

ANNEE 2022

N°

**INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE COMME BIOMARQUEUR PRÉCOCE DE LA FISTULE
PANCRÉATIQUE POSTOPÉRATOIRE AVEC RETENTISSEMENT CLINIQUE APRÈS PANCRÉATECTOMIE
PARTIELLE**

**THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN AS AN EARLY BIOMARKER OF CLINICALLY RELEVANT
POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULA AFTER PARTIAL PANCREATECTOMY**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08/04/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par DOUSSOT Béranger

Né le 29/05/1992

A Saint-Rémy (71)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE COMME BIOMARQUEUR PRÉCOCE DE LA FISTULE
PANCRÉATIQUE POSTOPÉRATOIRE AVEC RETENTISSEMENT CLINIQUE APRÈS PANCRÉATECTOMIE
PARTIELLE**

**THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN AS AN EARLY BIOMARKER OF CLINICALLY RELEVANT
POSTOPERATIVE PANCREATIC FISTULA AFTER PARTIAL PANCREATECTOMY**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 08/04/2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par DOUSSOT Béranger

Né le 29/05/1992

A Saint-Rémy (71)

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} **Septembre 2021**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023) Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement (Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie

M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Marianne **ZELLER** Physiologie

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme Marceline **EVRARD** Anglais
Mme Lucie **MAILLARD** Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M. Philippe **DE LA GRANGE** Anglais

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M. Mathieu **BOULIN** Pharmacie clinique
M. François **GIRODON** Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme Evelyne **KOHLI** Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Amélie **CRANSAC** Pharmacie clinique
M. Philippe **FAGNONI** Pharmacie clinique
M. Marc **SAUTOUR** Botanique et cryptogamie
M. Antonin **SCHMITT** Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Pr. RAT Patrick

Membres : Pr. CHEYNEL Nicolas
Pr. ORTEGA-DEBALLON Pablo
Pr. FACY Olivier
Dr. LEQUEU Jean-Baptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

A notre président de Jury,

Monsieur le Professeur Patrick RAT,

Vous nous faites le plus grand honneur de juger et présider cette thèse. Vous nous guidez avec bienveillance dans nos choix en nous voyant grandir. Votre sens clinique aiguisé et votre expertise chirurgicale sont des modèles. Votre façon de vous battre pour les patients que ce soit au bloc opératoire ou en dehors et de ne jamais rien lâcher pour eux force notre respect et notre admiration. Recevez ici, à travers ce travail, toute notre gratitude.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Olivier FACY,

Vous nous faites l'honneur d'encadrer et de juger cette thèse. Votre aisance chirurgicale impressionne. Vos conseils sont gardés précieusement. Votre aptitude à être toujours de bonne humeur et plein d'énergie est agréable au quotidien et nous espérons pouvoir en profiter encore longtemps. Nous espérons nous montrer digne de la confiance que vous nous témoignez à travers ce travail.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Nicolas CHEYNEL,

Vous êtes le premier à nous avoir façonné, de la première année de médecine jusqu'à nos premières années d'internat et nous en sommes plus que reconnaissants. Votre implication auprès des patients ainsi que votre capacité de travail sont exemplaires. Soyez assuré de notre reconnaissance. Nous comptons sur vous pour continuer de nous guider dans le futur. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Monsieur le Professeur Pablo ORTEGA-DEBALLON,

Votre présence dans ce jury est naturelle, vous êtes notre « guide ». Vos connaissances, votre capacité à nous faire réfléchir par nous-mêmes et nous remettre sans cesse en question sont importantes pour nous tous. Merci pour votre disponibilité et de nous guider avec bienveillance. Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste LEQUEU,

Vous êtes présents depuis mon premier jour d'internat et vos conseils datent d'avant ce premier jour. Vous compter dans notre jury est un grand plaisir. Apprendre à vos côtés quotidiennement est un plaisir. L'exigence chirurgicale et médicale que vous nous imposez est importante pour notre développement (Make an effort, not an excuse). Notre admiration pour vous est maintenant teintée d'une amitié.

A nos Maîtres d'internat,

Professeur Bruno HEYD : Merci pour votre accueil, avoir travaillé à vos côtés est un honneur. Votre « audace » chirurgicale est inspirante. Ce semestre bisontin fut très formateur.

Professeur Zaher LAKKIS : Tu as plus que confirmé mon intérêt pour la chirurgie colorectale lors de ce semestre. Merci pour mes premières VMI/AMI. A cette dernière garde du semestre.

Docteur Pierre GOUDET : A votre gentillesse, calme et surtout à votre pitrougnette.

Docteur Giovanni DI GIACOMO : Merci pour l'externat et ce premier semestre, tes cours intensifs sur les scanners abdo. « Ma poutainn, merde ».

Docteur Nicolas SANTUCCI : Tu nous impliques chaque jour un peu plus dans la chirurgie endocrinienne, cela devient un plaisir. Merci d'éveiller nos sens lors de nos semaines d'astreinte, ABSOLUTELY. Merci pour les œsophages du samedi soir, merci pour Donna Summer et pour nos concours de shoots en salle de staff.

Docteur Paul RAT : Paultont, ça a débuté par l'externat avec des visites matinales finissant par une clope puis avec JeanBite, vous m'avez fait découvrir la chirurgie, appris la vie d'interne, à gérer un service. Mes premières annonces difficiles faites avec toi. Merci pour ça : « Soignes les patients comme si c'était ta famille ». Avec Jb vous m'avez fait grandir et passé un cap, je vous suis extrêmement reconnaissant. En revanche arrête de tricher à MPG. La bourgogne est bleue et blanche !

Docteur Philippe ROUSSEAU : Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pendant ce semestre, mes premiers vrais blocs.

Docteur Claire CHALUMEAU : Superwoman, pour ces 3 colons gauches un vendredi matin avec une caméra qui ne filmait pas bien droit... Ce semestre chalonnais fut génial ! Il en reste un normalement !

Docteur Nicolas LAGOUTTE : Merci pour ce semestre, ton calme face à toute situation au bloc opératoire est agréable et pour ce France-USA au bloc. A bientôt en terre chalonnaise !

Docteur Marine BERT : Ça a commencé en garde pédiatrie quand j'étais externe et ça continue encore, merci pour tout Marine, travailler avec toi est un plaisir, tu m'as beaucoup apporté.

Docteur Thomas PERRIN : TP, quelques engueulades, beaucoup de rigolades, tu m'as fait découvrir beaucoup de choses au bloc et à l'internat, travailler avec toi est un plaisir !

Docteur Pierre MATTHIEU : Merci pour votre accueil et votre confiance immédiate au bloc opératoire. Les drains tho n'ont plus de secret pour moi et c'est grâce à vous.

Docteur Brice PAQUETTE : Merci pour ce semestre bisontin, tu m'as beaucoup appris durant ces 6 mois et surtout merci d'avoir caché toutes mes affaires dans le CHRU Jean Minjoz. J'espère que tu as trouvé le fromage caché dans ton bureau et sous votre lit commun avec Nico.

Docteur Nicolas BOUVIEZ : A toutes nos gardes, à tous les hématomes du psoas et les colons droits résequés sur de la musique toute douce. Merci pour ta confiance au bloc opératoire et merci de ne pas m'avoir rasé les cheveux, le fromage dans le bureau et sous le lit est pour toi aussi.

Docteur Maxime LAYDI : Le Maxxx, merci pour ces contre-visites tardives qui me rendaient fou mais qui m'ont beaucoup appris. Très bon semestre grâce à toi !

Docteur Élise CLEMENT : Première garde, première nuit blanche en Franche Comté, premier PMO. Jamais vu un chat noir comme toi... merci pour la confiance que tu m'as accordé au bloc opératoire et pour ton extrême gentillesse.

Docteur Côme DUCLOS : Le mec détente, merci pour tout Come, les dissections au labo d'anat, ta collègue de bureau.

Docteur Marine GOULLIEUX : A ta délicatesse légendaire quand tu ouvres les portes au 4^{ème} étage, merci de t'être occupé de nous quand on était bébé interne. Maintenant tu en as un qui va te demander encore plus de temps et d'amour. Bienvenue à **Côme** !

Docteur Estelle VAUCLAIR : Fidèle compagne de route, depuis la P1 jusqu'à maintenant, j'ai été ton externe, ton co-interne et maintenant tu es ma cheffe. Une vraie lionne sommeille en toi, tu m'impressionnes par ta force de caractère. J'adore travailler avec toi.

Docteur Nathan MORENO-LOPEZ : Mon petit hérisson, encore un compagnon de voyage, de la gériatrie à la chirurgie digestive, toujours dans la rigolade et dans la perte de cheveux (pour nous 2). A nos dangereuses semaines d'astreintes communes. Merci pour ta disponibilité, j'espère que tu me lâcheras 2-3 colons stp.

Docteur Fawaz ABOALHASSAN : Fawazinho, au début ton externe (l'époque où tu avais les cheveux longs et tu buvais du coca) puis ton cointerne. Merci pour ta confiance au bloc et pour le pain.

Docteur Jeanne CAILLOT : La JeanneCaill, amie avant tout et co-interne 2 fois dont Chalon lors de ce mémorable semestre, mes premiers blocs en solo avec toi. J'adore travailler avec toi, au début ça file droit puis après ça dérape et c'est la bonne ambiannceee. N'oublie pas que tu es une machine.

Docteur Antoine LATRILLE : Le Lat, travailler avec toi est ultra-agréable, premier agrafage avec toi, première fistule cholécystocolique. Je commence tes blocs quand tu veux ! Fais attention au téléphone de la clinique de Chalon quand même.

A mes co-internes devenus Docteur Junior :

Goza : Le meilleur des shlags. Je te dois beaucoup, tu m'as énormément apporté pendant ce premier semestre, sans toi ça n'aurait pas été pareil. Tu es une de mes plus belles rencontres de la chir dig. J'espère bientôt retravailler avec toi.

Jojo : On a peu travaillé ensemble et c'est bien dommage, enjoy your trip.

Popo : Au début très sauvage puis par la suite travailler avec toi a été un plaisir, tu es une sacrée machine.

Sara : Merci pour tes conseils avisés.

A mes co-internes :

Théo : Je me souviens de cette première bière de rentrée, c'était il n'y pas si longtemps, depuis il y en a eu plus d'une. Travailler avec toi est un réel plaisir, ça va continuer en tant que DJ ! Bien hâte ! Ta capacité à gérer, organiser pleins de choses en même temps sans perdre le fil est très propre, une vraie secrétaire. « Ça va péter », parce que on est devenu des vieux cons.

Auguste : Vieux Gitan, même combat, même si on s'est moins croisé qu'avec le T. Ton calme me questionnera toujours et je l'admire. Ta supériorité à MPG ne durera pas. Quand tu auras fini de manger des hérissons, on ira boire une bière.

Thibaud : A ce semestre chalonnais, nos allers matinaux à vélo, arrêt à la fontaine à eau. Le vendredi matin. Le riflon, le chasseur. Et maintenant en chir dig mais surtout au P'tit NO. Tu es un ami cher maintenant, ne change rien.

Dounia : L'ORL en chir dig, a ce lipome dorsal de l'espace sous locale pendant 1h. Au relais H et son jus d'orange salvateur.

Manon : Bichette à l'accent chantant, ton premier semestre avec le T et moi, déjà une machine et encore plus aujourd'hui. Une capacité à gueuler qui certain jour dépasse la mienne. Respect. Hâte de retravailler avec toi.

Guillaume : A ta première astreinte en chir dig, un enfer. Merci pour ce Torek nocturne avec Nico, que ce soit au travail ou en dehors tu es souvent dans les derniers partis. Merci pour les clopes.

Adeline : A ce dernier semestre avec toi, où tu m'as facilité la vie pour cette thèse. A cette relève perdue que tu m'as entièrement recopiée ! Merci Ade, je t'en dois une !!

Antoine : Poto corse tagueur, découverte de ce semestre bisontin. RIP le bouddha, il restera dans les annales. Dommage que les bars étaient fermés ...
MAFAAAAAALLLLDDDDAAAAA !!!

Line : Arrivée toute fragile à Besançon, ressortie avec des appuis solides. Ce fut un plaisir de travailler avec toi !

A tous les autres co-internes de Besançon : **Florian, Armand** (Noel Flantier), **Sabrina** (Thoracique ou ORL), **Maud**.

Robin : Le barista du service, les meilleurs ristrettos de Dijon. Bien content que tu sois là pour nous transmettre ce savoir-faire. Cipeur hors norme. Tu le sais mais je te le redis, tu es une putain de machine.

Julien : Le Juls, ce semestre avec toi fut très agréable, bon vent ! Amuse-toi.

Louise : A ton air blasé au téléphone et tes ouvertures de portes détonantes.

Hadrien, Lauranne et Rémi : Aux derniers arrivés, hâte de vous voir un peu plus en dehors du travail, en mode détente.

Stan (le plus beau montage jamais réalisé en chir dig), et **Florian**, les ORL en chirurgie endocrinienne, ça dépanne vraiment !

Aux services,

Merci à toutes les personnes qui nous ont vu évoluer et qui nous entourent dans notre travail quotidien (anesthésistes, IDE, AS, ASH, diététiciennes, ARC), merci à la **chirurgie générale** (le début pour tout le monde, votre aide et votre bienveillance sont tellement salvatrices), merci à l'**UMC** (notre bureau est loin mais on pense à vous !) et merci à la **chirurgie digestive** (merci pour votre patience ces derniers jours). Merci au **DTU et au bloc des urgences**. Merci aux secrétaires qui nous facilitent la tâche très souvent (et nous nourrissent). Notre travail est celui d'une équipe.

A l'équipe d'épidémiologie et de biostatistique,
Docteur Isabelle FOURNEL et Amadou : pour votre disponibilité et votre efficacité.

A mes amis :

A **Alex** : A ce semestre chalonnais, merci pour les casse croutes de pingouins. Merci pour toutes tes bonnes quilles et ton Givry empoisonné. Tout comme le Thibaud, tu comptes beaucoup. On n'est pas là pour être ici.

Mes potos d'enfance :

Pierre-Jean, Jocelyn, Quentin et Lois, on se voit moins depuis quelque temps mais le contact reste bien présent et j'espère qui le restera encore longtemps. On s'est construit ensemble et je vous en remercie ! Merci pour ces souvenirs inoubliables, du judo en passant par le toit du gymnase, l'inter-rail, Bucarest jusqu'à Lisbonne. Et parce qu'on a bien grandi, à vos compagnes respectives : **Sam, Clémence, Solange et Rebecca**.

A **Armand**, des années lycées à la faculté, on en a fait des conneries mais on a su se motiver ensemble, merci pour ta présence à mes côtés, tu en es pour beaucoup de la personne que je suis devenu. Je regrette que l'on se voie peu mais quelque chose me dit qu'on va se voir de plus en plus dans les mois à venir. **A Juliette**.

A mes potos chalonnais, **Aurel, Léo, Ryko**, à Dijon, Lyon ou Chalon, un nombre de bons moments incalculables, on se connaît depuis longtemps maintenant, on se voit moins mais vous restez en bonne place, peut-être bientôt 6 mois à Chalon ou j'espère qu'on se verra plus. A **Caleb**, du judo, à nos sorties en P1, aux ronéos, au CCM, la Xbox d'Aurel, à tellement de chose que je ne pourrais énumérer ici, les plus belles années, tu sais ce que je pense de toi fréro. Quand j'ai eu besoin tu as toujours été là. Hâte que tu reviennes. A **Fanny**, merci pour toutes les fois où tu nous as hébergé, nourris, avec le Cal.

A **Clémence**, du collège jusqu'à maintenant, on ne s'est pas lâché et j'espère que ça continuera comme ça. Je serais toujours là pour toi ma Clem.

A **Flore, Sabine**, fidèles sœurette depuis le début de la fac, à ce voyage aux USA mémorable. Vous m'avez toujours supporté et parfois je me demande comment vous faisiez et en y repensant je vous ai aussi pas mal de fois supporté dans vos conneries ! Ne changez rien.

A mon melting-poto Dijonnais,

A vous qui avez rendus les années de fac si belles et si folles, merci pour ces vacances toutes plus dingues les unes que les autres (d'ailleurs merci de ne pas m'avoir évincé après avoir cassé le groupe, c'était bien la faute de **Seb**). On prend tous des chemins différents avec des

projets différents, mais j'ai l'impression qu'on ne change pas tant que ça et tant mieux ! Je vous vois beaucoup moins surtout ces temps-ci, je n'ai pas vu certains depuis la P2, (**Bruno**) mais je sais que je peux compter sur vous et merci pour ça ! A **la Vinc'** et tes caleçons sales (trop de trucs à dire qui sont bien conservés dans nos téléphones). A **Lise**, la maman du groupe. Au **Guig's** et ton zen (tu es de plus en plus beau), à **Anaïs**, merci d'induire aussi vite que tu bois. A **Manu** (à cette coloc où finalement tu étais seul, à ton niveau de karting (FAUX) et de warzone). A **la Nic**, présent depuis l'amphi Aristote mon capitaine, t'es un mec bien, on te doit beaucoup dans cette tribu. A **Arthur** (2nd D4 avec toi, heureusement que tu étais là, merci pour tout), à **Elsa**. A mon requin PD marseillais, **Flo**, merci pour cet ECG mythique, tes danses, à **Mathou**, hâte de passer du temps dans la capitale avec vous ! A **Seb** (DJ, Breaker, B-boy, graffeurs, Beatbox), à **Clem** la 2nd maman du groupe. A **Brenot / Bruno**, merci pour tout ce tu as déjà fait pour nous tous et merci pour ce que tu feras (prochain suspes je te fume). A **Juju**, merci pour ton amitié et aussi de supporter un club de looser, à **Emeline** pour ta douceur et gentillesse. A **Fab et/ou Tom**, merci pour tes échos testiculaires et votre niveau de foot. A **Florence et Lise**, merci de pas les confondre. A mon **ptit Rey**, merci pour tes éclairs de génie, à **Azélie**, à bientôt à Marseille. A **Thibaud**, merci pour l'externat, la soirée de chir péd, à **Camille**, au futur bbq dans votre maison. A **Jacob**, you touch my tralala. A **Maxou**, congrats pour le bac.

Merci à vous tous, vous êtes ma seconde famille.

A mes potos d'externat,

Au **Liii**, au **Crii**, merci pour ce premier steak chez vos parents en P2. A **Doudou le margoulin**, merci d'être toi, un extraterrestre franc-comtois, un niveau inégalé dans la connerie et dans plein d'autres domaines (sauf Call of) ! A **Margot**, à **Béné**, à **Ricky**, à **Walig**.

A ceux que j'aime,

A mes grands-parents,

A mes parents,

Maman, tu as sacrifié beaucoup de temps pour notre éducation, notre éveil, je ne te remercierai jamais assez pour ça, ton soutien inconditionnel et l'amour que tu nous as apporté et que tu nous apportes encore. Tu es une maman formidable.

Papa, des sacrifices tu en as fait aussi, les nombreuses heures sur les devoirs, le judo, le foot. Toujours à nous soutenir dans toutes les situations et même encore maintenant.

Vous nous avez baladé partout dans le monde dès notre plus jeune âge, toujours poussé à donner le meilleur de nous-même, appris à ne pas se fermer de portes et vous avez calmé mes ardeurs parfois. Sans vous je n'en serais pas là. Je vous dois tout.

Comme un autre a dit avant moi, vous êtes mon modèle. J'aimerais réussir à éduquer mes enfants comme vous l'avez fait pour nous 3.

Et j'allais oublier : vous êtes des grands parents géniaux !!

Je vous aime.

A mes frères,

Alex : Fréro, n'oublie pas.

Depuis petit je te rosse et j'instaure la loi à la maison, je ne l'ai pas trop fait pendant les 6 mois à Besançon par respect pour Charlée et les deux mioches. En vérité, depuis petit tu prends soin de moi et de Nico, et tu continues de le faire.

Le semestre bisontin était bien cool, bosser avec toi est un plaisir, tu ne laisses rien au hasard, exigence maximale. Tu es une machine, fréro.

Merci pour ces 6 mois à vivre avec vous, je reviens quand vous voulez (en cuisinant plus si vous voulez).

Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien, merci d'être là, de me rassurer depuis toujours. Ce travail c'est un peu le tien et sans toi ça aurait été plus compliqué. J'espère qu'il y en aura d'autres.

Je t'aime, enfin plutôt je vous aime vous 4 !!

Nico : Travaille, Travaille !!

Même chanson pour toi grand frère, je te rosse depuis toujours et j'ai dû stopper depuis que tu es papa. Depuis petit tu t'occupes de moi, tu m'emmenais partout, du City à Marnay. Tu m'as appris à me défendre et à me débrouiller. J'ai grandi avec toi, dans tes pas. Mon éducation je la dois aux parents et aussi à toi. Tu m'apportes beaucoup et grâce à toi on se rappelle qu'il y a une vie en dehors de la médecine. Merci pour tout fréro même à 2000 km tu restes présent pour moi.

Je vous aime Marie, Marlon et toi !

Je serais toujours là pour vous, je vous aime.

A Lucile,

Merci d'être si présente pour moi, de toujours trouver les mots pour me rassurer quand il le faut. Tu arrives à me canaliser en simplifiant les choses. Merci de m'aider à donner le meilleur de moi-même et pour ton amour qui me transforme.

Chaque jour que l'on passe ensemble nous rapproche, nous rend plus complices.

Je n' imagine pas mon futur sans toi. A tous nos projets à venir.

Je t'aime.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	19
INTRODUCTION	20
METHODS	21
Study population	22
Data Collection	22
Perioperative management	23
Outcomes definitions.....	23
Statistical analysis	23
RESULTS	24
Study population	24
Postoperative outcomes	25
Risk factors for CR-POPF	25
CRP performances for CR-POPF prediction.....	25
Impact of POH/PPAP on CRP performances for CR-POPF prediction	26
DISCUSSION	27
CONCLUSIONS	29
REFERENCES	31
ANNEXES	34

TABLEAUX et FIGURES

TABLE 1: Perioperative characteristics.....	35
TABLE 2: Post-operative outcomes.....	36
TABLE 3: Intraoperative outcomes.....	37
TABLE 4: Median CRP levels at POD1, 3, 4 and 6.....	38
TABLE 5: Median CRP levels at POD1, 3, 4 and 6 by Groups.....	38
FIGURE 1: Flow Chart.....	39
FIGURE 2: ROC curves for CRP at POD1, 3,4 and 6.....	40
FIGURE 3: Daily median level of CRP by groups.....	41
FIGURE 4: ROC curves for CRP at POD4 with/without PPAP.....	42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AUC: Area Under Curve

CR-POPF: Clinically Relevant Post-Operative Pancreatic Fistula

CRP: C-Reactiv Protein

CT: Computed Tomography

ISGPS: International Study Group on Pancreatic Fistula

DGE: Delayed Gastric Emptying

DP: Distal pancreatectomy

PD: Pancreatoduodenectomy

PPAP: Post Pancreatectomy Acute Pancreatitis

POH: Post-Operative Hyperamylasemia

POD: Post-Operative Day

ROC : Receiver Operating Characteristic

INTRODUCTION

La pancréatectomie constitue le traitement de référence des lésions pancréatiques malignes ou bénignes à potentiel de dégénérescence maligne. Cette chirurgie reste associée à un risque de morbidité et mortalité postopératoire important, en partie imputable à la survenue d'une fistule de l'anastomose pancréatique avec retentissement clinique (CR-POPF) (1,2). D'après la dernière mise à jour de l'International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS), la CR-POPF survient dans 15 à 29% des cas, quel que soit le type de pancréatectomie (3-5). Une prise en charge précoce évite son évolution vers des complications majeures comme les hémorragies secondaires ou les infections intra-abdominales graves. A ce jour, il n'existe néanmoins aucun standard de surveillance après pancréatectomie ni aucune technique pour prévenir la survenue d'une CR-POPF qui puisse être recommandé avec un fort niveau de preuve (6). Sa détection précoce reste donc la principale stratégie pour diminuer son incidence et son retentissement clinique. Elle est actuellement basée sur le monitoring du taux d'amylase dans les drains en post-opératoires (7,8). A l'instar de la chirurgie colorectale et œsophagienne, des biomarqueurs de l'inflammation comme la protéine C-réactive (CRP) ont également été identifiés comme des potentiels marqueurs de POPF (9-16). Cependant, l'état inflammatoire post-opératoire peut-être lié à d'autres complications. La pancréatite post-opératoire (PPAP) peut-être responsable de l'élévation de la CRP en postopératoire. Sa définition a fait l'objet récemment d'un consensus international du fait de son association significative à la survenue de CR-POPF (17-21). Classiquement, la PPAP survient dans les premiers jours post-opératoires alors que la CR-POPF survient plus tard. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la performance diagnostique de la CRP pour la détection de la CR-POPF. Secondairement, l'objectif était d'étudier les interactions entre CRP, PPAP et CR-POPF.

INTRODUCTION

Pancreatectomy remains the mainstay in the management of both malignant and benign pancreatic tumors. Postoperative outcomes are classically associated with significant morbidity and mortality mostly due to the occurrence of clinically relevant postoperative pancreatic fistula (CR-POPF)(1,2). According to the updated consensus definition from the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF), CR-POPF occurs in 15 to 29% regardless of the type of resection (3–5). To date, there is no standard strategy to prevent POPF (6). However, early detection and mitigation strategies remain key to reduce both the incidence and burden of POPF. Regarding early detection, dynamic drain fluid amylase levels monitoring stands as the most widely used tool to guide postoperative drain management (7,8). Like in gastroesophageal and colorectal surgeries, inflammatory biomarkers such as serum C-reactive protein (CRP) have also been reported as valuable predictors of POPF (9–16). Nevertheless, postoperative systemic inflammation may be related to other complications than POPF. For instance, post pancreatectomy acute pancreatitis (PPAP) has been clearly associated with elevated CRP in the early postoperative course (17,18). PPAP has recently emerged as a distinct multifactorial pancreas-specific complication increasing both the risk and the burden of POPF after pancreatectomy (19–21). Further, PPAP classically occurs in the first postoperative days although CR-POPF usually impacts later postoperatively. The aim of the current study was first to define the diagnostic accuracy of serum CRP as an early predictor of CR-POPF. Second, evaluating the relationships between early postoperative CRP levels and the occurrence of CR-POPF and PPAP.

METHODS

Study population

From May 2016 to August 2020, all patient who underwent partial pancreatectomy including pancreatoduodenectomy (PD) and distal pancreatectomy (DP) at seven tertiary university hospitals were enrolled in a prospective study. All enrolled patients provide information consent to participate and for publication. Patients who underwent total pancreatectomy and those for whom drain amylase values on postoperative day 3 (POD3) and CRP on POD3 were not available were excluded. Additionally, patients who underwent pancreatic enucleation or central pancreatectomy were also excluded. Finally, patients who underwent pancreatectomy without abdominal drainage were excluded.

Data Collection

Preoperative data were recorded, including age, gender, past medical history including diabetes, pancreatitis, alcohol, tobacco, medical treatment, indication for pancreatectomy. Intraoperative characteristics were also collected, including surgical approach, type of pancreatic resection, operative time, blood loss, main pancreatic duct size, consistency of the pancreatic parenchyma evaluated by the surgeon.

For this study, for postoperative data, we will focus only on the CR-POPF defined in accordance with the updated 2016 ISGPF consensus guidelines (3).

Perioperative management

Surgical approach, pylorus preservation and the type of reconstruction after pancreatoduodenectomy, lymphadenectomy extent and the use of falciform ligament or omentoplasty for vascular stump coverage were left at the discretion of each center. Similarly, the number and positioning of abdominal drains, the use of transanastomotic pancreatic stenting, oral feeding policy and the use of somatostatin analogs were not standardized. As part of the study protocol, abdominal drains were systematically kept in place until POD 3. Drains removal was then based from POD 3 drain fluid amylase levels, fistula risk score and/or clinical evolution. Postoperative abdominal CT was performed in case of clinical worsening or routinely between POD5-7 in patients who underwent vascular reconstruction. Regarding postoperative biology, amylase and lipase levels in serum and drain fluid and serum C-reactive protein level were systematically measured on postoperative day (POD) 1, 3, 4 and 6.

Outcomes definitions

POPF was defined as stated by the international study group for pancreatic surgery in 2016 (3). Consequently, biochemical leak (grade A) and clinically relevant POPF (grade B-C) were distinctly reported. POPF risk was assessed using the fistula risk score (22). As recently defined by the ISGPS, postoperative hyperamylasemia or hyperlipasemia (POH) and PPAP were also recorded (21). Similarly, postpancreatectomy hemorrhage (PPH) and postoperative delayed gastric emptying (DGE) were defined according the ISGPS definitions (23,24).

Statistical analysis

Categorical data were expressed with percentage frequencies and were compared with Fisher's exact tests or χ^2 tests. Continuous outcomes were expressed as numbers, medians

with interquartile range (IQR) and compared using the Wilcoxon test. Patients were divided into those with CR-POPF and a group comprising those with biochemical leak (grade A) or no fistula. The area under the ROC curves (AUC) were calculated and compared for CRP level on postoperative day (POD) 1, 3, 4 and 6 as a predictor of CR-POPF. An AUC greater than 0.75 was retained as the optimal cut-off to be reached for establishing CRP as a reliable biomarker. $P < 0.050$ (two-sided) was considered statistically significant. The results were analyzed using software R 4.1.0.

RESULTS

Study population

Over the study period, 456 patients underwent partial pancreatectomy, comprising of 302 PD (66%) and 154 DP (34%). Preoperative characteristics are displayed in Table 1. The main indication for partial pancreatectomy was pancreatic adenocarcinoma (n=195, 43%).

Postoperative outcomes

In-hospital mortality and severe morbidity rates were (2.9%, n=13) and (17%, n=79) respectively (Table 2). CR-POPF and grade B-C PPH rates were (n=134, 29.4%) and (n=5, 2%) respectively, whereas 86 patients (19%) experienced DGE. Overall, 42 patients required reintervention (9%). Among the 456 patients initially included, 344 (75.4%) had available data regarding POH and PPAP (Figure 1). Of them, 85 patients (24.7%) developed POH and 62 (18%) experienced PPAP. Median hospital stay was 15 days (IQR, 10-22) and the overall readmission rate was 16% (n=66).

Risk factors for CR-POPF

Upon univariable analysis, pancreas texture, intraoperative estimated blood loss and pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma were associated with the occurrence of CR-POPF (Table 3). Developing POH or PPAP was significantly associated with the occurrence of CR-POPF (OR=2.22, CI95% 1.33-3.74, p=0.002).

CRP performances for CR-POPF prediction

Median levels of CRP on POD3, POD4 and POD6 were significantly higher in patients who developed CR-POPF (Table 4). ROC curve analysis showed that CRP level on POD 4 yielded the

best predictive performance for CR-POPF (AUC 0.715, CI95% 0.680-0.768) in spite of the absence of significant difference with POD3 and POD6 (Figure 2). The most accurate cut-off level for CRP on POD 4 was 124 mg/l for predicting the occurrence of CR-POPF (sensitivity 81 %, specificity 56 %).

Impact of POH/PPAP on CRP performances for CR-POPF prediction

Patients with available data regarding POH and PPAP (n=344) were stratified in 4 groups; Group 1 (CR-POPF + / PPAP +: n=62), Group 2 (CR-POPF + / no POH or PPAP: n=48), Group 3 (CR-POPF - / POH +: n=85), Group 4 (CR-POPF - / POH - : n=149). Median CRP levels were significantly different on POD3, POD4 and POD6 between groups ($p < 0.001$) (Figure 3 and Table 5).

To evaluate the impact of POH/PPAP on the predictive performances of CRP regarding CR-POPF, AUC were calculated in two distinct subsets. In patients who developed POH or PPAP (Groups 1 and 3, n=147), CRP performances were poor (AUC=0.658, CI95% 0.562-0.750) whereas in patients without POH or PPAP (Groups 2 and 4, n=197), CRP performed as a reliable predictor for CR-POPF (AUC=0.799, CI95% 0.731-0.866) (Figure 4).

DISCUSSION

As the most dreaded complication after partial pancreatectomy, POPF mitigation strategies implying perianastomotic and transanastomotic drains especially in high-risk patients has been established as the standard of care. Early POPF detection is key to guide postoperative management. In the current multicenter prospective study, the rates of mortality and CR-POPF was consistent with the current literature (1,4,25). Similarly, CR-POPF risk factors classically reported in the literature were similarly those herein identified. Focusing on CR-POPF prediction, serum CRP has been previously investigated in published series and various cut-off values at different time points were reported, ranging from 90 mg/l on POD 1 to 50 mg/l on POD5 (13,26). Similarly to a large body of literature including data derived from multicenter prospective series and clinical trials, the current study confirmed that CRP levels are significantly increased in the event of CR-POPF (16,27). Nevertheless, regarding its predictive performances, the optimal serum CRP cut-off set at 124 mg/l on POD4 for CR-POPF prediction failed to establish its potential reliability in clinical practice. Notably, this cut-off value yielded a good sensitivity but a poor specificity for predicting CR-POPF. This observation is not surprising as serum CRP is the first inflammatory marker synthesized by the liver after acute inflammation, with levels increasing above normal range within the first hours before peaking at 48 h after the stimulation (28). Elevated CRP levels in the early postoperative course are sensitive for the development of CR-POPF without being purely specific. Indeed, such a systemic inflammation after pancreatectomy can be related to other complications such as PPAP (17,18).

Recently, PPAP has emerged as a distinct multifactorial pancreas-specific complication owing to pancreatic stump ischemia, trauma-related local inflammation and main pancreatic duct obstruction (19,29,30) increasing both the risk and the burden of POPF after pancreatectomy

(19–21). In the current study, the observed rates of POH and PPAP were in line with those previously reported (21,31). Importantly, the occurrence of PPAP confirmed to be significantly associated with the development of CR-POPF (18,20,31). This point deserves further discussion for several reasons. First, such an association implies that serum amylase and lipase levels should be routinely monitored in the first postoperative days to help guiding patient management. In the setting of POH, abdominal CT would further define PPAP. Second, in the absence of POH associated with normal or decreasing kinetics of drain fluid amylase levels, the risk of CR-POPF is consequently low. Early drain removal might then constitute an attractive management strategy, especially in the era of enhanced recovery programs. Finally, such a favorable situation might be the most adequate to implement the use of serum CRP level in postoperative management. Indeed, we found that serum CRP levels allowed a reliable prediction of CR-POPF in the absence of POH/PPAP.

On a clinical standpoint, the appropriate strategy remains to be defined in case of elevated or rising serum CRP levels within the first postoperative week. First, the role of abdominal CT appears paramount for ruling out intraabdominal fluid collections eventually accessible through percutaneous or endoscopic drainage. Second, the instauration of broad-spectrum antibiotics should be discussed, especially in case of POPF. Nevertheless, early initiation antibiotics based on elevated CRP to mitigate POPF burden might be inadequate. Indeed, considering that CRP is not specific for CR-POPF, other causes of inflammation should be ruled out to ensure appropriate management. Finally, postoperative management in case of POH/PPAP remains to be determined, as several strategies involving delayed oral feeding, perioperative goal-directed fluid therapy, steroids and ulinastatin have been suggested (32,33).

Several limitations must be addressed. First, CR-POPF and PPAP are classically determined post hoc once the clinical course is completed. Despite its prospective design, postoperative

management including drain management and antibiotics in case of elevated CRP levels was not standardized among centers. This variation in management could have impacted both the clinical evolution of POPF and PPAP and the association between CRP and outcomes. Second, the use of postoperative abdominal CT was left at discretion of each center. Postoperative CT was then undertaken in case of clinical worsening in some centers while others used it routinely in all patients. This could have biased PPAP detection, as PPAP definition involve the presence of CT features. In this regard, this could be more appropriate to define PPAP as biological PPAP. Finally, serum CRP cut-off values identified as relevant in the current series would need external validation to strengthen their potential utility in clinical practice.

CONCLUSIONS

While serum CRP did not reliably predict CR-POPF, especially due to a lack of specificity, this could allow a reliable prediction of CR-POPF in patients who do not develop POH/PPAP.

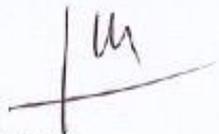
THESE SOUTENUE PAR M. DOUSSOT Béranger

CONCLUSIONS

Sur la base de ce travail prospectif multicentrique sur la chirurgie pancréatique, la protéine C réactive (CRP) n'est pas un biomarqueur fiable pour le diagnostic de la fistule pancréatique avec retentissement clinique. Notre étude confirme que la pancréatite post-opératoire est associée de manière significative à la fistule pancréatique de grade B ou C.

En revanche, en l'absence de pancréatite aiguë post-opératoire, la CRP pourrait être fiable pour prédire la survenue d'une fistule pancréatique avec retentissement clinique.

Le Président du jury,



Pr. P. RAT

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 16 MARS 2022
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERENCES

1. Sánchez-Velázquez P, Muller X, Malleo G, Park J-S, Hwang H-K, Napoli N, et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery: A Novel Tool for Unbiased Outcome Comparisons. *Ann Surg*. 2019 Aug;270(2):211–8.
2. El Amrani M, Clément G, Lenne X, Laueriere C, Turpin A, Theis D, et al. Should all pancreatic surgery be centralized regardless of patients' comorbidity? *HPB*. 2020;22(7):1057–66.
3. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584–91.
4. Marchegiani G, Andrianello S, Salvia R, Bassi C. Current Definition of and Controversial Issues Regarding Postoperative Pancreatic Fistulas. *Gut Liver*. 2019 Mar 15;13(2):149–53.
5. Eshmuminov D, Schneider MA, Tschuor C, Raptis DA, Kambakamba P, Muller X, et al. Systematic review and meta-analysis of postoperative pancreatic fistula rates using the updated 2016 International Study Group Pancreatic Fistula definition in patients undergoing pancreatic resection with soft and hard pancreatic texture. *HPB*. 2018 Nov;20(11):992–1003.
6. Shrikhande SV, Sivasanker M, Vollmer CM, Friess H, Besselink MG, Fingerhut A, et al. Pancreatic anastomosis after pancreatoduodenectomy: A position statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2017 May;161(5):1221–34.
7. Salvia R, Marchegiani G, Andrianello S, Balduzzi A, Masini G, Casetti L, et al. Redefining the Role of Drain Amylase Value for a Risk-Based Drain Management after Pancreaticoduodenectomy: Early Drain Removal Still Is Beneficial. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2021 Jun;25(6):1461–70.
8. Zureikat AH, Casciani F, Ahmad S, Bassi C, Vollmer CM. Kinetics of postoperative drain fluid amylase values after pancreatoduodenectomy: New insights to dynamic, data-driven drain management. *Surgery*. 2021 Aug;170(2):639–41.
9. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study. *Ann Surg*. 2016 May;263(5):961–6.
10. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):727–36.
11. Sakamoto K, Ogawa K, Tamura K, Iwata M, Matsui T, Nishi Y, et al. Postoperative elevation of C-reactive protein levels and high drain fluid amylase output are strong

predictors of pancreatic fistulas after distal pancreatectomy. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2021 Oct;28(10):874–82.

12. Giardino A, Spolverato G, Regi P, Frigerio I, Scopelliti F, Girelli R, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2016 Aug;20(8):1482–92.

13. Guilbaud T, Birnbaum DJ, Lemoine C, Chirica M, Risse O, Berdah S, et al. C-Reactive Protein on Postoperative Day 1 Is a Reliable Predictor of Pancreas-Specific Complications After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2018 May;22(5):818–30.

14. Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, et al. Early Postoperative Prediction of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive Protein. *HPB.* 2017 Jul;19(7):580–6.

15. Guilbaud T, Garnier J, Girard E, Ewald J, Risse O, Moutardier V, et al. Postoperative day 1 combination of serum C-reactive protein and drain amylase values predicts risks of clinically relevant pancreatic fistula. The “90-1000” score. *Surgery.* 2021 Nov;170(5):1508–16

16. Chen G, Yi H, Zhang J. Diagnostic value of C-reactive protein and procalcitonin for postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2021 Dec;10(12):3252–63.

17. Gasteiger S, Primavesi F, Göbel G, Braunwarth E, Cardini B, Maglione M, et al. Early Post-Operative Pancreatitis and Systemic Inflammatory Response Assessed by Serum Lipase and IL-6 Predict Pancreatic Fistula. *World J Surg.* 2020 Dec;44(12):4236–44.

18. Loos M, Strobel O, Dietrich M, Mehrabi A, Ramouz A, Al-Saedi M, et al. Hyperamylasemia and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy: Two different entities. *Surgery.* 2021 Feb;169(2):369–76.

19. Doussot A, Decrock M, Calame P, Georges P, Turco C, Lakkis Z, et al. Fluorescence-based pancreas stump perfusion is associated with postoperative acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy a prospective cohort study. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2021 May 18;S1424-3903(21)00161-7.

20. Nahm CB, Brown KM, Townend PJ, Colvin E, Howell VM, Gill AJ, et al. Acinar cell density at the pancreatic resection margin is associated with post-pancreatectomy pancreatitis and the development of postoperative pancreatic fistula. *HPB.* 2018 May;20(5):432–40.

21. Marchegiani G, Barreto SG, Bannone E, Sarr M, Vollmer CM, Connor S, et al. Postpancreatectomy Acute Pancreatitis (PPAP): Definition and Grading from the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Ann Surg.* 2021 Sep 29;

22. Callery MP, Pratt WB, Kent TS, Chaikof EL, Vollmer CM. A prospectively validated clinical risk score accurately predicts pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Am Coll Surg.* 2013 Jan;216(1):1–14.

23. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery*. 2007 Jul;142(1):20–5.
24. Wente MN, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, Izbicki JR, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: a suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*. 2007 Nov;142(5):761–8.
25. Giuliani T, Marchegiani G, Di Gioia A, Amadori B, Perri G, Salvia R, et al. Patterns of mortality after pancreatoduodenectomy: A root cause, day-to-day analysis. *Surgery*. 2022 Feb 22;S0039-6060(22)00010-1.
26. Uchida Y, Masui T, Nakano K, Yogo A, Yoh T, Nagai K, et al. Combination of postoperative C-reactive protein value and computed tomography imaging can predict severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB*. 2020 Feb;22(2):282–8.
27. van Hilst J, Brinkman DJ, de Rooij T, van Dieren S, Gerhards MF, de Hingh IH, et al. The inflammatory response after laparoscopic and open pancreatoduodenectomy and the association with complications in a multicenter randomized controlled trial. *HPB*. 2019 Nov;21(11):1453–61.
28. Pepys MB. C-REACTIVE PROTEIN FIFTY YEARS ON. *The Lancet*. 1981 Mar;317(8221):653–7.
29. Connor S. Defining post-operative pancreatitis as a new pancreatic specific complication following pancreatic resection. *HPB*. 2016 Aug;18(8):642–51.
30. Connor S. Could glycerol levels be the key to unlocking the secret of post pancreatoduodenectomy acute pancreatitis? *HPB*. 2022 Mar;S1365182X22000703.
31. Bannone E, Andrianello S, Marchegiani G, Malleo G, Paiella S, Salvia R, et al. Postoperative hyperamylasemia (POH) and acute pancreatitis after pancreatoduodenectomy (POAP): State of the art and systematic review. *Surgery*. 2021 Feb;169(2):377–87.
32. Laaninen M, Sand J, Nordback I, Vasama K, Laukkarinen J. Perioperative Hydrocortisone Reduces Major Complications After Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2016 Nov;264(5):696–702.
33. Uemura K, Murakami Y, Hayashidani Y, Sudo T, Hashimoto Y, Ohge H, et al. Randomized clinical trial to assess the efficacy of ulinastatin for postoperative pancreatitis following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol*. 2008 Oct 1;98(5):309–13.

ANNEXES

Table 1: Perioperative characteristics stratified by the presence or absence of CR-POPF¹Median (IQR) ² n (%)

	Overall N = 456	No CR-POPF N = 322	CR-POPF N = 134	p-value
Age (years)¹	67.60 (58.22, 73.23)	67.80 (57.75, 73.10)	67.35 (59.75, 73.47)	0.91 ^{††}
Sex²				0.053 [†]
Male	254 (56%)	170 (67%)	84 (33%)	
Female	202 (44%)	152 (75%)	50 (25%)	
Body mass index, kg/m²				0.020^{††}
	25.46 (22.64, 28.47)	25.13 (22.20, 28.00)	26.22 (23.15, 29.59)	
Intervention²				0.089 [‡]
Pancreaticoduodenectomy	302 (66%)	204 (67%)	98 (33%)	
Distal pancreatectomy (without splenectomy)	44 (9.6%)	36 (82%)	8 (18%)	
Distal pancreatectomy (with splenectomy)	110 (24%)	82 (75%)	28 (25%)	
Histopathology				
Pancreatic ductal adenocarcinoma ^{a,2}	195 (43%)	151 (77%)	44 (23%)	0.005[†]
IPMN ^{a,2}	63 (14%)	50 (79%)	13 (21%)	0.30 [†]
Neuroendocrine cancer ²	54 (12%)	38 (70%)	16 (30%)	0.90 [†]
Chronic pancreatitis ²	9 (2.0%)	8 (89%)	1 (11%)	0.32 [†]
Other pancreatic tumor ²	43 (9.4%)	30 (70%)	13 (30%)	0.9 [†]
Other pancreatic non -tumoral ^{a,2}	13 (2.9%)	8 (62%)	5 (38%)	0.5 [†]
Non-pancreatic pathology ²	95 (21%)	47 (49%)	48 (51%)	<0.001[†]

††Wilcoxon rank sum test; † Pearson's Chi-squared test; ‡Fisher's exact test

^aUnknown value: Pancreatic ductal adenocarcinoma (N =1 (0.2%)), IPMN(N=1(0.2%)), Other pathology pancreatic non-tumoral (N =1 (0.2%))

Table 2: Post-operative outcomes stratified by the presence or absence of CR-POPF

	Overall N = 456	No CR-POPF N = 322	CR-POPF N = 134	p-value
Severe morbidity²	79 (17%)	32 (40,5%)	47 (59,5%)	<0.001†
Mortality²	13 (3%)	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0.025‡
Postoperative delayed gastric emptying²	86 (19%)	43 (50%)	43 (50%)	<0.001†
Pstpancreatectomy hemorrhage^{a,2}	5 (2%)	0 (0%)	5(100%)	0.061‡
Reintervention²	42 (9%)	18 (43%)	24 (57%)	<0.001†
Length of stay (day)^{a,1}	15.00 (10, 22)	13.00 (10, 18)	23.00 (14.75, 29)	<0.001††
Readmission rate^{a,2}	66 (16%)	34 (52%)	32 (48%)	<0.001†

¹Median (IQR)

² n (%)

††Wilcoxon rank sum test; † Pearson's Chi-squared test; ‡Fisher's exact test

^aUnknown value: postpancreatectomy hemorrhage (N =208 (46%)) ; Length of stay (day) (N = 13(2.8%)) ; Readmission rate, (N = 36 (8%))

Table 3: Intraoperative outcomes stratified by the presence or absence of CR-POPF

	Overall , N = 456	No CR-POPF , N = 322	CR-POPF , N = 134	p-value
Main pancreatic duct diameter (mm)	3.00 (2.00, 5.00)	3.00 (2.00, 5.00)	2.75 (1.00, 4.00)	0.064††
Pancreas texture²				<0.001†
Soft	85 (21%)	44 (15%)	41 (34%)	
Firm	179 (44%)	126 (44%)	53 (44%)	
Hard	143 (35%)	116 (41%)	27 (22%)	
Pancreatic reconstruction^{a,2}				0.13†
Pancreaticogastrostomy	51 (17%)	30 (15%)	21 (22%)	
Pancreaticojejunostomy	251 (83%)	175 (85%)	76 (78%)	
Pancreatic duct stenting^{a,2}				0.021†
No	136 (41%)	103 (45%)	33 (32%)	
Yes	196 (59%)	125 (55%)	71 (68%)	
Associated resection^{a,2}				0.5†
No	251 (56%)	180 (57%)	71 (53%)	
Yes	198 (44%)	136 (43%)	62 (47%)	
Intraoperative estimated blood loss (mL)^{a,1}	300 (150, 600)	300 (100, 600)	400 (200, 600)	0.008††

¹Median (IQR)

²n (%)

††Wilcoxon rank sum test; † Pearson's Chi-squared test.

^aUnknown value: Main pancreatic duct diameter (N=93), Pancreas texture (N=49 (10%)) ; Pancreatic reconstruction (N = 154(33.8%)) ; pancreatic duct stenting (N = 124(27.2%)) ; Associated resection (N = 7(1.5%)) ;Intraoperative estimated blood loss (N=36).

Table 4: Median CRP levels at POD1, 3, 4 and 6 stratified by the presence or absence of CR-POPF

	Overall , N = 456¹	No CR-POPF , N = 322¹	CR-POPF , N = 134¹	p-value⁺⁺
CRP POD1^a	75.10 (50.70, 104.00)	75.00 (48.92, 104.00)	77.40 (56.50, 107.50)	0.24
CRP POD3	171.90 (120.07, 245.12)	154.60 (102.55, 217.00)	221.00 (166.00, 275.75)	<0.001
CRP POD4^a	140.00 (80.35, 199.00)	117.00 (65.97, 172.62)	178.00 (140.00, 233.00)	<0.001
CRP POD6^a	82.10 (48.05, 143.00)	67.70 (35.45, 121.00)	117.20 (80.28, 168.25)	<0.001

¹Median (IQR)

⁺⁺Wilcoxon rank sum test.

^aUnknown value: CRP POD1 (N = 79), CRP POD4 (N = 77), CRP POD6 (N = 94)

Table 5: Median CRP levels at POD1, 3, 4 and 6 for Group 1 (CR-POPF + / PPAP +: n=62), Group 2 (CR-POPF + / no POH or PPAP: n=48), Group 3 (CR-POPF - / POH +: n=85), Group 4 (CR-POPF - / POH -: n=149)

	Overall, N = 344¹	G1, N = 62¹	G2, N = 48¹	G3, N = 85¹	G4, N = 149¹	p-value²
CRP POD1^a	75.05 (49.35, 104.75)	76.30 (52.90, 106.50)	73.00 (52.00, 109.50)	78.50 (39.73, 107.75)	75.00 (52.50, 104.00)	0.87
CRP POD3	171.00 (120.07, 235.75)	209.95 (160.50, 253.75)	213.50 (162.00, 277.00)	174.20 (125.00, 224.00)	149.00 (91.30, 194.60)	<0.001
CRP POD4^a	138.00 (80.85, 204.25)	172.00 (135.25, 226.00)	208.00 (151.25, 248.25)	138.00 (85.20, 180.00)	100.00 (56.00, 152.80)	<0.001
CRP POD6^a	82.10 (48.25, 144.00)	125.00 (81.75, 174.25)	114.80 (81.25, 159.07)	72.20 (42.95, 140.50)	64.40 (33.00, 106.60)	<0.001

¹Median (IQR); ²Kruskal-Wallis rank sum test

^aUnknown value: CRP POD1 (N = 42), CRP POD4 (N = 24), CRP POD6 (N = 18)

Figure 1: Flow-Chart

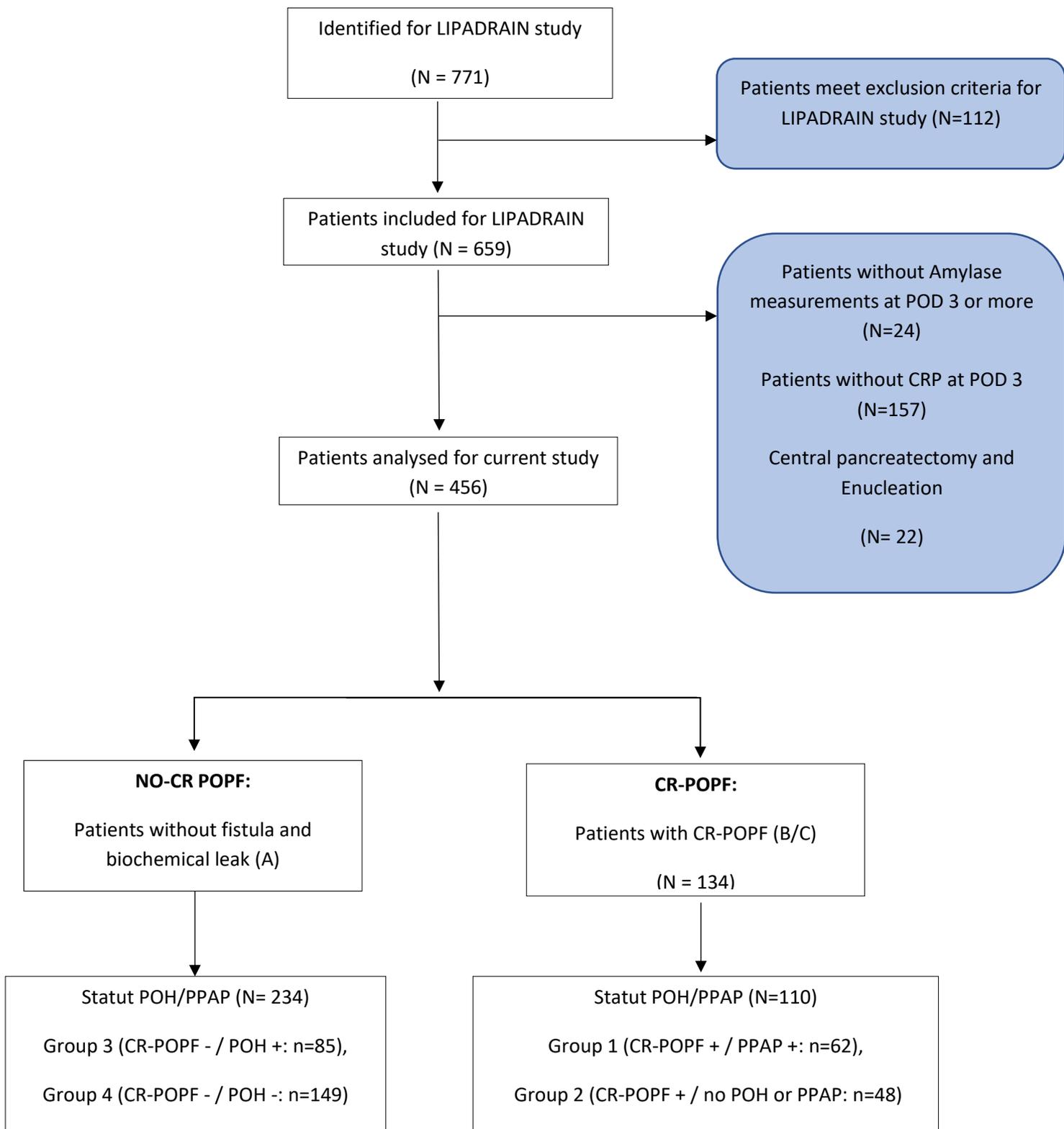


Figure 2: (a). Receiver operating characteristic (ROC) curves for levels of **serum C-reactiv protein at POD 1:** (area under the curve (AUC) 0.538 (95 per cent confidence interval 0.470 to 0.598), **(b).** **at POD 3** (AUC 0.693 (0.642 to 0.741); all $P < 0.005$), **(c) at POD 4** (AUC 0.715 (0.661 to 0.767); all $P < 0.005$), and **(d) at POD 6** (AUC 0.705 (0.650 to 0.755; all $P < 0.005$). CR-POPF was the outcome variable.

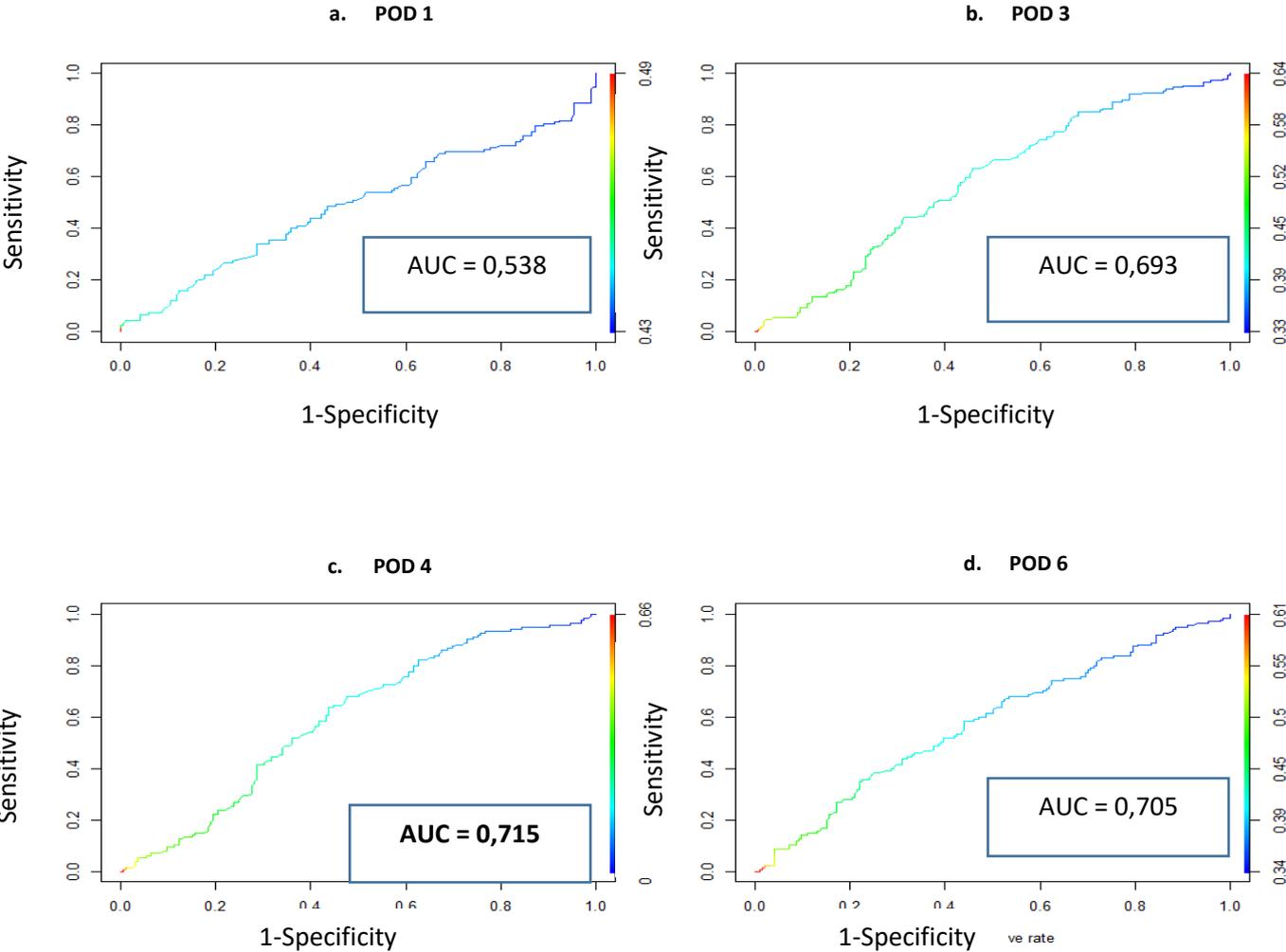


Figure 3: Daily median levels of CRP by groups.

- Group 1: CR-POPF + / PPAP +
- Group 2: CR-POPF + / POH -
- Group 3: CR-POPF - / POH +
- Group 4: CR-POPF - / POH -

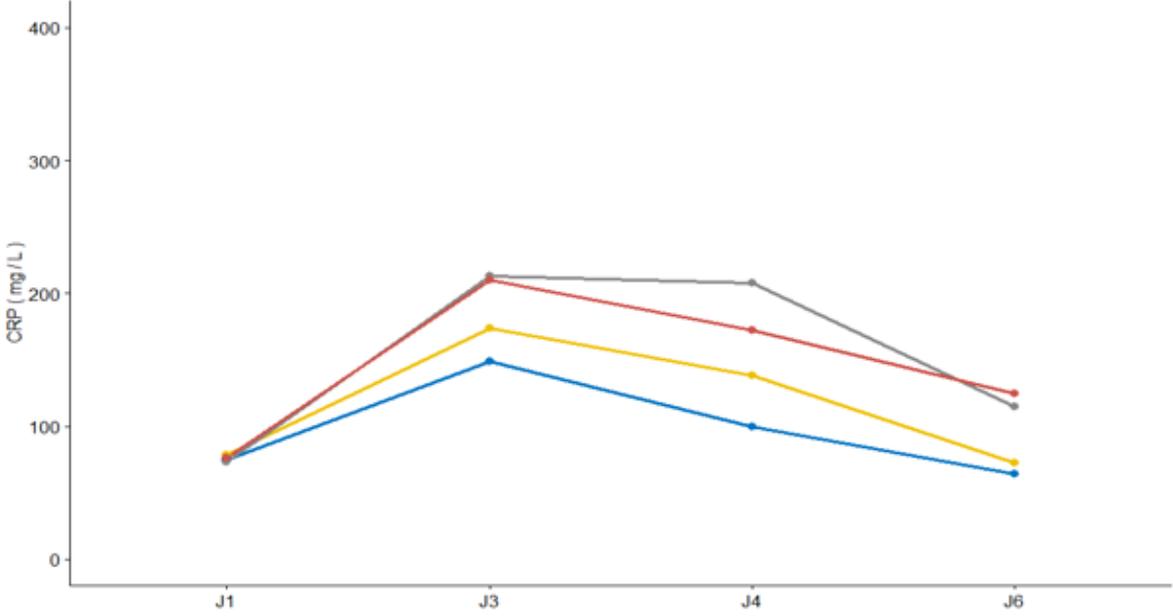
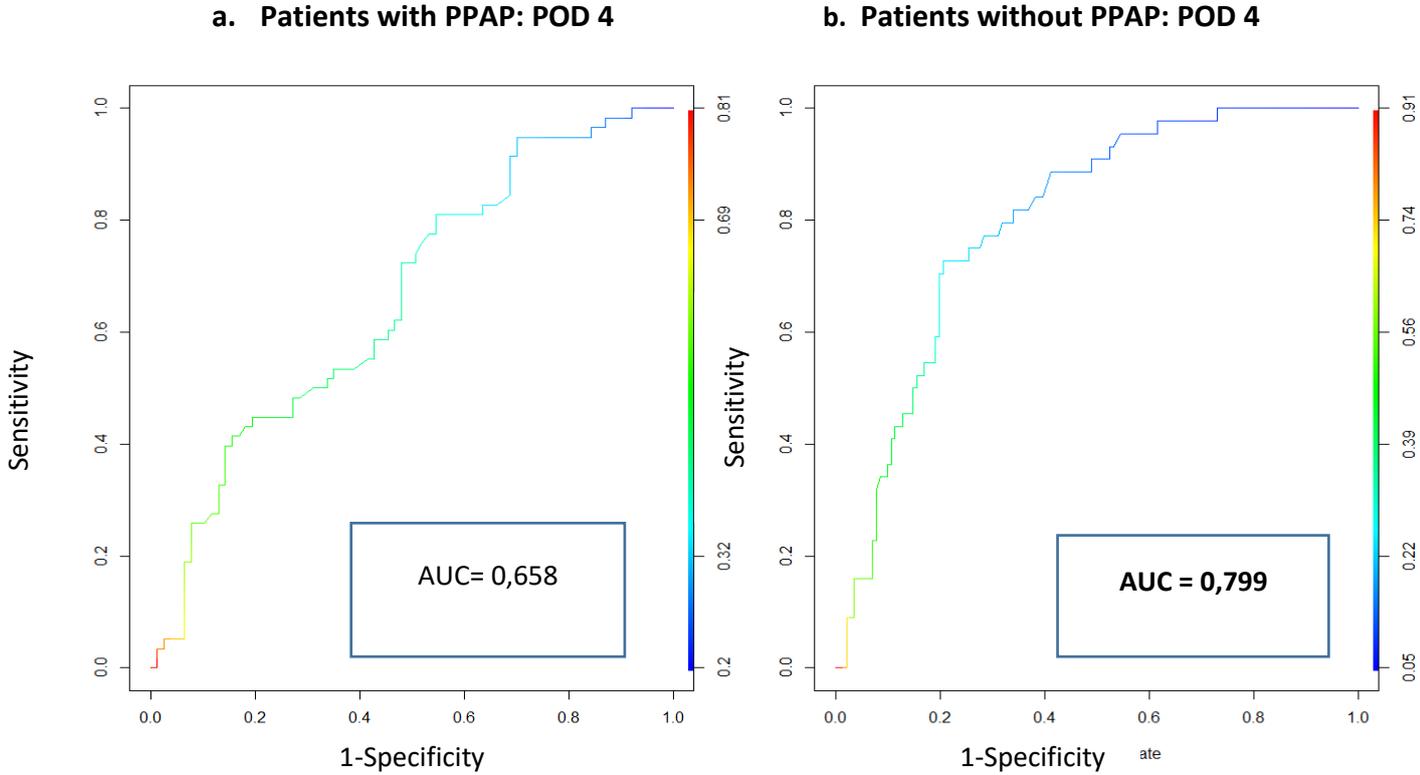


Figure 4: a. Receiver operating characteristic (ROC) curves for levels of serum C-reactiv protein at POD 4 (patients with PPAP): area under the curve (AUC) 0.658(0.563 to 0.746; all $P < 0.005$), b. at POD 4 (patients without PPAP) AUC 0.799(0.642 to 0.741); all $P < 0.005$, CR-POPF was the outcome variable.



**TITRE DE LA THESE : INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE COMME BIOMARQUEUR PRÉCOCE DE LA
FISTULE PANCRÉATIQUE POSTOPÉRATOIRE AVEC RETENTISSEMENT CLINIQUE APRÈS
PANCRÉATECTOMIE PARTIELLE**

AUTEUR: Béranger DOUSSOT

RESUME:

Introduction : La fistule pancréatique avec retentissement clinique (CR-POPF) est la complication la plus redoutée après pancréatectomie partielle. Un diagnostic précoce est indispensable. La protéine C réactive (CRP) pourrait constituer un biomarqueur fiable pour la détection précoce des CR-POPF. Récemment, la définition de la pancréatite post-opératoire (PPAP) potentiellement responsable de l'élévation de la CRP en postopératoire, a fait l'objet d'un consensus international du fait de son association majeure à la survenue de CR-POPF.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la performance diagnostique de la CRP pour la détection de la CR-POPF. Secondairement, l'objectif était d'étudier les interactions entre CRP, PPAP et CR-POPF.

Méthodes : Cette étude prospective, multicentrique, incluait les patients ayant eu une pancréatectomie partielle entre 2016 et 2020. La PPAP et la CR-POPF étaient définies selon les consensus internationaux de l'ISGPS. Une aire sous la courbe (AUC) supérieure à 0,75 était attendue pour définir la CRP comme biomarqueur fiable pour le diagnostic de la CR-POPF.

Résultats : Au total, 456 patients étaient inclus avec un taux de CR-POPF de 29,4%. La CRP au 4^{ème} jour post-opératoire avait la meilleure performance diagnostique (AUC=0,715). La PPAP était identifiée comme un facteur de risque de CR-POPF (OR=2,22, p=0,002). La performance diagnostique de la CRP était diminuée par la survenue d'une PPAP pour le diagnostic de la CR-POPF avec une AUC=0,658, contre une AUC= 0,799 chez les patients sans PPAP.

Conclusions : La CRP n'est pas un biomarqueur fiable pour le diagnostic de la CR-POPF mais pourrait être utile pour diagnostiquer des fistules chez les patients ne présentant pas de PPAP.

MOTS-CLES : CRP (protéine C-réactive), fistule pancréatique avec retentissement cliniquement (CR-POPF), pancréatite post-opératoire (PPAP), Pancréatectomie