



Colonisation des voies biliaires et complications infectieuses dans les duodénopancréatectomies céphaliques

Boris Glavnik

► To cite this version:

Boris Glavnik. Colonisation des voies biliaires et complications infectieuses dans les duodénopancréatectomies céphaliques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932419

HAL Id: hal-01932419

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932419>

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
médecine spécialisée
par

Boris GLAVNIK

Le 26 juin 2018 à Nancy

**Colonisation des voies biliaires et complications
infectieuses dans les duodénopancréatectomies
céphaliques.**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER
M. le Professeur Gérard AUDIBERT
M. le Professeur Ahmet AYAV
M. le Docteur Antoine KIMMOUN
M. le Docteur Emmanuel NOVY

Présidente de thèse
Juge
Juge
Juge
Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François
KÖHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard
VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

1. PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE
GÉNÉRALE**

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

2. PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

3. MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

4. MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

5. MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

6. DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

**Madame le Professeur Marie Reine LOSSER
Professeur en Anesthésie Réanimation**

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être digne.

Votre investissement pédagogique et universitaire force l'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur en Anesthésie Réanimation

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous vous remercions pour votre enseignement.

Nous espérons en être digne.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV
Professeur en Chirurgie Générale

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être digne.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteur Antoine KIMMOUN

Maître de Conférence des Universités en Réanimation

Docteur en Médecine

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissant.

Votre dévouement universitaire force l'admiration.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteur Emmanuel NOVY

Docteur en Médecine spécialité Anesthésie Réanimation

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez accueilli dans votre spécialité et transmis vos connaissances.

Votre enseignement, le travail à vos côtés sont d'une très grande richesse.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissant.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A ma famille

Suzanne et Samuel, vous voir grandir jour après jour est un bonheur incommensurable, vous êtes ma plus grande fierté.

Raphaëlle, plus de dix ans à tes côtés et rien n'a changé, nous ne sommes qu'au premier chapitre d'une belle histoire, merci d'être tout simplement toi.

Mes Parents, je vous dois tout. Merci de m'avoir toujours supporté et de m'avoir donné les moyens de pouvoir réaliser tous mes projets. J'espère vous rendre fiers comme je le suis de vous.

Ma Sœur, une complicité infaillible malgré nos jeunes années entre chien et chat. Je suis admiratif de ta force de caractère, je vous souhaite le meilleur pour l'histoire que vous êtes en train d'écrire avec **Guillaume et Ambre**.

Ghyslain, mon parrain, je crois que c'est grâce à toi que j'ai choisi cette voie. Fier que vous m'ayez choisi en tant que parrain, je vous embrasse, toi, **Paola, Clément et Antoine**.

Huguette, ma marraine, merci pour ta bienveillance.

Gaël, Unkle, toujours de bons conseils, une des personnes les plus ouvertes d'esprit et intéressantes que je connaisse, je vous souhaite le meilleur à toi, **Emmanuelle** et au petit **Gaspard**.

Thieb, on a grandi et on s'est construit ensemble, des souvenirs inoubliables. Longue vie à toi et **Anne Laure**.

Geoffrey, Chloé, Simon et Romain, magnifique petite famille, je vous embrasse !

Astrid et Sylvain, vous avez toujours été là, 29 années de souvenirs, j'espère qu'il y en aura encore bien d'autres.

Mes Grand Parents maternels, l'éloignement de ces dernières années ne change en rien mes sentiments que j'ai à votre égard.

Mes Grands Parents paternels, je suis sûr que vous êtes fiers de moi, j'aurais aimé que vous soyez encore parmi nous.

Sylvie et François, merci pour votre gentillesse et votre générosité, Andiamo !

Henry et Martine, merci de m'avoir accueilli, vivement le prochain séjour aux Rousses ou à Arcachon !

Louis, alias Tonton Loulou aka Maître Loulou, le même goût pour un certain type d'humour 😊, je vous souhaite le meilleur, à toi et **Aline**.

Caroline et Thomas, les Krakra, on se voit peut-être que quatre fois par an mais c'est toujours aussi top ! Bisous à **Nounouche** !

A nos Maitres et à mes compagnons d'internat

Au Docteur Jean Pierre PERTEK, merci d'avoir dirigé ce travail, malheureusement la complexité des emplois du temps fait que tu ne peux être présent pour ma soutenance. Ton expérience, ton sens clinique et ton pragmatisme forcent l'admiration.

Au Docteur Philippe GUERCI, les bons mots pour me faire avancer, les bons conseils pour mes choix de carrière, je suis admiratif de ton dévouement, de ta rigueur et de ton esprit critique.

Aux Docteurs Laura MULLER, Eric DELAVEUVE et Julien DARMIAN, c'est vous qui m'avez mis le pied à l'étrier, merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans la spécialité.

Au Docteur Sébastien GETTE, merci de m'avoir accueilli à l'hôpital de Mercy, pressé de poursuivre l'aventure pour au moins les deux prochaines années.

A mes co-DESAR

Jay, dix ans d'amitié, le mystère du traitement de la FA, qui n'est peut-être toujours pas résolu pour toi, la salle bleue, la Réa Pic, Lyon, les Fortissio Lungo à la chaîne, et c'est pas fini : c'est parti pour deux années de co-chefferie dans le même bureau... Je vous souhaite plein de bonnes choses, à **Mathilde** et toi.

Bif, la force tranquille découverte à l'hôpital Bel Air, un mec sensible derrière une allure de Golgoth, une belle rencontre.

Oniskoff, tututu l'humour pince sans rire, c'est carton rouge !

FX, initialement parrain de faluche (oui oui), dix ans qu'on se connaît maintenant, toujours de bons conseils, que ce soit sur le plan personnel ou professionnel.

Thibaud, j'ai appris à te connaître au cours de l'internat, une personne passionnée et cultivée, au final faussement discret 😊.

PEL, autre acolyte depuis la P1, ex Pelus Bedus, tu vas voir, y a rien de mieux que d'être père.

Hey **Mokhtar**, mon ami ! Un plaisir de t'avoir rencontré, toujours de bonne humeur et le cœur sur la main.

Aux équipes de mes services formateurs :

La Réanimation Polyvalent de l'hôpital Bel Air : premier stage en réanimation, une équipe toujours de bonne humeur, ce qui m'a forcé à y retourner ponctuellement.

La Réanimation Picard : ne changez rien, merci pour tout.

Le Centre de Traitement des Brulés : une équipe au top, les pansements en musique, les 20h, les croque-monsieur de Ghislaine, vivement que l'aventure continue.

La Réanimation Médicale de Brabois, où j'ai appris la rigueur dans la bonne humeur.

Le Bloc Opératoire de l'hôpital de Mercy, une équipe up-to-date et dynamique.

La Réanimation Polyvalente de l'hôpital de Mercy, je crois que le meilleur reste à venir.

A mes amis,

Caroline et Matthieu, les Bics, que dire à part que je vous aime.

Moreau, on n'a toujours pas formé notre groupe de néo/post/new-wave, vivement que vous inscriviez **Jules-Guy** au conservatoire avec **Gioia**, un grand avenir l'attend.

Branchu, vieille branche, dix ans d'amitié et de sincérité, bien que l'internat nous ait éloigné, rien ne change quand on se revoit. Je vous souhaite plein de bonnes choses à **Clémence** et toi.

Litch, maintenant résident suisse, les heures à (essayer) d'enflammer les courts de tennis de Chavigny me manquent.

Thibaut et Marine, ne changez rien, votre spontanéité et votre bonne humeur me font toujours plaisir, vivement le mois d'août !

Hugo et Diane, fidèles compagnons de P1, des soirées et des séjours au ski inoubliables, je vous souhaite le meilleur pour votre future vie à trois.

Axel, le rouquin, des expressions singulières pour un mec singulier.

PA, les soirées bouffes, les soirées Pinot Gris, les soirées Bordeaux, les soirées Champagne, le tout arrosé de ton humour sarcastique !

Belveyre, une rencontre inattendue, enfin quelqu'un qui connaît la discographie solo de John Frusciante. Désolé mais word n'accepte pas les gifs d'APETOR.

Delannoy, it's okay... !

Valentin, la natation, les confidences, les 10^x soirées, tu es quelqu'un sur qui je peux toujours compter.

César, vingt ans maintenant, au final on n'a pas pris le même chemin mais les rares verres pris ensemble nous montre que nous n'avons pas changé.

A la troupe de la rue Saint Diz', **Antoine, Victor et Pierre**, merci pour tous les souvenirs oubliés.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
SERMENT	18
TABLE DES MATIERES	19
COLONISATION DES VOIES BILIAIRES ET COMPLICATIONS INFECTIEUSES DANS LES DUODENOPANCREATECTOMIES CEPHALIQUES.....	20
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION GENERALE.....	21
INDICATIONS ET DESCRIPTION DE LA DUODENOPANCREATECTOMIE CEPHALIQUE	22
MORTALITE ET MORBIDITE POST-OPERATOIRE	24
COMPLICATIONS INFECTIEUSES POST OPERATOIRES.....	28
FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS INFECTIEUSES.....	29
ICTERE PREOPERATOIRE ET DRAINAGE DES VOIES BILIAIRES	30
OBJECTIFS.....	32
DEUXIEME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL	33
ABSTRACT	35
INTRODUCTION.....	37
MATERIAL AND METHODS	38
<i>Patient selection</i>	<i>38</i>
<i>Surgical procedure</i>	<i>38</i>
<i>Preoperative, intraoperative and postoperative clinical data.....</i>	<i>39</i>
<i>Infectious complications.....</i>	<i>39</i>
<i>Other complications.....</i>	<i>40</i>
<i>Statistical Analysis.....</i>	<i>41</i>
RESULTS.....	41
<i>Demographic and preoperative variables.....</i>	<i>41</i>
<i>Intraoperative and postoperative results.....</i>	<i>41</i>
<i>Infectious complications.....</i>	<i>42</i>
<i>Bacteriological results</i>	<i>42</i>
DISCUSSION	43
LEGENDS	48
REFERENCES	54
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION, CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES PARTIES 1 ET 3	62
RESUME.....	67

***Colonisation des voies biliaires et
complications infectieuses dans les
duodénopancréatectomies
céphaliques***

Première partie : Introduction générale

Indications et description de la duodénopancréatectomie céphalique

Le cancer du pancréas est le septième cancer le plus fréquent, et la cinquième cause de décès par cancer en Europe, avec une espérance de vie approchant 5 % à cinq ans¹. Son incidence est actuellement en augmentation avec un peu plus de 9000 nouveaux cas par an en France. C'est une pathologie dont le pronostic est très sombre, avec un nombre de décès égalant pratiquement le nombre de nouveaux cas. Le diagnostic est relativement tardif, et seulement 10 à 15 % des patients sont éligibles à un traitement chirurgical à but curatif. Cette résection chirurgicale, dans le cadre des cancers de la tête du pancréas (adénocarcinomes, tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas, tumeurs neuroendocrines), est la duodénopancréatectomie céphalique (figure 1) : elle consiste en l'ablation de la tête du pancréas, du cadre duodénal, de la voie biliaire intra-pancréatique et de la région antropylorique selon la localisation tumorale (partie haute de la tête du pancréas, duodénum proximal)². Deux variantes anastomotiques, concernant l'anastomose pancréatico-digestive, sont couramment utilisées pour cette intervention : l'anastomose pancréatico-gastrique (figure 2), qui est généralement utilisée lorsque le pancréas a une texture molle et que ce dernier possède un canal étroit, et l'anastomose wirsung-jéjunale (figure 3), utilisée dans les autres cas³. Ces deux variantes n'ont a priori aucun retentissement sur le devenir post opératoire du patient, aucune n'étant supérieure à l'autre concernant les complications post opératoires et sur le statut nutritionnel ultérieur⁴. Cette chirurgie est également proposée pour le traitement curatif des adénocarcinomes duodénaux, ampullaires, de la voie biliaire principale, des métastases pancréatiques, et dans les pancréatites chroniques sans dilatation canalaire⁵.

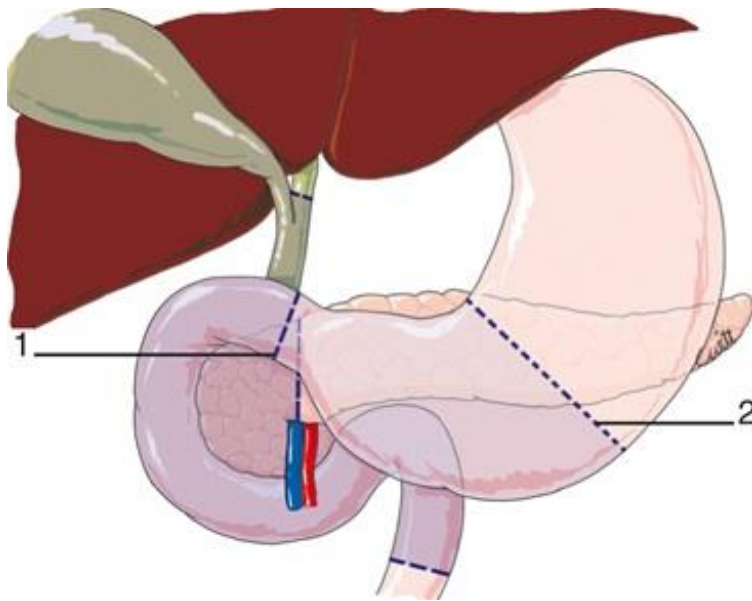


Figure 1. Duodénopancréatectomie céphalique : limites de résection en cas de conservation antropylorique (1) et en cas d'antrectomie (2).

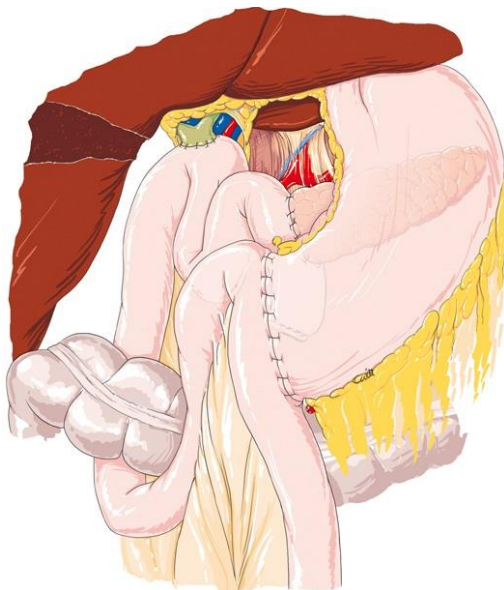


Figure 2. Anastomose wirsungo-jéjunale

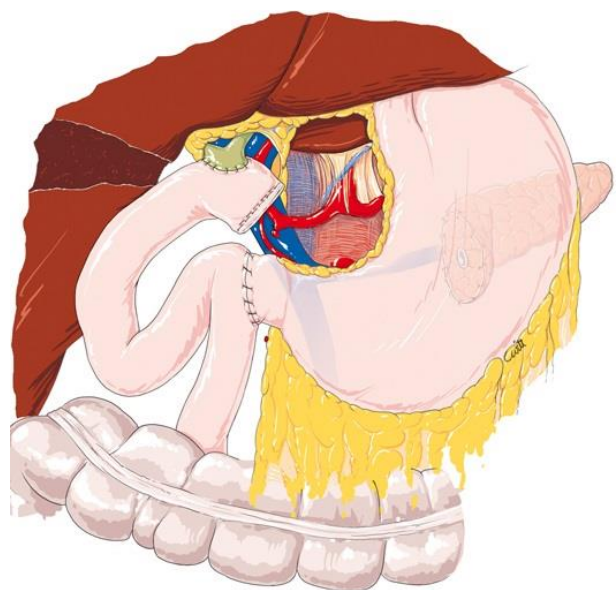


Figure 3. Anastomose pancréatico-gastrique

Mortalité et morbidité post-opératoire

La mortalité post opératoire pour cette intervention, principalement due à des complications infectieuses et hémorragiques⁶, a grandement diminué au cours de ces dernières années : approchant 25 % dans les années 1970⁷, ce taux varie actuellement entre 1 et 5 %⁸⁻¹⁰. Cette amélioration est due à plusieurs facteurs : la centralisation des interventions dans des établissements spécialisés, réalisant jusqu'à une centaine de procédures par an⁶, l'évolution des techniques chirurgicales, de la prise en charge en réanimation, et la standardisation de la prise en charge péri-opératoire^{11,12}.

Malgré ces avancées et la réduction du taux de mortalité, le principal écueil de cette intervention réside dans l'importance de la morbidité post opératoire. En effet, la littérature décrit des taux variant entre 40 et 60 % : Schmidt et al.⁹, en 2004, ont publié une étude s'étendant sur vingt ans, s'intéressant à une cohorte de patients ayant bénéficié de cette intervention. Sur les 516 patients inclus, 43 % avaient présenté au moins une complication postopératoire. Ces résultats ont par la suite été confirmés par DeOliveira et al.¹³ en 2006, qui ont étudié une cohorte de patients équivalente (633 patients). Le taux de complications observé était alors de 58.5 %.

Ces complications sont rangées selon la classification de Clavien-Dindo¹⁴ : cette nomenclature s'appuie sur le degré de gravité de l'évènement post opératoire et de l'invasivité du traitement pour y remédier. Elle est composée de cinq grades, allant de la complication nécessitant seulement un traitement symptomatique à celle provoquant le décès du patient (figure 2).

Tableau 1 Classification de Clavien-Dindo

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

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

Le retard de vidange gastrique, défini par l'impossibilité de reprise d'une alimentation *per os* ou la nécessité d'aspiration digestive par sonde nasogastrique après la première semaine postopératoire¹⁵, est la complication non infectieuse la plus fréquente, avec un taux variant entre 20 et 50 %¹⁶⁻¹⁸. Bien que ne mettant pas directement en jeu le pronostic vital, cette complication a un impact sur le statut nutritionnel du patient et sur la durée de séjour, qui peut se voir augmenter¹³.

La fistule pancréatique est la deuxième complication chirurgicale la plus fréquente, touchant jusqu'à 20 % des patients^{13,19,20}. Elle est définie, selon l'International Study Group on Pancreatic Fistula¹⁹, lorsque le taux d'amylase, dosé sur les prélèvements de drainages abdominaux réalisés lors du troisième jour post opératoire, est supérieur à trois fois le taux d'amylase sérique. Cette complication peut avoir des répercussions délétères pour le patient : abcédation intra abdominale, complication hémorragique par érosion vasculaire. Selon le stade de gravité, classé de A à C par l'ISGPF, la prise en charge peut être médicale pour les fistules de grade A et B, avec la mise en place de drainages post opératoires et/ou l'administration de somatostatine²¹, ou chirurgicale pour les fistules de grade C,

compliquées d'abcédation ou d'hémorragies intra-abdominales, non accessibles par un traitement percutané ou endovasculaire.

Les complications hémorragiques représentent également une part non négligeable de cette morbidité, affectant jusqu'à 16 % des patients^{22,23}. Selon l'ISGPS, elles sont classées en deux catégories²⁴ : précoces, survenant dans les 24 premières heures post opératoires, et tardives, à partir du deuxième jour post interventionnel. Ces deux sous-groupes n'ont de manière générale pas la même étiologie. Les hémorragies précoces sont généralement dues à une erreur peropératoire ou à un défaut d'hémostase chirurgicale (exérèse de la lame rétroportale, vaisseau gastrique sous-muqueux). Leur prise en charge, en plus de la correction de l'hémostase biologique en réanimation, nécessite généralement une reprise chirurgicale. Les hémorragies tardives sont le plus souvent associées à des fistules pancréatiques ou biliaires, causant des érosions vasculaires ou des pseudo-anévrysmes²⁵. Leur évolution peut se faire en deux temps, avec un premier épisode de saignement minime se tarissant spontanément (saignement sentinelle), suivi par une récurrence plus importante pouvant causer un véritable choc hémorragique. La prise en charge des hémorragies tardives peut s'effectuer de deux manières selon la localisation, l'étiologie (érosion vasculaire ou pseudo-anévrysme) et la stabilité hémodynamique du patient. Une des possibilités est la prise en charge par technique de radiologie interventionnelle, avec la mise en place de coils ou de stent pour les pseudo-anévrysmes, et l'embolisation pour les saignements actifs²⁶. Le taux de réussite de ces techniques est actuellement de 85 %²⁷. Lorsque le saignement n'est pas accessible à un traitement endovasculaire, que celui-ci est associé à une infection intra abdominale, que l'étiologie est d'origine fistuleuse ou que le patient présente un état hémodynamique instable, une reprise chirurgicale est alors

nécessaire afin d'effectuer un geste curatif et hémostatique. Ces deux techniques n'ont démontré aucune supériorité vis-à-vis de l'autre quand la situation clinique permet un traitement endovasculaire²². La mortalité concernant cette complication est loin d'être négligeable, avec un taux variant entre 10 et 30 %^{24,27}.

Parmi les autres complications non infectieuses, nous pouvons également décrire les phénomènes ischémiques post opératoires, provenant préférentiellement de l'artère mésentérique supérieure et du tronc coeliaque²⁸. Ces complications sont généralement dues à une dissection traumatique per opératoire, à une compression extrinsèque ligamentaire dans le cas d'une ischémie provenant du tronc coeliaque, ou à l'existence d'une sténose préopératoire artérielle mésentérique. La prévention de ces complications se réalise généralement en préopératoire avec la mise en place de stent dans le cadre des sténoses, ou en peropératoire avec la dissection du ligament arqué comprimant le tronc coeliaque.

Nous pouvons également citer les fistules biliaires, provenant de l'anastomose bilio-digestive, touchant entre 1 et 5 % des patients^{13,29}. Leur définition repose sur un taux de bilirubine mesuré sur les liquides de drainage, au troisième jour post opératoire, trois fois supérieur à la bilirubinémie, et comme les fistules pancréatiques, elles bénéficient d'une classification en trois grades (A, B et C). Ces fistules sont mieux tolérées cliniquement que les fistules pancréatiques, et l'indication à une reprise chirurgicale de l'anastomose ou à la mise en place d'un drain de Kehr est rare. Un traitement par voie percutanée grâce aux techniques de radiologie interventionnelle est également possible³⁰.

Complications infectieuses post opératoires

Les complications infectieuses représentent une grande partie de la morbidité post opératoire, avec un taux variant entre 20 et 50 % selon la littérature^{13,31,32}.

Les infections de site opératoire représentent la plus grande partie de ces complications, avec des taux approchant 20 %^{10,33}. Ce type de complication regroupe plusieurs composantes : infections de cicatrice, abcès de paroi, abcès intra abdominaux, et péritonites secondaires post-opératoires. Afin de réduire ces évènements, une antibioprophylaxie est administrée au bloc opératoire, avant l'induction anesthésique. Actuellement, la molécule recommandée pour la chirurgie sus-mésocolique, du pancréas et des voies biliaires est la céfazoline³⁴. Cet antibiotique appartient à la classe des céphalosporines de première génération et va essentiellement permettre la prévention des infections à *Staphylococcus Aureus* sensible à la méticilline et aux bacilles Gram négatif dont *Escherichia Coli*. La prise en charge des abcès intra abdominaux consiste en l'administration d'une antibiothérapie, et un drainage percutané par technique de radiologie interventionnelle peut également être effectué. La reprise chirurgicale est rare, principalement indiquée pour le traitement des péritonites secondaires.

Outre les complications infectieuses directement liées à la chirurgie décrites ci-dessus, des complications médicales peuvent survenir en période post-opératoire des duodénopancréatectomies céphaliques. Les plus fréquentes sont les infections urinaires, les bactériémies, les infections de cathéter et les infections pulmonaires^{35,36}. Ces infections associées aux soins dépendent en partie de la prise en charge périopératoire et des antécédents présentés par les patients.

Facteurs de risque de complications infectieuses

Les facteurs de risque de complications infectieuses ont largement été décrits dans la littérature, certains sont propres aux caractéristiques du patient, d'autres sont liés à la prise en charge périopératoire.

En 2009, Su et al.³³ ont étudié au sein d'une cohorte de 100 patients plusieurs facteurs pouvant influencer les suites postopératoires. Concernant les complications infectieuses, le surpoids, défini par un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/m², et une durée opératoire allongée apparaissaient comme des facteurs de risque d'infection post opératoires.

La dénutrition, courante chez les patients atteints d'un cancer du carrefour pancréatico-bilio-digestif, est également un facteur de risque reconnu. En 2005, Schnelldorfer et al.³⁷ ont observé que les patients ayant bénéficié d'une DPC et présentant une dénutrition préopératoire, associée ou non à une albuminémie et une préalbuminémie basses, étaient plus sujets aux complications infectieuses postopératoires.

La présence d'un ictère préopératoire est également un facteur de risque majeur de morbidité globale, infectieuse et non infectieuse. Cette notion est connue depuis les années 1980, avec les travaux réalisés par Blamey et al.³⁸, et a encore été confirmée récemment par l'étude menée par Sauvanet et al.³⁹, qui ont mis en évidence, au sein d'une cohorte de 1200 patients, une augmentation des complications postopératoires majeures (Clavien-Dindo 3 et 4) chez les patients présentant un taux de bilirubine préopératoire supérieur à 300 µmol/L.

Ictère préopératoire et drainage des voies biliaires

Cet ictère préopératoire est dû à la compression du cholédoque par la tumeur localisée dans la région périampullaire, et est généralement le mode de révélation clinique de la maladie. La chirurgie chez un patient ictérique étant associée à un taux plus élevé de complications post opératoires, il a donc été proposé, depuis les années 1980, d'effectuer un drainage des voies biliaires avant de procéder à la chirurgie. Les indications formelles au drainage préopératoire sont les suivantes : infection de la voie biliaire principale (angiocholite), présence d'un ictère avec impossibilité d'effectuer une chirurgie d'emblée, en raison d'une altération de l'état général trop importante du patient ou d'une pathologie qui peut être améliorée ou stabilisée, une insuffisance rénale, qui peut être améliorée après résolution de l'ictère, ou si la tumeur est *a priori* inextirpable et que le patient doive bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante en vue d'obtenir les conditions de résection chirurgicale. Deux techniques sont utilisables pour effectuer ce drainage⁴⁰ : la voie endoscopique, avec la réalisation d'une cholangiopancréatographie rétrograde, associée à la mise en place d'une endoprothèse. Cette dernière va permettre de maintenir la perméabilité de la voie biliaire intra-pancréatique, initialement comprimée par la tumeur, et ainsi permettre la résolution de la cholestase ictérique. La deuxième solution de drainage utilise une technique de radiologie interventionnelle, il s'agit du drainage percutané des voies biliaires. Cette procédure s'effectue par un abord trans-hépatique, et va permettre la cathétérisation antérograde des voies biliaires jusqu'au duodénum. Il s'agit dans d'un drainage généralement interne, ou externe/interne, le drainage de la bile s'effectuant complètement ou en partie par le tube digestif. Dans le cas d'une sténose infranchissable, le drainage s'effectue alors totalement par voie externe.

Cette technique est indiquée après plusieurs échecs de cathétérisation par voie endoscopique dans le cadre des tumeurs périampullaires ou d'emblée dans la prise en charge des cholangiocarcinomes hilaires.

Ce drainage préopératoire est à ce jour controversé. En effet, depuis les années 2000, plusieurs travaux ont montré que cette procédure influencerait les suites postopératoires, avec une augmentation de la morbidité globale, en particulier des complications infectieuses, et une augmentation de la durée de séjour⁴¹⁻⁴⁴. L'une des explications à ces événements est la contamination des voies biliaires au cours de ces procédures, aujourd'hui bien démontrée^{36,45-47}. En effet, dans ce cas la chirurgie est effectuée alors que la bile contient des bactéries, passant d'une classe 2 d'Altemeier (chirurgie propre contaminée, par ouverture de viscères creux) à une classe 3 (chirurgie contaminée). Ces travaux ont montré, grâce à la mise en culture de prélèvements de bile effectués en per opératoire, que la flore biliaire était alors majoritairement plurimicrobienne, avec une présence importante d'entérobactéries et d'entérocoques souvent nosocomiaux, contrairement aux patients n'ayant pas bénéficié d'un drainage préopératoire, dont la bile était le plus souvent stérile ou contenait une flore monomicrobienne plurisensible. En 2006, l'étude réalisée par Cortes et al.³⁶, en plus de démontrer une corrélation entre la colonisation des voies biliaires et les complications infectieuses, a également mis en évidence que les bactéries ayant colonisé la bile étaient responsables des infections post opératoires dans 50% des cas.

Objectifs

Le but de ce travail est, premièrement, de vérifier la corrélation entre la colonisation des voies biliaires et les complications infectieuses post-opératoires, et d'évaluer la morbidité et la mortalité chez les patients ayant bénéficié d'une duodéno pancréatectomie au CHRU de Nancy au cours de l'année 2017-2018.

***Deuxième partie : Article
original***

Colonization of bile ducts and postoperative infectious complications of pancreaticoduodenectomies.

Boris Glavnik ; MD, Jean Pierre Pertek ; MD Marie Reine Losser ; MD PhD

Unité de Réanimation Chirurgicale Picard, CHRU Nancy, Pôle Anesthésie Réanimation,
54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

Address correspondence and reprint requests to Pr. Marie Reine Losser,
Unité de Réanimation Chirurgicale Picard & Soins Continus
CHU Nancy Brabois - Service d'anesthésie-réanimation,

Institut lorrain du cœur et des vaisseaux Louis Mathieu

Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY cedex, France

Phone : +33 3 83 15 34 66

Fax : +33 3 83 15 43 42

E-mail : mr.losser@chru-nancy.fr

Word count: Abstract: 280 Main manuscript: 2560

Abstract

Background: Postoperative mortality rate for patients undergoing pancreaticoduodenectomy is between 1 and 5%, and morbidity ranging from 30 to 60%. Infectious complications are an important part of this morbidity, affecting nearly 35% of patients. Preoperative endoscopic biliary drainage is a recognized risk factor for these complications, because of the bacteriological colonization it induces. The aims of this study were, first, to verify the correlation between biliary colonization and infectious complications, and secondarily to assess morbidity and mortality in patients who underwent pancreaticoduodenectomy.

Methods: A single-centre prospective observational study conducted over a one-year period and including 46 patients underwent programmed pancreaticoduodenectomy for periampullary tumor with routine bile-culture and antibiotic prophylaxis with cefazolin. Post-operative complications of 19 patients with bile colonization were compared with that of 27 patients with sterile bile.

Results: Both groups were comparable except for distribution of denutrition ($p = 0.033$) and rate of patients who had preoperative endoscopic procedures (ERCP) ($p < 0.001$) which were more frequent in group B+. Intraoperative characteristics were not different between the two groups. Post-operative mortality rate was 2.2% ($n=1$, group B+). Overall morbidity was 33%, infectious complications rate was 17% and no difference was observed between the two groups (21% versus 15% $p=0.7$). In group B+, bile was polymicrobial in 79% of patients and isolated microorganisms were resistant to cefazolin in 66%. In patients with infectious complications, the same germ was isolated in bile and another sample in 75%.

Conclusion: For patients undergoing pancreaticoduodenectomy, bile colonization is related to previous endoscopic biliary drainage in 88% of cases, but it is not associated with an increased rate of infectious complications. These results should be confirmed by a study with a more important cohort.

Keywords: Pancreatic neoplasm; pancreaticoduodenectomy; infectious complications; biliary drainage; biliary colonization.

Introduction

Pancreaticoduodenectomy is part of the curative treatment of periampullary neoplasms. Postoperative mortality for this procedure is between 1 and 5 %¹⁻³, and morbidity ranging from 30 to 60 %^{3,4}. Infectious complications, with pancreatic fistula⁵ and gastric delayed emptying⁶, are an important part of this morbidity, affecting nearly 35 % of patients^{4,7}.

One of the risk factors of infectious complications is the presence of a preoperative obstructive jaundice⁸, due to obstruction of bile ducts by the tumor. In this case, it may be proposed to perform a preoperative drainage of the bile ducts, preferably by endoscopic procedure (ERCP), associated with the placement of an endoprosthesis⁹. However, this procedure is controversial, this one increasing postoperative morbidity¹⁰, and in particular the rate of infectious complications¹¹⁻¹³. One explanation of these events is the bacteriological contamination of bile ducts. In addition, it has been observed for the patients who have benefited from preoperative drainage, the biliary flora is predominantly polymicrobial and may contain multidrug resistant germs, unlike patients who have not benefited from this procedure, whose biliary ducts are predominantly sterile or contain a monomicrobial flora^{14,15}. This colonization by multidrug resistant germs may have consequences for the postoperative period, in fact, up to 50 % of the germs found in the bile samples are also found in the samples taken during postoperative infectious complications¹⁵. This microbial release could make it more difficult to take care of postoperative infections, with less efficacy of conventional antibiotic treatments.

The aim of the present prospective study was, first, to verify the correlation between biliary colonization and postoperative infectious complications, and secondarily to assess morbidity and mortality in patients who underwent pancreaticoduodenectomy.

Material and methods

Patient selection

Between February 2017 and February 2018, 46 consecutive patients underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary neoplasms, involving pancreas head adenocarcinoma, malignant ampulloma and intra papillary and mucinous neoplasm (IPMN). All patients over the age of 18, undergoing programmed pancreaticoduodenectomy were prospectively included. Patients undergoing emergency pancreaticoduodenectomy (delay less than 48 hours) or without an intraoperative biliary sample were excluded.

This study compared two groups: one with positive bile culture (group B+, n=19), and the other with sterile bile (B-, n=27)

Surgical procedure

After induction of anaesthesia, all patients received intravenous antibioprophylaxis with cefazolin (2 g, followed by 1 g every 4 hours) or clindamycin and gentamicin if allergic to beta-lactams (900 mg of clindamycin, followed by 600 mg every 4 hours, and 5 mg/kg of gentamicin)¹⁶. At the beginning of the procedure, patients had bile sampling from the gallbladder or from the common bile duct for bacterial examination and study of susceptibility to antibiotics. All patients underwent non-pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. Locoregional lymphadenectomy was performed routinely. The type of pancreato-enteric anastomosis was decided during the procedure by the surgeon. Patients who had a pancreas with soft texture and narrow pancreatic duct underwent a pancreato-gastrostomy. In the other cases, duct to mucosa

pancreatojejunostomy in which a suture was placed between the main pancreatic duct and the jejunum, or a pancreatojejunostomy in which the entire pancreas was anastomosed to the jejunum was performed. The abdominal cavity was drained routinely using an open multichannel silicone drain¹⁷. Oral diet was initiated after transit resumed in patients without pancreatic leak or other intraabdominal complications.

Preoperative, intraoperative and postoperative clinical data

Preoperative, intraoperative and postoperative were prospectively collected by chart review. Preoperative comorbidities (including diabetes mellitus, cardiovascular diseases, respiratory diseases and renal failure) were recorded. Preoperative drainage procedures included endoscopic procedures with endoprosthesis insertion and percutaneous transhepatic biliary drainage. Preoperative data included obstructive jaundice, neoadjuvant therapy and denutrition. Intraoperative data included operative duration, blood loss and transfusion. Postoperative morbidity included postoperative death before ICU discharge and postoperative day 28 and 90, pancreatic fistula, delayed gastric emptying, haemorrhage, renal insufficiency, and infectious complications. Postoperative lengths of stay in the intensive care unit and the hospital were also noted.

Infectious complications

Infectious complications were defined according to the recommendations of the Technical Committee on Nosocomial Infections and Care-related Infections¹⁸. Wound infection was defined as the presence of pus requiring wound opening. Intra-abdominal abscess was

defined as a postoperative collection treated by puncture or drainage with bacteriologically positive culture. Pulmonary infection was defined as fever with a suggestive thoracic X-ray image improving under antibiotics. Bacteraemia was defined as a positive blood culture bottle with a pathogenic organism. For organisms that could potentially be skin contaminants, the isolation of the same bacteria with a similar sensitivity profile from at least two different sets of blood cultures was required to define a bloodstream infection. Catheter-related bacteraemia was documented when the blood isolate was cultured from the catheter tip [10^3 colony-forming units (CFU)/ml] or when blood cultures obtained via the catheter were found to be positive at least 2 h earlier than the corresponding peripheral blood culture. Urinary tract infection was defined as suggestive symptoms associated with a positive urine culture. Microorganisms isolated from postoperative samples were compared with those from intraoperative bile samples.

Other complications

Postoperative morbidity was classified using the Clavien-Dindo classification¹⁹ and was regrouped as minor (grades 1 and 2) and major (grades 3 and 4) morbidity. Delayed gastric emptying was defined as the need for nasogastric decompression beyond the 10th postoperative day. Pancreatic fistula was defined by one of the following criteria: amylase level in surgical drainage fluid more than three times the serum amylase after postoperative day 5, presence on CT scan of a perianastomotic fluid collection containing air bubbles, or by an amylase-rich (more than five times the serum amylase level) fluid collection, whatever its location. All patients with pancreatic fistula were treated with total parenteral nutrition and nasogastric aspiration.

Statistical Analysis

Quantitative variables were expressed as median and range, and compared using the Mann-Whitney U-test. Qualitative variables were expressed as rates (%) and compared using the chi-squared test or Fisher's exact test as appropriate. All tests were two-sided. Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25.0.0.

Results

Demographic and preoperative variables

Clinical and biochemical characteristics of patients in both groups are listed in table 1. Both groups were comparable except for distribution of denutrition ($p = 0.033$), preoperative serum bilirubin level ($p < 0.001$), distribution of intraductal papillary mucinous neoplasm ($p = 0.016$), and rate of patients who had preoperative endoscopic procedures (ERCP) ($p < 0.001$). The preoperative median length of stay differed almost considerably, with longest stay in the group B+ ($p = 0.052$). Pancreatic adenocarcinomas were nearly markedly more frequent in the group of patients with positive bile ($n = 14$ (74%); $p = 0.056$).

Intraoperative and postoperative results

Intraoperative and postoperative characteristics of patients are listed in table 2. Operative time, intraoperative blood loss, and transfusions did not differ between the groups. There was one postoperative death (2.2 %): one patient in group B+ died from hypoxic cardiac arrest at PoD 24, two days after ICU discharge. No difference was observed in both groups

for overall morbidity, major morbidity and infectious complications. Rates of pancreatic leak and delayed gastric emptying were semblable in both groups. The length of ICU and hospital stay were also similar.

Infectious complications

Postoperative infectious complications were found in 17 % (n = 8) of patients (Table 3). No difference was observed in both groups for infectious complications. One patient had a surgical site infection in group B- and no one in group B+. One patient had a fungemia with catheter related blood stream infection in group B+. The rate of pneumonia differed almost considerably between groups (p = 0.064). Both groups were similar for antibiotic therapy over seven days.

Bacteriological results

In group B-, bile was considered sterile after 48-hours culture. Results of bile cultures in group B+ are listed in Figure 2. Bile contained polymicrobial flora in 79 % of patients (n = 15). The microorganisms most commonly isolated were: *Escherichia coli* (63 %), *Enterococcus species* (42 %) and *Enterobacter species* (32 %). In group B+, for patients with infectious complications, the same germ was isolated in bile and another sample in 75 %. Of the three patients in which septicaemia developed, microorganisms identified by blood culture were identical to those from the bile in two (66 %). Of the three patients in which pneumonia developed, microorganisms identified by trachea bronchial samples were identical to those from the bile in only one case (33 %).

Susceptibility to antibiotics of bile microorganisms (Table 4) mostly towards piperacillin-tazobactam (86 %) and gentamicin (84 %). Resistance was more frequently towards cefazolin (66%) and amoxicillin-clavulanic acid (55 %). All patients from group B+ had at least one resistant microorganism to cefazolin. No bile sample was positive to MDR bacteria (bacteria with extended spectrum beta-lactamase, glycopeptide-resistant enterococci).

For infectious complications (table 5), no difference was observed in both groups. The microorganisms most commonly isolated were negative-gram bacilli (*Escherichia coli* (25 %), and *Enterobacter sp* (19 %)). Groups were different for susceptibility to antibiotics (table 6): microorganisms from samples of group B- were more frequently resistant to cefotaxime ($p = 0.044$). In group B-, all germs were susceptible to piperacillin-tazobactam and cefotaxime. No patient presented infectious complication attributable to MDR bacteria.

Discussion

In this prospective study of 46 patients undergoing pancreaticoduodenectomy, 19 (41 %) had preoperative bile contamination, and this characteristic was more frequent for patients who had a preoperative ERCP. Overall morbidity rate was 33%, one patient died on post-operative day 28 period (2.2 %), and 17 % of patients had post-operative infectious complications.

As shown by our results, bile contamination did not influence on outcome, with an equal rate of postoperative infections in both groups (21 % vs 15 %, $p = 0.7$). This lack of correlation, although widely described in literature^{11,15}, can be partly explained by the low

rate of overall infectious complications (17 %). Indeed, other studies described rates ranging from 36 to 49 % : in 2006, Cortes and associates¹⁵ conducted a case-control study interesting 79 patients undergoing pancreaticoduodenectomy : 49 % of patients presented a postoperative infectious complication, mainly septicaemia (22 %) and surgical site infection (13 %). A correlation between bile colonization and infectious complication was observed, and this link was particularly close for surgical site infection, indeed, 23 % of patients with colonized bile presented post-operative abscess (wound or intraabdominal). In our study, this rate was lower, with only 2.2 % of surgical site infection at all. This correlation has been confirmed by the case-control study of Lermite and associates¹¹ in 2008, whose rate of infectious complication was 36 %, significantly higher for patients with bile colonization (56 %).

Bile contamination was present mainly in patients with pancreatic adenocarcinoma and those who have a preoperative biliary drainage by endoscopic procedure (ERCP), as confirmed by several other studies^{11,20}. In our study, 88% of patients who had preoperative ERCP had bile contamination. This endoscopic procedure is proposed before surgery for patients with obstructive jaundice. Indeed, high level of serum bilirubin has been recognized as a risk factor of post-operative morbidity⁸, but nowadays this intervention is controversial : most of studies^{2,10,15,21} agree that biliary drainage is a risk factor for bile contamination.

The low rate of patients with IPMN in the group B+ can be explained by the low rate of biliary drainage for these ones (11 % of patients with IPMN had a preoperative biliary drainage procedure). Indeed, the mode of revelation for this type of neoplasm is less often an obstructive jaundice²².

In the group B+, we observed a higher proportion of denutrition. This characteristic is a well-known factor of postoperative morbidity, in particular of infectious complications^{23,24}. These patients however did not present more infectious complications. This can be explained by a systematic preoperative oral immunonutrition one week before surgery and if necessary the administration of enteral nutrition in our series. This systematic nutritional care has been shown to reduce postoperative infections : Aida and associates²⁵ observed in 2014 a lower rate of infectious complications for patients undergoing pancreaticoduodenectomy who benefited of preoperative immunonutrition (28 % vs 60 %, $p = 0.023$), these results were confirmed by Silvestri and associates in 2016²⁶ (22,9 % vs 43,7 %, $p = 0.034$).

In our study, the overall morbidity rate was low (33 %) compared to other studies: DeOliveira and associates⁴ described a rate of 58,5 % in 2006, higher than the rate of the historic cohort analysed by Schmidt and associates³ (43 %). For major morbidity (Clavien-Dindo grade ≥ 3), only one patient had revision surgery for haemorrhagic complication, the three other cases were one postoperative death (2.2 %), and two acute renal failure requiring dialysis. Seven patients had pancreatic fistula (15 %), and one of these had an intra-abdominal haemorrhagic complication.

Bacteriological analysis on positive bile samples revealed 79 % of polymicrobial contamination, the most frequent organisms were *Escherichia coli*, isolated from 63 % of patients, followed by *Enterococcus* (42 %) and *Enterobacter species* (33 %). The frequency of *Enterococci*, which are intrinsically resistant to cephalosporins, largely accounts for the high rate of cefazolin resistance we observed (66 %). In addition, we found an important number of typically nosocomial Gram-negative bacilli with intrinsic resistance to

aminopenicillins and first-generation cephalosporins, such as *Enterobacter*, *Citrobacter*, and *Serratia* species. This finding may be related to a history of hospitalization before operation, which tends to be longer for patients with bile contamination and/or to the impact of antibiotic therapies previously used.

We also observed that microorganisms in bile were predictive of microorganisms in the most of infectious complications. Indeed, germs isolated for overall infectious complications in group B+ were identical to those present in bile in 75 % of patients, which is similar to rates previously reported^{20,27,28}. The most important observation lies in the fact that germs responsible for septicaemia were identical to bile germs in 66% of patients, suggesting translocation of biliary organisms or overall colonization. These findings also suggest that prophylaxis of infectious complications in patients with contaminated bile may rely on specific measures. Sourouille and associates¹⁴ compared recommended intraoperative prophylactic antibiotic with cefazolin and systematic post-operative broad-spectrum antimicrobial therapy for patients with high risk factors of bile colonization. Results concluded to a significant lower rate of urinary and pulmonary infections, septicaemias, but none difference for surgical site infections between patients with low and high-risk factors of bactobilia.

These bacteriological results contrast with the lack of correlation between bile contamination and the rate of infectious complications, in particular for surgical site. In our centre, prophylactic antibiotic is cefazolin and we do not administrate systematic postoperative broad-spectrum antimicrobial therapy. Indeed, rates of postoperative overall infections and of surgical site are lower than described in literature, none of our patients was carrying multidrug resistant germs, and as observed by Razazi and associates

in 2012²⁹, only 10 % of patients carrying ESBL microorganism developed ICU-acquired infection attributable to the carried germ. However, a more important cohort would be recommended to confirm our results.

We acknowledge limitations of this non-randomized study, including the small sample size and the monocentric inclusion, limited factors of the generalization of our results. In conclusion, our single-centre study provides further evidence that patients who undergo biliary drainage procedure prior to pancreaticoduodenectomy are more likely to be associated with bactobilia, with *Escherichia Coli*, *Enterococcus* and *Enterobacter* species as the most common microorganisms. Microbiological analysis of intra-operative bile culture is likely to offer additional useful information in post-operative infectious complications, as an indicator of previous colonization, but should not systemically guide antibiotic therapy.

Legends

Figure 1. Study Flow Chart

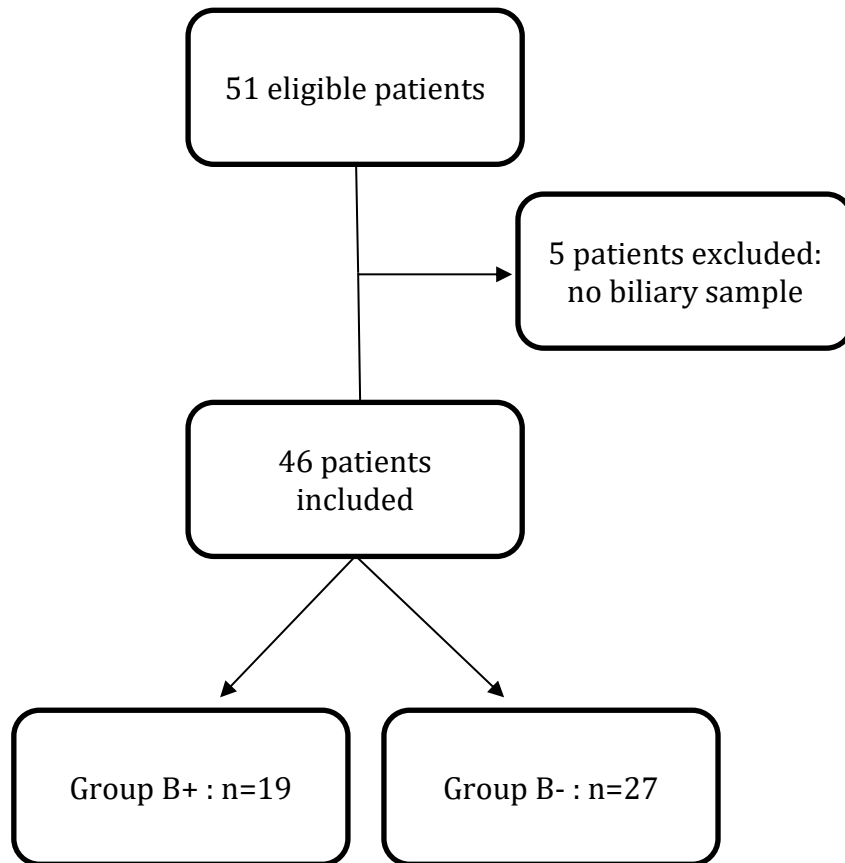


Table 1. Clinicopathologic and Biochemical Characteristics of Patients

Patients Characteristics	Positive bile culture (n=19)	Negative bile culture (n=27)	p Value
Gender (male %)	14/5 (74%)	12/15 (44%)	0.095
Median age, y, median (range)	71 (46-86)	66 (47-82)	0.067
Comorbidity			
Diabetes mellitus, n (%)	6 (32%)	8 (30%)	1
Cardiovascular disease, n (%)	16 (84%)	19 (70%)	0.32
Respiratory disease, n (%)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.5
Renal insufficiency, n (%)	1 (5.3%)	1 (3.7%)	1
ASA score (ASA2/ASA3)	11/8	17/10	0.63
Denutrition, n (%)	17 (89%)	15 (56%)	0.033
Preoperative hospital stay, median (range)	5 (1-70)	1 (1-34)	0.052
Preoperative blood tests			
Serum bilirubin (μmol/L), median (range)	31 (10-331)	11 (3-598)	0.009
Pathology			
Pancreatic adenocarcinoma, n (%)	14 (74%)	11 (41%)	0.056
Ampullary carcinoma, n (%)	2 (11%)	0	0.17
IPMN, n (%)	1 (5.3%)	10 (37%)	0.016
Other malignant*, n (%)	1 (5.3%)	5 (18.5%)	0.032
Other benign**, n (%)	1 (5.3%)	1 (3.7%)	1
Preoperative drainage procedure			
ERCP, n (%)	16 (84%)	2 (7%)	<0.001
PTBD, n (%)	2 (11%)	1 (3%)	0.56

*Other malignant: distal bile duct carcinoma, duodenal carcinoma, gastric adenocarcinoma, renal carcinoma

**Other benign: adenomyoma, normal tissues

Table 2. Intraoperative and postoperative characteristics of the patients

Patients characteristics	Overall (n=46)	Positive bile culture (n=19)	Negative bile culture (n=27)	p Value
Operative time, min, median (range)	240 (120-480)	240 (120-400)	240 (140-480)	0.69
Intraoperative blood loss, mL, median (range)	300 (0-1100)	300 (0-800)	300 (0-1100)	0.76
Transfusion of red blood cells, units, median (range)	0 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-4)	1
Mortality at PoD 28, n (%)	1 (2.2%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0.41
Overall morbidity, n (%)	15 (33%)	9 (47%)	6 (22%)	0.14
Major morbidity, n (%)	4 (8.7%)	2 (11%)	2 (7.4%)	1
Infectious complication, n (%)	8 (17%)	4 (21%)	4 (15%)	0.7
Pancreatic fistula, n (%)	7 (15%)	3 (16%)	4 (15%)	1
Delayed gastric emptying, n (%)	4 (8.7%)	2 (11%)	2 (7.4%)	1
Haemorrhage, n (%)	6 (13%)	2 (11%)	4 (15%)	1
Length of stay in ICU, median (range)	7.5 (5-35)	7 (5-21)	8 (5-35)	0.84
Length of stay in hospital, days, median (range)	19.5 (8-80)	18 (11-32)	20 (8-80)	0.61

PoD: Postoperative Day

Table 3. Detailed postoperative infectious complications

Patients characteristics	Overall (n=46)	Positive bile culture (n=19)	Negative bile culture (n=27)	p Value
Infectious complication, n (%)	8 (17%)	4 (21%)	4 (15%)	0.7
Intra-abdominal, n (%)	1 (2.2%)	0 (0%)	1 (3.7%)	1
Pneumonia, n (%)	3 (6.5%)	3 (16%)	0 (0%)	0.064
Bacteraemia, n (%)	5 (11%)	3 (16%)	2 (7.4%)	0.64
Fungemia, n (%)	1 (2.2%)	1 (5.3%)	0 (0%)	1
CRBSI, n (%)	3 (6.5%)	1 (5.3%)	2 (7.4%)	1
Urinary tract infection, n (%)	3 (6.5%)	0 (0%)	3 (6.5%)	0.26
Antibiotherapy > 7 d, n (%)	5 (11%)	3 (16%)	2 (7.4%)	0.64

CRBSI: Catheter-related bloodstream infection

Figure 2. Microorganisms isolated from bile in group B+

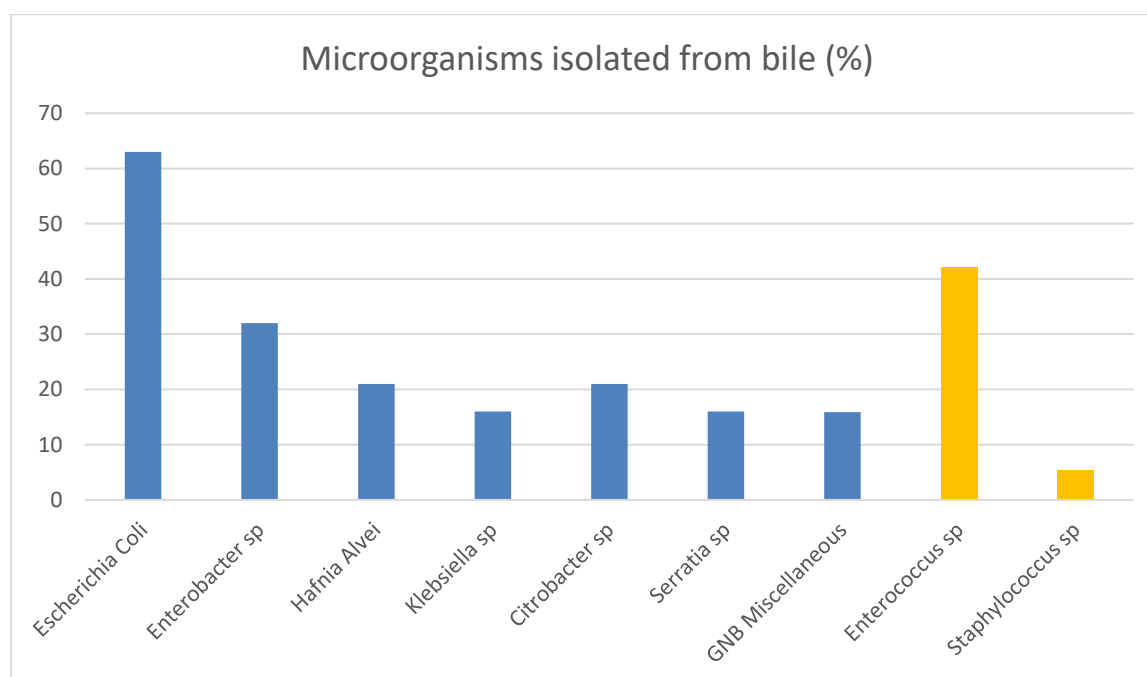


Table 4. Susceptibility to antibiotics of isolates from intraoperative bile

Antibiotic	Susceptible isolates	
	n	%
Piperacillin-Tazobactam	38	86%
Ciprofloxacin	35	80%
Cefotaxime	32	73%
Gentamicin	37	84%
Amoxicillin-clavulanic acid	20	45%
Cefoxitin	22	50%
Cefazolin	15	34%

Table 5. Microorganisms isolated samples (postoperative infectious complications)

Organisms	Overall (n=16)	Positive bile culture (n=7)	Negative bile culture (n=9)	P Value
Gram-negative bacilli, n (%)	11 (69%)	6 (86%)	5 (56%)	0.307
Escherichia coli, n (%)	4 (25%)	2 (29%)	2 (22%)	1
Enterobacter sp, n (%)	3 (19%)	1 (14%)	2 (22%)	1
Klebsiella sp, n (%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	0.44
Serratia sp, n (%)	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	0.44
Citrobacter sp, n (%)	2 (12%)	1 (14%)	1 (11%)	1
Gram-positive cocci, n (%)	5 (31%)	1 (14%)	4 (44%)	0.307
Enterococcus sp, n (%)	2 (12%)	0 (0%)	2 (22%)	0.48
Staphylococcus sp, n (%)	2 (12%)	0 (0%)	2 (22%)	0.48
Candida sp	1 (6%)	1 (14%)	0 (0%)	0.44

Table 6. Susceptibility to Antibiotics of Isolates from bacteriological samples (infectious complications)

Antibiotic	Positive Bile Culture (n=6)	Negative Bile Culture (n=9)	p Value
Piperacillin-Tazobactam	6 (100%)	6 (67%)	0.23
Ciprofloxacin	6 (100%)	5 (56%)	0.1
Cefotaxime	6 (100%)	4 (44%)	0.044
Gentamicin	6 (100%)	9 (100%)	1
Amoxicillin-clavulanic acid	2 (33%)	5 (56%)	0.61
Cefoxitin	2 (33%)	3 (33%)	1
Cefazolin	2 (33%)	3 (33%)	1

References

1. Ho, V. & Heslin, M. J. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **237**, 509–514 (2003).
2. Povoski, S. P., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., Blumgart, L. H. & Brennan, M. F. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **230**, 131–142 (1999).
3. Schmidt, C. M. *et al.* Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* **139**, 718–725; discussion 725–727 (2004).
4. DeOliveira, M. L. *et al.* Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **244**, 931–937; discussion 937–939 (2006).
5. Pedrazzoli, S. *et al.* Postoperative pancreatic fistulas: preventing severe complications and reducing reoperation and mortality rate. *Ann. Surg.* **249**, 97–104 (2009).
6. Welsch, T. *et al.* Evaluation of the International Study Group of Pancreatic Surgery definition of delayed gastric emptying after pancreatoduodenectomy in a high-volume centre. *Br. J. Surg.* **97**, 1043–1050 (2010).
7. Okano, K. *et al.* Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br. J. Surg.* **102**, 1551–1560 (2015).
8. Yu, L., Huang, Q., Xie, F., Lin, X. & Liu, C. Risk factors of postoperative complications of pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. **61**, 2091–2095 (2014).
9. Lawrence, C., Howell, D. A., Conklin, D. E., Stefan, A. M. & Martin, R. F. Delayed pancreaticoduodenectomy for cancer patients with prior ERCP-placed, nonforeshortening, self-expanding metal stents: a positive outcome. *Gastrointest. Endosc.* **63**, 804–807 (2006).
10. van der Gaag, N. A. *et al.* Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* **362**, 129–137 (2010).
11. Lermite, E. *et al.* Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *Am. J. Surg.* **195**, 442–446 (2008).
12. Ng, Z. Q., Suthanathan, A. E. & Rao, S. Effect of preoperative biliary stenting on post-operative infectious complications in pancreaticoduodenectomy. *Ann. Hepato-Biliary-Pancreat. Surg.* **21**, 212–216 (2017).
13. De Pastena, M. *et al.* Postoperative infections represent a major determinant of outcome after pancreaticoduodenectomy: Results from a high-volume center. *Surgery* **162**, 792–801 (2017).
14. Sourrouille, I. *et al.* Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB* **15**, 473–480 (2013).
15. Cortes, A. *et al.* Effect of Bile Contamination on Immediate Outcomes after Pancreaticoduodenectomy for Tumor. *J. Am. Coll. Surg.* **202**, 93–99 (2006).

16. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (2015). Available at: <http://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes/>. (Accessed: 7th March 2018)
17. Fouquet, T., Germain, A., Brunaud, L., Bresler, L. & Ayav, A. Is perineural invasion more accurate than other factors to predict early recurrence after pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma? *World J. Surg.* **38**, 2132–2137 (2014).
18. Bocquet, P. *et al.* Contributions thématiques. 43 (2007).
19. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).
20. Povoski, S. P., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., Blumgart, L. H. & Brennan, M. F. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **3**, 496–505 (1999).
21. Herzog, T. *et al.* Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. *J. Clin. Gastroenterol.* **43**, 457–462 (2009).
22. Salvia, R. *et al.* Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann. Surg.* **239**, 678–687 (2004).
23. Yu, L., Huang, Q., Xie, F., Lin, X. & Liu, C. Risk factors of postoperative complications of pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology.* **61**, 2091–2095 (2014).
24. Schnelldorfer, T. & Adams, D. B. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis. *Am. Surg.* **71**, 466–472; discussion 472-473 (2005).
25. Aida, T. *et al.* Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* **155**, 124–133 (2014).
26. Silvestri, S. *et al.* Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* **31**, 93–99 (2016).
27. Shigeta, H. *et al.* Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* **387**, 117–124 (2002).
28. Karsten, T. M. *et al.* Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. *Eur. J. Surg. Acta Chir.* **162**, 881–888 (1996).
29. Razazi, K. *et al.* Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* **38**, 1769–1778 (2012).

***Troisième partie :
Discussion, conclusion
générale et perspectives***

Dans cette étude prospective s'intéressant à 46 patients ayant bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique, 19 (41 %) présentaient une colonisation des voies biliaires, et cette caractéristique était plus fréquente chez les patients ayant bénéficié d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique. La morbidité globale était de 33%, un patient est décédé dans les 28 jours suivant le geste opératoire, et 17 % des patients ont eu des complications infectieuses post-opératoires.

Comme observé dans nos résultats, aucun lien n'a été démontré entre la colonisation des voies biliaires et les complications infectieuses post-opératoires, avec un taux non différent d'infections entre les deux groupes. Cette absence de corrélation, bien que largement décrite dans la littérature^{36,45}, peut être en partie expliquée par un faible taux de complications infectieuses. En effet, les autres travaux sur le sujet décrivent des taux allant de 36 à 49 % : en 2006, l'étude cas témoins réalisée par Cortes et al³⁶ décrivait un taux de complications infectieuses s'élevant à 49 %, composé essentiellement de septicémies et d'infections de site opératoire. Une corrélation entre colonisation des voies biliaires et infections post opératoires était alors observée, et cette dernière était encore plus forte concernant les infections de site opératoire : en effet, le taux d'abcès post opératoires (de cicatrice ou intra-abdominaux) était le plus élevé parmi les complications infectieuses (23 %) chez les patients colonisés. Dans notre étude, ce taux était beaucoup plus bas, avec un taux observé de 2.2 % tous patients confondus. Cette corrélation a été confirmée par d'autres travaux, nous pouvons par exemple citer la publication de Lermite et al⁴⁵, parue en 2008, qui décrivait un taux de complications infectieuses s'élevant à 36 %, et qui était significativement plus haut chez les patients ayant présenté une colonisation biliaire (56%).

Les patients ayant présenté une contamination biliaire étaient principalement porteurs d'adénocarcinome pancréatique, et comme attendu^{42,45}, avaient majoritairement (88 %) bénéficié d'une CPRE de drainage préopératoire.

Le faible taux de patients colonisés et porteurs d'une TIPMP peut être expliqué par la faible proportion de drainage biliaire chez ces malades : 11 % de ces patients en avaient bénéficié en préopératoire. Ceci peut s'expliquer par le mode de révélation de cette pathologie, qui se fait plus rarement par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux⁴⁸.

Chez les patients présentant une colonisation biliaire, le taux de dénutrition était significativement plus élevé. Cette caractéristique, comme cela a été décrit précédemment³⁷, est un facteur de risque bien connu de complications infectieuses postopératoires. Malgré la présence de ces deux facteurs de risque, ces patients n'ont pas présenté un taux de complications infectieuses significativement plus élevé. Ceci peut être expliqué, pour notre centre, par l'administration systématique d'une immunonutrition la semaine précédant l'intervention, et si nécessaire la mise en place d'une nutrition entérale. Cette prise en charge nutritionnelle systématique réduirait le taux d'infections postopératoires : en 2014, Aida et al.⁴⁹ ont observé des taux inférieurs de complications infectieuses chez les patients opérés d'une duodénopancréatectomie céphalique et ayant bénéficié d'une immunonutrition (28 % vs 60 %, $p = 0.023$). Ces résultats ont par la suite été confirmés par Silvestri et al.⁵⁰ en 2016 (22,9 % vs 43,7 %, $p = 0.034$).

Concernant notre étude, le taux de morbidité global était relativement bas (33%) comparé aux autres travaux sur le sujet : DeOlivera et al.¹³ décrivaient, en 2006 un taux de 58.5 %, plus élevé qu'une précédente cohorte décrite par Schmidt et al.⁹ (43 %). Concernant les

complications post opératoires majeures (Clavien-Dindo classe 3 ou 4), seulement un patient a nécessité une reprise chirurgicale pour une complication hémorragique. Les trois autres cas observés étaient un décès dans les 28 jours post opératoires (2.2 %), et deux patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë nécessitant un recours à l'expuration extra-rénale. Sept patients ont présenté une fistule pancréatique (15 %), ce qui correspond aux données de la littérature, et un d'entre eux a présenté une complication hémorragique intra-abdominale.

L'analyse bactériologique des prélèvements biliaires a révélé dans 79 % des cas une flore polymicrobienne, et l'espèce la plus fréquente était *Escherichia Coli* (63 %), suivie par le genre *Enterococcus* (42 %), et *Enterobacter* (33 %). La fréquence du genre *Enterococcus*, qui est naturellement résistant aux céphalosporines de première génération, explique en partie le taux de résistance à la cefazoline (66 %). De plus, les analyses mettaient également en évidence un nombre important de bacilles Gram négatif résistant aux céphalosporines de première génération, tels que les genres *Enterobacter*, *Citrobacter* et *Serratia*. La présence de ces germes était certainement due aux séjours hospitaliers antérieurs à la chirurgie, qui étaient généralement plus longs pour les patients présentant une colonisation biliaire, et/ou à l'impact des antibiothérapies précédemment administrées.

Nous avons également observé que les germes présents dans la bile pouvaient également être témoins d'une colonisation et les éléments responsables d'infections post opératoires. En effet, les bactéries isolées sur les prélèvements bactériologiques effectués lors des complications infectieuses étaient à 75% semblables à ceux isolés sur les prélèvements biliaires peropératoires, ce qui est bien décrit dans la littérature^{42,51,52}.

L'information la plus importante à retenir est certainement le fait que 66% des patients bactériémiques présentaient des hémocultures contenant des espèces bactériennes identiques à celles isolées en biliculture, ce qui suggère l'existence d'une translocation biliaire. Ces observations pourraient nous faire suggérer que l'antibioprophylaxie chez ces patients devrait s'effectuer dans des modalités différentes. Cette modification d'antibioprophylaxie a été testée en 2013 par Sourrouille et al³⁵, qui ont comparé le taux de complications infectieuses post opératoires entre des patients ayant bénéficié de l'antibioprophylaxie recommandée par la SFAR, et des patients considérés à haut risque de colonisation biliaire, qui avaient bénéficié d'un drainage biliaire pré opératoire, à qui était administrée une antibiothérapie préemptive à large spectre, débutée en per opératoire et poursuivie dans les cinq jours suivant l'intervention. Les résultats de cette étude conclurent à un taux d'infections post opératoires moins élevé dans le groupe *a priori* classé à haut risque infectieux, mais aucune différence n'était observée concernant les infections de site opératoire.

Ces résultats bactériologiques contrastent avec l'absence de corrélation entre la contamination biliaire et les complications infectieuses post opératoires, en particulier pour les infections de site opératoire. Au CHRU de Nancy, la céfazoline est l'antibioprophylaxie administrée et aucune antibiothérapie n'est conduite à titre systématique en post opératoire, quel que soit le statut bactériologique du patient.

En effet, le taux de complications infectieuses post opératoires observé pour notre centre est inférieur aux données de la littérature, et aucun de nos patients n'a présenté de prélèvements bactériologiques positifs à des germes multirésistants, que ce soit à l'état de colonisation ou bien lors des épisodes infectieux.

A noter que les nouvelles recommandations de la SFAR³⁴ concernant l'antibioprophylaxie pour les gestes chirurgicaux sur les voies biliaires, actualisées au cours de l'année 2017, éliminent de leur champ les patients porteurs d'une prothèse biliaire lors de la chirurgie, et aucune molécule n'est à ce jour recommandée.

Conscients que notre étude monocentrique s'intéressait à une cohorte restreinte de patients, il serait intéressant de confirmer ces résultats grâce à un travail de plus grande envergure, et ainsi pouvoir pallier l'absence de recommandations en réévaluant notre protocole d'antibioprophylaxie, qui pourrait tout à fait rester inchangé si ces résultats venaient à se confirmer.

En conclusion, notre étude a confirmé que les patients opérés d'une duodéno pancréatectomie céphalique ayant bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire étaient plus sujets à une contamination des voies biliaires, principalement à *Escherichia Coli*, *Enterococcus* et *Enterobacter*. Cependant la corrélation entre cette colonisation et les infections post opératoires, largement décrite par la littérature, n'a pu être vérifiée. Il faut également retenir que les analyses bactériologiques effectuées sur les prélèvements de bile en peropératoire pourraient être une source d'information sur l'écologie de chaque patient, et pourraient ainsi guider le praticien dans la prise en charge des infections post opératoires.

Références Bibliographiques des parties 1 et 3

1. Brenner, H. *et al.* Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000–2002. *Eur. J. Cancer* **45**, 1028–1041 (2009).
2. Sauvanet, A. Main procedures in pancreatic surgery: techniques, indications, complications and long-term consequences. **20**, 14 (2013).
3. Fouquet, T., Germain, A., Brunaud, L., Bresler, L. & Ayav, A. Is perineural invasion more accurate than other factors to predict early recurrence after pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma? *World J. Surg.* **38**, 2132–2137 (2014).
4. Yeo, C. J. *et al.* A prospective randomized trial of pancreaticogastrostomy versus pancreaticojejunostomy after pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **222**, 580–588; discussion 588–592 (1995).
5. Buc, E. & Sauvanet, A. Duodénopancréatectomie céphalique. *EMC - Tech. Chir. - Appar. Dig.* **6**, 1–24 (2011).
6. Lieberman, M. D., Kilburn, H., Lindsey, M. & Brennan, M. F. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann. Surg.* **222**, 638–645 (1995).
7. Gilsdorf, R. B. & Spanos, P. Factors influencing morbidity and mortality in pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **177**, 332–337 (1973).
8. Ho, V. & Heslin, M. J. Effect of hospital volume and experience on in-hospital mortality for pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **237**, 509–514 (2003).
9. Schmidt, C. M. *et al.* Pancreaticoduodenectomy: a 20-year experience in 516 patients. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* **139**, 718–725; discussion 725–727 (2004).
10. Povoski, S. P., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., Blumgart, L. H. & Brennan, M. F. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **230**, 131–142 (1999).
11. Gordon, T. A., Burleyson, G. P., Tielsch, J. M. & Cameron, J. L. The effects of regionalization on cost and outcome for one general high-risk surgical procedure. *Ann. Surg.* **221**, 43–49 (1995).
12. Sosa, J. A. *et al.* Importance of hospital volume in the overall management of pancreatic cancer. *Ann. Surg.* **228**, 429–438 (1998).
13. DeOliveira, M. L. *et al.* Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **244**, 931–937; discussion 937–939 (2006).

14. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **240**, 205–213 (2004).
15. Wente, M. N. *et al.* Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* **142**, 761–768 (2007).
16. Ohwada, S. *et al.* Low-dose erythromycin reduces delayed gastric emptying and improves gastric motility after Billroth I pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **234**, 668–674 (2001).
17. Noorani, A., Rangelova, E., Del Chiaro, M., Lundell, L. R. & Ansorge, C. Delayed Gastric Emptying after Pancreatic Surgery: Analysis of Factors Determinant for the Short-term Outcome. *Front. Surg.* **3**, (2016).
18. Yeo, C. J. *et al.* Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann. Surg.* **218**, 229–237; discussion 237–238 (1993).
19. Bassi, C. *et al.* Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* **138**, 8–13 (2005).
20. Cameron, J. L., Riall, T. S., Coleman, J. & Belcher, K. A. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann. Surg.* **244**, 10–15 (2006).
21. Li-Ling, J. & Irving, M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Surg.* **88**, 190–199 (2001).
22. Limongelli, P. *et al.* Management of delayed postoperative hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* **143**, 1001–1007; discussion 1007 (2008).
23. Yekebas, E. F. *et al.* Postpancreatectomy hemorrhage: diagnosis and treatment: an analysis in 1669 consecutive pancreatic resections. *Ann. Surg.* **246**, 269–280 (2007).
24. Wente, M. N. *et al.* Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* **142**, 20–25 (2007).
25. de Castro, S. M. M., Busch, O. R. C. & Gouma, D. J. Management of bleeding and leakage after pancreatic surgery. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **18**, 847–864 (2004).
26. Otah, E. *et al.* Visceral artery pseudoaneurysms following pancreatoduodenectomy. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* **137**, 55–59 (2002).
27. Zhang, J. *et al.* Management of Delayed Post-Pancreaticoduodenectomy Arterial Bleeding: Interventional Radiological Treatment First. *Pancreatology* **11**, 455–463 (2011).

28. Gaujoux, S. *et al.* Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy: incidence, prevention, and management. *Ann. Surg.* **249**, 111–117 (2009).
29. Gouma, D. J. *et al.* Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann. Surg.* **232**, 786–795 (2000).
30. Sohn, T. A. *et al.* Pancreaticoduodenectomy: Role of interventional radiologists in managing patients and complications. *J. Gastrointest. Surg.* **7**, 209–219 (2003).
31. Okano, K. *et al.* Postoperative infectious complications after pancreatic resection. *Br. J. Surg.* **102**, 1551–1560 (2015).
32. Winter, J. M. *et al.* 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **10**, 1199–1210; discussion 1210–1211 (2006).
33. Su, Z. *et al.* Factors influencing infectious complications after pancreatoduodenectomy. *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci.* **17**, 174–179 (2010).
34. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation* (2017). Available at: <http://sfar.org/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle-patients-adultes-2017/>. (Accessed: 19th May 2018)
35. Sourrouille, I. *et al.* Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination. *HPB* **15**, 473–480 (2013).
36. Cortes, A. *et al.* Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J. Am. Coll. Surg.* **202**, 93–99 (2006).
37. Schnelldorfer, T. & Adams, D. B. The effect of malnutrition on morbidity after Surgery for chronic pancreatitis. *Am. Surg.* **71**, 466–472; discussion 472–473 (2005).
38. Blamey, S. L., Fearon, K. C. H., Gilmour, W. H., Osborne, D. H. & Carter, D. C. Prediction of risk in biliary surgery. *Br. J. Surg.* **70**, 535–538 (1983).
39. Sauvanet, A. *et al.* Severe Jaundice Increases Early Severe Morbidity and Decreases Long-Term Survival after Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* **221**, 380–389 (2015).
40. Vienne, A. & Prat, F. Traitement instrumental non chirurgical des pathologies biliaires intra- et extrahépatiques. *Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesfo07-55376* (2013).
41. Wang, Q., Gurusamy, K. S., Lin, H., Xie, X. & Wang, C. Preoperative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005444 (2008). doi:10.1002/14651858.CD005444.pub2

42. Povoski, S. P., Karpeh, M. S., Conlon, K. C., Blumgart, L. H. & Brennan, M. F. Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **3**, 496–505 (1999).
43. van der Gaag, N. A. *et al.* Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N. Engl. J. Med.* **362**, 129–137 (2010).
44. Yu, L., Huang, Q., Xie, F., Lin, X. & Liu, C. Risk factors of postoperative complications of pancreatoduodenectomy. *Hepatogastroenterology*. **61**, 2091–2095 (2014).
45. Lermite, E. *et al.* Effect of preoperative endoscopic biliary drainage on infectious morbidity after pancreatoduodenectomy: a case-control study. *Am. J. Surg.* **195**, 442–446 (2008).
46. Augenstein, V. A. *et al.* Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy. *J. Surg. Oncol.* **102**, 478–481 (2010).
47. Grizas, S., Stakyte, M., Kincius, M., Barauskas, G. & Pundzius, J. Etiology of bile infection and its association with postoperative complications following pancreatoduodenectomy. *Med. Kaunas Lith.* **41**, 386–391 (2005).
48. Salvia, R. *et al.* Main-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann. Surg.* **239**, 678–687 (2004).
49. Aida, T. *et al.* Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* **155**, 124–133 (2014).
50. Silvestri, S. *et al.* Preoperative oral immunonutrition versus standard preoperative oral diet in well nourished patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Int. J. Surg. Lond. Engl.* **31**, 93–99 (2016).
51. Shigeta, H. *et al.* Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch. Surg.* **387**, 117–124 (2002).
52. Karsten, T. M. *et al.* Preoperative biliary drainage, colonisation of bile and postoperative complications in patients with tumours of the pancreatic head: a retrospective analysis of 241 consecutive patients. *Eur. J. Surg. Acta Chir.* **162**, 881–888 (1996).

RESUME

Introduction : La duodénopancréatectomie céphalique est principalement indiquée pour la résection des tumeurs périampullaires. Le taux de mortalité post opératoire pour cette intervention varie actuellement entre 1 et 5 %. Un des principaux écueils de cette intervention réside dans les complications post opératoires, touchant entre 40 et 60 % des patients. Parmi celles-ci, les complications infectieuses représentent une part importante, affectant près de 35 % des patients. Le drainage des voies biliaires pré-opératoire est un facteur de risque reconnu de ces complications, ce qui est expliqué par la colonisation des voies biliaires qu'il induit. Les objectifs de cette étude étaient, premièrement, de vérifier la corrélation entre colonisation des voies biliaires et complications infectieuses post-opératoires, et secondairement d'évaluer la morbidité et la mortalité chez les patients ayant bénéficié de cette intervention.

Méthodes : Etude prospective monocentrique conduite sur une année, incluant 46 patients ayant bénéficié d'une duodénopancréatectomie céphalique programmée avec prélèvements biliaires peropératoires, sous antibioprophylaxie par céfazoline. Ont été évaluées les suites post-opératoires chez 19 patients ayant présenté une colonisation des voies biliaires (groupe B+) et 27 patients dont la bile était stérile (groupe B-).

Résultats : Les deux groupes étaient comparables excepté pour le taux de dénutrition ($p=0.033$) et le nombre de patients ayant bénéficié d'une CPRE de drainage préopératoire ($p<0.001$) qui étaient plus élevés dans le groupe B+. Le taux de mortalité était de 2.2 % ($n=1$; groupe B+) et le taux de morbidité globale était de 33 %. Le taux de complications infectieuses était de 17%, et aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (21 % vs 15 % ; $p=0.7$).

Conclusion : La corrélation entre colonisation des voies biliaires et drainage endoscopique pré-opératoire a bien été confirmée dans cette étude, mais n'était pas associée à un taux de complications infectieuses plus élevé. Ces résultats devront être confirmés par une étude de plus grande ampleur.

TITRE EN ANGLAIS

Colonization of bile ducts and postoperative infectious complications of pancreaticoduodenectomies.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2018

MOTS CLES: duodénopancréatectomie céphalique, drainage biliaire, infection, colonisation

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
