UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2010 N° 43

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S. de CHIRURGIE GENERALE

par

Valeria DE FRANCO

Née le 02/09/1979 à Francavilla Fontana (Italie)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2010

_____

LE VOLUME PANCREATIQUE RESIDUEL EST-IL PREDICTIF DE LA SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE OU ENDOCRINE POST-OPERATOIRE ?

_____

Président : Monsieur le Professeur LEHUR

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur REGENET

Liste des abréviations

Par ordre alphabétique :

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ASA : american society of anesthesiologists

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

CCK : cholécystokinine

DPC : duodénopancréatectomie céphalique

IPE : insuffisance pancréatique exocrine

IRM : imagerie par résonance magnétique

MDCT : tomodensitométrie multidétecteur

PG : pancréatectomie gauche

PT : pancréatectomie totale

TDM : tomodensitométrie

TIPMP : tumeur intra-canalaire papillaire et mucineuse du pancréas

Sommaire

1 ETAT DE L'ART 3

1.1 FONCTION PANCREATIQUE 3
1.1.1 ANATOMIE ET HISTOLOGIE PANCREATIQUES 3
1.1.2 PHYSIOLOGIE PANCREATIQUE 5
1.1.3 INSUFFISANCE PANCREATIQUE 5
1.2 VOLUMETRIE PANCREATIQUE 11
1.2.1 TECHNIQUES DE MESURES VOLUMETRIQUES PAR TOMODENSITOMETRIE COMPUTERISEE 11
1.2.2 MESURES PANCREATIQUES TOMODENSITOMETRIQUES 11
1.2.3 FAISABILITE DE LA VOLUMETRIE PANCREATIQUE TOMODENSITOMETRIQUE 12
1.3 CHIRURGIE PANCREATIQUE 13
1.3.1 INDICATIONS 13
1.3.2 LES RESECTIONS PANCREATIQUES 13
1.3.3 CONSEQUENCES FONCTIONNELLES DE LA CHIRURGIE PANCREATIQUE 14

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE 20

3 PATIENTS ET METHODES 22

3.1 TYPE D'ETUDE 22
3.2 PATIENTS 22
3.2.1 CRITERES D'INCLUSION 22
3.2.2 CRITERES D'EXCLUSION 22
3.3 METHODES 22
3.3.1 RECUEIL DES DONNEES 22
3.3.2 TECHNIQUES CHIRURGICALES 23
3.3.3 PRISE EN CHARGE POST-OPERATOIRE 23
3.3.4 DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE ENDOCRINE 24
3.3.5 DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE 24
3.3.6 METHODES D'IMAGERIE 25
3.4 CRITERES DE JUGEMENT 28
3.5 OUTIL STATISTIQUE 28

4 RESULTATS 30

4.1 ANALYSE DESCRIPTIVE 30
4.1.1 DEMOGRAPHIE 30
4.1.2 RESULTATS OPERATOIRES 30
4.1.3 RESULTATS A COURT TERME : MORBIDITE ET MORTALITE POST-OPERATOIRES 32
4.1.4 RESULTATS A LONG TERME : SURVIE ET INSUFFISANCE PANCREATIQUE 33
4.1.5 RESULTATS DES MESURES VOLUMETRIQUES 34
4.2 ETUDE ANALYTIQUE 35
4.2.1 INSUFFISANCE PANCREATIQUE ENDOCRINE 35
4.2.2 INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE 37

5 DISCUSSION 43

5.1 VOLUME PANCREATIQUE 43
5.2 INSUFFISANCE PANCREATIQUE 45

5.2.1 INSUFFISANCE PANCREATIQUE ENDOCRINE 45
5.2.2 INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE 47

6 CONCLUSION 52

7 BIBLIOGRAPHIE 53

1 Etat de l'art

1.1 Fonction pancréatique

1.1.1 Anatomie et histologie pancréatiques

Le pancréas est un organe rétropéritonéal de la région épigastrique [1,2]. Il est allongé entre le deuxième duodénum et le hile de la rate. Il mesure environ 15 cm de long, et 2 cm d'épaisseur. Il se décrit en 4 parties, de droite à gauche : la tête (4 cm), le col (2 cm), le corps (8 cm) et la queue. La tête du pancréas mesure 7 cm de hauteur et 4 cm de longueur. Elle est solidaire du duodénum qui l'entoure. L'isthme pancréatique, ou col, est défini anatomiquement par la portion rétrécie mesurant 2 cm de haut, 2 cm de long et 1 cm d'épaisseur. Le corps du pancréas est situé à gauche du col, jusqu'à l'échancrure marquée par les vaisseaux spléniques. Il mesure 4 cm de hauteur sur 8 cm de longueur. La queue du pancréas est son extrémité gauche.

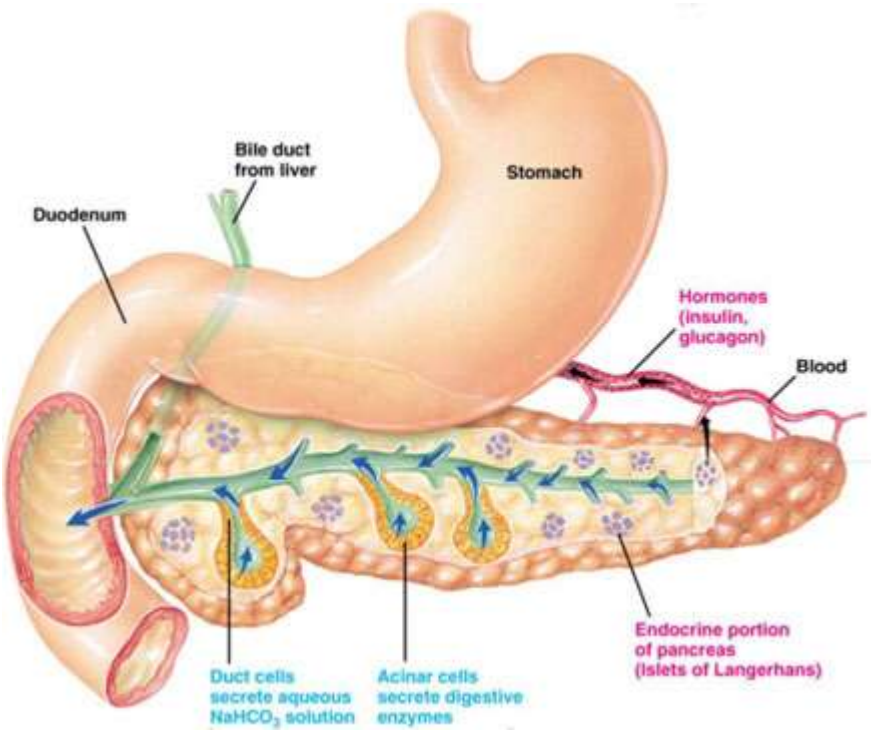
Le parenchyme pancréatique contient deux types de cellules fonctionnelles (*figure 1*) [2,3].

Les îlots de Langerhans sont les unités fonctionnelles du pancréas endocrine. Ils correspondent à 1% du poids du pancréas [2]. Ils sont constitués de cellules sécrétoires notamment productrices d'insuline (cellules β, 70%), de glucagon (cellules α, 20%) et de peptide pancréatique (PP). Mêmes si les îlots sont classiquement décrits dans la partie corporéo-caudale du pancréas, les cellules β semblent uniformément réparties dans le parenchyme pancréatique. La localisation des tumeurs pancréatiques endocrines, notamment les insulinomes, n'est pas systématisée [4].

Les cellules acineuses sont les unités fonctionnelles du pancréas exocrine. Elles constituent 80% de la masse du tissu pancréatique [2]. Elles contiennent les grains de zymogènes dans lesquels sont synthétisées les enzymes pancréatiques.

Le pancréas exocrine est drainé par deux canaux [1]. Le canal de Wirsung est le canal principal. Il va de la queue du pancréas au duodénum en suivant l'axe de la glande sur un trajet sinueux. Son diamètre augmente de gauche à droite : 2 mm dans la queue, 3 mm dans le corps, 4 mm dans la tête. Dans sa partie isthmique, il donne naissance au canal de Santorini. Il s'abouche dans le duodénum par l'intermédiaire de l'ampoule de Vater. A ce niveau il est rejoint postérieurement par la voie biliaire principale.

Figure 1 : Représentation schématique du pancréas endocrine et du pancréas exocrine.



D'après « Sécrétions biliaires et pancréatiques », de L. Sherwood
dans *Physiologie humaine*

1.1.2 Physiologie pancréatique

L'insuline et le glucagon ont de multiples effets dans l'organisme [5,6]. Ils interviennent dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protides. Le pancréas endocrine est particulièrement essentiel dans la régulation du métabolisme du glucose. Schématiquement, l'insuline stimule les réactions d'anabolisme (hormone hypoglycémiante) et le glucagon entraîne une mobilisation de l'énergie (hormone hyperglycémiante).

Le pancréas exocrine a un rôle central dans les apports nutritionnels et le maintien de l'homéostasie [2,3]. Il sécrète entre 6 et 20 g par jour d'enzymes diluées dans un volume moyen de 2,5 L de solution hydrobicarbonatée. Ces enzymes sont classées selon leur activité sur les protéines et les peptides (trypsine), sur les lipides (lipase), ou autres enzymes digestives. Elles sont inactives en pH acide. Elles sont activées dans l'intestin par l'entérokinase qu'il produit.
La digestion des graisses dépend majoritairement des enzymes pancréatiques. Cependant, les lipases préduodénales peuvent avoir une importance dans la digestion normale. Celles-ci proviennent essentiellement de la muqueuse fundique de l'estomac. L'activité de la lipase gastrique représente 10 à 30% de l'activité totale du pancréas [2].

La sécrétion pancréatique, qu'elle soit endocrine ou exocrine, est soumise à une régulation neuro-hormonale [1]. La sécrétine stimule la sécrétion hydrobicarbonatée. La cholécystokinine (CCK) stimule la sécrétion enzymatique. La somatostatine est la principale hormone inhibitrice de la sécrétion pancréatique.

1.1.3 Insuffisance pancréatique

La plupart des connaissances acquises sur l'insuffisance pancréatique se basent sur l'étude physiopathologique de la pancréatite chronique [5,7,8].

1.1.3.1 Insuffisance pancréatique endocrine

La destruction ou l'ablation du parenchyme pancréatique est souvent associée à une forme d'intolérance au glucose appelée le « diabète pancréatogène » [5,7]. Ce diabète n'est ni un diabète de type I (juvénile, insulino-dépendant), ni un diabète de type II (de l'adulte, non insulino-dépendant). Le diabète pancréatogène est un diabète de type « maigre » (*tableau 1*) [9].

Tableau 1 : Différences observées entre le diabète pancréatogène et les autres formes de diabète.

Paramètres	Diabète de type I	Diabète de type II	Diabète pancréatogène
Hyperglycémie et acidocétose	Fréquent et sévère	Rare et modérée	Rare et modérée
Hypoglycémie	Fréquent	Rare	Fréquent
Taux d'insuline	Bas	Haut	Bas
Taux de glucagon	Normal	Normal	Bas
Sensibilité hépatique à l'insuline	Normale	Normale	Abaissée
Sensibilité périphérique à l'insuline	Normale	Abaissée	Augmentée

D'après « Pancreatic resection : effects on glucose metabolism », de LA Slezak, dans *World Journal of Surgery* (2001)

1.1.3.1.1 Physiopathologie

La réduction progressive de la masse des cellules β conduit à la dégradation des capacités insulino-sécrétoires, et à l'altération proportionnelle de la régulation glycémique. Mais la particularité du diabète pancréatogène est d'associer la carence en insuline à une maldigestion [10] et à une carence en glucagon [5,9]. Le défaut de sécrétion du glucagon est une cause majeure de l'absence de réponse aux hypoglycémies insuliniques chez ces patients.

Le risque du diabète pancréatogène est surtout lié aux complications aiguës [5]. La fréquence, le caractère imprévisible et la sévérité des hypoglycémies exposent les patients au risque de séquelles neurologiques graves, voire au décès. Le risque des complications chroniques liées à l'hyperglycémie est comparable à celui des patients ayant un diabète de type I [5] (complications cardio-vasculaires, neurologiques, ophtalmiques et rénales).

Il existe une relation entre l'altération de l'insulino-sécrétion et le déficit pancréatique exocrine [10]. L'existence d'une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) associée peut aggraver le déséquilibre glycémique.

1.1.3.1.2 Diagnostic

Le diagnostic de diabète pancréatogène ne présente aucune particularité technique. Il est basé sur la mesure de la glycémie veineuse à jeun. Le diabète est défini par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/L sur 2 examens consécutifs [11]. Le diabète est tardif dans l'histoire naturelle de la pancréatite chronique : 10% des patients sont diabétiques au diagnostic, alors que 80% le sont après 20 ans d'évolution [5].

Le risque de développer un diabète apparaît lorsque la réduction de la masse des cellules β atteint 50% de la masse initiale [12].

1.1.3.1.3 Traitement

Le traitement d'un diabète pancréatogène a pour objectifs d'éviter les épisodes hypoglycémiques et de limiter les conséquences de l'hyperglycémie chronique [5,7]. Il repose sur plusieurs mesures associant l'arrêt d'une éventuelle intoxication alcoolique, une surveillance pluriquotidienne de la glycémie par bandelette, la non-restriction des apports en hydrates de carbone, le maintien d'une bonne absorption des lipides et le maintien d'une glycémie élevée au coucher. Le traitement oral (sulfamides) peut être initialement prescrit. Le recours à l'insulinothérapie n'est pas rare, les doses journalières d'insuline étant souvent plus faibles que pour le diabète de type I [5].

1.1.3.2 Insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est secondaire à un déficit sécrétoire par destruction du parenchyme pancréatique, ou des canaux pancréatiques, ou encore des deux [8]. Dans le cas de la pancréatite chronique, la sécrétion pancréatique est précocement altérée. Une IPE apparaît en moyenne après 8 ans d'évolution. Elle concernera environ 80% des patients après 20 ans d'évolution [8]. L'IPE précède généralement l'apparition du diabète [8].

D'autres atteintes digestives peuvent avoir un impact sur la fonction exocrine. Une IPE modérée peut être constatée chez les patients diabétiques (en particulier insulino-dépendants), ou associée à une maladie coeliaque, à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, à un syndrome de Zollinger-Ellison, à une résection gastrique [13].

1.1.3.2.1 Physiopathologie

La manifestation clinique la plus classique de l'IPE est la stéatorrhée [8], c'est-à-dire l'augmentation du taux des graisses dans les selles. Non traitée, elle entraîne une maldigestion qui retentit sur l'état nutritionnel, responsable d'un syndrome carentiel avec amaigrissement et carences en vitamines liposolubles (A, D, E et K) [8]. Ces carences peuvent se compliquer d'ostéopénie, de cécité, de coagulopathies et de déficits neurologiques. Le déficit en enzymes protéolytiques est responsable d'une créatorrhée (augmentation de la perte protéique dans les selles) qui contribue également à la dénutrition [8]. Le défaut d'amylase pancréatique est responsable d'une maldigestion des sucres complexes (en particulier l'amidon), aboutissant à une fermentation bactérienne colique accrue [8].

Les réserves pancréatiques sont classiquement décrites comme considérables [14]. En 1973, Di Magno et al. [14] décrivaient l'apparition d'une stéatorrhée lorsque la sécrétion pancréatique descendait au-dessous du seuil de 10% par rapport à la sécrétion normale. Cette notion a été plus récemment remise en cause : la stéatorrhée semble proportionnelle au degré d'inhibition des enzymes lipolytiques [15]; la correction de la stéatorrhée est possible par l'apport de 40% (et non 10%) de la sécrétion normale d'enzymes lipolytiques [15] ; la lipase gastrique est capable d'assurer de 10 à 30% de la lipolyse intraduodénale [16].

1.1.3.2.2 Diagnostic

Le diagnostic d'IPE n'est pas aisé. On distingue deux types de tests [8,13] : les tests invasifs nécessitant une intubation duodénale, et les tests non invasifs sans intubation.

Le principal test invasif est le test duodénal avec stimulation hormonale [17]. Il consiste en une mesure des concentrations et des débits de bicarbonates et d'enzymes

pancréatiques recueillis au niveau du duodénum après stimulation directe du pancréas par la sécrétine et par la CCK. La sensibilité de ce test varie de 75 à 95%. On constate 10% de faux négatifs. Ce test se heurte à deux grandes difficultés : d'une part à l'absence de standardisation des méthodes, d'autre part à la difficulté d'utilisation des peptides stimulants chez l'homme. Au total, cette méthode d'exploration fonctionnelle exocrine tant à devenir inaccessible et reste essentiellement réservée à des études physiologiques ou pharmacologiques.

Les tests non invasifs sont fondés sur quelques grands principes [8,18] :

- certains font appel aux dosages sanguins ou urinaires d'un substrat administré par voie orale et hydrolysé plus ou moins spécifiquement par une enzyme pancréatique (exemple du pancréolauryl test) ;
- d'autres cherchent à évaluer la quantité des nutriments (essentiellement les graisses) qui arrivent au niveau du colon sans avoir été digérés et dont on mesurera la concentration dans les selles (stéatorrhée) ou le produit de leur fermentation dans l'air expiré (tests respiratoires) ;
- le troisième type de test est la mesure du taux des enzymes pancréatiques dans les selles (chymotrypsine et élastase fécale).

La stéatorrhée est la mesure du débit de graisses fécales totales sur 24 heures [8,13]. Elle obéit à un protocole alimentaire et de recueil relativement strict. La méthode de dosage classique mesure la moyenne quotidienne des lipides totaux sur les trois derniers jours d'un régime normolipidique (100 g/j) de 6 jours. La stéatorrhée est considérée comme présente pour un débit fécal de graisses supérieur ou égal à 6 g/24h. Ce chiffre correspond à l'absorption intestinale de seulement 17% des graisses alimentaires [14]. Ce test est peu sensible, et sa spécificité varie entre 60 et 75%. La reproductibilité intra-individuelle de ce test n'est pas parfaite. Malgré ces éléments, la stéatorrhée reste à ce jour l'un des rares moyens (en dehors de la prise de poids et des tests respiratoires) pour évaluer la correction d'une IPE sévère [8,13].

Le dosage de l'élastase fécale a été proposé plus récemment comme test indirect de la fonction pancréatique exocrine [19]. Sa spécificité est de l'ordre de 90 à 95% en cas d'IPE sévère. Sa sensibilité peut être diminuée par d'autres facteurs extra-pancréatiques modifiant la composition des selles et donnant de nombreux faux positifs.

La fonction pancréatique a aussi été évaluée en imagerie par résonance magnétique (IRM) [20]. La cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM) sous sécrétine combine une analyse des structures canalaires pancréatiques et une étude fonctionnelle du volume de la sécrétion

pancréatique déversée dans le duodénum après injection intraveineuse de sécrétine. Cette évaluation indirecte du volume sécrétoire ne mesure que la sécrétion hydrobicarbonatée et non la sécrétion enzymatique. En outre, en France, l'obtention de sécrétine nécessite une demande d'autorisation individuelle de type ATU [8].

En résumé il n'existe actuellement aucune méthode parfaite pour mettre en évidence un déficit de la fonction pancréatique exocrine à un stade précoce, sans le recours au tubage duodénal [18]. Le critère clinique diagnostique le plus perceptible est la nécessité ou non de prescrire des extraits pancréatiques [8,18].

1.1.3.2.3 Traitement

Le traitement substitutif de l'IPE a pour objectifs de supprimer la stéatorrhée, d'assurer la reprise pondérale, et de corriger le syndrome carentiel [8,21]. Il fait appel aux extraits pancréatiques. Actuellement ils se présentent sous la forme de gélules d'enzymes pancréatiques contenant des microgranules gastroprotégés résistant à l'acidité gastrique [21]. La résistance au traitement enzymatique doit faire rechercher une autre cause de stéatorrhée (maladie cœliaque, pullulation microbienne) [21]. La baisse du pH duodénal (par baisse de la sécrétion hydrobicarbonatée) peut également inactiver l'activité lipasique [21]. La co-prescription d'anti-sécrétoires tels que les inhibiteurs de la pompe à proton est alors nécessaire.

1.2 Volumétrie pancréatique

Le volume pancréatique est une donnée importante dans le cadre des pancréatectomies pour maladie bénigne ou de faible malignité. C'est un moyen indirect d'approcher la fonction pancréatique par la masse cellulaire fonctionnelle.

Les premières estimations du volume pancréatique proposées étaient dérivées de séries autopsiques telle la série de Westermark [22] en 1978. Le volume moyen obtenu après dissection était de 76 cm3.

1.2.1 Techniques de mesures volumétriques par tomodensitométrie computérisée

La tomodensitométrie (TDM) conventionnelle a été utilisée la première fois en 1979 pour la mesure des volumes hépatiques, rénaux et spléniques [23]. Elle nécessitait l'utilisation de calques étalonnés afin d'obtenir un « poids de tracé ». La procédure était longue et fastidieuse, et sa reproductibilité limitée par le temps d'acquisition et par la nécessité de réaliser une apnée par coupe.

La TDM hélicoïdale a permis de réduire les défauts de reproductibilité [24]. Les reconstructions en coupes fines offraient également une meilleure résolution spatiale et la possibilité d'étudier les données selon de multiples plans de coupe. Néanmoins la reconstruction spatiale nécessitait une interpolation, c'est-à-dire une reconstruction informatique des données se trouvant entre deux pas d'hélice.

Aujourd'hui, la TDM multidétecteur (MDCT) permet des acquisitions rapides, annule les artefacts de mouvements, et ne nécessite pas d'interpolation [25]. L'acquisition en coupe fine limite les effets de volumes partiels.

Ce développement de la TDM s'est accompagné de la généralisation des consoles et des logiciels de post-traitement des données TDM [25]. Il est désormais possible d'effectuer des calculs de volume à partir du volume élémentaire de chaque voxel contenu dans l'image.

1.2.2 Mesures pancréatiques tomodensitométriques

La mesure des volumes pancréatiques par technique TDM a fait l'objet de peu d'études cliniques [26,27,28,29,30].

Le volume pancréatique total moyen des sujets adultes varie de 55 à 85 cm3 (environ 80 cm3 chez l'homme, 65 cm3 chez la femme) [26,27,28,29]. Le volume parenchymateux

(i.e. hors graisse pancréatique) moyen est de 45 cm3 (environ 50 cm3 chez l'homme, 40 cm3 chez la femme) [26].

Ce volume est peu influencé par l'âge entre 20 et 60 ans [26,29].

L'obésité, définie comme un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m^2, est associée à une augmentation du volume pancréatique de 7 à 13% sur la composante parenchymateuse [26]. Le volume pancréatique pourrait être plus lié à la taille du patient qu'à son poids [29].

L'existence d'un diabète de type I insulino-dépendant est associée à un volume pancréatique inférieur [28]. Il n'existe aucun consensus sur l'influence du diabète de type II non insulino-dépendant sur le volume pancréatique [26,28].

Le volume pancréatique semble également corrélé à la lipasémie en cas de pancréatite chronique [29]. Dans l'étude de Nakamura et al. en 2005 [29], le rapport du volume pancréatique sur le poids du patient était le critère volumétrique le plus significativement associé à des taux élevés de lipasémie et au diabète chez des patients souffrant d'exogénose. Ce rapport était en moyenne de 1 cm^3/kg.

Jang et al. [30] en 2003 suggéraient l'efficacité des anti-sécrétoires dans la prévention de l'atrophie pancréatique après DPC par la surveillance du volume pancréatique postopératoire.

1.2.3 Faisabilité de la volumétrie pancréatique tomodensitométrique

Geraghty et al. en 2004 [27], dans une étude anthropométrique, ont constaté que les mesures volumétriques du pancréas réalisées par TDM computérisée étaient précises et exactes. Seuls les volumes inférieurs à 10 mL étaient moins précisément évalués dans cette étude. Ils ne concernaient aucun pancréas.

1.3 Chirurgie pancréatique

1.3.1 Indications

Pendant plusieurs années, la chirurgie pancréatique a été principalement indiquée pour l'adénocarcinome du pancréas exocrine, les tumeurs péri-ampullaires et la pancréatite chronique. Depuis une vingtaine d'années, le développement de l'imagerie a permis un diagnostic précoce de tumeurs bénignes ou de faible malignité [31]. Pour ces tumeurs, l'exérèse pancréatique permet une survie prolongée mais conditionne le résultat fonctionnel à distance [32,33]. La part des indications de chirurgie pancréatique pour ce type de lésions s'est accrue. Ces points justifient le développement des techniques d'épargne parenchymateuse et l'appréciation précise des résultats fonctionnels de la chirurgie pancréatique.

1.3.2 Les résections pancréatiques

1.3.2.1 Pancréatectomie totale (PT)

La PT pour tumeur est le plus souvent une duodénopancréatectomie totale avec splénectomie. La continuité biliaire est rétablie par une anastomose hépatico-jéjunale et la continuité digestive par une anastomose gastro-jéjunale ou duodéno-jéjunale [31].

1.3.2.2 Duodénopancréatectomie céphalique (DPC)

La DPC comporte l'exérèse de la tête du pancréas avec section au niveau de l'isthme, résection du duodénum et de la partie basse de la voie biliaire principale, et éventuellement la résection ou non de la partie distale de l'estomac et du pylore. La conservation du pylore ne peut être envisagée en cas de doute sur l'envahissement des ganglions du premier duodénum ou sur la vascularisation de la collerette duodénale [31]. Le rétablissement de la continuité le plus utilisé consiste à anastomoser le jéjunum avec successivement la tranche pancréatique, la voie biliaire, et enfin l'estomac (ou le duodénum en cas de conservation du pylore). Il est également possible de rétablir la continuité pancréatico-digestive par une anastomose pancréatico-gastrique [31].

La résection parenchymateuse théorique en cas de DPC est estimée entre 30 et 40% du volume pancréatique global [32,33].

1.3.2.3 Pancréatectomie gauche (PG)

La PG comporte l'exérèse du pancréas corporéo-caudal avec fermeture de la tranche pancréatique le plus souvent au niveau de l'isthme [31]. La résection parenchymateuse est estimée à environ 75% en cas de section au niveau de l'isthme [32], environ 50% en cas de section à gauche de la région coelio-mésentérique, et environ 90% lorsque la section porte devant la voie biliaire principale [33]. L'étendue de la résection et une éventuelle splénectomie dépendent de l'indication et de la localisation des lésions.

1.3.2.4 Pancréatectomies limitées

Elles sont indiquées uniquement en cas de pathologie bénigne ou de faible malignité [31].

La pancréatectomie céphalique avec conservation duodénale (intervention de Beger) est une résection subtotale de la tête du pancréas laissant une lame de parenchyme au contact du duodénum et mettant à nu le cholédoque et l'axe mésentérico-porte [31]. La tranche pancréatique céphalique comme le pancréas gauche sont anastomosés à une anse jéjunale.

La pancréatectomie médiane (ou intermédiaire) emporte l'isthme pancréatique et éventuellement la partie médiane du corps [31]. La tranche pancréatique est suturée du côté céphalique et anastomosée à une anse jéjunale ou à l'estomac du côté corporéal.

Lorsque une tumeur bénigne ou de faible malignité n'est pas en rapport étroit avec le canal de Wirsung, une énucléation est alors possible [31]. Elle consiste en l'exérèse à son contact d'une tumeur bien limitée.

1.3.3 Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique

L'exérèse d'une partie du pancréas engendre des modifications sécrétoires qui dépendent étroitement de l'étendue et du site de la résection (proximale versus distale) [32,33]. Ces modifications peuvent profondément modifier la qualité de vie des patients opérés [34,35,36]. La qualité et la quantité du parenchyme pancréatique résiduel doivent être considérés [9,37,38]. La PT entraîne une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine constante et totale (*tableau 2*) [32].

Plusieurs études se sont intéressées aux conséquences fonctionnelles des résections pancréatiques [37,38,39]. Aucune n'a permis de déterminer la quantité de masse pancréatique fonctionnelle résiduelle minimale nécessaire au maintien des fonctions pancréatiques, aussi bien endocrine qu'exocrine.

Tableau 2 : Conséquences anatomiques et fonctionnelles des chirurgies pancréatiques « réglées »

Type de résection	% estimé de parenchyme réséqué	Conséquences observées sur la fonction endocrine	Conséquences observées sur la fonction exocrine
Pancréatectomie totale	100%	Diabète 100%	Stéatorrhée symptomatique 100%
Pancréatectomie sub-totale	80 à 95%	Diabète 100%	Stéatorrhée symptomatique 100%
Duodénopancréatectomie céphalique	30 à 40%	Diabète 0 à 7% Intolérance au glucose 100%	Stéatorrhée symptomatique 30 à 60%
Pancréatectomie gauche	40 à 80%	Diabète 2 à 10% Intolérance au glucose 80%	≈ 0

1.3.3.1 Insuffisance pancréatique endocrine

Le diabète après pancréatectomie se caractérise par sa difficulté d'équilibration [9]. La principale cause de morbi-mortalité après PT est l'hypoglycémie [36]. Jusqu'à la moitié des décès à long terme après PT sont dus à des hypoglycémies [9]. La gravité du diabète après PT peut conduire à conserver un fragment de la queue du pancréas en cas de cancer [33].

Le diabète est une complication rare de la DPC. Il ne survient que dans 0 à 7% des cas en l'absence de diabète préopératoire [32,33]. Un diabète pré-existant au cancer est souvent aggravé. Ce diabète peut être immédiat ou retardé.

Le risque de diabète à distance d'une PG sur parenchyme sain, évalué chez des malades ayant une PG pour cancer, traumatisme ou don intra-familial pour transplantation, est globalement compris entre 2 et 10% [32,33,40].

En fait, il ne semble pas que le risque de diabète après DPC soit statistiquement différent du risque après PG [37,41,42]. Les mécanismes de régulation de la glycémie sont néanmoins différemment atteints selon le type de résection.

Le risque de diabète postopératoire augmente avec l'extension de la pancréatectomie [38,43]. Il semble apparaître en cas de résection de plus de 12 cm de long chez l'adulte [44] ou de plus de 60% du parenchyme pancréatique [45]. Les explorations de la fonction glycémique sont perturbées après une pancréatectomie emportant 50% de parenchyme sain [41,42]. Dans l'étude de Menge et al. [41], la sécrétion d'insuline était diminuée de 50% en postopératoire. La réponse aux hyperglycémies provoquées en était perturbée mais la glycémie moyenne postopératoire était normale. La relation entre le volume pancréatique réséqué et le diabète postopératoire pourrait ne pas être linéaire [9]. La résection de moins de 60% du parenchyme pancréatique ne suffit pas seule à induire un diabète postopératoire [45].

L'apparition retardée d'un diabète après DPC pourrait être secondaire à une atrophie du parenchyme pancréatique par sténose de l'anastomose [9,46]. Le type d'anastomose pancréatico-digestive ou la survenue de complications pancréatiques (fistule, pancréatite) n'influent pas sur la fonction endocrine postopératoire à long terme [43]. La conservation pylorique pourrait améliorer le métabolisme du glucose [47,48] .

1.3.3.2 Insuffisance pancréatique exocrine

L'IPE après PT nécessite la prise permanente d'enzymes pancréatiques au besoin à des doses élevées [33].

L'IPE est fréquente après DPC même si le parenchyme pancréatique est sain. Après DPC pour cancer, 30 à 60% des patients doivent être traités par des enzymes pancréatiques pour corriger une stéatorrhée ayant une traduction clinique [33]. Biologiquement, une stéatorrhée supérieure à 6 g/24h ou une concentration basse de l'élastase fécale semblent presque constantes [46].

Le risque d'IPE après PG sur pancréas sain a été peu étudié mais semble négligeable [32,33].

Le mécanisme de l'IPE après résection pancréatique est complexe [49,50]. Plusieurs phénomènes doivent être pris en compte pour l'expliquer :

- l'extension de la résection pancréatique [37,38] ;
- la nature du parenchyme résiduel (fibrose [50,51] , atrophie [30,46,50]) ;
- les modifications de l'environnement intestinal : gastrectomie [13] ; suppression du cadre duodénal et de ses sécrétions hormonales [52,53] ; inactivation des enzymes pancréatiques sous l'effet du pH gastrique en cas d'anastomose pancréatico-gastrique [54,55].

La relation entre le volume pancréatique résiduel et la fonction exocrine postopératoire a été peu étudiée. Nordback et al. [56] ont mesuré la longueur pancréatique résiduelle après DPC. La taille du pancréas résiduel ne semble pas être corrélée avec les concentrations d'élastase fécale en postopératoire.

Une atteinte parenchymateuse peut altérer les capacités fonctionnelles (pancréatite chronique, tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses ou TIPMP, pancréas irradié, atrophie pancréatique) [2]. Sato et al. [57] en 1998 rapportaient que la fonction pancréatique exocrine était corrélée à la taille du canal de Wirsung préopératoire, et plus précisément au rapport de la taille du canal de Wirsung sur l'épaisseur du parenchyme pancréatique à la ligne présumée de section pancréatique. Jang et al. [30] en 2003 ont mesuré l'évolution du volume pancréatique postopératoire. Les seuls facteurs limitant l'atrophie pancréatique étaient la prise d'anti-sécrétoire et éventuellement l'anastomose pancréatico-jéjunale. Le type d'anastomose pancréatico-digestive pourrait influencer la fonction exocrine clinique après une DPC pour cancer [54]. L'anastomose pancréatico-jéjunale semble être moins pourvoyeuse d'atrophie par sténose que l'anastomose pancréatico-gastrique [30,58]. Une sténose de l'anastomose pancréatico-digestive a été observée quel que soit le montage chirurgical [56,58,59]. Une telle sténose semble fréquente et peut être suspectée s'il apparaît une dilatation progressive du canal de wirsung et/ou une atrophie parenchymateuse, voire des poussées de pancréatite aiguë [33].

Comparée à la DPC, la conservation du cadre duodénal dans l'intervention de Beger apporte de meilleurs résultats sur la qualité de vie [53]. La conservation du duodénum pourrait aider au maintien de la fonction pancréatique exocrine postopératoire [52], même si cet avantage semble se perdre avec le temps [60]. La conservation du pylore ne semble pas limiter le risque d'IPE lié à la DPC [48]. Les extraits pancréatiques gastro-résistants pourraient avoir une activité intestinale diminuée du fait d'une séquestration dans la lumière gastrique [49,55]. La survenue de complications postopératoires (pancréatite, fistule, gastroparésie) ne semble pas avoir d'incidence sur la fonction exocrine [61].

1.3.3.3 Techniques d'épargne parenchymateuse

L'extension de la pancréatectomie est logiquement associée au risque d'insuffisance pancréatique postopératoire. Les progrès réalisés ces vingt dernières années en termes de morbi-mortalité postopératoire et de survie globale des patients pancréatectomisés pour des pathologies non cancéreuses sont à l'origine d'une volonté de conservation du parenchyme pancréatique fonctionnel [62,63,64,65].

Après une pancréatectomie médiane, les conséquences fonctionnelles sont limitées. Les résultats d'études récentes suggèrent que la pancréatectomie médiane évite simultanément le risque de diabète et celui d'IPE [62,65]. Ces risques semblent inférieurs à 5% sauf chez les patients opérés d'une TIPMP pour lesquels ces risques étaient plus élevés [65].

L'énucléation n'emporte pas de parenchyme pancréatique et n'entraîne donc pas de modification de la fonction pancréatique [32,33].

1.3.3.4 Autres conséquences fonctionnelles

1.3.3.4.1 Gastroparésie

Il s'agit d'un retard transitoire à la vidange gastrique après DPC. Elle se traduit par des vomissements post-prandiaux à la réalimentation et la nécessité de prolonger l'aspiration gastrique. La définition actuellement la plus souvent utilisée est l'ablation de la sonde gastrique au-delà du 10ème jour postopératoire et/ ou la reprise de l'alimentation orale au-delà du 14e jour postopératoire [66]. L'incidence de cette complication est d'environ 20 % après DPC et ne semble pas être modifiée par la conservation ou non du pylore ni par le type d'anastomose pancréatico-digestive réalisée [66]. La gastroparésie traduit, dans environ la moitié des cas, l'existence d'une collection ou d'un foyer inflammatoire au contact de l'estomac. Lorsque aucune circonstance favorisante n'est trouvée, la physiopathologie de

cette complication est peu claire. Sa survenue pourrait être favorisée par le passage rétromésentérique voire transmésocolique (dans le lit du 3e duodénum) de l'anse jéjunale ou par une lymphadénectomie étendue [33].

1.3.3.4.2 Pullulation microbienne

Bien que cette complication ait été observée plus souvent chez les patients atteints de pancréatite chronique, elle a aussi été décrite dans l'anse montée du montage chirurgical après DPC [38]. Les bactéries sont à l'origine d'une déconjugaison des acides biliaires, et par conséquent une diminution de l'absorption des lipides et une stéatorrhée.

Une diarrhée est observée chez 15 à 30% de ces malades [33]. Elle peut avoir plusieurs mécanismes, éventuellement intriqués [66] : traumatismes des plexus nerveux mésentériques surtout en cas de lymphadénectomie étendue , insuffisance pancréatique exocrine , pullulation microbienne , et exceptionnellement vagotomie tronculaire.

2 Objectifs de l'étude

Le pancréas est un organe multifonctionnel intervenant dans l'homéostasie du corps humain. Il a un rôle central dans la digestion (fonction exocrine [3]) et dans le contrôle de la glycémie (fonction endocrine [6]).

Les indications de résection pancréatique se sont largement diversifiées ces dernières années [31]. Parallèlement, le développement de centres experts a largement contribué à la diminution des complications chirurgicales après pancréatectomie. La mortalité est devenue inférieure à 5%, et la morbidité est comprise entre 30 et 70% selon les équipes et selon l'intervention [66]. En dehors de la pancréatite chronique et de l'adénocarcinome pancréatique, la chirurgie du pancréas a maintenant sa place dans la prise en charge des tumeurs bénignes et de faible malignité.

L'analyse des résultats à long terme des pancréatectomies réglées n'est plus seulement conditionnée par le pronostic carcinologique. Il faut prendre en compte les conséquences fonctionnelles de la réduction du parenchyme pancréatique [33]. Une diminution du parenchyme fonctionnel peut mener d'une part à une insuffisance pancréatique exocrine (IPE). L'IPE a pour principale conséquence un syndrome de malabsorption conduisant à une altération de la qualité de vie, voire à un état cachectique [8]. D'autre part, la réduction du parenchyme fonctionnel peut provoquer un diabète dit pancréatogène difficile à équilibrer et dont les hypoglycémies sont graves, voire mortelles [5]. Si l'insuffisance pancréatique est systématique après une pancréatectomie totale, le risque est partiel en cas de résections partielles [32]. Une DPC se complique de diabète dans 0 à 7% des cas, une PG dans 2 à 10% des cas. Une DPC se complique d'IPE dans 50 à 80% des cas, une PG dans moins de 5% des cas.

Certains facteurs de risque de survenue d'une insuffisance pancréatique postopératoire ont été identifiés. La première hypothèse est que l'étendue de la résection est une cause d'insuffisance pancréatique postopératoire [9,37,38] . Pour cette raison, des techniques chirurgicales d'épargne parenchymateuse ont été développées (pancréatectomies médianes, énucléations). Seulement ces techniques sont grevées d'une morbidité post-opératoire plus élevée que les chirurgies réglées [66]. D'autres facteurs influençant l'apparition d'une insuffisance pancréatique post-opératoire sont également avancés :

- le type de résection ;
- les anomalies pancréatiques sous-jacentes [2] (pancréatite chronique, alcoolisme, TIPMP, irradiation préopératoire) et la nature du parenchyme résiduel (fibrose [50,51], atrophie [30,46,50]) ;

- les modifications de l'environnement intestinal : gastrectomie [13] ; suppression du cadre duodénal et de ses sécrétions hormonales [52,53] ; inactivation des enzymes pancréatiques sous l'effet du pH gastrique en cas d'anastomose pancréatico-gastrique [54,55].

Pour la fonction pancréatique exocrine comme pour la fonction endocrine, des troubles de la régulation apparaissent rapidement après une résection pancréatique. Il semble que le risque d'insuffisance soit corrélé à la masse pancréatique résiduelle sans qu'il y ait de relation linéaire entre les deux [45,56]. Le volume pancréatique a fait l'objet de peu d'études cliniques. La relation entre volume pancréatique résiduel et insuffisance pancréatique a été peu étudiée. En 1973, Di Magno et al. [14] avaient montré qu'une IPE clinique n'apparaissait qu'en cas d'une réduction parenchymateuse de plus de 90%. Ce chiffre a été remis en cause par les études ultérieures [30,37,38,41,42,56]. La fonction pancréatique pourrait être maintenue avec une production enzymatique d'environ 40% [15], et une sécrétion hormonale d'environ 40% [45]. Néanmoins, aucune étude n'a jamais prouvé l'existence d'un volume pancréatique résiduel minimal à conserver pour éviter une insuffisance pancréatique.

L'hypothèse principale de cette étude était que, sur un pancréas sain, le volume pancréatique est corrélé à la fonction pancréatique, et que l'insuffisance pancréatique apparaît dans tous les cas pour une réduction parenchymateuse minimale dont le chiffre mérite d'être connu.

L'objectif principal de l'étude a donc été la recherche d'une association significative entre volume pancréatique résiduel et insuffisance pancréatique endocrine et/ou exocrine, et d'établir le volume pancréatique minimal permettant de conserver une fonction pancréatique postopératoire normale.

Les objectifs secondaires de l'étude ont été de rechercher les autres facteurs influençant la survenue d'une insuffisance pancréatique endocrine et/ou exocrine.

3 Patients et Méthodes

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique.

3.2 Patients

3.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Tout patient opéré d'une chirurgie pancréatique de type DPC ou PG entre le 01/06/2003 et le 31/12/2009 dans le service de chirurgie digestive et endocrinienne du centre hospitalo-universitaire de Nantes (France).

3.2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- Antécédent de pancréatite chronique, de TIPMP, ou de toute autre maladie pouvant affecter le pancréas dans sa globalité ;
- Histologie définitive confirmant des lésions de TIPMP ou de pancréatite chronique sur la tranche de section pancréatique ;
- Scanner préopératoire et/ou postopératoire numérisé non disponible ou non interprétable ;
- Aspect scannographique de pancréas pathologique ou atrophique, ou dilatation canalaire pancréatique sur le scanner postopératoire.

La présence d'un seul de ces critères conduisait à exclure le patient de l'étude.

3.3 Méthodes

3.3.1 Recueil des données

Les données concernant chaque patient ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et infirmiers. Le dossier informatisé du centre hospitalo-universitaire de Nantes (CLINICOM® – Siemens Health Services, France) a également été utilisé. Lorsque cela a été possible, un contact téléphonique avec les médecins traitants a été pris.

Les paramètres ont été colligés, en respectant l'anonymat des patients, dans une feuille de données informatique standardisée (EXCEL® – Microsoft, USA).

Les données concernant l'examen clinique et les moyens diagnostiques des tumeurs pancréatiques n'étaient pas prises en compte dans cette étude.

Les mesures pancréatiques anatomopathologiques de la pièce opératoire étaient insuffisamment précises pour être analysées.

3.3.2 Techniques chirurgicales

Les techniques chirurgicales réalisées pour les résections pancréatiques proximales ou distales ne présentaient pas de particularité. En cas de cancer, il s'agissait d'un geste répondant aux critères carcinologiques reconnus par les référentiels des sociétés savantes [67]. La conservation pylorique et la conservation splénique, lorsqu'elles étaient carcinologiquement possibles, étaient laissées à l'appréciation du chirurgien.

La voie d'abord était une laparotomie dans tous les cas.

L'importance de la résection pancréatique était conditionnée par la topographie de la tumeur. Les tumeurs de la tête du pancréas ont été traitées par une DPC selon la technique décrite par Whipple [68] (ligne de section à l'isthme pancréatique). Les tumeurs du corps ou de la queue du pancréas ont été traitées par une PG (ligne de section variable). Le niveau de section du parenchyme pancréatique sain était laissé à l'appréciation du chirurgien et adapté au résultat anatomopathologique de l'examen extemporané de la tranche de section.

Les anastomoses ont été réalisées selon les habitudes des chirurgiens. Les anastomoses pancréatico-digestives, termino-latérales, pouvaient être pancréatico-jéjunales ou pancréatico-gastriques. Les anastomoses biliaires étaient cholédoco-jéjunales termino-latérales. Les anastomoses digestives étaient gastro-jéjunales latéro-latérales.

Le drainage du site opératoire, la mise en place d'une jéjunostomie d'alimentation et/ou d'une gastrostomie de déplétion étaient laissés à l'appréciation du chirurgien.

3.3.3 Prise en charge post-opératoire

Le séjour en réanimation était systématique après une DPC. La survenue de complications postopératoires était recherchée, notamment une fistule pancréatique, une gastroparésie. La gravité des complications était classée selon l'ordre établit par Clavien et al. [69] : grades I et II (complications nécessitant un traitement médical et n'engageant pas le pronostic vital), grade III (complications nécessitant une thérapeutique interventionnelle radiologique, endoscopique ou chirurgicale) ou grade IV (complications engageant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge en réanimation). La mortalité postopératoire (grade V) était définie comme le décès du patient dans les 30 jours qui ont suivi

l'intervention. La fistule pancréatique était définie par la présence d'amylase dans les liquides de drainage à un taux 3 fois supérieur au taux plasmatique au troisième jour postopératoire, selon les critères établis par Bassi et al. [70]. La gastroparésie était définie par l'ablation de la sonde gastrique au-delà du 10e jour postopératoire et/ ou la reprise de l'alimentation orale au-delà du 14e jour postopératoire [66]. Les patients ont tous reçu un antisécrétoire de type inhibiteur de la pompe à proton dès le premier jour post-opératoire.

3.3.4 Diagnostic de l'insuffisance pancréatique endocrine

Le diagnostic d'insuffisance pancréatique endocrine répondait à la mise en évidence d'un diabète de novo ou à l'aggravation d'un diabète préexistant. Le diabète de novo était défini, selon les critères diagnostics reconnus par la conférence de consensus de l'ANAES [11], par une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/L sur 2 examens consécutifs. L'aggravation d'un diabète préexistant était définie par le déséquilibre glycémique postopératoire à la reprise du traitement antérieur, nécessitant l'augmentation ou le changement du traitement glucorégulateur.

3.3.5 Diagnostic de l'insuffisance pancréatique exocrine

L'évaluation de la fonction pancréatique exocrine était clinique. L'institution d'un traitement enzymatique substitutif était laissée à l'appréciation du médecin en charge du patient. Ce traitement répondait aux indications suivantes : diarrhée, selles graisseuses, amaigrissement ou absence de reprise pondérale postopératoire, et/ou syndrome carentiel.

Les patient étaient considérés insuffisants pancréatiques exocrine lorsque le traitement enzymatique était efficace sur ces symptômes, ou lorsque l'arrêt du traitement entraînait la récidive ou l'aggravation de ces symptômes.

3.3.6 Méthodes d'imagerie

Les mesures des volumes pancréatiques pré et postopératoires étaient réalisées sur des examens tomodensitométriques pancréatiques numérisés. Pour cette raison, seuls les patients opérés après le 01/06/2003 ont été pris en compte. Toutes les mesures volumétriques ont été réalisées selon la même technique manuelle par un seul radiologue expérimenté.

3.3.6.1 Acquisition hélicoïdale

La plupart des examens ont été réalisés sur un scanner multidétecteur (16 rangées) de type Sensation 16® (Siemens, France). Les acquisitions utilisées variaient en fonction des examens disponibles.

En préopératoire, la série utilisée était réalisée après injection de produit de contraste iodé à la dose de 1,5 à 2 mL/kg et au débit de 3 à 4 mL/s par voie antécubitale. La série était acquise aux temps pancréatique ou portal : temps pancréatique entre 40 et 50 secondes couvrant le pancréas, temps portal à 70 secondes allant des coupoles jusqu'à la symphyse pubienne.

En postopératoire, la série utilisée était acquise au temps portal (délai 70 secondes).

Les paramètres techniques d'acquisition étaient les suivants :

- Coupes de 16 x 1,5 mm ou 16 x 0,75 mm, pitch de 1 ;
- Reconstructions en coupes de 2 mm / 1 mm.

3.3.6.2 Mesure des volumes pancréatiques

La mesure du volume pancréatique était réalisée pour chaque patient avant et après l'intervention chirurgicale. La série optimale était sélectionnée pour chaque patient en fonction des disponibilités. Cette série était transférée sur une console d'exploitation informatique de type Syngo CT Workplace® (Siemens, France). Le volume pancréatique était mesuré par contourage manuel (*figure 2*). Seul le volume parenchymateux était pris en compte : le volume tumoral ainsi que les vaisseaux, les canaux et la graisse étaient exclus de cette mesure.

Les paramètres techniques de l'application volumétrique étaient les suivants :

- Coupes de 3 mm ;
- Fenêtre d'analyse de 20 à 220 Unité Hounsfield (pour exclure au maximum la graisse, les canaux et les vaisseaux) ;
- Contourage manuel du pancréas coupe par coupe sur l'ensemble des coupes.

Les volumes pancréatiques mesurés sont rapportés en cm^3. Il s'agissait du volume pancréatique préopératoire et du volume pancréatique postopératoire. Les paramètres volumétriques déduits de ces mesures étaient :

- le pourcentage de masse pancréatique résiduelle =

(volume pancréatique postopératoire / volume pancréatique préopératoire) x 100 ;

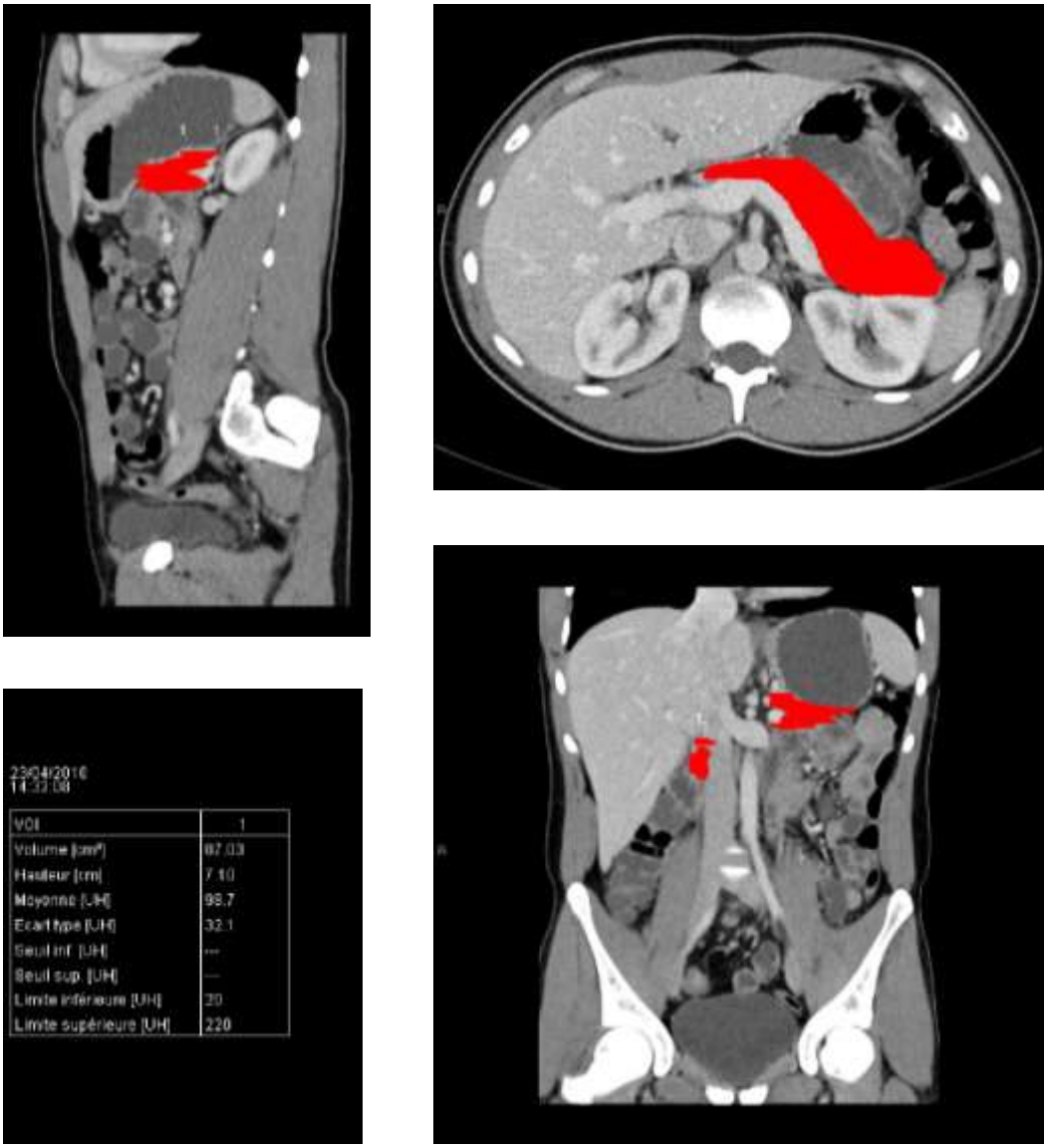
- l'index pancréatique préopératoire =

volume pancréatique préopératoire / poids ;

- l'index pancréatique postopératoire =

volume pancréatique postopératoire / poids.

Figure 2 : Exemple de mesure du volume pancréatique par contourage manuel sur images tomodensitométriques numérisées.



3.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue (ou non) d'une insuffisance pancréatique, exocrine et/ou endocrine (événements binaires). Le délai de survenue était calculé comme le délai entre l'intervention chirurgicale et le diagnostic de l'événement ou la date des dernières nouvelles sans événement.

3.5 Outil statistique

A la lumière de la littérature, 17 facteurs (groupes d'intérêt) pouvant potentiellement modifier l'incidence de l'insuffisance pancréatique postopératoire ont été identifiés (*tableau 3*).

Les données sont exprimées en moyennes (écarts types) ou en valeurs absolues (pourcentages).

L'analyse statistique a été produite dans le logiciel STATA® (version 10.1, SE - College Station - Texas, USA). L'étude analytique a porté sur la population entière (DPC + PG) afin d'étudier correctement l'objectif principal (i.e. le volume pancréatique).

Les tests ont été réalisés de façon bilatérale avec une limite de significativité statistique à 5%.

Les courbes de survie sans événement ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. La survie sans événement a été comparée entre les groupes d'intérêt par le test du Logrank (variables qualitatives) ou le modèle de Cox univarié (variables continues).

Les paramètres significatifs en analyse univariée ont été inclus dans un modèle d'analyse multivariée (ajustement sur le type de chirurgie) par régression non paramétrique de Cox (modèle à risques proportionnels).

Tableau 3 : Facteurs pouvant influencer la survenue d'une insuffisance pancréatique postopératoire dans cette étude.

Paramètres démographiques	Age
	Sexe
	Poids, indice de masse corporelle (IMC)
	Antécédent de pancréatite aiguë
Paramètres opératoires	Type de chirurgie
	Type d'anastomose pancréatico-digestive
	Gastrectomie associée
Paramètres histologiques	Adénocarcinome pancréatique
	Taille tumorale
	Pancréatite chronique péri-tumorale
Paramètres postopératoires	Fistule pancréatique
	Gastroparésie
	Récidive loco-régionale
Paramètres volumétriques	Volume pancréatique préopératoire
	Volume pancréatique postopératoire
	% de masse pancréatique perdue
	Rapport volume préopératoire /poids
	Rapport volume postopératoire /poids

4 Résultats

4.1 Analyse descriptive

4.1.1 Démographie

Cent soixante-douze résections pancréatiques (120 DPC et 52 PG) ont été effectuées dans la Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne (CCDE) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre le 01/06/2003 et le 31/12/2009. Quarante-sept patients (27%) ont été inclus dans cette étude (36 DPC (30%) et 11 PG (21%)).

Il y avait 23 femmes et 24 hommes. L'âge moyen à l'intervention était de 63 ans. Selon le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA), 15 patients (32%) étaient ASA I, 27 patients (57%) ASA II, 5 patients (11%) ASA III et aucun patient ASA IV. Quatre patients (9%) avaient un antécédent de pancréatite aiguë. Deux patients (4%) avaient un antécédent de diabète non insulino-dépendant. L'IMC moyen était de 24,2. Sept patients (15%) étaient obèses (i.e. IMC $\geq$ 30), avec un IMC moyen de 32 (2).
La description des paramètres démographiques est résumée dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : Description des paramètres démographiques

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
n	47	36	11
Age (ans)	63 (13)	64 (12)	60 (15)
Poids (kg)	68 (15)	70 (14)	61 (15)
IMC	24,5 (5)	25 (5)	22,5 (5)

Valeurs exprimées en moyenne (écart type)

4.1.2 Résultats opératoires

La durée moyenne d'hospitalisation était de 26 jours, dont 2 jours de réanimation pour 38 patients. Les patients ont nécessité une convalescence postopératoire dans 13 cas. La durée opératoire moyenne était de 343 minutes (05h40). Lors de la DPC, un seul patient (2%) a eu une conservation pylorique. Dans deux cas (4%), l'anastomose pancréatico-digestive après la DPC était une anastomose pancréatico-gastrique. Deux patients (4%) ont eu une gastrectomie totale associée à une PG. Vingt patients (42%) ont reçu des analogues de la somatostatine en post-opératoire. Vingt-quatre patients (51%) ont été transfusés pendant et/ou après l'intervention, d'un nombre moyen de 2 concentrés globulaires.

La description des paramètres opératoires est résumée dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : Description des paramètres opératoires

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
n	47	36	11
Durée opératoire (min)	343 (98)	382 (66)	222 (78)
Durée d'hospitalisation (jours)	26 (11)	28 (11)	18 (7)

Valeurs exprimées en moyenne (écart type)

Histologiquement, il y avait 26 tumeurs d'origine pancréatiques (55%), 8 cholédociennes (17%), 7 duodénales (15%), 4 ampullaires (9%) et 2 gastriques (4%). Il y avait 8 tumeurs endocrines bien à moyennement différenciées (17%). Il y avait 27 adénocarcinomes (57%), dont 13 adénocarcinomes excréto-pancréatiques (28%). Parmi les autres types histologiques, il y avait 1 cystadénome mucineux, 1 tumeur pseudo-papillaire kystique et solide, 2 carcinomes épidermoïdes, 2 lymphomes, 2 GIST, 2 lithiases, 1 métastase de mélanome, 1 carcinome ostéoclastique. Parmi les 38 patients (81%) atteints de tumeurs malignes, six (13%) ont eu une résection incomplète de type R1. La taille tumorale moyenne était de 42 mm. Huit patients (17%) présentaient des signes histologiques de pancréatite chronique péri-tumoraux, la tranche de section pancréatique demeurant saine dans tous les cas. Seize patients (34%) ont reçu un traitement adjuvant par chimiothérapie.
La description des paramètres histologiques est résumée dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : Description des paramètres histologiques

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
N	47	36	11
Taille tumorale (mm)	42,3 (34,6)	36,6 (18,8)	60,5 (59)
Tumeurs bénignes ou de faible malignité	9 (19%)	3 (8%)	6 (54,5%)
Adénocarcinome	27 (57%)	26 (72%)	2 (18%)
Tumeur endocrine	8 (17%)	3 (8%)	5 (45,5%)

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

4.1.3 Résultats à court terme : morbidité et mortalité post-opératoires

La morbidité postopératoire globale a concerné 41 patients (87%) dont 32 après DPC (89%) et 9 après PG (82%). Dix-huit patients (38%) ont connu une complication médicale (6 infections urinaires, 3 complications veineuses thrombo-emboliques, 2 infections sur voie d'abord veineuse centrale, 1 pancréatite aiguë, 10 autres). Trente-six patients (77%) ont connu des complications chirurgicales. Dix patients (21%) ont nécessité un geste endoscopique ou percutané radioguidé pour évacuation de collection intra-abdominale dans les suites opératoires (Clavien III [69]). Deux patients (4%) ont nécessité une ré-intervention pour sepsis ou hémorragie incontrôlés (Clavien IV [69]). La mortalité postopératoire (Clavien V [69]) était de 2% (1 patient est décédé par arrêt respiratoire après inhalation bronchique). Les patients ont repris l'alimentation orale en moyenne au 10ème (8) jour postopératoire. Dans le groupe DPC, tous les patients ont reçu une alimentation entérale par la sonde de jéjunostomie, en moyenne pour une durée de 19 (18) jours.

La description des paramètres postopératoires immédiats est résumée dans le *tableau 7.*

Tableau 7 : Description des paramètres postopératoires immédiats

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
n	47	36	11
Morbidité globale	41 (87%)	32 (89%)	9 (82%)
Fistule pancréatique	23 (49%)	18 (50%)	5 (45,5%)
Gastroparésie	15 (32%)	15 (42%)	0
Clavien III [69]	6 (13%)	3 (8,5%)	3 (27%)
Clavien IV [69]	6 (13%)	6 (17%)	0
Mortalité postopératoire (Clavien V [69])	1 (2%)	1 (3%)	0

Valeurs exprimées en valeur absolue (pourcentage)

4.1.4 Résultats à long terme : survie et insuffisance pancréatique

La durée moyenne de suivi était de 945 jours (19 mois). Vingt-sept patients (57%) ont récidivé : 9 récidives locorégionales (19%), 26 récidives métastatiques (55%). Le délai moyen de récidive était de 464 jours (15 mois). Dix-sept patients (36%) étaient décédés au moment de l'étude. Tous ces patients sont décédés d'une récidive de tumeur maligne (adénocarcinome pour 15 patients, carcinome épidermoïde et mélanome).

Six patients (13%) ont développé un diabète dans un délai moyen de 303 jours (10 mois). Il y avait 4 diabètes de novo et 2 aggravations d'un diabète pré-existant (DNID devenus insulino-réquérants). Quatre étaient insulino-réquérants au moment de l'étude. Dix-neuf patients (40%) ont développé une IPE dans un délai moyen de 151 jours (5 mois), dont la moitié dans le trois premiers mois. Trois patients avaient à la fois une IPE et un diabète. L'IPE avait précédé le diabète dans 1 cas sur 3.

La description des paramètres postopératoires à long terme est résumée dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : Description des paramètres postopératoires à long terme

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
n	47	36	11
Insuffisance pancréatique endocrine (diabète)	6 (13%)	5 (14%)	1 (9%)
Délai de survenue diabète (jours)	303 (371)	220 (372)	634
Insuffisance pancréatique exocrine (IPE)	19 (40%)	19 (53%)	0
Délai de survenue IPE (jours)	151 (126)	151 (126)	-
Durée du suivi (jours)	945 (570)	867 (498)	1202 (700)
Récidive	27 (57%)	22 (61%)	5 (45,5%)
Récidive locale	9 (19%)	8 (22%)	1 (9%)
Délai de récidive (jours)	464 (254)	416 (195)	667 (351)
Décès	17 (36%)	17 (47%)	0

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

4.1.5 Résultats des mesures volumétriques

Le volume pancréatique préopératoire mesuré était en moyenne de 64 (27) cm^3. Pour les femmes, ce volume était en moyenne de 60 (25) cm^3. Pour les hommes, ce volume était en moyenne de 67 (28) cm^3. Pour les sujets obèses (i.e. IMC $\geq$ 30), ce volume était en moyenne de 58 (22) cm^3. Le scanner postopératoire a été réalisé dans un délai moyen de 250 jours (8 mois). Le volume pancréatique postopératoire mesuré était en moyenne de 31 cm^3, soit une perte moyenne de 49%. L'index pancréatique était en moyenne de 1 en préopératoire, de 0,5 en postopératoire. La masse résiduelle représentait en moyenne 51% de la masse initiale.

La description des paramètres volumétriques est résumée dans le *tableau 9*.

Tableau 9 : Description des paramètres volumétriques

	Total	Groupe DPC	Groupe PG
n	47	36	11
Volume pancréatique préopératoire (cm^3)	64 (27)	64 (28)	63 (20,5)
Volume pancréatique réséqué (cm^3)	32,5 (22)	37 (22)	19 (18)
Volume pancréatique postopératoire (cm^3)	31 (16)	27,5 (13,5)	44 (16)
Délai de mesure du volume pancréatique postopératoire (jours)	250 (326)	193 (147)	416 (562)
% de masse pancréatique résiduelle	51 (22)	45 (18)	72 (21)
Rapport volume préopératoire /poids	1,0 (0,4)	0,9 (0,4)	1,0 (0,4)
Rapport volume postopératoire /poids	0,5 (0,3)	0,4 (0,2)	0,7 (0,3)

Valeurs exprimées en moyenne (écart type)

4.2 Etude analytique

4.2.1 Insuffisance pancréatique endocrine

Six patients sur 47 ont développé un diabète (13%).

En analyse univariée, il n'a été retrouvé aucune association statistiquement significative entre les facteurs analysés et la survenue d'un diabète postopératoire (*tableaux 10 à 13*).

Tableau 10 : Analyse univariée des paramètres démographiques (n = 47)

Paramètres	Diabète	Pas de diabète	*p*
Sexe ratio (♀/♂)	1	0,95	0,877
Age	61,5 (14,5)	63 (13)	0,943
Poids	71 (12)	67 (15)	0,466
IMC	26,3 (6,2)	24,1 (4,6)	0,349
Antécédent de pancréatite aiguë	0	4 (10%)	0,338

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Tableau 11 : Analyse univariée des paramètres opératoires (n = 47)

Paramètres	Diabète	Pas de diabète	*p*
Type d'intervention			0,511
DPC	5 (83%)	31 (76%)	
PG	1 (17%)	10 (24%)	
Type d'anastomose pancréatico-digestive (en cas de DPC)			0,665
Pancréatico-jéjunale	5 (100%)	29 (93%)	
Pancréatico-gastrique	0	2 (7%)	
Gastrectomie associée	0	2 (5%)	0,561
Taille tumorale (mm)	35 (9)	43 (37)	0,702
Adénocarcinome pancréatique	1 (17%)	12 (29%)	0,679
Pancréatite chronique péri-tumorale	1 (17%)	7 (17%)	0,657

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Tableau 12 : Analyse univariée des paramètres postopératoires (n = 47)

Paramètres	Diabète	Pas de diabète	*p*
Complications médicales	1 (17%)	17 (41%)	0,340
Fistule pancréatique	2 (33%)	21 (51%)	0,525
Gastroparésie	3 (50%)	12 (29%)	0,149
Récidive loco-régionale	0	9 (22%)	0,503

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Tableau 13 : Analyse univariée des paramètres volumétriques (n = 47)

Paramètres	Diabète	Pas de diabète	*P*
Volume pancréatique initial (cm^3)	79 (24)	61,5 (26)	0,384
Volume pancréatique réséqué (cm^3)	39,5 (13)	31,5 (23)	0,318
Volume pancréatique résiduel (cm^3)	40 (23)	30 (14)	0,301
% de masse pancréatique résiduelle	47 (18)	52 (22)	0,383
Rapport volume préopératoire /poids	1,1 (0,4)	0,9 (0,4)	0,406
Rapport volume postopératoire /poids	0,6 (0,3)	0,5 (0,3)	0,882

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

4.2.2 Insuffisance pancréatique exocrine

Dix-neuf patients sur 47 ont développé une IPE (40%).

En analyse univariée, aucun des paramètres préopératoires analysés n'était statistiquement corrélé à l'IPE (*tableau 14*).

Tableau 14 : Analyse univariée des paramètres démographiques (n = 47)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*P*
Sexe ratio (♀/♂)	0,46	1,54	0,072
Age	62 (14)	63 (12)	0,897
Poids	66 (15)	68 (15)	0,925
IMC	23,8 (4,5)	24,8 (5,1)	0,510
Antécédent de pancréatite aiguë	1 (5%)	3 (11%)	0,455

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Parmi les paramètres opératoires analysés, seul le type d'intervention était statistiquement associé à une IPE (*tableau 15*). Les sujets ayant eu une DPC étaient statistiquement plus à risque de développer une IPE que les sujets ayant eu une PG (19/36 versus 0/11, $p = 0,005$).

Tableau 15 : Analyse univariée des paramètres opératoires (n = 47)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*p*
Type d'intervention :			0,005*
DPC	19 (100%)	17 (61%)	
PG	0	11 (39%)	
Type d'anastomose pancréatico-digestive (en cas de DPC) :			0,949
Pancréatico-jéjunale	18 (95%)	16 (94%)	
Pancréatico-gastrique	1 (5%)	1 (6%)	
Gastrectomie associée	0	2 (7%)	0,283
Taille tumorale (mm)	34 (17)	48 (42)	0,366
Adénocarcinome pancréatique	7 (37%)	6 (21%)	0,201
Pancréatite chronique péri-tumorale	5 (26%)	3 (11%)	0,183

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)
* Test significatif ($p < 0,05$)

Aucun des paramètres postopératoires analysés n'était significativement associé à la survenue d'une IPE (*tableau 16*).

Tableau 16 : Analyse univariée des paramètres postopératoires (n = 47)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*p*
Complications médicales	8 (42%)	10 (36%)	0,594
Fistule pancréatique	8 (42%)	15 (54%)	0,614
Gastroparésie	7 (37%)	8 (28%)	0,471
Récidive loco-régionale	5 (26%)	4 (14%)	0,597

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Les paramètres volumétriques postopératoires analysés montraient une association statistiquement significative avec la survenue d'une IPE (*tableau 17*). Il s'agissait du volume pancréatique résiduel (p = 0,009), du pourcentage de masse pancréatique résiduelle (p = 0,043) et de l'index pancréatique postopératoire (p = 0,018). Plus l'un de ces critères était bas, plus le patient présentait de risque de développer une IPE (hazard ratio inférieur à 1 dans les trois cas).

Tableau 17 : Analyse univariée des paramètres volumétriques (n = 47)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*p*
Volume pancréatique initial (cm^3)	59 (28)	67 (25)	0,283
Volume pancréatique réséqué (cm^3)	35 (19,5)	31 (24)	0,254
Volume pancréatique résiduel (cm^3)	24 (12)	36 (16)	0,005*
% de masse pancréatique résiduelle	42 (14)	58 (24)	0,013*
Rapport volume préopératoire /poids	0,9 (0,5)	1,0 (0,4)	0,378
Rapport volume postopératoire /poids	0,4 (0,2)	0,6 (0,3)	0,011*

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)
* Test significatif ($p < 0,05$)

Le volume pancréatique postopératoire, le pourcentage de masse pancréatique perdue et l'index pancréatique (volume/poids) postopératoire étaient significativement associés à l'événement DPC (*tableau 18*).

Tableau 18 : Analyse de l'association entre paramètres volumétriques et type de chirurgie (n = 47)

Paramètres	Groupe DPC	Groupe PG	*p*
Volume pancréatique initial (cm^3)	64 (28)	62 (20,5)	0,929
Volume pancréatique résiduel (cm^3)	27,5 (13,5)	44 (16)	0,006*
% de masse pancréatique résiduelle	45 (18)	72 (21)	0,002*
Rapport volume postopératoire /poids	0,4 (0,2)	0,7 (0,3)	0,001*

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)
* Test significatif ($p < 0,05$)

Dans le groupe DPC (36 patients), aucun paramètre n'était significativement prédictif de l'IPE en analyse univariée. Le volume pancréatique postopératoire en cas d'IPE était inférieur à celui du groupe sans IPE, sans que cela ne soit statistiquement significatif ($p = 0,08$) (*tableau 19*).

Tableau 19 : Analyse univariée des paramètres volumétriques dans le groupe DPC (n=36)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*p*
Volume pancréatique initial (cm^3)	59 (28)	70 (28,5)	0,240
Volume pancréatique réséqué (cm^3)	35 (19,5)	38 (25)	0,655
Volume pancréatique résiduel (cm^3)	24 (12)	32 (14,5)	0,081
% de masse pancréatique résiduelle	42 (14)	48 (22)	0,273
Rapport volume préopératoire /poids	0,9 (0,5)	1,0 (0,4)	0,615
Rapport volume postopératoire /poids	0,4 (0,2)	0,5 (0,2)	0,225

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)

Parmi les facteurs significativement associés à la survenue d'une IPE, seul le volume pancréatique résiduel postopératoire était un facteur indépendant en analyse multivariée (*tableau 20*).

Tableau 20 : Analyse multivariée des paramètres statistiquement significatifs en analyse univariée (n=47)

Paramètres	IPE	Pas d'IPE	*p*
Volume pancréatique résiduel (cm^3)	24 (12)	36 (16)	0,039*
% de masse pancréatique résiduelle	42 (14)	58 (24)	0,433
Rapport volume postopératoire /poids	0,4 (0,2)	0,7 (0,3)	0,814

Valeurs exprimées en moyenne (écart type) ou en valeur absolue (pourcentage)
* Test significatif ($p < 0,05$)

L'analyse graphique par nuages de points entre volume pancréatique résiduel et pourcentage de masse pancréatique résiduelle (*figure 3*) montre que la survenue d'une IPE était plus fréquente si la masse pancréatique résiduelle était inférieure à 45 cm^3 et inférieure à 60% du volume pancréatique initial. Dix-sept patients sur les 19 atteints d'IPE correspondaient à ces critères (89,5%).

L'analyse de sensibilité et de spécificité du volume pancréatique postopératoire pour l'IPE (*figure 4*) montre que pour un volume strictement inférieur à 45 cm^3, la spécificité est élevée (100%) mais la sensibilité très basse (32%). Le risque d'IPE était significativement augmenté pour un volume résiduel strictement inférieur à 20 cm^3 (Odd Ratio = 4,14) avec une exactitude de 68% (*tableau 21*).

Tableau 21 : Valeur diagnostique du volume pancréatique résiduel pour le diagnostic d'IPE (n=47)

Volume postopératoire	*p*	OR	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
< 20 cm^3	0,035*	4,14	47%	82%	64%	70%	68%
< 30 cm^3	0,068	3,08	63%	64%	48%	81%	-
< 45 cm^3	NS	NS	100%	32%	50%	0	-

NS = non significatif, OR = odd ratio, Se = sensibilité, Sp = spécificité,
VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative.
* Test significatif ($p < 0,05$)

Figure 3 : Analyse graphique du volume pancréatique résiduel et du pourcentage de masse pancréatique résiduelle (n=47)

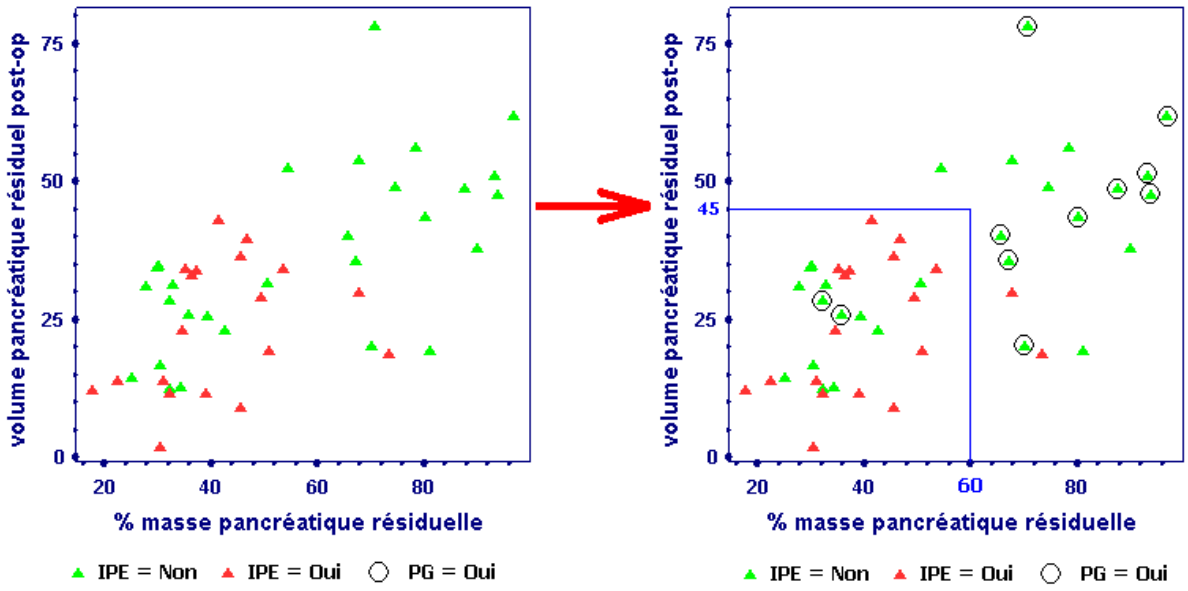
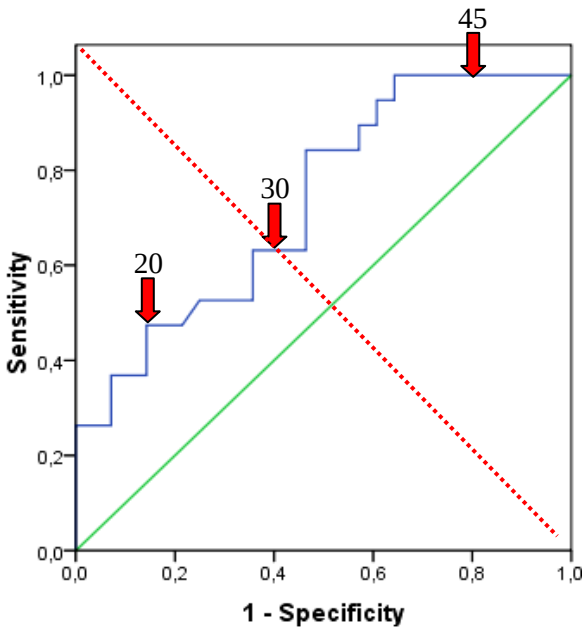


Figure 4 : Analyse de la sensibilité et de la spécificité du volume pancréatique résiduel (courbe ROC) pour la survenue d'une IPE (n=47)



Aire sous la courbe = 0,734
p = 0,004
Volume postopératoire (cm^3)

5 Discussion

5.1 Volume pancréatique

La mesure des volumes pancréatiques a été réalisée conformément aux techniques volumétriques acquises dans l'exploitation des images tomodensitométriques des organes intra-abdominaux [25]. Les critères de mesure scannographique étaient les plus stricts possibles afin de restreindre la mesure au parenchyme pancréatique sain uniquement. Les masses tumorales n'étaient pas incluses dans la mesure. La fenêtre d'analyse a été choisie pour correspondre à la densité du parenchyme pancréatique et exclure les structures graisseuses, vasculaires et canalaires. Le contourage du pancréas a été réalisé de façon manuelle par un seul radiologue expérimenté, sur la même console d'exploitation et avec le même logiciel. Néanmoins, les séries d'acquisition tomodensitométriques utilisées n'avaient pas toutes été réalisées sur le même appareil. Les temps d'acquisition n'étaient pas systématiquement des temps pancréatiques.

Le volume pancréatique moyen préopératoire était de 64 cm^3 (60 cm^3 pour les femmes, 67 cm^3 pour les hommes). Ce volume était supérieur aux volumes rapportés dans la littérature si l'on considère les mesures parenchymateuses [26,27,28,29]. Saisho et al. [26] en 2007 décrivaient un volume parenchymateux moyen de 45 cm^3 dans la population générale (40 cm^3 chez la femme, 50 cm^3 chez l'homme). Il est possible que le volume pancréatique soit influencé par l'origine ethnique et par l'âge [26,29]. Une involution du parenchyme pancréatique peut se produire au-delà de 60 ans. L'âge moyen des patients de cette étude était supérieur à 60 ans. Il n'était statistiquement associé ni au volume pancréatique ni à l'insuffisance pancréatique.

L'index préopératoire était en moyenne de 1 cm^3/kg, soit 1 cm^3 de pancréas pour 1 kg de poids. L'index pancréatique n'a pas fait l'objet de nombreuses études antérieures. Seuls Nakamura et al. [29] en 2005 ont publié des résultats sur le rapport entre volume pancréatique et poids de patients souffrant d'exogénose. Ils rapportaient un index pancréatique moyen de 0,98 cm^3/kg pour les hommes, de 1,19 cm^3/kg pour les femmes.

Deux patients avaient un diabète préopératoire. Il s'agissait d'un diabète de type II dans les 2 cas. Goda et al. [28] en 2001, puis Saisho et al. [26] en 2007, ont étudié les modifications du volume pancréatique chez les diabétiques non insulino-dépendants. Ils n'ont rapporté aucune modification du volume pancréatique dans ce contexte.

Selon Saisho et al. [26] et Nakamura et al. [29], l'obésité serait associée à une augmentation du volume pancréatique. Dans notre étude, 7 patients (15%) avaient un IMC supérieur ou égal à 30. Parmi ces patients, le volume pancréatique préopératoire moyen était de 58 cm3 pour un index pancréatique moyen de 0,7. Ces chiffres étaient inférieurs à ceux des autres patients (si BMI < 30, volume préopératoire moyen = 65 cm3, index préopératoire = 1,03). Ils étaient contradictoires avec les données établies par Saisho et al. [26] en 2007. Dans leur étude, l'obésité était associée à une augmentation du volume pancréatique de 7 à 13% sur la composante parenchymateuse. La relation entre obésité et volume pancréatique pourrait être plus liée à la taille qu'au poids du patient [29]. Néanmoins, l'IMC n'était statistiquement associé ni au volume pancréatique ni à l'insuffisance pancréatique dans notre étude.

En moyenne, la résection pancréatique a emporté plus de 50% du parenchyme pancréatique : 60% dans le groupe DPC, 30% dans le groupe PG. Ces chiffres sont différents de ceux rapportés dans la littérature [32,33,37,38,43]. Les DPC ont emporté globalement plus de masse pancréatique (résection habituellement estimée entre 30 et 40% [32,33]), alors que les PG en ont emporté moins (résection habituellement estimée entre 40 et 80% [32,33]). Néanmoins, cette étude est la première qui a mesuré le volume postopératoire résiduel effectif chez des patients pancréatectomisés. Les études antérieures qui ont évalué le volume résiduel pancréatique après résection ont étudié un volume théorique [41,42,45]. Ce volume était estimé selon le niveau de section anatomique du pancréas ou sur la base de la ligne présumée de section pancréatique sur une TDM préopératoire.

Shibata et al. [44] en 2004 rapportaient une association significative entre la longueur pancréatique réséquée et les troubles de la régulation glycémique postopératoires ($p < 0,0001$). Il n'a pas été possible de comparer les mesures scannographiques aux renseignements peropératoires ni aux mesures effectuées sur les pièces opératoires (données rétrospectives). Le compte-rendu opératoire ne précisait pas systématiquement le repère anatomique de la ligne de section. Les données anatomopathologiques étaient insuffisamment précises. La longueur du canal de wirsung était inconstamment donnée, les mesures pancréatiques ne précisaient pas si elles incluaient la tumeur et dans quel axe. Pour ces raisons, la longueur pancréatique sur la pièce opératoire n'a pas été étudiée.

5.2 Insuffisance pancréatique

5.2.1 Insuffisance pancréatique endocrine

Le diagnostic de diabète n'a pas posé de problème particulier dans cette étude, conformément aux recommandations de l'ANAES de 2003 [11].

Six patients ont développé un diabète, avec un taux de 14% après DPC et de 9% après PG. Le taux de diabète après PG est comparable à celui rapporté dans la littérature [32,33,40]. Il concerne dans cette étude 1 patient sur 11. Le taux de diabète après DPC était plus élevé que celui rapporté dans la littérature (moins de 7%) [32,33], y compris si l'on considère uniquement les diabètes de novo (3 patients, 8%). Les 3 patients concernés avaient un diabète et une IPE associés. Dans 1 cas, l'IPE avait précédé l'apparition du diabète. Il est possible que chez ce patient, le déséquilibre glycémique soit en partie lié à une malabsorption [10].

Aucun paramètre démographique n'a montré d'association statistiquement significative avec la survenue d'un diabète. Ni le poids, ni l'IMC préopératoires n'étaient associés à la présence d'une insuffisance pancréatique postopératoire.

Les ¾ des patients dans cette étude ont eu une DPC, ¼ une PG. Le site de résection n'était pas significativement corrélé à la survenue d'un diabète dans cette étude comme dans d'autres précédemment [37,41,42]. Falconi et al. [37] en 2008 rapportaient que la probabilité de développer une insuffisance pancréatique endocrine était plus élevée après DPC ou après PG, par rapport aux techniques de résection épargnant le parenchyme pancréatique (16% versus 3% à 1 an, $p < 0,001$). Ils ne retrouvaient par contre aucune différence entre DPC et PG (18% versus 14% à 1 an, $p > 0,05$).

Ceci peut s'expliquer par la compléxité de la physiopathologie du diabète pancréatogène. Le rôle du glucagon y est probablement aussi important que celui de l'insuline [5]. L'IPE peut aussi être pourvoyeuse d'anomalies du contrôle glycémique [10]. L'absence de sécrétion d'insuline est secondaire à la diminution des cellules β. Celles-ci sont également réparties dans toute la glande, comme le montre la répartition anatomique des insulinomes pancréatiques [4]. En 2009, Menge et al. [41] rapportaient une diminution de 50% de la réponse insulinique à l'hyperglycémie après hémipancréatectomie, quel que soit le site de résection. Dans leur étude, la cinétique de la glycémie était différente selon la partie distale ou caudale du parenchyme conservé ($p < 0,05$). Le risque d'hypoglycémie pourrait être plus important après l'ablation de la queue du pancréas (PG) où se concentrent les cellules α

productrices de glucagon. Néanmoins, il ne semble pas que le risque global de diabète après DPC soit statistiquement différent du risque après PG.

La survenue d'une insuffisance pancréatique postopératoire dépend entre autres de la qualité du parenchyme résiduel [30,46,50,51]. Les pathologies parenchymateuses diffuses du pancréas ou l'obstruction canalaire sont susceptibles d'altérer le fonctionnement des îlots de Langerhans [51]. Pour cette raison, les patients atteints de pancréatite chronique et de TIPMP ont été exclus de cette série. Aucun patient n'avait d'antécédent de maladie héréditaire du pancréas. La mise en évidence d'un pancréas postopératoire d'aspect pathologique au scanner (atrophie pancréatique, dilatation canalaire, aspect de pancréatite) [33] conduisait aussi à exclure le patient de l'étude. Quatre patients avaient un antécédent de pancréatite aiguë et 8 patients des signes de pancréatite chronique péri-tumoraux. Aucune association significative avec la survenue d'un diabète n'a été mise en évidence concernant ces 2 critères. Huit patients sur 10 avaient une tumeur maligne. La moitié des tumeurs étaient des tumeurs pancréatiques, ¼ des adénocarcinomes excréto-pancréatiques. Ni le type histologique ni la taille tumorale n'étaient statistiquement corrélés à la survenue d'un diabète. Neuf patients avaient connu une récidive locale de leur cancer au terme de l'étude. Ce critère n'a montré aucune association significative avec la survenue d'un diabète.

La qualité du parenchyme résiduel n'a donc probablement pas modifié les résultats de l'étude.

La mortalité postopératoire, nulle après PG et de 3% après DPC, est conforme à celle des études publiées antérieurement [66]. Le patient décédé dans les suites de l'intervention n'a pas connu de troubles de la glycémie.

La morbidité globale de cette étude est élevée. Elle a concerné 41 patients, soit 87%, contre une moyenne de 40 à 70% dans la littérature [66]. Néanmoins, il n'existe aucune preuve que le développement d'une insuffisance pancréatique postopératoire soit influencé par la survenue d'une complication chirurgicale [43,61]. Aucune des complications survenues dans cette étude n'était statistiquement associée à l'insuffisance pancréatique. La fistule pancréatique (23 cas), la gastroparésie (15 cas) et la pancréatite aiguë (1 cas) ne semblent donc pas avoir influencé la survenue d'un diabète postopératoire.

Un tiers des patients était décédé au moment de l'étude. D'après Slezak et al. [9] en 2001, la principale cause de morbi-mortalité après PT est l'hypoglycémie : elle serait responsable d'un décès sur deux à long terme. La fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie n'ont pas été reportées dans notre étude. Néanmoins, aucun des patients n'est décédé des conséquences d'une insuffisance pancréatique, en particulier d'hypoglycémie.

Aucune mesure volumétrique n'était statistiquement associée à la survenue d'un diabète postopératoire. Le faible effectif de cette étude a peut-être introduit une erreur de seconde espèce. Néanmoins, il est possible que la relation entre le volume résiduel et la survenue d'un diabète postopératoire ne soit pas linéaire [9]. Cette notion a également été rapportée dans l'étude de Lee et al. [45] en 2006 comparant des patients pancréatectomisés à des patients diabétiques, obèses ou à une population témoin. Leurs résultats suggérait qu'une pancréatectomie emportant moins de 60% de parenchyme fonctionnel n'était pas suffisante pour seule induire un diabète postopératoire. La conservation d'un minimum de parenchyme pancréatique pourrait donc suffire à protéger d'un diabète postopératoire en l'absence d'autres facteurs. S'il existe un effet seuil, même très bas, il n'a pas été possible de le mettre en évidence dans notre étude.

5.2.2 Insuffisance pancréatique exocrine

Le diagnostic d'IPE était plus difficile. Le moyen diagnostic le plus fiable est le tubage duodénal [8,18]. Cette technique est invasive et n'est pas réalisée en pratique courante. Le dosage de l'élastase fécale tend à s'imposer comme un des meilleurs tests indirects de la fonction exocrine [18,19]. Dans notre service de soins, il n'est pas systématiquement réalisé en pratique courante après une résection pancréatique. La mesure du débit de graisses fécales (stéatorrhée) est aussi un test indirect [8,13], mais peu sensible et difficilement reproductible. Il est plus fréquemment utilisé pour évaluer la correction d'une IPE sévère.

Aucune méthode non invasive ne permet le diagnostic d'un déficit de la fonction pancréatique exocrine à un stade précoce [18]. Le critère clinique diagnostique le plus perceptible est la nécessité ou non de prescrire des extraits pancréatiques [8,18]. Ce critère a été choisit dans notre étude. Néanmoins, l'interprétation des signes d'IPE était rétrospectivement réalisée à partir des symptômes rapportés par les différents intervenants dans le parcours de soin du patient. L'absence de standardisation du diagnostic d'IPE introduit donc un biais dans cette étude.

Dix-neuf patients (40%) ont développé une IPE postopératoire, avec un taux de 53% après DPC et nul après PG. Le taux d'IPE est comparable aux taux d'IPE symptomatiques rapportés dans la littérature [32,33,49]. D'après Levy et al. [33], 30 à 60% des patients doivent être traités par des enzymes pancréatiques après DPC pour corriger une stéatorrhée ayant une traduction clinique.

Aucun paramètre démographique n'a montré d'association statistiquement significative avec la survenue d'un diabète. Ni le poids, ni l'IMC préopératoires n'étaient associés à la présence d'une IPE.

Comme pour l'insuffisance endocrine, la qualité du parenchyme résiduel (pathologies parenchymateuses diffuses, obstruction canalaire) peut altérer le fonctionnement des acinis [30,46,50,51]. Dans une étude de Sato et al. [57] en 1998, la fonction pancréatique exocrine était corrélée à la taille du canal de Wirsung préopératoire, et plus précisément au rapport de la taille du canal de Wirsung sur l'épaisseur du parenchyme pancréatique à la ligne présumée de section pancréatique. Nakamura et al. [50] en 2009 rapportaient 2 facteurs de risque indépendants d'IPE postopératoire : l'existence d'un pancréas « dur » préopératoire (fibrose), et d'une dilatation canalaire postopératoire (sténose anastomotique).
Tout patient susceptible d'avoir un tissu pancréatique préopératoire pathologique avait été exclu de cette étude (pancréatite chronique, TIPMP).

Aucune association significative avec la survenue d'une IPE n'a été mise en évidence concernant les critères liés à la qualité du parenchyme (antécédent de pancréatite aiguë, pancréatite chronique péri-tumorale, type histologique de la tumeur, taille tumorale, récidive loco-régionale).

La survenue d'une complication postopératoire (fistule pancréatique, gastroparésie et pancréatite aiguë) n'était pas statistiquement associée à l'IPE. Fang et al. [61] en 2007 rapportaient des résultats comparables, quelle que soit l'anastomose pancréatico-digestive.

La pancréatectomie droite (DPC) était significativement associée à la survenue d'une IPE. Il n'existait aucune IPE dans le groupe des pancréatectomies gauches. Il n'y a pas de systématisation des acinis dans le parenchyme pancréatique [1,2]. Pourtant la notion que l'IPE est fortement associée à la pancréatectomie céphalique est répandue dans la littérature [32,33]. Plusieurs éléments d'explication ont été apportés : la sténose de l'anastomose pancréatico-digestive [56,58], les modifications de l'environnement intestinal (inactivation des enzymes pancréatiques sous l'effet du pH gastrique en cas d'anastomose pancréatico-gastrique [54,55,59], suppression du cadre duodénal et de ses sécrétions hormonales [52,53], gastrectomie [13]).

Quel que soit le type d'anastomose pancréatico-digestive, une sténose peut être observée [56,58]. Dans l'étude de Tomimaru et al. [58] en 2009, l'anastomose pancréatico-jéjunale était moins pourvoyeuse d'atrophie pancréatique par sténose de l'anastomose que l'anastomose pancréatico-gastrique. Cette sténose est responsable d'une atrophie pancréatique, d'une dilatation canalaire en amont et d'épisodes de pancréatite aiguë [33]. Nordback et al. [56] en 2007 rapportaient qu'au moins la moitié des cas d'IPE postopératoire pouvaient être liés à une sténose de l'anastomose.

Les patients inclus dans cette étude ont tous eu un examen TDM postopératoire qui ne montrait aucun signe d'atrophie parenchymateuse ni de dilatation canalaire. Un seul patient a eu un épisode de pancréatite aiguë postopératoire précoce, lié au traumatisme chirurgical. Il n'a développé aucune insuffisance pancréatique. Deux patients dans cette étude avaient une anastomose pancréatico-gastrique. Il n'existait aucune différence significative entre les patients avec anastomose pancréatico-gastrique et les patients avec anastomose pancréatico-jéjunale, y compris dans le groupe DPC.
Nous pouvons conclure qu'aucun des patients de cette étude n'avait de sténose symptomatique de l'anastomose pancréatico-digestive.

L'acidité gastrique, en cas d'anastomose pancréatico-gastrique, peut inactiver les enzymes pancréatiques [54,55,59]. Rault et al. [54] en 2005 rapportaient une augmentation significative du taux d'IPE après DPC en cas d'anastomose pancréatico-gastrique (70% versus 22% en cas d'anastomose pancréatico-jéjunale). Pessaux et al. [59] en 2002 suggéraient que dans ce contexte l'IPE pouvait en partie être liée à l'inactivation des enzymes pancréatique en milieu acide. Dans cette étude, tous les patients avaient reçu des antisécrétoires de type inhibiteur de la pompe à proton après la chirurgie. Une IPE par inactivation des enzymes pancréatiques est donc peu probable dans cette étude. Concernant les anti-sécrétoires, une étude de Jang et al. [30] en 2003 a montré une réduction significative de l'atrophie pancréatique en cas d'hypergastrinémie induite par les inhibiteurs de la pompe à proton.

Aucun des patients n'a eu de conservation duodénale. La suppression du cadre duodénal et de ses sécrétions hormonales entraîne des anomalies fonctionnelles en particulier exocrines [2,3]. Plusieurs études ont rapporté une amélioration de la qualité de vie des patients en postopératoire en cas de conservation du cadre duodénal [52,53]. Il n'existe aucune preuve que cette technique réduit le risque d'insuffisance pancréatique postopératoire [48,60]. D'après Strobel et al. [60], il n'existe aucune différence sur la fonction pancréatique exocrine à long terme que l'on conserve ou non le cadre duodénal.

La réalisation d'une gastrectomie totale peut perturber la fonction exocrine. D'après Keller et al. [13] en 2009, 60% des patients présentent des signes d'IPE après gastrectomie totale. Deux patients dans cette étude ont eu une gastrectomie totale associée à une pancréatectomie. Ce geste n'était pas statistiquement associé à l'insuffisance pancréatique.
Ces paramètres opératoires n'ont donc probablement pas influencé les résultats de l'étude.

Trois paramètres volumétriques significatifs se distinguaient dans le cas de l'IPE : le volume pancréatique résiduel, le pourcentage de masse pancréatique résiduelle et l'index

pancréatique postopératoire. En analyse multivariée, seul le volume pancréatique résiduel était significativement prédictif d'IPE. Ce résultat confirme que la masse fonctionnelle parenchymateuse est un élément important dans la physiopathologie de l'insuffisance pancréatique exocrine postopératoire [37,38,62,63].

Les paramètres volumétriques postopératoires (volume pancréatique résiduel, pourcentage de volume pancréatique postopératoire et rapport volume postopératoire sur poids) étaient statistiquement associés au type de chirurgie dans cette étude. Le volume pancréatique initial n'était pas statistiquement différent entre le groupe DPC et le groupe PG (respectivement 63 cm^3 et 55 cm^3). Le volume pancréatique réséqué en cas de PG était inférieur (11 cm^3 versus 31 cm^3 dans les DPC) sans atteindre la significativité statistique. Nous pouvons néanmoins conclure qu'en cas de DPC, la résection emporte plus de parenchyme pancréatique fonctionnel et que le volume pancréatique résiduel est plus petit.

Dans le groupe DPC (36 patients), aucun paramètre volumétrique n'était statistiquement corrélé à la présence d'une IPE. Le volume pancréatique résiduel était inférieur chez les patients ayant développé une IPE dans ce groupe (24 cm^3 versus 32 cm^3 chez les non IPE), sans atteindre le seuil de significativité statistique ($p = 0,08$). Nous pouvons supposer qu'avec un effectif plus grand, le volume pancréatique résiduel serait significativement prédictif de la survenue d'une IPE y compris dans le groupe DPC.

Depuis l'étude de Di Magno et al. [14] en 1973, le seuil de 10% de masse pancréatique fonctionnelle résiduelle est communément admis comme pourvoyeur d'une IPE symptomatique. Aucun des patients dans notre étude n'avait perdu plus de 90% de ses réserves pancréatiques après résection.

D'après Carrière et al. [15] en 2000, l'apport de 40% de l'activité enzymatique pancréatique normale suffit à rétablir une digestion normale des graisses alimentaires. Treize patients ont perdu 60% ou plus de leur volume pancréatique. Huit d'entre eux avaient développé une IPE (42% des patients IPE). Onze patients sur 19 (58%) étaient insuffisants pancréatiques exocrines malgré la conservation d'un volume pancréatique d'au moins 40% de leur volume initial.

Dans notre étude, 17 patients IPE (90%) avaient un volume résiduel inférieur à 45 cm^3 et inférieur à 60% de leur volume initial. Cependant le risque de développer une IPE pour les patients dont le volume résiduel serait strictement inférieur à 45 cm^3 n'était pas statistiquement significatif. Ce risque était multiplié par 3 dans le cas d'un volume résiduel strictement inférieur à 30 cm^3 ($p = 0,06$). Il était significativement 4 fois plus important si le volume pancréatique résiduel était strictement inférieur à 20 cm^3.

Ces éléments doivent être nuancés par la forte corrélation dans notre étude entre DPC et IPE. Tous les patients IPE ont eu une DPC (19/36). Aucun patient non DPC n'a développé d'IPE (0/11). La notion que l'IPE est fortement associée à la pancréatectomie céphalique est répandue dans la littérature [32,33]. Nous avons évoqué précédemment chacun des éléments liés au site de la résection (céphalique versus caudale) et pouvant favoriser le développement d'une IPE. Aucun de ces éléments (sténose de l'anastomose pancréatico-digestive, acidité gastrique, suppression du cadre duodénal) n'était impliqué dans cette étude. Histologiquement, les cellules acineuses ne sont pas particulièrement des éléments de la tête du pancréas [1,2].

Il apparaît donc que le volume pancréatique résiduel est un facteur prédictif important de l'IPE postopératoire. Cet élément pourrait être influencé par le fait de réséquer la partie céphalique du pancréas, notamment en raison des autres facteurs liés à l'environnement digestif et à l'anastomose digestive. Le volume pancréatique résiduel pourrait néanmoins être un facteur de risque indépendant. Dans cette étude, un patient dont le volume pancréatique postopératoire était inférieur à 20 cm^3 avait 4 fois plus de risque de développer une IPE.

6 Conclusion

Les conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique ont un impact sur la qualité de vie des patients opérés. Elles peuvent devenir graves (complications générales, cardiovasculaires, hémostatiques, neurologiques et oculaires) voire mortelles (hypoglycémie). Elles doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique pour toutes les indications non carcinologiques, notamment pour les tumeurs bénignes ou de faible malignité.

Certains facteurs de risque ont été mis en évidence. Ils sont entre autres liés à la qualité du parenchyme pancréatique. La quantité de parenchyme fonctionnel semble également avoir de l'importance.

Lorsque le parenchyme est sain, il n'existe aucun moyen de prédire la survenue d'un diabète après résection pancréatique. Le volume du pancréas résiduel ne semble pas être un bon critère pronostique. La partie distale ou caudale du parenchyme conservé ne semble pas avoir d'importance. Il est probable que la relation entre le volume résiduel et la survenue d'un diabète postopératoire ne soit pas linéaire, mais notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet seuil.

Le volume pancréatique résiduel semble au contraire être un bon facteur prédictif de l'insuffisance pancréatique exocrine postopératoire. Dans cette étude, cet évènement était fortement corrélé au type de chirurgie (i.e. pancréatectomie céphalique). Dans ce contexte, d'autres facteurs liés à l'environnement digestif et à l'anastomose digestive ont été rapportés. Le volume pancréatique résiduel semblait néanmoins être un facteur de risque majeur pour la survenue d'une IPE. Le risque de développer une IPE était significativement augmenté pour un volume résiduel inférieur à 20 cm^3 (odd ratio = 4,14), par rapport aux patients conservant plus de 20 cm^3 de parenchyme fonctionnel. Une étude sur un plus grand échantillon permettrait sans doute de répondre à la question de l'indépendance de ce facteur pronostic et de confirmer l'existence d'un effet seuil.

7 Bibliographie

1. Kamina P. Pancréas. Dans: *Précis d'anatomie clinique - Tome III*. Maloine; 317-325.

2. Levy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Embryologie, anatomie et physiologie du pancréas exocrine normal. Dans: *Traité de pancréatologie clinique*. Flammarion:3-36.

3. Sherwood L. Sécrétions biliaires et pancréatiques. Dans: *Physiologie humaine*. De Boeck; 486-488.

4. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):783-798.

5. Grimaldi A. Diabètes pancréatiques. Dans: *Traité de diabétologie*. Flammarion; 860-865.

6. Sherwood L. Contrôle endocrine du métabolisme énergétique. Dans: *Physiologie humaine*. De Boeck; 560-567.

7. Andersen DK. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007;35(1):1-15.

8. Levy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Evaluation et prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine. Dans: *Traité de pancréatologie clinique*. Flammarion; 140-144.

9. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg*. 2001;25(4):452-460.

10. Czakó L, Hegyi P, Rakonczay Z, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*. 2009;9(4):351-359.

11. ANAES. Principes de dépistage du diabète de type 2 - Rapport. 2003. Available at: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464100/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2 [Accédé Mai 18, 2010].

12. Ritzel RA, Butler AE, Rizza RA, Veldhuis JD, Butler PC. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans. *Diabetes Care*. 2006;29(3):717-718.

13. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):425-439.

14. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme ouputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med*. 1973;288(16):813-815.

15. Carrière F, Renou C, Lopez V, et al. The specific activities of human digestive lipases measured from the in vivo and in vitro lipolysis of test meals. *Gastroenterology*. 2000;119(4):949-960.

16. Borovicka J, Schwizer W, Mettraux C, et al. Regulation of gastric and pancreatic lipase secretion by CCK and cholinergic mechanisms in humans. *Am. J. Physiol*. 1997;273(2 Pt 1):G374-380.

17. Gullo L. Direct pancreatic function test (duodenal intubation) in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1986;90(3):799-800.

18. Siegmund E, Löhr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests--a meta-analysis. *Z Gastroenterol*. 2004;42(10):1117-1128.

19. Naruse S, Ishiguro H, Ko SBH, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J. Gastroenterol*. 2006;41(9):901-908.

20. Punwani S, Gillams AR, Lees WR. Non-invasive quantification of pancreatic exocrine function using secretin-stimulated MRCP. *Eur Radiol*. 2003;13(2):273-276.

21. Layer P, Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. *Pancreas*. 2003;26(1):1-7.

22. Westermark et al. The influence of amyloid deposits on the islet vol... [Diabetologia. 1978] - PubMed result. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/367856 [Accédé Mai 18, 2010].

23. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, et al. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann. Intern. Med*. 1979;90(2):185-187.

24. Stapakis J, Stamm E, Townsend R, Thickman D. Liver volume assessment by conventional vs. helical CT. *Abdom Imaging*. 1995;20(3):209-210.

25. Mortele KJ, McTavish J, Ros PR. Current techniques of computed tomography. Helical CT, multidetector CT, and 3D reconstruction. *Clin Liver Dis*. 2002;6(1):29-52.

26. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat*. 2007;20(8):933-942.

27. Geraghty EM, Boone JM, McGahan JP, Jain K. Normal organ volume assessment from abdominal CT. *Abdom Imaging*. 2004;29(4):482-490.

28. Goda K, Sasaki E, Nagata K, et al. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2001;38(3):145-149.

29. Nakamura Y, Higuchi S, Maruyama K. Pancreatic volume associated with endocrine and exocrine function of the pancreas among Japanese alcoholics. *Pancreatology*. 2005;5(4-5):422-431.

30. Jang J, Kim S, Han J, et al. Randomized prospective trial of the effect of induced hypergastrinemia on the prevention of pancreatic atrophy after pancreatoduodenectomy in humans. *Ann. Surg*. 2003;237(4):522-529.

31. Lacaine F, Sauvanet A. Pancréatectomies. Dans: *Chirurgie du pancréas et de la rate*. Masson; 14-70.

32. Sauvanet A. Functional results of pancreatic surgery. *Rev Prat*. 2002;52(14):1572-1575.

33. Levy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Conséquences fonctionnelles de la chirurgie pancréatique. Dans: *Traité de pancréatologie clinique*. Flammarion; 377-388.

34. Le Page S, Caputo S, Kwiatkowski F, Berard P, Gouillat C. [unctional outcome and quality of life after pancreaticoduodenectomy. *J Chir (Paris)*. 2008;145(1):32-36.

35. Billings BJ, Christein JD, Harmsen WS, et al. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? *J. Gastrointest. Surg*. 2005;9(8):1059-1066; discussion 1066-1067.

36. Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative technique, and postoperative sequelae. *J. Gastrointest. Surg*. 2007;11(2):209-216.

37. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg*. 2008;95(1):85-91.

38. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):947-955.

39. Tran TCK, van Lanschot JJB, Bruno MJ, van Eijck CHJ. Functional Changes after Pancreatoduodenectomy: Diagnosis and Treatment. *Pancreatology*. 2010;9(6):729-737.

40. King J, Kazanjian K, Matsumoto J, et al. Distal pancreatectomy: incidence of postoperative diabetes. *J. Gastrointest. Surg*. 2008;12(9):1548-1553.

41. Menge BA, Schrader H, Breuer TGK, et al. Metabolic consequences of a 50% partial pancreatectomy in humans. *Diabetologia*. 2009;52(2):306-317.

42. Kendall DM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Robertson RP. Effects of hemipancreatectomy on insulin secretion and glucose tolerance in healthy humans. *N. Engl. J. Med*. 1990;322(13):898-903.

43. Ishikawa O, Ohigashi H, Eguchi H, et al. Long-term follow-up of glucose tolerance function after pancreaticoduodenectomy: comparison between pancreaticogastrostomy and pancreaticojejunostomy. *Surgery*. 2004;136(3):617-623.

44. Shibata S, Sato T, Andoh H, et al. Outcomes and indications of segmental pancreatectomy. Comparison with distal pancreatectomy. *Dig Surg*. 2004;21(1):48-53.

45. Lee B, Kang H, Heo J, et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy. *Metab. Clin. Exp*. 2006;55(1):135-141.

46. Lemaire E, O'Toole D, Sauvanet A, et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastric anastomosis. *Br J Surg*. 2000;87(4):434-438.

47. Niedergethmann M, Shang E, Farag Soliman M, et al. Early and enduring nutritional and functional results of pylorus preservation vs classic Whipple procedure for pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(3):195-202.

48. Kozuschek W, Reith HB, Waleczek H, et al. A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreatoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg*. 1994;178(5):443-453.

49. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Exocrine pancreatic function following pancreatectomy. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1999;880:308-318.

50. Nakamura H, Murakami Y, Uemura K, et al. Predictive factors for exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy with pancreaticogastrostomy. *J. Gastrointest. Surg*. 2009;13(7):1321-1327.

51. Tran TCK, van 't Hof G, Kazemier G, et al. Pancreatic fibrosis correlates with exocrine pancreatic insufficiency after pancreatoduodenectomy. *Dig Surg*. 2008;25(4):311-318.

52. Yasuda H, Takada T, Toyota N, et al. Limited pancreatectomy: significance of postoperative maintenance of pancreatic exocrine function. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000;7(5):466-472.

53. Diener MK, Rahbari NN, Fischer L, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg*. 2008;247(6):950-961.

54. Rault A, SaCunha A, Klopfenstein D, et al. Pancreaticojejunal anastomosis is preferable to pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy for longterm outcomes of pancreatic exocrine function. *J. Am. Coll. Surg*. 2005;201(2):239-244.

55. Bruno MJ, Borm JJ, Hoek FJ, et al. Comparative effects of enteric-coated pancreatin microsphere therapy after conventional and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 1997;84(7):952-956.

56. Nordback I, Parviainen M, Piironen A, Räty S, Sand J. Obstructed pancreaticojejunostomy partly explains exocrine insufficiency after pancreatic head resection. *Scand. J. Gastroenterol*. 2007;42(2):263-270.

57. Sato N, Yamaguchi K, Chijiiwa K, Tanaka M. Duct-parenchymal ratio predicts exocrine pancreatic function after pancreatoduodenectomy and distal pancreatectomy. *Am. J. Surg*. 1998;176(3):270-273.

58. Tomimaru Y, Takeda Y, Kobayashi S, et al. Comparison of postoperative morphological changes in remnant pancreas between pancreaticojejunostomy and pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2009;38(2):203-207.

59. Pessaux P, Aube C, Lebigot J, et al. Permeability and functionality of pancreaticogastrostomy after pancreaticoduodenectomy with dynamic magnetic resonance pancreatography after secretin stimulation. *J. Am. Coll. Surg*. 2002;194(4):454-462.

60. Strobel O, Büchler MW, Werner J. Duodenum-preserving pancreatic head resection: technique according to Beger, technique according to Frey and Berne modifications. *Chirurg*. 2009;80(1):22-27.

61. Fang W, Su C, Shyr Y, et al. Functional and morphological changes in pancreatic remnant after pancreaticoduodenectomy. *Pancreas*. 2007;35(4):361-365.

62. Crippa S, Boninsegna L, Partelli S, Falconi M. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neoplasms. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865792 [Accédé Mai 18, 2010].

63. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, et al. Parenchyma-Preserving Resections for Small Nonfunctioning Pancreatic Endocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2010. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162460 [Accédé Mai 18, 2010].

64. Müller MW, Assfalg V, Michalski CW, et al. Middle segmental pancreatic resection: an organ-preserving option for benign lesions. *Chirurg*. 2009;80(1):14-21.

65. Sauvanet A, Partensky C, Sastre B, et al. Medial pancreatectomy: a multi-institutional retrospective study of 53 patients by the French Pancreas Club. *Surgery*. 2002;132(5):836-843.

66. Sauvanet A. [Surgical complications of pancreatectomy]. *J Chir (Paris)*. 2008;145(2):103-114.

67. Référentiel de bonnes pratiques en cancérologie digestive. Available at: http://www.onco-paysdelaloire.asso.fr/pro/medias/digestif.pdf. [Accédé Mai 18, 2010].

68. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann. Surg*. 1935;102(4):763-779.

69. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg*. 2004;240(2):205-213.

70. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005;138(1):8-13.

Serment médical

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

Nom : **de Franco** Prénom : **Valeria**

Titre de thèse :

Le volume pancréatique résiduel est-il prédictif de la survenue d'une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine post-opératoire ?

Résumé

Introduction : Les insuffisances pancréatiques exocrine et endocrine sont des complications fonctionnelles postchirurgicales grevées d'une morbidité propre, dont peu de facteurs prédictifs de survenue sont connus à ce jour.

L'objectif de cette étude était de rechercher l'impact du volume pancréatique résiduel sur la survenue d'une insuffisance pancréatique endocrine et/ou exocrine après chirurgie pancréatique.

Matériels et méthodes : Entre juin 2003 et décembre 2008 ont été effectuées 172 résections pancréatiques céphaliques et caudales. Les données médicales des patients ont été rétrospectivement colligées à partir d'un dossier informatisé de recueil prospectif. Seuls les patients dont le parenchyme pancréatique pouvait être considéré comme sain étaient inclus. La survenue d'une insuffisance pancréatique endocrine (diabète) et/ou exocrine (IPE) a été recherchée. Les volumes pancréatiques pré et postopératoires ont été mesurés par méthode de contourage manuel à partir d'images tomodensitométriques acquises sur appareil multidétecteur.

Résultats : Quarante-sept cas ont été sélectionnés (36 duodénopancréatectomies céphaliques (DPC), 11 pancréatectomies gauches (PG)). En moyenne, l'âge était de 63 ans (34-82), l'IMC de 24,5 (15-37), le volume pancréatique résiduel (VPR) de 31 cm^3 (2-78), soit 49% du volume initial. Au terme d'un suivi moyen de 31 mois (0,5-71), 6 patients (13%) avaient un diabète (dont 5 DPC) et 19 patients (40%) une IPE (19 DPC, p = 0,005). Le volume pancréatique résiduel n'était pas statistiquement corrélé à la survenue d'un diabète. Le volume pancréatique résiduel était un facteur prédictif de survenue d'une IPE (p = 0,009). Le risque de développer une IPE était significativement augmenté pour un volume résiduel inférieur à 20 cm^3 (OR = 4,14, p = 0,035)

Conclusion : Dans cette étude, le VPR n'était pas un bon critère pronostique de diabète postopératoire. Il est probable que la relation entre VPR et diabète ne soit pas linéaire, mais notre étude n'a pas permis de mettre en évidence d'effet seuil. Le VPR était un facteur prédictif de l'IPE postopératoire dans cette étude. Une étude sur un plus grand échantillon est nécessaire pour montrer l'indépendance pronostique de ce facteur et préciser la valeur du VPR minimal au-dessous duquel l'IPE serait systématique.

Mots-clés

Chirurgie pancréatique ; Insuffisance pancréatique ; Stéatorrhée ; Diabète pancréatogène ; Volume pancréatique ; Tomodensitométrie computérisée ; Complications chirurgicales ; Facteurs de risque