrique censée représentée la gastroparésie postopératoire. Certaines études rétrospective trouvaient une association entre les apports peropératoires et la survenue d'une gastroparésie (112) ou entre la balance hydrosodée postopératoire et la survenue de gastroparésies (9,57). Certaines autres études ne montraient pas d'association entre la survenue de gastroparésie et les apports peropératoire (88,89,108) ou une balance hydrosodée

positive (1,2). Il existe 2 principaux types de gastroparésies postopératoires, la primaire qui survient en l'absence de toute complication, et la secondaire associée à la survenue d'une FP ou d'une infection de site opératoire. Ces 2 types de gastroparésies répondent à une physiopathologie différente (57). S'agissant d'un objectif secondaire de notre étude exploratoire nous avons simplement utilisé la durée de drainage gastrique comme reflet de la gastroparésie, sans tenir compte, *stricto sensu*, de la classification et des autres éléments de définitions proposés par l'*International Study Group of Pancreatic Surgery* en 2007 (113). Nous n'avons pas détaillé le type de gastroparésie, primaire ou secondaire, mais afin de tenir compte du facteur confondant que représente la présence d'une FP l'analyse statistique a été ajustée sur cette variable.

De manière générale, la comparaison entre les études analysant les apports liquidiens périopératoires après DPC est difficile. Et ce, en raison de l'hétérogénéité des données et de la variabilité des protocoles et des définitions, notamment concernant les fluides, que ce soit leur type, l'unité de leur mesure, la durée de recueil ou la façon de les administrer avec ou sans GDFT, de manière standardisée ou non (87). Qui plus est, la généralisation des protocoles de RAAC, via l'ensemble des mesures qu'ils comportent, semble estomper dans les études les bénéfices d'une optimisation hémodynamique périopératoire prise isolément (5,74,82).

La relative pauvreté de la littérature sur ce sujet oblige les méta-analyse à rassembler des études aux designs variables et réduisant ainsi la validité de leurs résultats (85).

Dans le cadre de la DPC, bien que les études s'intéressant aux apports hydriques soient relativement récentes certains protocoles ne correspondent pas aux standards actuels. Par exemple dans un RCT de 2017, 25% des patients avaient reçu des inotropes en peropératoires et 17% des bêtabloquants (95) ; dans une autre 6% avaient reçu de la dopamine (101). Une étude prospective datant de 2022, imposait pour son groupe restrictif des bolus successifs de cristalloïdes suivis de furosémide jusqu'à 60mg en cas de diurèse peropératoire insuffisante (114). Dans une autre étude rétrospective de 2022, les patients avaient reçus en médiane plus de 500mL d'hydroxyéthylamidon pendant l'intervention (87). Pour finir, un RCT de 2014 utilisait dans son groupe restrictif un protocole basé sur l'administration peropératoire de NaCl hypertonique à 3% (115). Cette étude est reprise par de nombreux auteurs pour appuyer l'effet favorable d'un remplissage restrictif dans le cadre de la DPC. Cette grande variabilité entre les études et le fait que ces protocoles ne correspondent pas aux pratiques actuelles françaises rendent difficile l'extrapolation des résultats à notre situation particulière.

Les autres paramètres de notre étude étaient comparables à la littérature. Le remplissage peropératoire médian était de 8mL/kg/h, pour des valeurs médianes retrouvées dans les cohortes rétrospectives de 5mL/kg/h (116) à 14mL/kg/h (117). Notre cohorte pouvait donc être classée, selon les études, comme appartenant au groupe libéral (116) ou restrictif (117,118). Le remplissage postopératoire médian reçu dans notre étude était de 2.7mL/kg/h. Il n'y a que très peu de données disponibles à ce sujet mais on retrouve une valeur médiane de 1,8mL/kg/h (87) et de 2mL/kg/h (7) dans 2 études rétrospectives. L'absence d'association montrée dans notre cohorte entre le remplissage global, peropératoire et postopératoire et la survenue de FP peut être expliqué par la faible différence d'apports entre les 2

groupes durant ces périodes. En effet, le remplissage vasculaire est classiquement administré au bloc opératoire selon des paramètres hémodynamiques dynamiques (volume d'éjection systolique, variation de la pression pulsée). Les deux groupes bénéficiaient d'une optimisation hémodynamique sur ces paramètres, ce qui peut expliquer une certaine homogénéité du remplissage vasculaire. Par ailleurs, durant la période postopératoire, le remplissage libéral n'est plus appliqué depuis longtemps en raison des connaissances sur l'effet délétère de ce dernier.

L'âge médian de notre échantillon était de 64ans, avec plus de la moitié d'hommes, un IMC médian à 25,3kg/m<sup>2</sup> et avec une majorité de score ASA 2 et 3. Ces données correspondent à la revue de la littérature réalisée par Gilgien *et al.* (88). L'indication opératoire était un adénocarcinome pancréatique dans 46,6% des cas. Il y a eu 600mL de saignement peropératoire médian avec recours à la transfusion dans 15,2% des cas, notre taux de FP (fuite biochimique et CRPF) était de 44,5% ce qui est là aussi est cohérent avec la littérature (7,58,98,118). Enfin la durée médiane d'hospitalisation était de 16 jours versus 9 (98) à 26jours (9) dans la littérature.

Notre durée d'intervention était de 503 minutes et avait donc tendance à être plus élevée que la littérature puisqu'on l'intervalle se situe entre 294minutes (98) et 490minutes (1). Une explication pourrait être liée au fait qu'il s'agisse d'un centre de recours prenant parfois en charge des tumeurs « borderlines » impliquant un geste chirurgical plus complexe avec plus de dissections et de reconstructions.

## 2) Forces de l'étude

Cette étude comporte plusieurs points forts.

Elle ne comporte que très peu de données manquantes ce qui limite les biais liés à leur gestion et augmente la robustesse des analyses statistiques (119).

L'échantillon recueilli est représentatif de la population opérée de chirurgie carcinologique majeure au CHU de Lille (120). Par ailleurs, l'échantillon est également représentatif des patients opérés dans la littérature.

Nous avons analysé de manière séparée et groupée les apports liquidiens per et postopératoire, ce qui est rare dans la littérature. En effet, la plupart des études sur ce thème s'intéressent aux apports de fluides uniquement peropératoires alors que certains auteurs évoquent le fait que l'excès d'apports postopératoire pourrait être plus délétère qu'en peropératoire (1).

Le recueil des apports liquidiens per et postopératoires a également pris en compte l'ensemble des thérapeutiques administrées par voie intraveineuse et péridurale. Ces apports sont souvent oubliés des études alors qu'ils représentent une part non négligeables de ce que le patient se voit administré (121).

Les analyses statistiques et les facteurs de confusions pris en compte dans l'analyse multivariée ont été définis à priori, basés sur des données de la littérature et non tirés d'une analyse univariée préalable.

### 3) Limites de l'étude

La première et principale limite de notre étude vient de son caractère rétrospectif et monocentrique impliquant de nombreux biais, notamment de sélection. Cela entraîne également un biais d'information puisque certaines données n'étaient pas disponibles sur les dossiers numériques, c'est par exemple le cas du monitoring peropératoire du VES qui n'a pas pu être recueillie.

Deuxièmement, l'effectif de 191 patients est assez restreint. Par conséquent certains facteurs de risque de FP identifiés dans la littérature n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse multivariée pour des raisons statistiques. C'est le cas par exemple de la dénutrition (122) ou de l'HTA (23). Il n'y a pas eu d'ajustement sur la présence d'une prothèse biliaire préopératoire car, bien qu'associé à la colonisation bactérienne et fongique biliaire, elle ne semble pas associée en tant que tel associée à la survenue de FP (10,21).

Cet effectif limite la puissance de l'étude, si bien que la tendance observée concernant l'association entre le remplissage postopératoire et la survenue de FP aurait pu être significative avec une cohorte plus conséquente. Pour augmenter la puissance statistique de l'étude nous avons étudié l'ensemble des FP quel que soit leur grade, fuite biochimique et CRPF, bien que la majorité des articles utilisent la définition de 2016 (2,9,19).

Troisièmement, certains aspects chirurgicaux influant, ou pouvant influencer, sur la survenue de FP recueillis n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée. Il s'agit principalement de la texture du pancréas, du diamètre du canal de Wirsung, du type d'anastomose pancréatique réalisés, de la voie d'abord, de la réalisation d'un geste sur d'autres organes ou vaisseaux ou encore de la présence de variantes anatomiques. Bien que certains de ces éléments ne soient pas identifiés comme facteur de risque de FP, certains sont très fortement associés à la survenue de FP après DPC(23). C'est le cas notamment du diamètre du canal de Wirsung et de la texture du pancréas inclus dans le *fistula risk score* (22).

Quatrièmement, les pertes liquidiennes - le volume recueilli dans les drains, dans la sonde nasogastrique ainsi que la diurèse - n'ont pas été recueillies. Cela aurait pu permettre d'étudier la balance hydrosodée postopératoire qui semble être une donnée intéressante, plutôt que simplement les apports liquidiens (87). Par ailleurs les apports regroupent différents types de fluides, que ce soit des produits sanguins, des colloïdes, des cristalloïdes, etc... Cela n'a pas été intégré dans cette étude.

#### 4) Perspectives

Dans le cadre de la DPC, la littérature est très hétérogène sur le sujet, en partie à cause de l'évolution rapide des pratiques. Au niveau chirurgicales une avancée notable concerne l'essor des DPC par abord mini-invasif robot-assisté (102). Au niveau médical, des progrès sont également fait par exemple en matière d'antibioprophylaxie (123), de solutés de remplissage ou d'adhésion aux protocoles de RAAC (82).

Les apports liquidiens périopératoires sont un concept clé de l'amélioration du parcours patient. Néanmoins l'optimisation hémodynamique doit faire partie intégrante des protocoles de RAAC individualisés à chaque patient et à chaque type de chirurgie.

Pour parvenir à tirer au clair la meilleure façon d'administrer des fluides en périopératoire de DPC il semble nécessaire de réaliser de nouveaux essais prospectifs, standardisés, en adéquation avec les pratiques actuelles.

Des recommandations émises par la SFAR en mars 2024 préconisent l'utilisation d'un monitoring du VES chez les patients présentant à risque élevé ou très élevé périopératoire (83). L'effet d'un remplissage périopératoire excessif ou insuffisant étant démontré et basé sur un rationnel physiopathologique consistant, il ne semble pas y avoir de bonne justification à ne pas optimiser les patients les plus à risques (54).

## **VI. Conclusion**

Il n'existait pas d'association entre le remplissage vasculaire périopératoire et la survenue de fistules pancréatiques dans notre cohorte.

Néanmoins il existait une association entre le remplissage vasculaire périopératoire et la survenue d'une complication majeure.

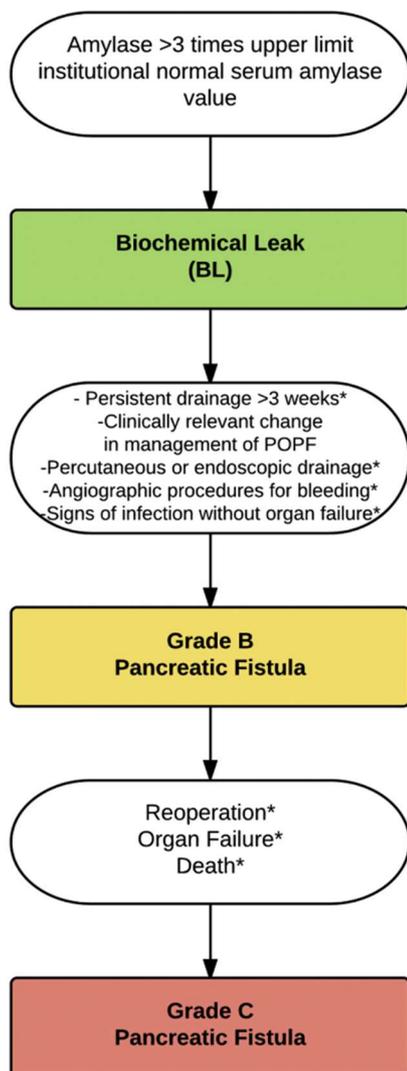
D'autres études prospectives randomisées, contrôlées sont nécessaires pour évaluer l'impact des apports liquidiens périopératoires sur le risque de survenue de fistules pancréatiques et sur le devenir des patients.

## VII. Listes des tables et figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Schéma montrant la réalisation d'une DPC selon Child .....   | 8  |
| <b>Figure 2</b> : Exemple de mesure TDM de la surface du tronc.. .....   | 18 |
| <b>Figure 3</b> : Relation entre le volume de fluide administré et la morbidité postopératoire.....                      | 21 |
| <b>Figure 4</b> : Diagramme de flux .....  | 35 |
| <b>Figure 5</b> : Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage global et la survenue d'une FP.....          | 40 |
| <b>Figure 6</b> : Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage postopératoire et la survenue d'une FP. .... | 40 |
| <b>Figure 7</b> : Analyse multivariée étudiant le lien entre le remplissage peropératoire et la survenue d'une FP. ....  | 41 |
| <b>Figure 8</b> : Analyse multivariée entre le remplissage global et la survenue d'une complication majeure.....         | 42 |

## VIII. Annexes

Annexe 1 : classification des fistules pancréatiques proposées par ISGPF en 2016 (19)



## Annexe 2 : Classification de Dindo-Clavien (104)

| <b>Grade</b> | <b>Definition</b>  |
|--------------|--|
| Grade I      | Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions<br>Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside |
| Grade II     | Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications<br>Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included  |
| Grade III    | Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention  |
| IIIa         | Intervention not under general anesthesia  |
| IIIb         | Intervention under general anesthesia  |
| Grade IV     | Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management   |
| IVa          | Single organ dysfunction (including dialysis)  |
| IVb          | Multiorgan dysfunction   |
| Grade V      | Death of a patient   |

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

## Annexe 3 : Score ASA (124)

### **ASA grade**

- I Normal healthy patient
- II Patient with mild systemic disease
- III Patient with severe systemic disease
- IV Patient with severe systemic disease that is constant threat to life
- V Moribund patient who is not expected to survive without the operation
- VI Declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes

#### Annexe 4 : Classification de la maladie rénale chronique selon la HAS (125)

| Stade | DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                     | Définition  |
|-------|--|---|
| 1     | > 90   | Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté |
| 2     | Entre 60 et 89   | Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué |
| 3     | Stade 3A : entre 45 et 59<br>Stade 3B : entre 30 et 44 | Insuffisance rénale chronique modérée                 |
| 4     | Entre 15 et 29   | Insuffisance rénale chronique sévère                  |
| 5     | < 15   | Insuffisance rénale chronique terminale               |

## IX. Bibliographie

1. Doll PM, Bolm L, Braun R, Honselmann KC, Deichmann S, Kulemann B, et al. The impact of intra- and postoperative fluid balance in pancreatic surgery - A retrospective cohort study. *Pancreatology*. sept 2023;23(6):689-96.
2. Lapisatepun W, Wongsawong W, Chanthima P, Junrungsee S, Lapisatepun W. Higher cumulative fluid following a pancreaticoduodenectomy as a single modifiable factor for post-operative pancreatic fistula: An analysis of risk factor. *Asian J Surg*. janv 2022;45(1):401-6.
3. Schorn S, Demir IE, Vogel T, Schirren R, Reim D, Wilhelm D, et al. Mortality and postoperative complications after different types of surgical reconstruction following pancreaticoduodenectomy—a systematic review with meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. mars 2019;404(2):141-57.
4. Catherine Hubert. Duodénopancréatectomie céphalique. <https://www.institutroialbertdeux.be/fr/cancer/cancer-du-pancreas-chez-ladulte>.
5. Koek S, Lo J, Ledger R, Ballal M. Postoperative fluid therapy in enhanced recovery after surgery for pancreaticoduodenectomy. *Ann Hepato-Biliary-Pancreat Surg* [Internet]. 12 janv 2024 [cité 20 janv 2024]; Disponible sur: <http://www.ahbps.org/journal/view.html?doi=10.14701/ahbps.23-084>
6. Kimura W, Miyata H, Gotoh M, Hirai I, Kenjo A, Kitagawa Y, et al. A Pancreaticoduodenectomy Risk Model Derived From 8575 Cases From a National Single-Race Population (Japanese) Using a Web-Based Data Entry System: The 30-Day and In-hospital Mortality Rates for Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. avr 2014;259(4):773-80.
7. Ikuta S, Nakajima T, Kasai M, Fujikawa M, Aihara T, Yamanaka N. Perioperative Fluid Balance and the Risk of Postoperative Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy: A Propensity Score-adjusted Analysis. *Anticancer Res*. sept 2023;43(9):4179-87.
8. Peltoniemi P, Pere P, Mustonen H, Seppänen H. Optimal Perioperative Fluid Therapy Associates with Fewer Complications After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 21 sept 2022;27.
9. Zhang H, Feng Y, Suolang D, Dang C, Qin R. Postoperative fluid balance and outcomes after Pancreaticoduodenectomy: a retrospective study in 301 patients. *Langenbecks Arch Surg*. juin 2022;407(4):1537-44.
10. Pedrazzoli S. Pancreatoduodenectomy (PD) and postoperative pancreatic fistula (POPF): A systematic review and analysis of the POPF-related mortality rate in 60,739 patients retrieved from the English literature published between 1990 and 2015. *Medicine (Baltimore)*. mai 2017;96(19):e6858.
11. Åkerberg D, Ansari D, Bergenfeldt M, Andersson R, Tingstedt B. Early postoperative fluid retention is a strong predictor for complications after pancreatoduodenectomy. *HPB*. déc 2019;21(12):1784-9.
12. Cengiz, Huseyin, Necip Tolga, Mehmet, Kutay, Cemalettin. Predictive Factors of Postoperative Pancreatic Fistula in Geriatric Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy for Periampullary Malignancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 1 déc 2023;1439-44.

13. Aoki S, Miyata H, Konno H, Gotoh M, Motoi F, Kumamaru H, et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* mai 2017;24(5):243-51.
14. Zhang B, Yuan Q, Li S, Xu Z, Chen X, Li L, et al. Risk factors of clinically relevant postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 30 juin 2022;101(26):e29757.
15. Malgras B, Dokmak S, Aussilhou B, Pocard M, Sauvanet A. Prise en charge des fistules pancréatiques après duodéno pancréatectomie céphalique. *J Chir Viscérale.* févr 2023;160(1):42-56.
16. 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.* juill 2020;22(7):1057-66.
17. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative Complications Reduce Adjuvant Chemotherapy Use in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg.* août 2014;260(2):372-7.
18. Bonaroti JW, Zenati MS, Al-abbas AI, Rieser CJ, Zureikat AH, Hogg ME, et al. Impact of postoperative pancreatic fistula on long-term oncologic outcomes after pancreatic resection. *HPB.* août 2021;23(8):1269-76.
19. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery.* mars 2017;161(3):584-91.
20. Pulvirenti A, Marchegiani G, Pea A, Allegrini V, Esposito A, Casetti L, et al. Clinical Implications of the 2016 International Study Group on Pancreatic Surgery Definition and Grading of Postoperative Pancreatic Fistula on 775 Consecutive Pancreatic Resections. *Ann Surg.* déc 2018;268(6):1069-75.
21. Kielbowski K, Bakinowska E, Uciński R. Preoperative and intraoperative risk factors of postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy – systematic review and meta-analysis. *Pol J Surg.* 25 juin 2021;93(6):1-10.
22. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A Prospectively Validated Clinical Risk Score Accurately Predicts Pancreatic Fistula after Pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* janv 2013;216(1):1-14.
23. Kamarajah SK, Bundred JR, Lin A, Halle-Smith J, Pande R, Sutcliffe R, et al. Systematic review and META-ANALYSIS of factors associated with post-operative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *ANZ J Surg.* mai 2021;91(5):810-21.
24. Alet F. Fistule pancréatique après duodéno pancréatectomie céphalique: revue de la littérature. 2023;
25. Kawaida H, Kono H, Hosomura N, Amemiya H, Itakura J, Fujii H, et al. Surgical techniques and postoperative management to prevent postoperative pancreatic fistula after pancreatic surgery. *World J Gastroenterol.* 28 juill 2019;25(28):3722-37.
26. Melis M, Marcon F, Masi A, Sarpel U, Miller G, Moore H, et al. Effect of intra-operative fluid volume on peri-operative outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* janv 2012;105(1):81-4.
27. Moore FD. Metabolic Care Of The Surgical Patient [Internet]. 1959 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: <http://archive.org/details/in.ernet.dli.2015.550159>

28. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg.* nov 1961;154(5):803-10.
29. Walsh SR, Tang TY, Farooq N, Coveney EC, Gaunt ME. Perioperative fluid restriction reduces complications after major gastrointestinal surgery. *Surgery.* avr 2008;143(4):466-8.
30. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth.* oct 2002;89(4):622-32.
31. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* juill 2000;85(1):109-17.
32. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, et al. Sepsis and Major Abdominal Surgery Lead to Flaking of the Endothelial Glycocalix. *J Surg Res.* janv 2011;165(1):136-41.
33. Pang Q, Liu H, Chen B, Jiang Y. Restrictive and liberal fluid administration in major abdominal surgery. *Saudi Med J.* févr 2017;38(2):123-31.
34. Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Bue H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth.* sept 1990;2(5):317-23.
35. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* juin 2006;20(2):265-83.
36. Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *J Intensive Care.* déc 2016;4(1):27.
37. Dosios T, Billis A, Skalkeas G. Evaporative water loss of adult surgical patients in Greece. *Am J Surg.* juill 1974;128(1):15-8.
38. F A Collier, W G Maddock. *The Water Requirements of Surgical Patients.* nov 1933;
39. Navarro LHC, Bloomstone JA, Auler JOC, Cannesson M, Rocca GD, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. *Perioper Med.* 10 avr 2015;4(1):3.
40. Mahmood SS, Pinsky MR. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med.* sept 2018;6(18):349-349.
41. Negrini D, Graaf J, Ihsan M, Gabriela Correia A, Freitas K, Bravo JA, et al. The clinical impact of the systolic volume variation guided intraoperative fluid administration regimen on surgical outcomes after pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study. *Braz J Anesthesiol Engl Ed.* nov 2022;72(6):729-35.
42. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic Responses to Induction of Anesthesia in Humans with Propofol or Etomidate. *Anesthesiology.* 1 mai 1992;76(5):725-33.
43. Tsikas D, Jordan J, Engeli S. Blood pressure-lowering effects of propofol or sevoflurane anaesthesia are not due to enhanced nitric oxide formation or bioavailability. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2015;79(6):1030-3.
44. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 14 juin 2018;378(24):2263-74.

45. Arkiliç CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery*. janv 2003;133(1):49-55.
46. Zhu A, Agarwala A, Bao X. Perioperative Fluid Management in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Pathway. *Clin Colon Rectal Surg*. mars 2019;32(02):114-20.
47. Kiefer N, Rode C, Baehner T, Zenker S, Hoeft A. Fasting before elective surgery does not result in hypovolaemia: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. juill 2018;35(7):539-40.
48. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care*. déc 2011;1(1):2.
49. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. juill 2005;95(1):20-32.
50. Ali Sakr Esa W. Case Scenario for Perioperative Fluid Management in Major Orthopedic Surgery. In: Farag E, Kurz A, éditeurs. *Perioperative Fluid Management [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 10 mars 2024]. p. 325-33. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39141-0\\_14](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39141-0_14)
51. Chen BP, Chen M, Bennett S, Lemon K, Bertens KA, Balaa FK, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Restrictive Perioperative Fluid Management in Pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*. sept 2018;42(9):2938-50.
52. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High-Risk Surgical Patients. *Chest*. juill 1992;102(1):208-15.
53. Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, Bartolo DCC, Fearon KCH. Patterns and Clinical Outcomes Associated with Routine Intravenous Sodium and Fluid Administration after Colorectal Resection. *World J Surg*. oct 2004;28(10):1046-51.
54. Pr Emmanuel Futier, Dr Thomas Godet. Optimisation hémodynamique périopératoire. SFAR - Le Congrès , <https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/9-Optimisation-hemodynamique-perioperatoire.pdf>. 2018;
55. Brandstrup B, Weiss YG, Rivkind AI. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens: A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. *Ann Surg*. août 2004;240(2):386.
56. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen M (Monty) G. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg*. mars 2016;263(3):502-10.
57. Morita Y, Sakaguchi T, Ida S, Muraki R, Kitajima R, Furuhashi S, et al. A comprehensive strategy for perioperative care of pancreaticoduodenectomy according to the risk stratification by pancreatic fistula and delayed gastric emptying. *Asian J Surg*. janv 2022;45(1):172-8.
58. Shimizu A, Kawai M, Hirono S, Okada K ichi, Miyazawa M, Kitahata Y, et al. Postoperative Visceral Tissue Edema Assessed by Computed Tomography Is a Predictor for Severe Complications After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. janv 2018;22(1):77-87.

59. Gao T, Li N, Zhang J, Xi F, Chen Q, Zhu W, et al. Restricted Intravenous Fluid Regimen Reduces the Rate of Postoperative Complications and Alters Immunological Activity of Elderly Patients Operated for Abdominal Cancer: A Randomized Prospective Clinical Trial. *World J Surg.* mai 2012;36(5):993-1002.
60. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *The Lancet.* mai 2002;359(9320):1812-8.
61. Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and metanalysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. *Crit Care.* 11 juin 2021;25(1):205.
62. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):843-51.
63. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth.* déc 2006;97(6):755-7.
64. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology.* 1 oct 2008;109(4):723-40.
65. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg.* juin 2018;267(6):1084-92.
66. Kapoor P, Magoon R, Rawat R, Mehta Y. Perioperative utility of goal-directed therapy in high-risk cardiac patients undergoing coronary artery bypass grafting: "A clinical outcome and biomarker-based study". *Ann Card Anaesth.* 2016;19(4):638.
67. Gottin L, Martini A, Menestrina N, Schweiger V, Malleo G, Donadello K, et al. Perioperative Fluid Administration in Pancreatic Surgery: a Comparison of Three Regimens. *J Gastrointest Surg.* mars 2020;24(3):569-77.
68. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BPBW, Fearon KCH, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand.* mars 2016;60(3):289-334.
69. Sun Y, Chai F, Pan C, Romeiser JL, Gan TJ. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic therapy on postoperative recovery following major abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 12 juin 2017;21(1):141.
70. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *JAMA.* 4 juin 2014;311(21):2181.
71. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) de la HAS. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/forcedownload/2016-09/synthese\\_raac\\_2016-09-01\\_15-49-32\\_230.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/forcedownload/2016-09/synthese_raac_2016-09-01_15-49-32_230.pdf).
72. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations. *World J Surg.* févr 2013;37(2):259-84.

73. De Waal EEC, Frank M, Scheeren TWL, Kaufmann T, De Korte-de Boer D, Cox B, et al. Perioperative goal-directed therapy in high-risk abdominal surgery. A multicenter randomized controlled superiority trial. *J Clin Anesth.* déc 2021;75:110506.
74. Gómez-Izquierdo JC, Trainito A, Mirzakandov D, Stein BL, Liberman S, Charlebois P, et al. Goal-directed Fluid Therapy Does Not Reduce Primary Postoperative Ileus after Elective Laparoscopic Colorectal Surgery. *Anesthesiology.* 1 juill 2017;127(1):36-49.
75. Diaper J, Schiffer E, Barcelos GK, Luise S, Schorer R, Ellenberger C, et al. Goal-directed hemodynamic therapy versus restrictive normovolemic therapy in major open abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Surgery.* mai 2021;169(5):1164-74.
76. Stens J, Hering JP, Van Der Hoeven CWP, Boom A, Traast HS, Garmers LE, et al. The added value of cardiac index and pulse pressure variation monitoring to mean arterial pressure-guided volume therapy in moderate-risk abdominal surgery (COGUIDE): a pragmatic multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia.* sept 2017;72(9):1078-87.
77. Phan TD, An V, D'Souza B, Rattray MJ, Johnston MJ, Cowie BS. A Randomised Controlled Trial of Fluid Restriction Compared to Oesophageal Doppler-Guided Goal-Directed Fluid Therapy in Elective Major Colorectal Surgery within an Enhanced Recovery after Surgery Program. *Anaesth Intensive Care.* nov 2014;42(6):752-60.
78. Srinivasa S, Taylor MHG, Singh PP, Yu TC, Soop M, Hill AG. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *Br J Surg.* 5 déc 2012;100(1):66-74.
79. Cannesson M, Ramsingh D, Rinehart J, Demirjian A, Vu T, Vakharia S, et al. Perioperative goal-directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *Crit Care.* déc 2015;19(1):261.
80. Wu QR, Zhao ZZ, Fan KM, Cheng HT, Wang B. Pulse pressure variation guided goal-direct fluid therapy decreases postoperative complications in elderly patients undergoing laparoscopic radical resection of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 4 mars 2024;39(1):33.
81. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2012;17(2):209.
82. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 15 mars 2019;43(3):659-95.
83. SFAR. RFE optimisation hémodynamique. <https://sfar.org/download/optimisation-hemodynamique-perioperatoire-adulte-dont-obstetrique/>. mars 2024;
84. Gerent ARM, Almeida JP, Fominskiy E, Landoni G, De Oliveira GQ, Rizk SI, et al. Effect of postoperative goal-directed therapy in cancer patients undergoing high-risk surgery: a randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2018;22(1):133.

85. Wang J, Sun W, Fan Z, An X, Pei L. Effect of the Type of Intraoperative Restrictive Fluid Management on the Outcome of Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annibale B, éditeur. Gastroenterol Res Pract.* 25 nov 2020;2020:1-9.
86. Huang Y, Chua TC, Gill AJ, Samra JS. Impact of perioperative fluid administration on early outcomes after pancreatoduodenectomy: A meta-analysis. *Pancreatology.* mai 2017;17(3):334-41.
87. Jeon HJ, Kwon HJ, Hwang YJ, Kim SG. Unfavorable effect of high postoperative fluid balance on outcome of pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Treat Res.* 2022;102(3):139.
88. Gilgien J, Hübner M, Halkic N, Demartines N, Roulin D. Perioperative fluids and complications after pancreatoduodenectomy within an enhanced recovery pathway. *Sci Rep.* 21 oct 2020;10(1):17898.
89. Cao X, Wang X, Zhao B, Kong L, Zhou L, Zhu W, et al. Correlation between Intraoperative Fluid Administration and Outcomes of Pancreatoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract.* 30 juill 2020;2020:1-7.
90. Bruns H, Kortendieck V, Raab HR, Antolovic D. Intraoperative Fluid Excess Is a Risk Factor for Pancreatic Fistula after Partial Pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg.* 21 sept 2016;2016:1-6.
91. Sandini M, Fernández-del Castillo C, Ferrone CR, Ruscic KJ, Eikermann M, Warshaw AL, et al. Intraoperative Fluid Administration and Surgical Outcomes Following Pancreaticoduodenectomy: External Validation at a Tertiary Referral Center. *World J Surg.* 15 mars 2019;43(3):929-36.
92. Grant F, Brennan MF, Allen PJ, DeMatteo RP, Kingham TP, D'Angelica M, et al. Prospective Randomized Controlled Trial of Liberal Vs Restricted Perioperative Fluid Management in Patients Undergoing Pancreatectomy. *Ann Surg.* oct 2016;264(4):591-8.
93. Van Samkar G, Eshuis WJ, Bennink RJ, Van Gulik TM, Dijkgraaf MGW, Preckel B, et al. Intraoperative Fluid Restriction in Pancreatic Surgery: A Double Blinded Randomised Controlled Trial. *Landoni G, éditeur. PLOS ONE.* 14 oct 2015;10(10):e0140294.
94. Kulemann B, Fritz M, Glatz T, Marjanovic G, Sick O, Hopt UT, et al. Complications after pancreaticoduodenectomy are associated with higher amounts of intra- and postoperative fluid therapy: A single center retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* avr 2017;16:23.
95. Weinberg L, Ianno D, Churilov L, Chao I, Scurrah N, Rachbuch C, et al. Restrictive intraoperative fluid optimisation algorithm improves outcomes in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A prospective multicentre randomized controlled trial. *Hills RK, éditeur. PLOS ONE.* 7 sept 2017;12(9):e0183313.
96. Wright GP, Koehler TJ, Davis AT, Chung MH. The drowning whipple: Perioperative fluid balance and outcomes following pancreaticoduodenectomy: Whipple Fluid Balance. *J Surg Oncol.* sept 2014;110(4):407-11.
97. Behman R, Hanna S, Coburn N, Law C, Cyr DP, Truong J, et al. Impact of fluid resuscitation on major adverse events following pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg.* nov 2015;210(5):896-903.

98. Winer LK, Dhar VK, Wima K, Lee TC, Morris MC, Shah SA, et al. Perioperative Net Fluid Balance Predicts Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* oct 2018;22(10):1743-51.
99. Zhang L, Zhang Y, Shen L. Effects of intraoperative fluid balance during pancreatoduodenectomy on postoperative pancreatic fistula: an observational cohort study. *BMC Surg.* 13 avr 2023;23(1):89.
100. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg.* juill 2020;44(7):2056-84.
101. Weinberg L, Banting J, Churilov L, McLeod RL, Fernandes K, Chao I, et al. The Effect of a Surgery-Specific Cardiac Output–Guided Haemodynamic Algorithm on Outcomes in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy in a High-Volume Centre: A Retrospective Comparative Study. *Anaesth Intensive Care.* sept 2017;45(5):569-80.
102. Siegel JB, O’Leary R, DeChamplain B, Lancaster WP. The Effect of Goal-Directed Fluid Administration on Outcomes After Pancreatic Surgery. *World J Surg.* nov 2022;46(11):2760-8.
103. Peltoniemi P, Lehto I, Pere P, Mustonen H, Lehtimäki T, Seppänen H. Goal-directed fluid management associates with fewer postoperative fluid collections in pancreatoduodenectomy patients. *Pancreatology.* août 2023;23(5):456-64.
104. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
105. HAS. Diagnostic de la dénutrition de l’enfant et de l’adulte. 2019;
106. Cockcroft, Donald W.; Gault, Henry. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. 1976;
107. Han IW, Kim H, Heo J, Oh MG, Choi YS, Lee SE, et al. Excess intraoperative fluid volume administration is associated with pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: A retrospective multicenter study. *Medicine (Baltimore).* juin 2017;96(22):e6893.
108. Andrianello S, Marchegiani G, Bannone E, Masini G, Malleo G, Montemezzi GL, et al. Clinical Implications of Intraoperative Fluid Therapy in Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* déc 2018;22(12):2072-9.
109. Bortolotti P, Delpierre C, Le Guern R, Kipnis E, Lebuffe G, Lenne X, et al. High incidence of postoperative infections after pancreaticoduodenectomy: A need for perioperative anti-infectious strategies. *Infect Dis Now.* août 2021;51(5):456-63.
110. Russell TB, Labib PL, Denson J, Streeter A, Ausania F, Pando E, et al. Postoperative complications after pancreatoduodenectomy for malignancy: results from the Recurrence After Whipple’s (RAW) study. *BJS Open.* 1 nov 2023;7(6):zrad106.
111. Cai Z, Yang Y, Han Y, Fu X, Mao L, Qiu Y. Clinical Validation of the Comprehensive Complication Index in a Pancreaticoduodenectomy Cohort. *Eur Surg Res.* 2023;64(3):334-41.
112. Healy MA, McCahill LE, Chung M, Berri R, Ito H, Obi SH, et al. Intraoperative Fluid Resuscitation Strategies in Pancreatectomy: Results from 38 Hospitals in Michigan. *Ann Surg Oncol.* sept 2016;23(9):3047-55.

113. 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.
114. Park J, Han S, Park S, Kang MJ, Park HM, Yu J, et al. Effect of perioperative fluid volume restriction on the incidence of complications following pancreaticoduodenectomy. *ANZ J Surg*. juill 2022;92(7-8):1797-802.
115. Lavu H, Sell NM, Carter TI, Winter JM, Maguire DP, Gratch DM, et al. The HYSLAR Trial: A Prospective Randomized Controlled Trial of the Use of a Restrictive Fluid Regimen With 3% Hypertonic Saline Versus Lactated Ringers in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg*. sept 2014;260(3):445-55.
116. Weinberg L, Wong D, Karalapillai D, Pearce B, Tan CO, Tay S, et al. The impact of fluid intervention on complications and length of hospital stay after pancreaticoduodenectomy (Whipple's procedure). *BMC Anesthesiol*. déc 2014;14(1):35.
117. Eng OS, Goswami J, Moore D, Chen C, Gannon CJ, August DA, et al. Intraoperative fluid administration is associated with perioperative outcomes in pancreaticoduodenectomy: A single center retrospective analysis. *J Surg Oncol*. 2013;108(4):242-7.
118. Gill P, Chua TC, Huang Y, Mehta S, Mittal A, Gill AJ, et al. Pancreatoduodenectomy and the risk of complications from perioperative fluid administration. *ANZ J Surg* [Internet]. avr 2018 [cité 20 mars 2024];88(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.13913>
119. Kaiser J. Dealing with Missing Values in Data. *J Syst Integr*. 2014;42-51.
120. Lellingier, Erwan. En contexte de chirurgie abdominale carcinologique majeure, est-il possible de déterminer des seuils de ferritine et de coefficient de saturation de la transferrine associés à la survenue de transfusion et de complications post-opératoires ? 22 nov 2022;
121. Weinberg L, Lee DK, Bergin H, Koshy AN, Tully PA, Meyerov J, et al. MEasuring the impact of Anesthetist-administered medications volumeS on intraoperative flUid balance duRing prolonged abdominal surgEry (MEASURE Study). *Minerva Anesthesiol*. mai 2022;88(5):334-42.
122. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. nov 2018;164(5):1035-48.
123. D'Angelica MI, Ellis RJ, Liu JB, Brajcich BC, Gönen M, Thompson VM, et al. Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 9 mai 2023;329(18):1579-88.
124. Meyer Saklad, Emery Rovenstine, Ivan Taylor. Grading of patients for surgical procedures. 1941;
125. HAS. Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;

**AUTEUR : Nom :** Ferrand

**Prénom :** Jonathan

**Date de soutenance :** 15 avril 2024

**Titre de la thèse :** Impact des apports liquidiens périopératoires sur le risque de survenue de fistule pancréatique après duodéno pancréatectomie céphalique programmée : une étude de cohorte rétrospective.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Anesthésie – Réanimation et médecine périopératoire

**DES + FST/option :** Anesthésie - Réanimation

**Mots-clés :** duodéno pancréatectomie céphalique, chirurgie abdominale majeure, apports liquidiens périopératoires, remplissage périopératoire, fistule pancréatique, complications postopératoires.

**Objectif :** La duodéno pancréatectomie (DPC) céphalique est une chirurgie abdominale majeure associée à une morbidité importante largement dominée par la survenue de fistules pancréatiques (FP) postopératoires qui en sont la complication la plus fréquente. Plusieurs facteurs de risques de FP sont identifiés dans la littérature mais la plupart sont non modifiables. Notre hypothèse était que la quantité d'apports liquidiens apportés dans la période périopératoire, jusqu'à 2 jours après l'intervention, était un facteur de risque de survenue de FP.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique (CHU de Lille) incluant tous les patients opérés d'une DPC programmée entre 2019 et 2023. L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'impact du remplissage vasculaire sur la survenue de FP via un modèle de régression logistique ajusté sur des facteurs de confusion prédéfinis.

**Résultats :** 191 patients ont été analysés, ils ont été opérés en raison d'un adénocarcinome pancréatique dans 46,6% des cas, pendant une durée médiane de 503minutes. 44,5% des patients ont eu une FP et 20,9% une complication majeure. La durée d'hospitalisation médiane était de 16jours. Les apports liquidiens périopératoires, peropératoires et postopératoire médians étaient respectivement de 3,5mL/kg/h, 8mL/kg/h et 2,7mL/kg/h. Il n'y avait pas d'association significative entre la survenue de FP et le remplissage périopératoire (OR 1,45 ; IC 95% 0,94 – 2,2 ; p = 0,09), peropératoire (OR 0,89 ; IC 95% 0,24–3,34 ; p = 0,89) ou postopératoire (OR 1,5 ; IC 95% 0,96–2,46 ; p = 0,08). Pour les objectifs secondaires, il existait une association significative entre le remplissage global et la survenue de complications majeures (OR 1,86 ; IC 95% 1,16–3 ; p = 0,01) ainsi qu'avec la durée d'hospitalisation (p < 0,001). Il n'y avait pas d'association entre le remplissage périopératoire et la durée avant ablation de la sonde nasogastrique (p = 0,12).

**Conclusion :** Parmi les patients opérés d'une DPC programmée, la quantité de fluide reçue n'était pas associée à une augmentation de survenue de FP. Néanmoins elle était associée à une augmentation significative de survenue de complications majeures et de la durée d'hospitalisation.

#### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

**Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Grégoire ANDRIEU

Madame le Docteur Julie VEZIAN

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Cédric CIRENEI