

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

N° 2020-108

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Gastro-Entérologie et Hépatologie

par

Quentin MICHAUX

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2020

**Impact de la durée d'antibiothérapie après drainage chez
les patients atteints d'une angiocholite aiguë grave et
hospitalisés en réanimation**

Etude « CASCAD »

Cholangite Aiguë Sévère et Courte Antibiothérapie après Drainage

Président du jury : Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Charlotte GARRET

Remerciements

Au Professeur Emmanuel Coron, merci de présider mon jury de thèse. Merci en particulier pour votre enseignement de l'endoscopie digestive durant mon internat et votre encadrement au bloc opératoire.

Au Docteur Charlotte Garret, un grand merci à toi pour m'avoir permis de mener ce travail à tes côtés et pour ta réactivité et ton implication au cours de ces deux années de labeur. Travailler et apprendre avec toi a été très agréable.

Au Docteur Jérôme Gournay, merci d'être présent dans mon jury de thèse pour évaluer mon travail. Merci pour votre encadrement bienveillant pendant mon internat dans le service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Nantes et pour votre enseignement de l'hépatologie.

Au Professeur Éric Frampas, merci de participer à mon jury de thèse. Merci également d'avoir permis ma formation en échographie au sein de votre service de Radiologie au CHU de Nantes.

Au Professeur Emmanuel Canet, merci d'être présent pour juger mon travail et de partager votre expérience sur ce sujet pluridisciplinaire.

A Madame Aurélie Le Thuaut, merci de votre aide pour la réalisation des tests statistiques de ce travail.

Un merci et une pensée particulière pour mon Grand Père et mon Pépé, aux côtés desquels j'ai beaucoup appris.

A Mamé, merci pour les vacances passées à vos côtés, pour tes sauces tomates et ces moments inoubliables à la fête foraine.

A Maman, merci pour ton amour dans lequel j'ai grandi et qui n'a pas d'égal. Merci d'avoir toujours cru en moi et pour tes bons petits plats qui ont contribué à ma réussite !

A Papa, merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années. Merci pour toutes les heures passées à bord de *Petit Radet*, et pour ta culture maritime que tu tentes de me transmettre !

A Loïc, partager cette chambre à l'étage avec toi a forgé de beaux souvenirs, dans la joie ... et la douleur parfois !

Merci à Quentin et Jérôme, pour les fous rires à la BU et en Conf' et toutes les soirées passées ensemble. Ces années d'études auraient été beaucoup moins drôles sans vous.

A Armand, Driss, Arthur, Louise, Audrey B, Audrey F, Pauline, Claire, Alice R, Alice P, Jessica, Lucie, Marie, Matthias, Maxime, Phan et tout le groupe des Coupains, des Druides et des Rois du Pétrole !!! Ces années sur les bancs de la fac et en soirée, les vacances au ski, à Brest pour la CCE, à Nice, à Jard ou à Montpellier ne laisseront que des bons souvenirs.

A Nicolas, Matthieu, Quentin, Clément, Thomas, Paul, j'espère vous voir plus souvent, mais les entraînements à l'escrime et les treks dans les alpes ou à l'autre bout du monde restent inoubliables !

A tous mes co-internes pendant ces quatre ans d'internat, merci pour les soirées en votre compagnie et votre bonne humeur !

Marion, merci pour ton soutien indéfectible, pour les souvenirs que nous avons façonnés à travers nos voyages et durant ces 8 dernières années, et que nous allons continuer à construire ensemble pendant encore longtemps.

Table des Matières

INTRODUCTION	6
1. Définition	6
2. Epidémiologie	6
3. Diagnostic de l'angiocholite aigüe	6
3.1 Critères diagnostiques	6
3.2 Le diagnostic radiologique	7
4. Sévérité de l'angiocholite aigüe	8
5. Germes impliqués dans l'angiocholite aigüe	9
6. Traitement de l'angiocholite aigüe	10
6.1 Drainage biliaire	10
6.1.1 Techniques de drainage biliaire	10
6.1.2 Délai du drainage biliaire	11
6.2 Traitement antibiotique	12
6.2.1 Choix de l'antibiotique	12
6.2.1.1 Angiocholite aigüe communautaire	13
6.2.1.2 Angiocholite aigüe nosocomiale	13
6.2.2 Durée du traitement antibiotique	14
7. Problématique et objectifs de l'étude	15
MATERIEL ET METHODE	16
1. Design de l'étude et population	16
2. Données recueillies	17
3. Définitions	17
3.1 Définition du diagnostic d'angiocholite	17
3.2 Définition de l'efficacité du drainage	18
3.3 Définition des groupes « Echec » et « Succès »	18
3.4 Définition des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue »	18
4. Statistiques	19
RESULTATS	20
1. Description de la population	20
2. Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28	22
2.1 Analyse univariée	22
2.2 Analyse multivariée	24

3. Drainage, complications et mortalité.....	25
3.1 Description du drainage et de ses complications	25
3.2 Mortalité et défaillance d'organes.....	26
4. Antibiothérapie et résultats microbiologiques.....	27
4.1 Comparaison des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue ».....	27
4.2 Description de l'antibiothérapie.....	29
4.3 Résultats microbiologiques	31
DISCUSSION	33
CONCLUSION	38
Liste des abréviations	39
Liste des illustrations	40
Références bibliographiques	41

INTRODUCTION

1. Définition

L'angiocholite aigüe (AA), survient lorsqu'un obstacle sur les voies biliaires, de cause bénigne ou tumorale, entraîne une cholestase et une infection biliaire. Cette obstruction a pour conséquences une élévation de la pression dans le système biliaire et un passage des micro-organismes et des endotoxines de la bile infectée dans la circulation sanguine, induisant une réponse inflammatoire systémique (1).

2. Epidémiologie

L'AA est une pathologie fréquente, cependant les données épidémiologiques sur son incidence dans les pays occidentaux sont limitées. On peut estimer qu'environ 10% de la population générale possède des calculs biliaires (2,3). Parmi les patients ayant une lithiase biliaire 0,3 à 1,6 % développeront une AA (3,4).

L'âge moyen au diagnostic est de 73 ans. Les causes les plus fréquentes d'AA sont de loin les calculs biliaires (61,6%), suivis des tumeurs (16,1%) et des obstructions de prothèse biliaire (11,8%) (5).

La mortalité à 30 jours d'une AA varie selon le degré de sévérité défini par les recommandations de Tokyo 2013 : elle est de 2,4% pour les AA de Grade I (bénignes) et de 8,4% pour les AA de Grade III (sévères) (5).

Du fait de son étiologie lithiasique une AA peut être associée à une pancréatite aigüe dans 9,6% des cas. Des complications comme la survenue d'abcès hépatiques ou d'une endocardite peuvent survenir dans respectivement 2,0% et 0,3% des cas (5).

3. Diagnostic de l'angiocholite aigüe

3.1 Critères diagnostiques

Le diagnostic d'AA se base fréquemment sur la triade de Charcot (douleur abdominale, fièvre, ictère). La présence de cette triade de symptômes suggère fortement le diagnostic d'AA car elle a une très bonne spécificité (95,6%). Mais sa sensibilité est médiocre (26,4%), c'est

pourquoi dans la pratique clinique quotidienne l'absence de triade de Charcot ne suffit pas à éliminer le diagnostic (6).

Il est donc recommandé de poser le diagnostic d'AA sur la base des critères diagnostiques de Tokyo 2013 (6,7) (Tableau 1), comprenant l'association de :

- Un critère de cholestase (clinique ou biologique),
- Un critère d'inflammation (clinique ou biologique),
- Une imagerie compatible (dilatation biliaire ou étiologie évidente sur l'imagerie).

Ces critères ont une sensibilité de 91,8% et une spécificité de 77,7% pour le diagnostic d'AA. Ces critères diagnostiques ont été maintenus dans les recommandations de Tokyo 2018 (tableau 1) (8).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'angiocholite aiguë selon les *Guidelines de Tokyo 2013 et 2018*

<p>A. Inflammation systémique A-1. Fièvre (>38°C) et/ou frissons A-2. Réponse inflammatoire biologique évidente (élévation de la CRP ou taux de leucocyte anormal)</p>
<p>B. Cholestase B-1. Ictère clinique B-2. Elévation des test hépatiques (GGT, PAL, ASAT, ALAT)</p>
<p>C. Imagerie C-1. Dilatation biliaire C-2. Etiologie évidente d'angiocholite à l'imagerie (Sténose, calcul, prothèse, ...)</p>

Diagnostic suspecté : Un des items A + un item B ou C

Diagnostic définitif : Un item A + un item B + un item C

3.2 Le diagnostic radiologique

Les examens d'imagerie sont au cœur du diagnostic d'AA, à la fois pour le diagnostic de dilatation des voies biliaires et également pour le diagnostic étiologique.

L'échographie abdominale, par sa grande disponibilité, son faible coût et son caractère non irradiant est l'examen de choix à réaliser en première intention face à une suspicion d'AA. Cependant, c'est un examen dont la fiabilité est opérateur dépendant (9) et dont la sensibilité est médiocre. En effet, d'après une méta-analyse, la sensibilité est de 42% et la spécificité de 96% pour le diagnostic de dilatation de la voie biliaire principale, et pour le diagnostic de calcul des voies biliaires, la sensibilité est de 38% et la spécificité de 100% (10).

A l'inverse, le scanner peut aisément identifier une dilatation des voies biliaires et l'étiologie de l'obstruction biliaire car l'interprétation n'est pas affectée par les interpositions gazeuses. Cependant, la sensibilité du scanner pour le diagnostic de calcul biliaire varie entre 25 et 90% car cela dépend de la présence d'une composante calcique dans le calcul (11,12). Cet examen

est aussi utile pour le diagnostic des complications locales comme les abcès hépatiques, pancréatites aiguës, et les thromboses du système portosplénomésaraïque (12–15).

Enfin, la bili-IRM est le meilleur examen pour le diagnostic étiologique des pathologies biliaires (16,17) mais son accessibilité limitée n'en fait pas un examen d'urgence à l'heure actuelle. Elle doit être utilisée en cas d'absence de diagnostic posé avec les examens courants (8).

4. Sévérité de l'angiocholite aiguë

Une AA peut engager rapidement le pronostic vital par la survenue de défaillances d'organe. Il est important de diagnostiquer et d'évaluer de façon fiable la sévérité d'une AA afin de proposer un traitement rapide, comprenant drainage biliaire et traitement antibiotique. Les recommandations actuelles suggèrent une classification de la sévérité de l'AA en 3 stades (Tableau 2).

Le taux de mortalité à 30 jours augmente de manière significative avec la gravité de la maladie définie par ces critères de sévérité (7).

Ces critères peuvent aider à reconnaître les situations nécessitant un drainage biliaire rapide pour éviter l'apparition ou l'aggravation d'une défaillance d'organe causée par le sepsis.

Tableau 2 : Critères d'évaluation de la gravité au diagnostic d'une angiocholite aiguë selon les *Guidelines de Tokyo 2013 et 2018*.

<u>Angiocholite Grade III (Sévère)</u>	
Définie comme une angiocholite associée à au moins une des défaillances d'organe suivantes :	
1. Défaillance cardio-vasculaire	Hypotension nécessitant Dopamine $\geq 5\mu\text{g/kg/min}$ ou toute dose de Noradrénaline.
2. Défaillance neurologique	Perturbation de la conscience.
3. Défaillance respiratoire	Rapport PaO ₂ /FiO ₂ < 300
4. Défaillance rénale	Oligurie, créatininémie > 176 $\mu\text{mol/l}$
5. Défaillance hépatique	INR > 1,5
6. Défaillance hématologique	Plaquettes < 100 000/mm ³
<u>Angiocholite de Grade II (modérée)</u>	
Définie comme une angiocholite associée à au moins deux des conditions suivantes :	
1. Taux de leucocytes anormal (> 12 000/mm ³ ou < 4000/mm ³)	
2. Fièvre élevée ($\geq 39^\circ\text{C}$)	
3. Age ≥ 75 ans	
4. Bilirubinémie totale $\geq 85 \mu\text{mol/l}$	
5. Hypoalbuminémie (< 0,7 x Normale)	
<u>Angiocholite de Grade I (bénigne)</u>	
Définie comme une angiocholite qui ne remplit pas les critères d'angiocholite sévère ou modérée au diagnostic.	

5. Germes impliqués dans l'angiocholite aigüe

Les germes impliqués dans l'AA sont globalement identiques à ceux retrouvés dans les autres infections intra-abdominales. Comme pour toute pathologie infectieuse, il est important d'identifier les germes responsables pour adapter le traitement antibiotique. Des hémocultures doivent être réalisées avant le début de l'antibiothérapie et un prélèvement de bile pour culture doit systématiquement être réalisé en cas de drainage biliaire (18).

Dans l'AA, les hémocultures sont positives dans 40 % des cas en moyenne et jusqu'à 70 % dans certaines études. La culture de la bile est quant à elle positive dans 83% des cas en moyenne et la même espèce de bactérie est souvent trouvée dans le sang et la bile (5,19,20).

Les germes les plus fréquents sont les bactéries à Gram négatif (BGN), les entérobactéries et les anaérobies. L'*Escherichia coli* et la *Klebsiella* spp., seraient impliqués dans pratiquement 60% des AA. Les autres germes fréquemment mis en évidence sont l'*Enterococcus* spp. (10%), l'*Enterobacter* spp. (5%) et le *Pseudomonas aeruginosa* (2,1%) (5,19).

On assiste actuellement à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques parmi les entérobactéries responsables d'infections abdominales communautaires, en particulier des germes producteurs d'une bêta-lactamase à spectre élargi (BLSE) et de carbapénèmases. La proportion d'*Escherichia Coli* producteur de BLSE varie considérablement d'une région à l'autre du monde. Une étude prospective internationale chez des patients présentant une cholécystite aigüe a montré une prévalence de 16,7% d'*Escherichia Coli* BLSE, et jusqu'à 43,9% de *Klebsiella* spp. et d'*Escherichia Coli* BLSE dans une autre étude de 2009 chez des patients avec une bactériémie secondaire à une infection biliaire (21–23).

En 2018, en France, 30,8% des souches de *Klebsiella pneumoniae* et 9,6% des souches d'*Escherichia coli* avaient une résistance aux céphalosporines de 3eme génération (C3G) et 21% des souches de *Pseudomonas aeruginosa* avaient une résistance à la Piperacilline/Tazobactam (24).

6. Traitement de l'angiocholite aiguë

6.1 Drainage biliaire

Le drainage biliaire est le pilier du traitement de l'AA (18). Il permet de lever l'obstacle biliaire et de réduire la pression endo-canalaire et ainsi de diminuer la translocation sanguine des micro-organismes et des endotoxines.

6.1.1 Techniques de drainage biliaire

Il existe plusieurs abords possibles pour la désobstruction biliaire : l'endoscopie, la radiologie interventionnelle (voie percutané) et la chirurgie.

Le drainage biliaire trans-papillaire par Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique (CPRE) doit être choisi comme traitement de première intention dans l'AA (25–27). La CPRE avec sphinctérotomie endoscopique a un taux de succès de 80% à 90% pour le traitement et l'extraction des calculs de la voie biliaire (28). En cas d'extraction incomplète des calculs de la voie biliaire il est recommandé de placer une prothèse plastique temporaire pour libérer l'obstruction biliaire avant de réaliser une deuxième tentative d'extraction. Il a été montré dans certaines études que la mise en place d'une prothèse permet de réduire le nombre et la taille des calculs, en facilitant ainsi l'extraction lors d'une deuxième tentative endoscopique (29).

En cas d'échec de drainage endoscopique, d'inaccessibilité de la papille duodénale ou d'absence du plateau technique d'endoscopie interventionnelle disponible, le drainage trans-hépatique percutané sous guidage échographique doit être réalisé en deuxième intention. Cependant ce choix de drainage allonge la durée d'hospitalisation et alourdit la prise en charge des patients en raison des problèmes liés aux fuites de bile. Le taux de réussite du drainage trans-hépatique percutané est de 86% à 98% chez les patients présentant une dilatation biliaire et de 63% à 80% chez les patients sans dilatation biliaire (30,31).

Dans une étude non randomisée comparant drainage endoscopique, percutané et chirurgical, Sugiyama et al. a montré que la mortalité et la morbidité du drainage étaient significativement moins importantes par abord endoscopique (16,7% et 5,6% respectivement) que par abord percutané (36,4% et 9,1%) particulièrement chez les personnes âgées (32).

Il existe des alternatives à ces deux techniques de drainage biliaire :

Le drainage percutané de la vésicule biliaire peut être une bonne alternative thérapeutique chez les patients âgés à haut risque anesthésique ou en traitement d'attente et de sauvetage chez les patients graves pour lesquels les techniques de drainage endoscopique ou de drainage trans-hépatique percutané ont échoués (33). Dans l'étude de Li et al. qui a regardé la performance du drainage percutané de la vésicule biliaire chez des patients atteints d'AA modérée à sévère, le taux de réussite technique était de 100%. La majorité des patients avaient eu un échec de premier drainage percutané ou par CPRE. Dans cette étude la mortalité à 30 jours était de 9% sans mortalité attribuable au geste. 91% des patients présentaient une amélioration clinico-biologique significative et un drainage précoce était associé à une mortalité moindre.

L'autre alternative en cas d'échec ou impossibilité de la CPRE peut être le drainage biliaire guidé par écho-endoscopie. Cette technique endoscopique présente des taux de succès identiques à ceux du drainage trans-hépatique percutané, avec un taux de complication inférieur à la technique percutané (34). Cependant cette alternative doit être réservée aux centres experts avec des médecins endoscopistes entraînés et n'est probablement pas applicable en contexte d'urgence à l'heure actuelle.

Le drainage chirurgical dans la cadre des AA est rare et doit être abandonné en raison du grand nombre de complications et d'un taux de morbi-mortalité plus élevé (25,35).

6.1.2 Délai du drainage biliaire

Le drainage biliaire est recommandé en cas d'AA quel que soit le degré de gravité. La société européenne de gastro-entérologie a émis en 2019 des recommandations sur le moment du drainage biliaire, de préférence endoscopique, chez les patients atteints d'une AA et dont la gravité est classée selon les Guidelines de Tokyo 2018 (29):

- Angiocholite sévère : drainage dès que possible et dans les 12h pour les patients en choc septique.
- Angiocholite modérée : drainage dans les 48-72h.
- Angiocholite bénigne : drainage sans urgence.

Parmi les études rétrospectives sur lesquelles sont basées ces recommandations, une étude internationale sur 260 patients en 2016 a montré que chez des patients en choc septique un délai > 12h entre le début du choc et le drainage biliaire réussi est associé à une mortalité hospitalière plus élevée (OR=3,4) (36).

D'autres études avec des patients moins sélectionnés ont montrés un lien entre défaillance d'organe et drainage biliaire retardé (37–39).

En 2018, 177 patients hospitalisés en unité de soins intensifs avec une AA ont été analysés rétrospectivement. La majorité de ces patients répondaient aux critères d'AA sévère (76%). Chez ces patients, un drainage biliaire rapide (≤ 24 h) n'avait pas d'effet sur la mortalité hospitalière ou sur la mortalité à 28 jours par rapport à un délai de drainage plus long (>24h), cependant ces patients avaient moins de défaillance d'organe persistante et une durée d'hospitalisation plus courte (40).

Les recommandations Japonaises de Tokyo 2018 (18) se basent sur une étude multicentrique menée au Japon et à Taiwan qui a montré que, dans le cas d'une AA de sévérité modérée, la mortalité était significativement plus basse chez les patients drainés en moins de 24 heures, que chez les patients drainés après 24 heures (1,7% vs 3,4%, $p = 0,02$). Le pronostic des patients atteints d'une AA de Grade II peut donc être amélioré par le drainage biliaire urgent (<24h) ou précoce (<48h). Par contre, chez les patients présentant une AA de grade III ou I, il n'y avait pas de différence significative du taux de mortalité à 30 jours entre les patients ayant eu un drainage biliaire urgent (<24h) ou précoce (<48h) (7).

6.2 Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique est recommandé dans le traitement de l'AA, avec ou sans bactériémie. Il vient en complément du traitement étiologique, le drainage biliaire.

6.2.1 Choix de l'antibiotique

Le choix du traitement antibiotique probabiliste dans l'AA doit prendre en compte plusieurs paramètres : les microorganismes ciblés, les données épidémiologiques de l'écologie bactérienne locale, l'exposition récente à des antibiotiques, et la fonction rénale. Une attention particulière doit être portée à l'incidence des germes BLSE (41,42). Selon certaines recommandations, l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les germes résistants s'ils ont été documentés chez plus de 20% des patients de la population (43).

6.2.1.1 Angiocholite aigüe communautaire

Pour les AA sévères de grade III (associées à une défaillance d'organe) les recommandations suggèrent de choisir une antibiothérapie probabiliste efficace sur *Pseudomonas aeruginosa* connu pour acquérir facilement des résistances aux antibiotiques et *Enterococcus* spp. connu pour sa résistance naturelle aux céphalosporines. Dans ce cas une antibiothérapie par Piperacilline/Tazobactam doit être initiée le plus tôt possible. Le schéma alternatif consiste en l'utilisation d'une céphalosporine de 4^{ème} génération (C4G) (Céfépime ou Céftazidime) qui a une activité inconstante sur *Pseudomonas aeruginosa*. Dans ce cas, la Vancomycine doit être utilisée pour couvrir *Enterococcus* spp. (22).

Pour les AA modérées et bénignes, l'association Piperacilline/Tazobactam ou une C3G est recommandée (22).

Ces traitements doivent être associés à un antibiotique ciblant les germes anaérobies (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.) en cas d'anastomose bilio-digestive. Le plus couramment utilisé est le Métronidazole. L'utilisation systématique n'est pas recommandée en raison de la mise en évidence peu fréquente de souches anaérobies chez les patients avec une AA (1,6% de *Bacteroides fragilis* dans les cultures de bile). L'association Piperacilline/Tazobactam possède une activité anti-anaérobie suffisante pour être utilisée seule (5,41,43).

6.2.1.2 Angiocholite aigüe nosocomiale

L'antibiothérapie probabiliste dans cette indication doit prendre en compte la prévalence locale d'Entérobactéries productrices de BLSE ou Carbapénèmase et être active sur *Pseudomonas aeruginosa*. Le *Pseudomonas aeruginosa* a une prévalence d'environ 3% chez les patients atteints d'AA (5).

L'antibiothérapie conseillée est l'association Piperacilline/Tazobactam ou une C4G (Ceftazidime ; Cefépime) associée ou non à du Métronidazole en fonction de la présence d'une anastomose bilio-digestive.

De la Vancomycine doit être associée si le patient est porteur d'un germe cocci Gram positif (CGP) résistant à la méticilline, par exemple *Enterococcus* spp. ou *Staphylocoque aureus* (mis en évidence dans moins de 1% des hémocultures et cultures de bile des patients atteint d'AA), ou si la prévalence de ces germes résistant à la méticilline est élevée dans l'environnement.

6.2.2 Durée du traitement antibiotique

Les recommandations de Tokyo 2018 conseillent un traitement antibiotique d'une durée de 4 à 7 jours après réalisation du drainage biliaire (41). Si des calculs résiduels ou une obstruction des voies biliaires persistent, le traitement doit être poursuivi jusqu'à leur résolution. Si un abcès du foie est présent, le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le suivi clinique, biochimique et radiologique démontre une résolution complète de l'abcès (41).

Ces recommandations se basent sur plusieurs études portant sur la durée optimale de l'antibiothérapie dans l'AA. Dans une étude observationnelle rétrospective monocentrique de 80 patients parue en 2002, une durée de traitement courte (≤ 3 jours) semblait suffisante après un drainage adéquat. Cependant, moins de la moitié des patients présentaient une bactériémie et il n'y avait pas d'information quant à la gravité de l'AA dans cette étude (44). En 2011, un essai prospectif monocentrique sur 18 patients atteints d'une AA modérée à sévère suggérait que l'arrêt de l'antibiothérapie après 24h d'apyrexie (soit une durée médiane de 3 jours d'antibiothérapie) était sans danger et efficace après un drainage endoscopique (le critère de jugement principal était la récurrence de l'angiocholite dans les 3 jours après la fin de l'antibiothérapie) (45). Plus récemment en 2018, une étude rétrospective monocentrique menée sur 263 patients atteints d'AA bactériémique a montré que raccourcir la durée du traitement antibiotique à moins de 7 jours après le drainage biliaire n'augmente pas significativement la mortalité à 30 jours ni le taux de récurrence d'AA dans les 3 mois. Cependant, les scores de gravité qSOFA et de Tokyo 2013 étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu une durée d'antibiothérapie supérieur à 7 jours, et il y avait une différence significative de sévérité entre les deux groupes (46).

Une antibiothérapie de 3 jours est recommandée par les sociétés savantes françaises, en cas de drainage efficace et d'absence de fièvre (47).

En cas de bactériémie :

- Selon les recommandations nationales de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), une bactériémie sans endocardite doit être traitée par une antibiothérapie de 7 jours (Entérobactéries et Entérocoques) ou 10 jours (BGN) (47,48).

- Un traitement antibiotique de 14 jours est recommandé par certains auteurs et dans les *Guidelines de Tokyo 2018* en cas de bactériémie à CGP, en raison du risque d'endocardite associée à ce type de germe (19,41,49,50).
- Une étude monocentrique et rétrospective sur 91 patients avec une AA et une bactériémie à BGN, a comparé les résultats chez les patients qui ont reçu un traitement antibiotique sur 14 ou 10 jours. Il n'y avait aucune différence entre les deux groupes dans la mortalité à 30 jours et le taux de récurrence dans les 3 mois (51).

7. Problématique et objectifs de l'étude.

La réduction de la durée du traitement antibiotique est une mesure fondamentale de la gestion des antimicrobiens et de la lutte contre l'émergence de résistances aux antibiotiques (52). La durée optimale de l'antibiothérapie dans le traitement de l'AA reste mal étudiée particulièrement chez les patients les plus graves admis en réanimation.

Le but principal de cette étude est d'évaluer, à partir d'une cohorte rétrospective multicentrique, si la durée du traitement antibiotique après avoir réalisé un drainage efficace est associée à la mortalité ou aux complications à J28 (abcès hépatiques, récurrence d'AA, aggravation avant guérison, survenue d'une nouvelle bactériémie), chez les patients atteints d'une AA et admis en réanimation.

Les objectifs secondaires sont de rechercher les facteurs de risque de complication ou de mortalité à J28 chez les patients atteints d'AA en réanimation, de comparer les groupes « antibiothérapie courte » (≤ 7 jours) et « antibiothérapie longue » (> 7 jours) et de décrire les caractéristiques microbiologiques des AA, les caractéristiques du drainage, les complications, et la mortalité de ces patients.

MATERIEL ET METHODE

1. Design de l'étude et population

Cette étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, a été menée dans deux Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de la région Ouest (les CHU de Nantes et Rennes). A partir de la classification internationale des maladies (CIM-10), nous avons identifié l'ensemble des patients hospitalisés entre le 1er Janvier 2006 et le 31 Aout 2019, en unité de soins continus et en réanimation médicale et chirurgicale, ayant eu un diagnostic d'AA et un drainage considéré comme efficace des voies biliaires, ou de la vésicule biliaire. Ce drainage était réalisé par endoscopie, voie percutanée ou chirurgie. L'AA pouvait être le motif d'hospitalisation initial ou elle pouvait être diagnostiquée au cours d'une hospitalisation pour un autre motif. Les données démographiques et clinico-biologiques des patients inclus ont été recueillies (QM) puis analysées par un praticien hospitalier et un interne (CG et QM).

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis ainsi :

Critères d'inclusion :

- Patient majeur.
- Diagnostic confirmé d'AA selon les critères de Tokyo 2013/2018.
- Hospitalisé en service de Médecine Intensive Réanimation ou Réanimation Chirurgicale ayant eu un geste de drainage réussi (percutané, endoscopique ou chirurgical).
- Et ayant été traité par antibiothérapie intra-veineuse ou orale.

Critères d'exclusion :

- Patient mineur.
- Patient sous tutelle.
- Diagnostic erroné d'AA.
- Diagnostic de cholécystite sans AA.
- Absence de drainage efficace.
- Patient ayant eu une décision de limitation de soin dès le début de la prise en charge.

Le protocole de l'étude a été validé par la Commission d'Ethique de la SRLF (Référence CE SRLF 19-53) et déposé sur *ClinicalTrials.gov* (NCT04173286).

2. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies : caractéristiques démographiques des patients, caractéristiques de l'état clinique à l'admission (ictère, fièvre, douleur abdominale, frissons, constantes), comorbidités et traitements immunosuppresseurs, paramètres biologiques à l'admission (gazométrie, leucocytes, plaquettes, hémostase, créatinine, bilirubine et bilan hépatique, CRP, ...), examens d'imagerie (type et dilatation des voies biliaires), étiologie de l'AA, complications initiales associées (abcès, cholécystite, pancréatite aiguë), type de drainage (endoscopique, chirurgical, percutané radiologique), prélèvements microbiologiques (sang et bile, germes identifiés, caractère BLSE), scores de réanimation et scores de gravité de l'AA (SOFA, SAPS II, sévérité selon *Tokyo Guidelines 2018*), délais admission-drainage efficace, antibiothérapie probabiliste initiale (et caractère adapté de cette antibiothérapie), les complications de réanimation (nécessité de vasopresseurs, épuration extra rénale, intubation), durée d'hospitalisation (totale et en réanimation), mortalité (hospitalière, en réanimation, à J28 et à 3 mois), nombre de jours d'antibiothérapie (total et après drainage efficace), complications à J28 et à 3 mois (décès, récurrence, aggravation, abcès hépatiques, bactériémie, nouvelle hospitalisation pour complication en lien avec l'AA). Quand les antibiotiques ont été changés de la voie intra-veineuse (IV) à la voie *per os*, nous avons additionné les jours d'antibiothérapie orale aux jours d'antibiothérapie IV jusqu'à l'arrêt complet du traitement pour définir la durée totale d'antibiothérapie.

3. Définitions

3.1 Définition du diagnostic d'angiocholite

Le diagnostic d'AA était posé par le médecin en charge du patient au moment de l'hospitalisation. Rétrospectivement, tous les patients inclus remplissaient les critères diagnostique de Tokyo 2013/2018 :

- Un critère de cholestase (clinique ou biologique),
- Un critère d'inflammation (clinique ou biologique),
- Une imagerie compatible (dilatation biliaire ou étiologie évidente sur l'imagerie).

3.2 Définition de l'efficacité du drainage

Le choix de l'abord endoscopique ou percutané pour le premier drainage, était soumis à la disponibilité des opérateurs et du plateau technique.

Le drainage était considéré inefficace si le clinicien en charge du patient jugeait nécessaire un deuxième drainage en raison de la non-amélioration ou de l'aggravation clinico-biologique du patient.

En l'absence d'amélioration clinico-biologique après le premier drainage ou en cas d'échec pour raison technique, un nouveau drainage était réalisé par abord similaire ou différent du premier. Un repositionnement du drain biliaire percutané pouvait également être effectué. C'est cette date de drainage qui a été utilisée pour définir la « durée d'antibiothérapie post drainage ». En cas d'échec des différentes tentatives de drainage, le patient n'était pas inclus.

3.3 Définition des groupes « Echec » et « Succès »

Le groupe « échec » était défini par la mortalité à J28 ou la survenue d'une complication dans les 28 premiers jours définie par au moins un des critères suivants :

- La survenue d'abcès hépatiques.
- La survenue d'une nouvelle AA après guérison complète.
- La survenue d'une nouvelle bactériémie.
- La survenue d'une nouvelle hospitalisation liée à une complication consécutive à l'AA.
- Une aggravation des symptômes avant la guérison de la maladie.

Le groupe « succès » était défini par l'absence de complication à la suite du drainage.

3.4 Définition des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue »

Pour savoir si la durée d'antibiothérapie après drainage influence la survie et les complications des patients, nous avons créé deux groupes de traitement pour pouvoir les comparer : un groupe « antibiothérapie courte » avec les patients qui recevaient une durée d'antibiothérapie inférieure ou égale à 7 jours après le drainage et un groupe « antibiothérapie longue » avec les patients qui recevaient une durée de traitement supérieure à 7 jours.

4. Statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9.4. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et pourcentages, les variables continues ont été exprimées en moyennes avec écart type en cas de distribution normale et en médianes avec écart interquartile, 25-75eme percentiles, en cas de distribution non normale. Le risque alpha a été fixé à 0,05.

Les facteurs associés à la mortalité ou à la survenue d'une complication à J28 ont été analysés à partir d'une régression logistique univariée. Les variables significatives au seuil de 0,20 ont été retenues pour être testées en analyse multivariée. Une méthode pas à pas descendante a été utilisée pour obtenir le modèle final.

Afin de ne pas perdre en puissance, les variables quantitatives ayant des données manquantes ont été imputées par la moyenne.

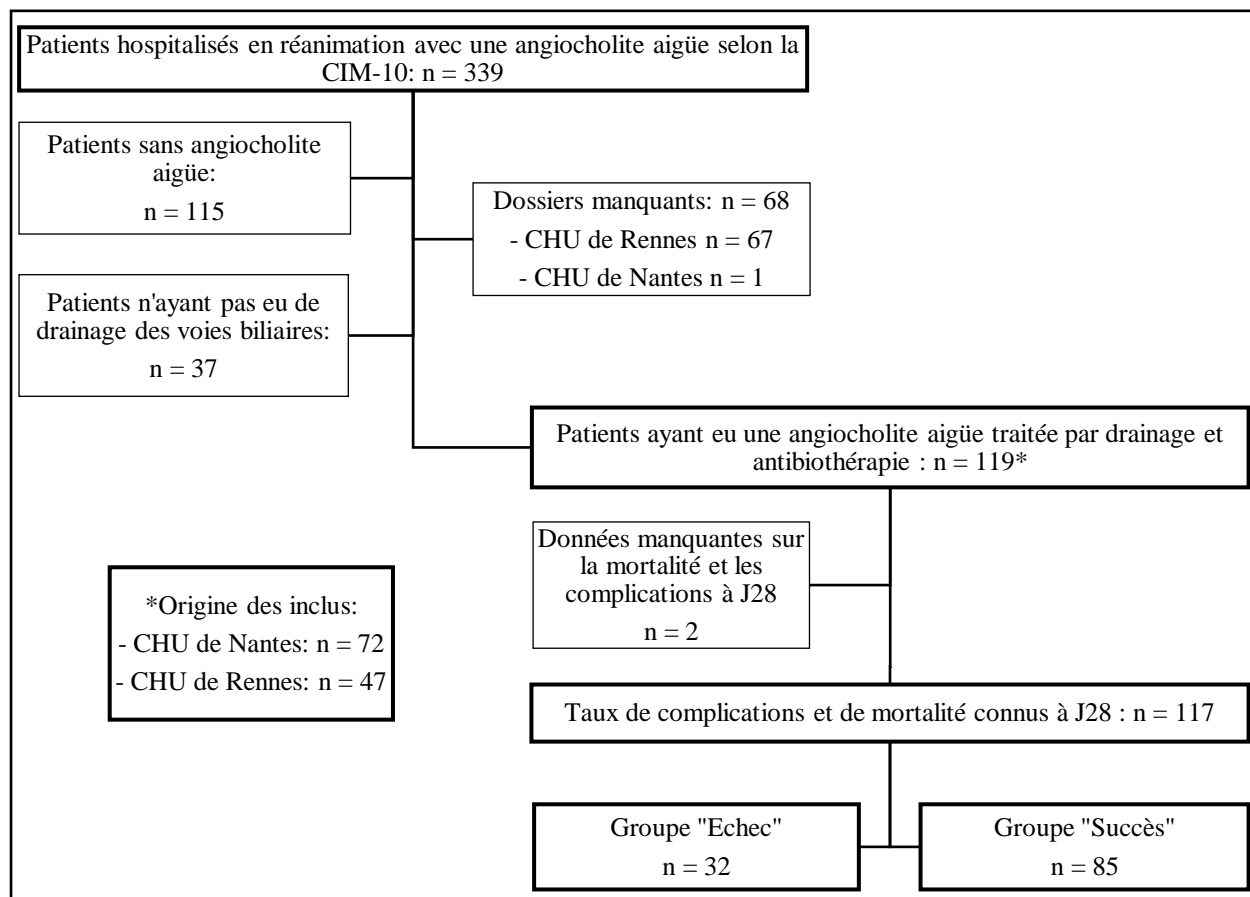
Les groupes antibiothérapie courte (≤ 7 jours) versus longue (> 7 jours) ont été comparés par un test du Chi2 ou un test exact de Fisher (selon les conditions d'application) pour les variables qualitatives, et par un test de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les patients décédés avant la fin de la durée prévue d'antibiothérapie (n=15) n'ont pas été inclus dans l'analyse, leur mortalité ne pouvant pas être attribuée à un traitement antibiotique trop court.

RESULTATS

1. Description de la population

Les dossiers de 339 patients ayant eu un codage CIM-10 d'AA et hospitalisés en réanimation dans 2 CHU ont été examinés. 119 patients présentaient réellement une AA et répondaient aux critères d'inclusion. Le flow chart de l'étude est détaillé dans la figure 1.

Figure 1 : Flow Chart de l'étude



Les caractéristiques démographiques, étiologiques, clinico-biologiques des patients à l'admission, ainsi que les complications initiales associées à l'AA sont détaillées dans le tableau 3.

Les patients étaient majoritairement des hommes (68%), avec un âge moyen au diagnostic de 69 ans (entre 25 et 98 ans). 19,3% des patients étaient atteints d'un cancer. La triade diagnostique de Charcot n'était présente que chez 45% des patients. 88% des patients avaient une AA sévère (Grade III) selon les *Guidelines de Tokyo 2013/2018* et 70% des patients étaient bactériémiques.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'admission.

	Total N=119
Age (années), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	69,4 (13,0)
Sexe , <i>n (%)</i>	
Homme	81 (68%)
Femme	38 (32%)
IMC (kg/m ²), <i>moyenne (Ecart-type), n=67</i>	26,5 (5,2)
Comorbidité , <i>n (%)</i>	
HTA	69 (57,9%)
Antécédent d'AVC ou d'infarctus	13 (10,9%)
Diabète	36 (30,3%)
Insuffisance rénale chronique	11 (9,2%)
Cancer solide	23 (19,3%)
Hémopathie maligne	5 (4,2%)
Cirrhose	1 (0,8%)
Traitement immunosuppresseur ¹ , <i>n (%)</i>	10 (8,6%)
Clinique à l'admission , <i>n (%)</i>	
Douleur abdominale	78 (66,1%)
Fièvre ²	103 (87,3%)
Ictère	89 (75,4%)
Triade de Charcot (douleur, fièvre, ictère)	53 (45,7%)
Etiologies de l'angiocholite , <i>n (%)</i>	
Lithiase	76 (63,9%)
Cancer du pancréas	9 (7,6%)
Obstruction de prothèse ³	9 (7,6%)
Pancréatite Chronique Calcifiante et Pseudokyste	6 (5,0%)
Cholangiocarcinome	3 (2,5%)
Compression tumorale ⁴	3 (2,5%)
Ampullome	2 (1,7%)
Cholangite Sclérosante Primitive	1 (0,8%)
Autre ⁵	10 (8,4%)
Imagerie , <i>n (%)</i>	
Echographie	54 (45,8%)
Scanner	101 (84,9%)
Dilatation des voies biliaires ⁶	105 (89,7%)
Complications initiales , <i>n (%)</i>	
Pancréatite aigüe ⁷	22 (18,5%)
Abcès hépatique ⁸	9 (7,6%)
Cholécystite ⁸	14 (11,8%)
Sévérité , <i>n (%)</i>	
Grade I (bénin) ⁹	7 (5,9%)
Grade II (modérée) ⁹	7 (5,9%)
Grade III (sévère) ⁹	105 (88,2%)
SOFA à J0 ¹⁰	
<i>Moyenne (Ecart-type)</i>	8,9 (3,6)
<i>Médiane [Q1 ; Q3]</i>	9 [6 ; 12]
SAPS II J0, <i>n=99</i> ¹¹	
<i>Moyenne (Ecart-type)</i>	50,9 (18,9)
<i>Médiane [Q1 ; Q3]</i>	48 [38 ; 64]
Gazométrie à l'admission	
pH, <i>moyenne (Ecart-type)</i>	7,34 (0,15)
PaO2 (kPa), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	11,7 (3,9)

PCO2 (kPa), moyenne (Ecart-type)	4,7 (2,8)
PaO2/FiO2, moyenne (Ecart-type), n=89	272 (146)
Lactates (mmol/l), moyenne (Ecart-type)	4,1 (3,1)
Intubation trachéale à l'admission, n (%)	33 (30,6%)
Amines vasopressives à l'admission, n (%)	46 (38,9%)
Biologie	
Leucocytes (G/L), moyenne (Ecart-type)	18,6 (11,2)
Hémoglobine (g/dL), moyenne (Ecart-type)	12,1 (2,6)
Plaquettes (G/L), moyenne (Ecart-type)	180,4 (111,4)
ASAT/ALAT (UI/L), moyenne (Ecart-type)	257/217 (264/182)
Bilirubine totale (µmol/L), moyenne (Ecart-type)	118,1 (101,9)
Créatinine (µmol/L), moyenne (Ecart-type)	167,5 (147,8)
TP/Facteur V (%), moyenne (Ecart-type)	60,9/87,1 (22,5/26,9)
Fibrinogène (g/L), moyenne (Ecart-type)	5,7 (2,1)
CRP (mg/L), moyenne (Ecart-type)	170,5 (133,3)
Hémocultures positives	82 (70,7%)
Durée médiane d'antibiothérapie post drainage, jour [Q1 ; Q3]	10 [5 ; 14]

¹ Corticothérapie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur (Tacrolimus, Evérolimus), n= 116.

² Fièvre définie comme : température corporelle > 38°C.

³ Les obstructions de prothèse sont des prothèses plastiques endoscopiques et des drains biliaires radiologiques bouchés. Les tumeurs ayant entraîné une obstruction de prothèse par compression ou envahissement tumoral sont comptabilisées dans les étiologies correspondantes à la tumeur (Cf Cholangiocarcinome et cancer du pancréas).

⁴ Compressions tumorales autres : Lymphomes, métastases pancréatiques, cancer de l'angle colique droit.

⁵ Autres : Etiologies inconnues (n=6), sténose d'anastomose bilio-digestive, cholangite d'origine indéterminée.

⁶ Mesure de la voie biliaire principale > 10 mm sur les examens d'imagerie ou des voies biliaires intra-hépatiques trop bien visibles.

⁷ Défini par une lipasémie > 3N associée à une douleur abdominale ou une imagerie compatible.

⁸ Diagnostic posé sur les examens d'imagerie. Cholécystite : Epaissement de la paroi vésiculaire > 4 mm, infiltration de la graisse, œdème pariétal, augmentation de taille > 5 cm ...

⁹ Sévérité selon les *Guidelines de Tokyo 2013*.

¹⁰ Le SOFA peut varier de 0 (moins grave) à 24 (le plus grave). Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10% chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.

¹¹ Le SAPS II peut varier de 0 (moins grave) à 163 (le plus grave, avec un risque de décès prévu à 100%) ; les patients ayant obtenu un score de 50 ont un risque de décès prévu de 46,1%.

2. Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28

2.1 Analyse univariée

Les groupes « Echec » et « Succès » ont été comparés en analyse univariée dans le tableau 4.

La sévérité de l'AA (Guidelines de Tokyo 2013/2018) ainsi que les complications associées à l'admission (pancréatite, abcès, cholécystite) n'étaient pas différentes entre le groupe « succès » et le groupe « échec ».

En analyse univariée, une durée d'antibiothérapie courte ≤ 7 jours, n'était pas associée au risque de mortalité ou de complication à J28 (p=0,49). Les facteurs de risque associés à l'échec à J28 étaient la présence d'un cancer solide, l'étiologie « cancer du pancréas » de l'AA, les scores

SOFA et SAPS ainsi que l'élévation des lactates sanguins. L'intubation et la ventilation mécanique à l'admission étaient également associées à un risque de complications ou de décès à J28, au même titre que le recours à une épuration extra rénale pendant l'hospitalisation (Tableau 4).

Tableau 4 : Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28 : analyse univariée.

	Echec N=32	Succès N=85	Valeur de <i>p</i>
Age (années), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	69,4 (12,1)	69,3 (13,5)	0,85
Sexe , <i>n (%)</i>			0,69
Homme	21 (65,6%)	59 (69,4%)	-
Femme	11 (34,4%)	26 (30,6%)	-
IMC , <i>moyenne (Ecart-type)</i>	26,3 (4,8)	26,5 (5,4)	0,81
Comorbidité <i>n (%)</i>			
Cancer solide	11 (34,4%)	12 (14,1%)	0,01
Hémopathie maligne	1 (3,1%)	4 (4,7%)	1
Traitement affectant l'immunité ¹ <i>n (%)</i>	2 (6,9%)	8 (9,4%)	1
Etiologies de l'angiocholite , <i>n (%)</i>			0,02
Lithiase	17 (53,1%)	57 (67,1%)	-
Cancer du pancréas	6 (18,8%)	3 (3,5%)	-
Cholangiocarcinome	1 (3,1%)	2 (2,4%)	-
Cholangite Sclérosante Primitive	1 (3,1%)	0 (0%)	-
Obstruction de prothèse ²	1 (3,1%)	8 (9,4%)	-
PCC et Pseudokyste	0 (0%)	6 (7,1%)	-
Ampullome	0 (0%)	2 (2,4%)	-
Compression tumorale ³	2 (6,3%)	1 (1,2%)	-
Autre ⁴	4 (12,5%)	6 (7,1%)	-
Complications initiales , <i>n (%)</i>			
Pancréatite aigüe ⁵	5 (15,6%)	17 (20,0%)	0,59
Abcès hépatique ⁶	3 (9,4%)	6 (7,1%)	0,70
Cholécystite ⁶	4 (12,5%)	10 (11,8%)	1
Sévérité , <i>n (%)</i>			0,34
Grade I (bénin) ⁷	0 (0%)	7 (8,2%)	-
Grade II (modérée) ⁷	2 (6,2%)	5 (5,9%)	-
Grade III (sévère) ⁷	30 (93,8%)	73 (85,8%)	-
SOFA J0 ⁸			0,01
<i>Moyenne (Ecart-type)</i>	10,3 (3,3)	8,4 (3,6)	-
<i>Médiane [Q1 ; Q3]</i>	12 [8 ; 12]	9,0 [6 ; 10]	-
SAPS II J0 ⁹ , <i>n=99</i>			0,001
<i>Moyenne (Ecart-type)</i>	62 (20,4)	46,4 (16,7)	-
<i>Médiane [Q1 ; Q3]</i>	58 [45 ; 78]	46,5 [37 ; 57]	-
Intubation trachéale à l'admission <i>n (%)</i>	13 (44,8%)	19 (24,7%)	0,04
Ventilation mécanique pendant le séjour ¹⁰ <i>n (%)</i>	18 (58,1%)	27 (31,8%)	0,01
Vasopresseurs à l'admission ¹¹ <i>n (%)</i>	13 (40,6%)	31 (36,9%)	0,71
Vasopresseurs pendant le séjour ¹¹ <i>n (%)</i>	26 (81,2%)	55 (65,5%)	0,09
Epuration Extra Rénale <i>n (%)</i>	12 (40,0%)	7 (8,2%)	0,0002
Biologie			
Lactates (mmol/l), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	5,7 (4,4)	3,4 (2,2)	0,03

Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	133,5 (120,4)	113,4 (95,8)	0,49
Hémocultures positives, <i>n (%)</i>	23 (71,9%)	58 (70,7%)	0,90
Hémocultures plurimicrobiennes, <i>n (%)</i>	8 (34,8%)	24 (41,4%)	0,58
Délais angiocholite-désobstruction			0,41
<i>Moyenne (Ecart-type), heures</i>	76,3 (156,0)	52,8 (51,2)	-
<i>Médiane, heures [Q1 ; Q3]</i>	24,0 [20,0 ; 48,0]	24,0 [24,0 ; 72,0]	-
Délais antibiothérapie-désobstruction			0,17
<i>Moyenne (Ecart-type), heures</i>	90,4 (179,9)	44,7 (47,1)	-
<i>Médiane, heures [Q1 ; Q3]</i>	24,0 [0,0 ; 48,0]	24,0 [0,0 ; 48,0]	-
Echec de la CPRE, <i>n (%)</i>	4 (12,5%)	6 (7,1%)	0,46
Nécessité de deux techniques de drainage, <i>n (%)</i>	6 (18,8%)	12 (14,1%)	0,54
Antibiothérapie adaptée d'emblée, <i>n (%)</i>	30 (93,8%)	76 (89,4%)	0,72
Durée d'antibiothérapie post drainage¹², <i>n=99</i>			0,10
<i>Moyenne (Ecart-type), jours</i>	16,4	11,9	-
<i>Médiane, jours</i>	16 [7,0 ; 22,0]	11,0 [7,0 ; 14,0]	-
Antibiothérapie après drainage ≤ 7 jours¹², <i>n=99, n (%)</i>	5 (29,4%)	27 (32,9%)	0,78

¹ Corticothérapie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur (Tacrolimus, Evérolimus)

² Ici, les étiologies sont des prothèses plastiques endoscopiques et des drains biliaires radiologiques bouchés. Les tumeurs ayant entraîné une obstruction de prothèse par compression ou envahissement tumoral sont comptabilisées dans les étiologies correspondantes à la tumeur (Cf Cholangiocarcinome et cancer du pancréas).

³ Compressions tumorales autres : Lymphomes, métastases pancréatiques, cancer de l'angle colique droit.

⁴ Etiologies inconnues ($n=6$), sténose d'anastomose bilio-digestive, cholangite d'origine indéterminée.

⁵ Défini par une lipasémie $> 3N$ associée à une douleur abdominale ou une imagerie compatible.

⁶ Diagnostic posé sur les examens d'imagerie. Cholécystite : Epaissement de la paroi vésiculaire > 4 mm, infiltration de la graisse, œdème pariétal, augmentation de taille > 5 cm ...

⁷ Sévérité selon les *Guidelines de Tokyo 2013/2018*.

⁸ Le SOFA peut varier de 0 (moins grave) à 24 (le plus grave). Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10% chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.

⁹ Le SAPS II peut varier de 0 (moins grave) à 163 (le plus grave, avec un risque de décès prévu à 100%) ; les patients ayant obtenu un score de 50 ont un risque de décès prévu de 46,1%.

¹⁰ Ventilation mécanique en dehors de l'intubation oro-trachéale pour le drainage sous anesthésie générale.

¹¹ Vasopresseurs : Amines vasopressives débutées en raison de la persistance d'une hypotension avec pression artérielle moyenne < 65 mmHg malgré un remplissage adéquat > 40 ml/kg.

¹² Retrait des patients décédés avant la fin de l'antibiothérapie.

2.2 Analyse multivariée

En analyse multivariée (Tableau 5), une durée d'antibiothérapie courte (≤ 7 jours) n'était pas associée au risque de décès ou de complication à J28 (récidive d'AA, abcès hépatiques, bactériémie, nouvelle hospitalisation ou recrudescence des symptômes) chez les patients hospitalisés en réanimation et ayant eu un drainage efficace des voies biliaires (OR=0,70 ; IC95% = [0,20 ; 2,46] ; $p=0,58$).

Les facteurs de risques indépendants, associés au décès ou à la survenue de complication à J28, identifiés dans cette population étaient la présence d'un cancer solide (OR = 4,06 ; IC95% = [1,05 ; 15,73] ; $p=0,04$) et l'élévation des lactates sanguins (OR = 1,32 ; IC95% = [1,08 ; 1,60] ; $p=0,006$).

La durée d'antibiothérapie a pu être identifiée chez 99 patients soit 83,2% des inclus (exclusion de 15 patients décédés précocement avant la fin de la durée d'antibiothérapie prévue et de 5 patients chez qui la durée de traitement n'était pas connue).

Tableau 5 : Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28 : analyse multivariée.

	Nombre de patient ¹	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p
Présence d'un cancer solide	99	4,06	[1,05 ; 15,73]	0,04
Lactates		1,32	[1,08 ; 1,60]	0,006
Nombre de jour d'antibiothérapie ≤ 7 jours après drainage		0,70	[0,20 ; 2,46]	0,58

¹ Les patients décédés avant la fin de la durée prévue d'antibiothérapie n'ont pas été analysés.

3. Drainage, complications et mortalité

3.1 Description du drainage et de ses complications

Les caractéristiques du drainage sont détaillées dans le tableau 6.

Le drainage efficace était réalisé dans 60% des cas par abord endoscopique. 15% des patients ont nécessité un deuxième drainage par abord différent du premier en raison de l'échec de la voie endoscopique, de la non-amélioration clinico-biologique ou pour compléter dans un second temps une cholecystostomie percutanée réalisée en urgence.

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le drainage efficace était de 24 heures avec un écart interquartile (EI) de 48 heures (Q1-Q3= [24,0-72,0]).

Quinze patients (12,6%) ont présenté une complication du drainage, principalement une hémorragie digestive.

Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les caractéristiques du drainage des groupes « succès » et « échec » pour les variables « Echec de la CPRE » et « Nécessité de deux techniques de drainage » (Tableau 4).

Tableau 6 : Caractéristiques du drainage réalisé chez les patients de l'étude.

	Total N=119
Drainage, n (%)	
Endoscopique ¹	72 (60,5%)
Radiologique ¹	44 (36,9%)
Chirurgical ¹	3 (2,5%)
Pose d'endoprothèse	34 (29,6%)
Echec de la CPRE, n (%)	10 (8,4%)
Nécessité de deux techniques de drainage, n (%)	18 (15,1%)
Délais de désobstruction ²	
<i>Moyenne (Ecart-type), heures</i>	58,7 (91,8)
<i>Médiane, heures [Q1 ; Q3]</i>	24,0 [24,0 ; 72,0]
Délais antibiothérapie-drainage	
<i>Moyenne (Ecart-type), heures</i>	56,4 (102,7)
<i>Médiane, heures [Q1 ; Q3]</i>	24,0 [12,0 ; 48,0]
Délais admission-drainage	
<i>Moyenne (Ecart-type), jours</i>	6,5 (20,3)
<i>Médiane, jours [Q1 ; Q3]</i>	2,0 [1,0 ; 4,0]
Complications du drainage, n (%)	
Hémorragie ³	10 (8,4%)
Pancréatite ⁴	3 (2,5%)
Perforation ⁵	2 (1,7%)

¹ Type de drainage considéré comme efficace. Les patients ayant pu avoir plusieurs types de drainages différents, le drainage était considéré inefficace si le praticien en charge du patient a eu recours à un deuxième drainage (par abord similaire ou différent du premier) en raison de la non-amélioration ou de l'aggravation clinico-biologique du patient.

² Délais entre le début des symptômes et la date de drainage efficace.

³ Hémorragie digestive avec nécessité d'une transfusion de globules rouges ou d'une reprise endoscopique pour hémostase.

⁴ Le diagnostic de pancréatite aigüe post CPRE est défini par l'association de 2 critères parmi 3, dans la suite de la CPRE: douleur abdominale compatible, lipasémie > 3N, imagerie par tomodensitométrie compatible avec le diagnostic.

⁵ Perforation confirmée par une tomodensitométrie.

3.2 Mortalité et défaillance d'organes

La mortalité globale en réanimation et à J28 des patients de l'étude était de 14,3%, et la mortalité hospitalière était de 18,8%.

Le décès survenait précocement dans un délai médian de 13 heures [2 ; 32,5] suivant l'admission. 39,8% des patients ont nécessité une ventilation mécanique pendant l'hospitalisation, en dehors de l'anesthésie générale réalisée pour le geste de drainage. 70,3% des patients avaient besoin de vasopresseurs pendant leurs séjours et 16,2% des patients ont eu recours à une épuration extra-rénale (Tableau 7).

Les patients décédés avant la fin de l'antibiothérapie initiale (n=15) sont majoritairement décédés dans les 48 premières heures après l'admission (médiane = 13 heures [2 ; 32,5] du fait de multiples défaillances d'organes, malgré un drainage rapide (tableau 7).

Les patients décédés après la fin de l'antibiothérapie (n=3) sont décédés d'insuffisance hépatocellulaire et d'un syndrome occlusif.

Tableau 7 : Mortalité et défaillance d'organe.

	Total N=119
Mortalité	
Délais admission-décès, <i>moyenne (Ecart-type), heures, n=24</i>	21,5 (22,6)
Délais admission-décès, <i>médiane [Q1; Q3], heures, n=24</i>	13 [2 ; 32,5]
A l'hôpital, <i>n (%)</i>	21 (18,8%)
En réanimation, <i>n (%)</i>	17 (14,3%)
A J28, <i>n (%)</i>	17 (14,3%)
A 3 mois, <i>n (%)</i>	20 (16,8%)
Délais de désobstruction	
<i>Médiane [Q1 ; Q3], heures</i>	24,0 [24,0 ; 72,0]
Défaillance d'organes	
Intubation trachéale à l'admission, <i>n (%)</i>	33 (30,6%)
Ventilation mécanique pendant le séjour ¹ , <i>n (%)</i>	47 (39,8%)
Durée de ventilation, <i>moyenne (Ecart-type), jours</i>	7,5 (8,2)
Durée de ventilation, <i>médiane [Q1 ; Q3], jours</i>	5 [3 ; 8,5]
Vasopresseurs à l'admission ² , <i>n (%)</i>	46 (39,0%)
Vasopresseurs pendant le séjour ², n (%)	83 (70,3%)
Epuration Extra Rénale, <i>n (%)</i>	19 (16,2%)
Complications à J28, n (%)	16 (13,7%)
Abcès hépatiques	3 (2,6%)
Nouvelle AA après guérison complète	6 (5,1%)
Nouvelle bactériémie	4 (3,4%)
Nouvelle hospitalisation liée à une complication consécutive à l'AA	0 (0%)
Aggravation des symptômes avant la guérison de la maladie	3 (2,6%)

¹ Ventilation mécanique en dehors de l'intubation oro-trachéale pour le drainage sous anesthésie générale.

² Vasopresseurs : Amines vasopressives débutées en raison de la persistance d'une hypotension avec pression artérielle moyenne < 65 mmHg malgré un remplissage adéquat > 40 ml/kg.

4. Antibiothérapie et résultats microbiologiques

4.1 Comparaison des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue ».

Les groupes « antibiothérapie courte » (≤ 7 jours) et « antibiothérapie longue » (> 7 jours) ont été comparés dans le tableau 8. Les patients décédés avant la fin de l'antibiothérapie n'ont pas été inclus.

Tableau 8 : Comparaison des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue » : analyse univariée.

	Total ¹⁰ N=100	Durée d'antibiothérapie ≤ 7 jours ¹⁰ N=33	Durée d'antibiothérapie > 7 jours ¹⁰ N=67	Valeur de <i>p</i>
Age (années), <i>moyenne (Ecart-type)</i>	68,8 (13,4)	72,1 (15,1)	67,1 (12,3)	0,04
Sexe , <i>n (%)</i>				0,51
Homme	68 (68%)	21 (63,6%)	47 (70,2%)	-
Femme	32 (32%)	12 (36,4%)	20 (29,9%)	-

IMC, moyenne (Ecart-type)	26,6 (5,3)	30,3 (3,8)	25,2 (5,2)	0,001
Comorbidité, n (%)				
Cancer solide	16 (16%)	9 (27,3%)	7 (10,5%)	0,03
Hémopathie maligne	5 (5%)	0 (0%)	5 (7,5%)	0,17
Traitement immunosuppresseur¹, n (%)	9 (9%)	3 (9,4%)	6 (8,9%)	1
Etiologies de l'angiocholite, n (%)				0,10
Lithiase	67 (67%)	23 (69,7%)	44 (65,7%)	-
Cancer du pancréas	4 (4%)	2 (6,1%)	2 (2,9%)	-
Cholangiocarcinome	4 (4%)	1 (3,0%)	2 (2,9%)	-
Cholangite Sclérosante Primitive	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Obstruction de prothèse ²	8 (8%)	4 (12,1%)	4 (5,9%)	-
PCC et Pseudokyste	6 (6%)	0 (0%)	6 (8,9%)	-
Ampullome	2 (2%)	2 (6,1%)	0 (0%)	-
Compression tumorale ³	1 (1%)	0 (0%)	1 (1,5%)	-
Autre ⁴	9 (9%)	1 (3%)	8 (11,9%)	-
Complications initiales, n (%)				
Pancréatite aiguë ⁵	20 (20%)	5 (15,2%)	15 (22,4%)	0,39
Abcès hépatique ⁶	8 (8%)	1 (3%)	7 (10,5%)	0,26
Cholécystite ⁶	14 (14%)	1 (3%)	13 (19,4%)	0,03
Sévérité, n (%)				0,69
Grade I (Bénin) ⁷	7 (7%)	3 (9,1%)	4 (5,9%)	-
Grade II (modérée) ⁷	5 (5%)	2 (6,1%)	3 (4,5%)	-
Grade III (sévère) ⁷	88 (88%)	28 (84,8%)	60 (89,6%)	-
SOFA à J0, moyenne (Ecart-type)⁸	8,7 (3,6)	8,0 (4,1)	8,9 (3,4)	0,29
SAPS II J0, moyenne (Ecart-type)⁹	48,0 (17,8)	49,2 (17,4)	47,6 (18,0)	0,85
Lactates (mmol/l), moyenne (Ecart-type)	3,8 (2,8)	3,7 (2,3)	3,8 (2,9)	0,61
Hémocultures positives, n=97, n (%)	69 (71%)	14 (43,8%)	55 (84,6%)	<,0001
Hémocultures plurimicrobiennes, n (%)	30 (43%)	5 (35,7%)	25 (45,5%)	0,51
Durée d'antibiothérapie post drainage, médiane [Q1 ; Q3], jours	12 [7 ; 15]	6 [5 ; 7]	14 [11 ; 19]	<,0001
Durée d'hospitalisation				
Totale, médiane [Q1 ; Q3], jours	16 [10 ; 26]	10 [6 ; 22]	19 [11 ; 27]	0,009
En réanimation, médiane [Q1 ; Q3], jours	4 [2 ; 9]	4 [3 ; 8]	4 [2 ; 10]	0,59
Décès ou complication à J28 («Echec»), n (%)	17 (17,2%)	5 (15,6%)	12 (17,9%)	0,78
Mortalité, n (%)				
A l'hôpital	7 (7,2%)	0 (0%)	7 (10,9%)	0,09
En réanimation	3 (2%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,55
A J28	3 (3%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,55
A 3 mois	6 (7%)	0 (0%)	6 (8,9%)	0,17
Complications à J28, n (%)	15 (15,1%)	5 (15,6%)	10 (14,9%)	0,20
Abcès hépatiques	3 (3%)	2 (6,2%)	1 (1,5%)	-
Nouvelle AA après guérison complète	5 (5,1%)	3 (9,4%)	2 (2,9%)	-
Aggravation des symptômes avant la guérison de la maladie	3 (3%)	0 (0%)	3 (4,5%)	-
Bactériémie	4 (4%)	0 (0%)	4 (5,9%)	-
Nouvelle hospitalisation	0	0	0	-

¹ Corticothérapie, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur (Tacrolimus, Evérolimus), n= 116.

² Ici, les étiologies sont des prothèses plastiques endoscopiques et des drains biliaires radiologiques bouchés. Les tumeurs ayant entraîné une obstruction de prothèse par compression ou envahissement tumoral sont comptabilisées dans les étiologies correspondantes à la tumeur (Cf Cholangiocarcinome et cancer du pancréas).

³ Compressions tumorales autres : Lymphomes, métastases pancréatiques, cancer de l'angle colique droit.

⁴ Etiologies inconnues (n=6), sténose d'anastomose bilio-digestive, cholangite d'origine indéterminée.

⁵ Défini par une lipasémie > 3N associée à une douleur abdominale ou une imagerie compatible.

⁶ Diagnostic posé sur les examens d'imagerie. Cholécystite : Epaissement de la paroi vésiculaire > 4 mm, infiltration de la graisse, œdème pariétal, augmentation de taille > 5 cm ...

⁷ Sévérité selon les *Guidelines de Tokyo 2013*.

⁸ Le SOFA peut varier de 0 (moins grave) à 24 (le plus grave). Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10% chez les patients pour lesquels une infection est suspectée.

⁹ Le SAPS II peut varier de 0 (moins grave) à 163 (le plus grave, avec un risque de décès prévu à 100%) ; les patients ayant obtenu un score de 50 ont un risque de décès prévu de 46,1%.

¹⁰ Les patients décédés avant la fin de l'antibiothérapie ont été exclus dans ces groupes.

Les comorbidités (HTA, AVC, IDM, IRC, Diabète, hémopathie maligne), l'étiologie de l'AA ainsi que le nombre de patient prenant un traitement pouvant affecter l'immunité (corticoïdes, chimiothérapie, immunosuppresseurs) étaient similaires entre les deux groupes.

La sévérité de l'AA (scores SOFA, SAPS II et le grade de sévérité selon les Guidelines de Tokyo 2018) était également comparable entre les deux groupes. Les patients qui présentaient une cholécystite en plus de l'AA recevaient une antibiothérapie plus longue (p=0,03). De même, les patients avec une bactériémie recevaient majoritairement plus de 7 jours d'antibiothérapie. Enfin, il y avait significativement plus de cancer solide et l'IMC moyen était plus élevé dans le groupe « courte antibiothérapie ». La durée d'hospitalisation totale était plus élevée dans le groupe qui recevait un traitement antibiotique plus long (p=0,009). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en termes de complications à J28 (abcès hépatiques, aggravation ou récurrence).

Aucun patient n'est décédé dans le groupe « antibiothérapie courte » mais sans différence statistiquement significative avec le groupe « antibiothérapie longue ».

4.2 Description de l'antibiothérapie.

Les caractéristiques du traitement antibiotique reçu par les patients sont décrites dans le tableau 9. Tous les patients ont reçu des antibiotiques par voie intra-veineuse puis certains ont été relayés par voie orale.

La majorité des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste par C3G (69,7%) et 23,3% des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste par Piperacilline + Tazobactam. Le traitement par C3G était associé au Métronidazole dans 91,4% des cas. 71,4% des patients ont reçu au moins une injection intra-veineuse d'Aminoside au début de la prise en charge en raison de la sévérité des défaillances d'organe.

Dans cette population, 90,0% des patients avaient une antibiothérapie adaptée d'emblée, c'est-à-dire efficace sur les germes trouvés dans les prélèvements après analyse de leurs antibiogrammes.

La durée médiane d'antibiothérapie après drainage efficace était de 10 jours dans la population totale et de 12 jours [7 ; 15] dans la population où les patients décédés précocement avant la fin de la durée d'antibiothérapie ont été exclus (Tableaux 3 et 9).

Tableau 9 : Antibiothérapie reçue par les patients de l'étude.

	Total N=100	Durée d'antibiothérapie ≤ 7 jours ⁵ n=33	Durée d'antibiothérapie > 7 jours ⁵ n=67	Valeur de p
Antibiothérapie initiale, n (%)				1
C3G +/- Autre antibiotique ¹	69 (69,7%)	23 (69,7%)	46 (69,7%)	-
Piperacilline + tazobactam	23 (23,3%)	8 (24,4%)	15 (22,7%)	-
Pénèmes ²	5 (5,0%)	1 (3%)	4 (6,1%)	-
Aminoside ³	65 (71,4%)	19 (63,3%)	46 (75,4%)	-
Autre ⁴	2 (2%)	1 (3%)	1 (1,5%)	-
Anti-fongique	2 (2%)	-	-	-
Antibiothérapie adaptée d'emblée, n (%)	90 (90,0%)	32 (96,9%)	58 (86,6%)	0,16
Nombre de jour d'antibiotique				
Nombre total de jour, <i>moyenne (Ecart-type), jours</i>	15,4 (10.1)	8,4 (2,4)	18,9 (10,7)	<,0001
Nombre total de jour, <i>médiane [Q1 ; Q3], jours</i>	14 [10 ; 15]	7 [7 ; 10]	15 [14 ; 21]	-
Post drainage, <i>moyenne (Ecart-type), jours</i>	12,6 (8,6)	5,2 (1,9)	16,3 (8,2)	<,0001
Post drainage, <i>médiane, j[Q1 ; Q3]</i>	12 [7 ; 15]	6 [5 ; 7]	14 [11 ; 19]	-

¹ Céphalosporine de 3eme génération (Ceftriaxone, Céfotaxime) +/- associée à un autre antibiotique (Métronidazole, Rovamycine). Une C3G était associée au Métronidazole dans 91,4% des cas.

² Ertapénem, Imipénem.

³ Amikacine, Gentamicine.

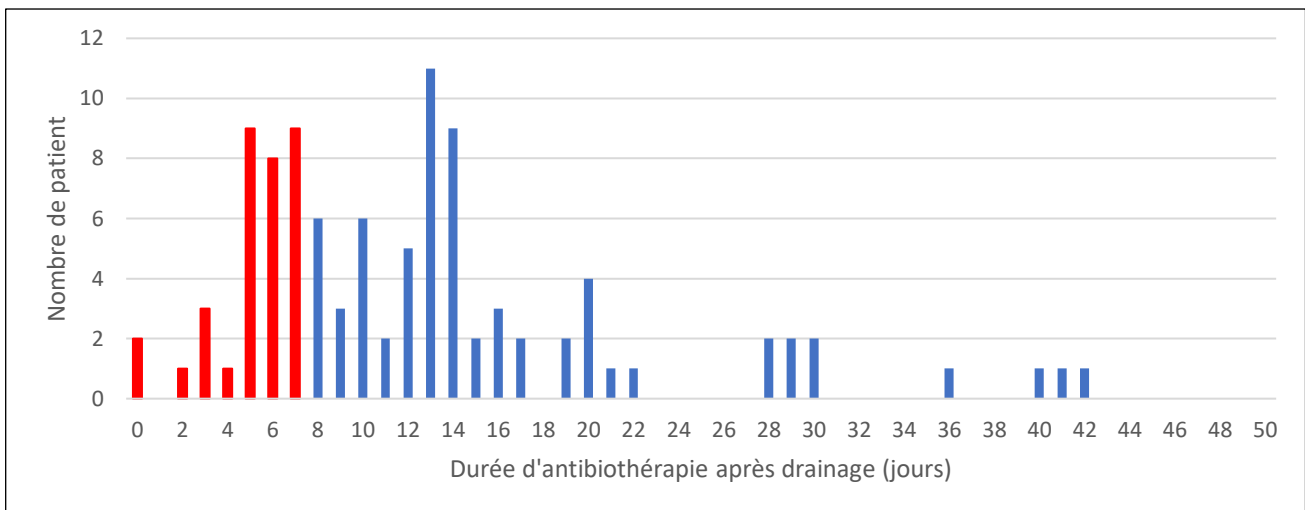
⁴ Amoxicilline, Augmentin.

⁵ Les patients décédés avant la fin de leur traitement antibiotique ont été exclus de ces deux groupes.

Les patients qui recevaient une durée d'antibiothérapie courte étaient traités par une durée médiane d'antibiothérapie de 6 jours (Q1-Q3=[5 ;7]) contrairement au groupe « antibiothérapie longue » qui recevait une médiane de 14 jours de traitement (Figure 2 et Tableau 9).

Dans les deux groupes « succès » et « échec » du drainage, il y avait la même proportion de patient recevant de la Tazocilline (p=0,30) ou une antibiothérapie par C3G (p=0,15).

Figure 2 : Durée du traitement antibiotique après drainage.



Ici ne sont représentés que les patients non décédés avant la fin de l'antibiothérapie (n=100).
Barres rouges : Antibiothérapie ≤ 7 jours ; Barres bleues : Antibiothérapie > 7 jours.

4.3 Résultats microbiologiques

Une bactériémie était présente chez 70,7% des patients : 23 patients dans le groupe « Echec » (71,9%) et 58 patients dans le groupe « Succès » (70,7%) (p=0,90). Les hémocultures étaient plurimicrobiennes dans 40,2% des cas : 34,8% des patients dans le groupe « Echec » et 41,4% des patients dans le groupe « Succès » (p=0,58).

Des prélèvements de bile étaient réalisés dans 58,8% des cas. Sur les 45 patients ayant eu un drainage percutané, 41 patients (91,1%) ont eu un prélèvement de bile. Sur les 72 patients ayant eu uniquement une CPRE, 27 patients (37,5%) ont eu un prélèvement bactériologique de bile. Les prélèvements de bile étaient majoritairement pratiqués chez les patients ayant eu un drainage percutané (p<0,0001). Ces prélèvements de bile étaient plurimicrobiens dans 51,7% des cas.

Les organismes en cause les plus fréquemment trouvés dans les hémocultures et la bile étaient l'*Escherichia coli* suivi par l'*Entérocoque*.

Parmi les 82 patients avec des hémocultures positives, 29 patients (35,4%) avaient au moins un cocci Gram positif identifié. Parmi les patients bactériémiques, le taux de bactériémie à CGP n'était pas significativement différent entre les patients ayant eu une courte antibiothérapie (n=6, 27,3%) et les patients ayant reçu une longue antibiothérapie (n=23, 41,8%) (p=0,30).

6,3 % des germes identifiés étaient porteur d'une BLSE.

Les caractéristiques microbiologiques des prélèvements infectieux sont détaillées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques microbiologiques des patients, dans le sang et la bile.

	Hémocultures N=116	Culture de la Bile N=70
Prélèvements, n (%)		
Positifs	82 (70,7%)	60 (85,7%)
Négatifs	34 (29,3%)	10 (14,3%)
Plurimicrobiens	33 (40,2%)	31 (51,7%)
Bile prélevée	-	70 (58,8%)
Bile non prélevée	-	49 (41,2%)
Principaux germes, n (%)		
<i>Escherichia Coli</i>	59 (72%)	36 (60%)
<i>Enterococcus</i> spp. ¹	24 (29,3%)	28 (46,7%)
<i>Klebsiella</i> spp. ²	15 (18,3%)	16 (26,7%)
<i>Streptococcus</i> spp. ³	10 (12,2%)	2 (3,3%)
<i>Enterobacter Cloacae</i> ⁴	6 (7,3%)	7 (11,7%)
<i>Clostridium</i> spp. ⁵	6 (7,3%)	1 (1,7%)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	3 (3,7%)	3 (5%)
<i>Bacteroides</i> spp. ⁶	5 (6,1%)	2 (3,3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1,2%)	1 (1,7%)
Autres BGN Aero/Anaérobie ⁷	7 (8,5%)	5 (6,1%)
Autres BGN Anaérobie ⁸	1 (1,2%)	0
Germe BLSE traité ⁹, n (%)	7 (6,3%)	

¹ *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*. Les entérocoques sont des Cocci à Gram positif, naturellement résistant aux céphalosporines.

² *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*. Bacilles Gram négatifs de la famille des entérobactéries.

³ *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*. Cocci à Gram positif.

⁴ Bacille à Gram Négatif de la famille des Entérobactéries.

⁵ *Clostridium perfringens*. Bacille à Gram positif strictement anaérobie.

⁶ *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides pyogenes*. Bacilles Gram négatifs anaérobies.

⁷ *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Providencia alcalifaciens*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morgani*, *Aeromonas hydrophila*, *Afinia alvei*.

⁸ *Fusobacterium mortiferum*.

⁹ Germes producteurs d'une bêta-lactamase à spectre élargi responsable du sepsis : *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia Coli*, *Hafnia alvei*.

DISCUSSION

Les résultats de notre étude suggèrent que la mortalité et les complications à J28 (bactériémie, récurrence d'AA, aggravation clinique ou apparition d'abcès hépatiques) chez les patients atteints d'une AA grave et hospitalisés en réanimation ne sont pas influencées par une durée de traitement antibiotique inférieure ou égale à 7 jours après désobstruction biliaire (OR=0,70 ; IC95% = [0,20 ; 2,46] ; p=0,58). De plus, aucun patient n'est décédé dans le groupe « antibiothérapie courte » bien qu'il n'y ait pas de différence statistique significative avec le groupe « antibiothérapie longue ».

La présence d'un cancer solide (OR = 4,06 ; IC95% = [1,05 ; 15,73] ; p=0,04) et l'élévation des lactates sanguins (OR = 1,32 ; IC95% = [1,08 ; 1,60] ; p=0,006) étaient des facteurs de risques indépendants associés au décès ou à la survenue d'une complication à 28 jours de suivi. Le délai du drainage n'a pas été identifié comme facteur de risque de décès ou de complication, mais les patients étaient drainés (en médiane) dans les 24 heures après le début de l'antibiothérapie et l'admission à l'hôpital, conformément aux recommandations européennes (29). Dans notre travail, plus de 90% des patients recevaient un traitement antibiotique probabiliste adapté aux germes identifiés.

La mortalité à 28 jours dans notre population était de 14,3%. Les patients décédaient majoritairement de façon précoce, en médiane 13 heures [2 ; 32,5] après leur admission. Les complications à J28 (abcès hépatique, récurrence ou aggravation clinique, nouvelle bactériémie) survenaient chez 15,1% des patients, et sans différence entre les deux groupes d'antibiothérapie, courte et longue.

Les études sur la durée optimale du traitement antibiotique dans l'AA sont peu nombreuses et il n'existe pas à notre connaissance d'étude portant sur la durée du traitement antibiotique dans l'AA chez les patients de réanimation. Dans une étude prospective et multicentrique portant sur 249 patients entre 2011 et 2015, Montravers et al. (53) a montré que chez les patients hospitalisés en soins intensifs et ayant une infection intra-abdominale post-opératoire, la poursuite du traitement pendant 15 jours n'est pas associée à un bénéfice clinique et un traitement de courte durée réduit l'exposition aux antibiotiques. Cependant dans cette étude il s'agissait de pathologies chirurgicales, et aucun patient n'était atteint d'AA. Dans une étude randomisée, prospective et contrôlée sur 34 patients, l'équipe de Netinatsunton et al. a montré qu'une antibiothérapie de courte durée (<5 jours avec une résolution de la fièvre depuis 72 heures) est efficace chez les patients atteints d'AA, comparativement à une antibiothérapie

de 14 jours (54). Cependant, dans cette étude moins de 50% des patients étaient bactériémiques et il s'agissait d'AA de gravité légère à modérée. D'autres auteurs comme Kogure et al. ont également proposé une approche basée sur la décroissance de la température : dans leur étude, les antibiotiques ont été arrêtés 24 heures après la résolution de la fièvre (soit une médiane de 3 jours d'antibiothérapie) et après un drainage endoscopique réussi (45). Cette étude prospective était une série de cas avec uniquement 18 patients, sans groupe témoin, et 14 patients avaient une AA de gravité modérée. Une autre étude sur 91 patients a comparé une durée plus courte (médiane de 10 jours) à une durée plus longue (médiane de 14 jours) d'antibiothérapie pour le traitement de l'AA avec une bactériémie à Gram négatif sans trouver de différence d'efficacité (51). Néanmoins, cette étude était rétrospective, monocentrique et a comparé deux périodes différentes, avant et après 2013. L'étude rétrospective plus récente de Doi et al. sur 261 patients (46), n'a pas montré de différence sur la mortalité et les complications entre une durée de traitement antibiotiques ≤ 7 jours et > 7 jours, chez les patients avec une AA bactériémique et un drainage réussi. Cependant dans cette étude les patients avaient une AA bénigne ou modérée selon la classification des Guidelines de Tokyo et les patients qui recevaient un traitement supérieur à 7 jours étaient plus gravement malades. Nos résultats sont concordants avec ces études antérieures, et ne montrent pas d'impact de la durée de l'antibiothérapie sur la mortalité ou les complications, et ce, même parmi une population de patients sévères, admis en réanimation.

Dans notre étude, la présence d'un cancer solide et l'hyperlactatémie étaient associés à un risque de complications ou de décès à J28. Certaines études ont également cherché des facteurs de risque de décès ou complication dans l'AA. Dans un travail de 2017 sur 573 patients atteints d'AA bactériémique (55), les facteurs associés à la mortalité à 30 jours étaient le caractère inadéquat de l'antibiothérapie initiale (OR=2,78), la bilirubinémie supérieure à 42,5 $\mu\text{mol/l}$ (OR=3,39), un choc septique dans les 48h après la première hémoculture positive (OR=3,34) et l'obstruction biliaire secondaire à une tumeur hépatobiliaire (OR=8,0). Il a été montré par Schwed et al. dans une étude du *JAMA Surgery* de 2016 (56), que le taux de bilirubinémie supérieur à 170 $\mu\text{mol/l}$ était associé à la mortalité ou à la défaillance d'organe. Le taux de bilirubine élevé était également un facteur de risque de défaillance d'organe dans l'étude de Lee et al. au même titre que le délai de désobstruction (57). Contrairement aux études antérieures, le taux de bilirubinémie avant drainage dans notre étude n'était pas associé au risque de décès ou de complications. Cependant, notre population était constituée de patients gravement malades hospitalisés en réanimation, il est possible que pour ces patients plus sévèrement atteints, le taux de bilirubinémie n'ait pas autant d'influence que dans les AA moins

sévères. Concernant le délai de désobstruction, nous n'avons pas mis en évidence qu'il était associé à l'échec mais dans notre cohorte, les patients étaient drainés rapidement, avec un délai médian de 24 heures pour les deux groupes.

La mortalité de 14,3% dans notre cohorte est plus élevée que la mortalité décrite dans les études antérieures sur l'AA, menées sur des patients moins sévères (46,58). Cela témoigne de la gravité de cette cohorte de réanimation. Le taux de mortalité dans notre étude est concordant avec la mortalité décrite dans l'étude française DURAPOP (53), comparant deux durées d'antibiothérapie dans les infections intra-abdominales chez les patients de réanimation qui était de 12% à J45, et à la mortalité décrite par l'équipe allemande (58) qui était de 14,4% pour les patients présentant une AA.

Une durée prolongée d'antibiothérapie > 7 jours, était associée à la présence d'une bactériémie. Ce résultat est en accord avec les recommandations françaises de la SPILF (48) et internationales des guidelines de Tokyo (41) qui recommandent une antibiothérapie d'au moins 7 jours quand il y a une bactériémie associée, pouvant être prolongée à 10 ou 14 jours. L'absence de cancer solide était également associée à une durée prolongée d'antibiothérapie. Ce résultat est difficile à interpréter. Il pourrait s'expliquer par l'exposition répétée aux antibiotiques chez ces patients et la volonté d'une certaine épargne de traitement prolongé, par les cliniciens.

Dans notre cohorte, 70,7% des patients présentaient une bactériémie. Ce chiffre est élevé et supérieur au 30% de bactériémie concomitante à une AA, décrit récemment par l'équipe allemande (58). Cette différence peut s'expliquer par la sévérité de nos patients, qui étaient tous hospitalisés en réanimation, et avec des AA graves.

Concernant l'écologie locale des germes impliqués au cours des AA en réanimation en France, nos résultats sont globalement similaires aux données de la littérature (5,19) : les prélèvements d'hémocultures étaient plurimicrobiens dans 40,2% des cas tandis que les échantillons de bile l'étaient dans 51,7% des cas. Les germes les plus fréquemment identifiés dans le sang et la bile étaient l'*Escherichia Coli*, les *Enterococcus spp.* et les *Klebsiella spp.*

Dans notre population, les taux de perforation (1,7%) et de pancréatite aigüe (2,5%) consécutives au drainage ne diffèrent pas des taux habituellement observés après une CPRE (59). En revanche, nous avons constaté plus de complications hémorragiques (8,4%), alors que le taux couramment observé d'hémorragie après une sphinctérotomie endoscopique est de 1 à 2% (59). Cette observation est déjà corroborée par des études en analyse multivariée, dans lesquelles l'AA et la coagulopathie que présentent les patients de notre étude (par carence en

vitamine K notamment) (Tableau 3) sont des facteurs de risque de complication hémorragique liée à la sphinctérotomie (59,60).

De nos jours, les spécialités médicales et techniques telles que l'Hépto-Gastro-Entérologie et la Réanimation sont de grandes utilisatrices d'antibiotiques dans leurs pratiques quotidiennes, notamment pour le traitement des infections intra abdominales comme l'AA. On assiste actuellement à l'émergence de germes résistants aux antibiotiques : une étude datant de 2012 a montré une nette augmentation de la prévalence des germes résistant aux antibiotiques au cours des infections des voies biliaires compliquées de bactériémie (21). Bien que dans notre étude le taux de germe avec une BLSE soit faible (6,3%), la diminution de la durée des traitements antibiotiques pourrait permettre de prévenir l'apparition de mécanismes de résistance en réduisant la pression de sélection sur la flore microbienne. Réduire la durée d'un traitement antibiotique pourrait également diminuer la survenue d'effets secondaires liés à leur utilisation : infection à *Clostridium difficile*, allergies, toxicité pour les organes et effets secondaires. A l'heure actuelle, la gestion des traitements antibiotiques tend à diminuer au maximum la durée d'exposition pour limiter les effets secondaires. Les données actuelles de la littérature (41,44–46,51,54), bien que peu robustes, ont montré l'efficacité d'un traitement antibiotique court dans l'AA correctement drainée. Notre étude participe à démontrer l'efficacité d'un traitement antibiotique court dans l'AA quand le drainage est efficace, en particulier chez les patients de réanimation avec une AA grave.

Des recommandations internationales sur la gestion des AA ont été établies en 2007 et 2013 puis ont été révisées dans les directives de Tokyo en 2018. Une durée de traitement de 4 à 7 jours après drainage pour les AA non bactériémiques est recommandée, et une durée minimale de 2 semaines est préconisée en cas de bactériémie, en particulier lorsqu'elle est causée par des CGP (41). Bien que ces recommandations conseillent une antibiothérapie prolongée pour les bactériémies à CGP, nos résultats vont dans le sens de l'étude de Doi et al. (46) en faveur d'une diminution de la durée de l'antibiothérapie, y compris dans les AA associées à une bactériémie. Ces résultats sont à confirmer par des études prospectives randomisées comparant la non infériorité d'une antibiothérapie courte à une antibiothérapie longue dans l'AA sévère bactériémique.

Notre étude a été réalisée dans deux CHU de l'ouest de la France drainant un grand bassin de population et ayant permis de constituer une cohorte représentative. L'originalité de notre travail réside dans le fait que nous avons ciblé une population de réanimation, permettant

d'inclure des patients présentant une AA sévère selon la classification de Tokyo 2018 (8) dans la majorité des cas (88,2%). Contrairement à l'étude de Doi et al. (46) la gravité des patients, représentée par le SOFA, le SAPS II et les grades de sévérité des directives de Tokyo, était comparable entre les deux groupes de traitement (« antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue »). L'un des autres points forts de notre étude est la forte proportion d'hémoculture positive qui nous a permis de juger de l'efficacité d'un traitement antibiotique court au sein d'une population majoritairement bactériémique (70,7%).

Notre étude présente également plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective sujette à plusieurs biais, notamment dans le recueil de la durée exacte d'antibiothérapie ou des complications. Le retrait des patients décédés précocement avant la fin de la durée d'antibiothérapie du fait de multiples défaillances d'organe est l'autre biais auquel nous avons été confrontés. En effet, 12,6% des patients sont décédés précocement dans un délai médian de 13 heures suivant leur admission en réanimation, sous antibiothérapie, et ont dû être exclus de l'analyse. Cependant, cela a permis d'analyser le devenir des patients ayant reçu l'antibiothérapie prévue, afin d'identifier si une antibiothérapie courte impactait leur pronostic.

CONCLUSION

La mortalité et les complications à 28 jours d'une AA ne semblent pas être impactées par une durée d'antibiothérapie courte ≤ 7 jours chez les patients hospitalisés en réanimation et ayant eu un drainage efficace des voies biliaires. La présence d'un cancer solide, ainsi qu'une hyperlactatémie à l'admission était des facteurs associés à la mortalité ou au risque de complications. La mortalité à J28 était de 14,3% mais la grande majorité des patients décédaient dans les 48 premières heures suivant leur admission en réanimation. L'antibiothérapie était adaptée d'emblée dans 90% des cas, et deux tiers des patients étaient bactériémiques. De futures études prospectives randomisées sont nécessaires pour déterminer la durée optimale de l'antibiothérapie chez les patients présentant une AA et un drainage efficace, qu'ils soient bactériémiques ou non.

Liste des abréviations

AA : Angiocholite Aigüe
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BGN : Bacille Gram Négatif
BLSE : Beta Lactamase à Spectre Elargi
C3G/C4G : Céphalosporine de 3eme/4eme Génération
CGP : Cocci Gram Positif
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies
CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
CRP : Protéine C Réactive
EI : Ecart Interquartile
FiO2 : Fraction Inspirée en Oxygène
HTA : Hyper Tension Artérielle
IDM : Infarctus Du Myocarde
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IV : Intra Veineux
OR : Odds Ratio
PaO2 : Pression Partielle Artérielle en Oxygène
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

Liste des illustrations

Tableaux :

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'angiocholite aigüe selon les Guidelines de Tokyo 2018

Tableau 2 : Critères d'évaluation de la gravité d'une angiocholite aigüe au diagnostic selon les Guidelines de Tokyo 2018.

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'admission.

Tableau 4 : Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28 : analyse univariée.

Tableau 5 : Facteurs associés à la mortalité et à la survenue de complications à J28 : analyse multivariée.

Tableau 6 : Caractéristiques du drainage réalisé chez les patients de l'étude.

Tableau 7 : Mortalité et défaillance d'organe.

Tableau 8 : Comparaison des groupes « antibiothérapie courte » et « antibiothérapie longue » : analyse univariée.

Tableau 9 : Antibiothérapie reçue par les patients de l'étude.

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques microbiologiques des patients, dans le sang et la bile.

Figures :

Figure 1 : Flow Chart de l'étude

Figure 2 : Durée du traitement antibiotique après drainage.

Références bibliographiques

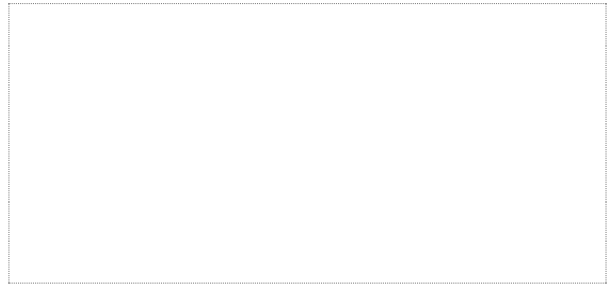
1. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):15-26.
2. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1075-83.
3. Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 févr 2018 ; 9(1):1-7.
4. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2013;20(1):8-23.
5. Gomi H, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2017;24(6):310-8.
6. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2013;20(1):24-34.
7. Kiriyama S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2017;24(6):329-37.
8. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):17-30.
9. Rickes S, Treiber G, Mönkemüller K, Peitz U, Csepregi A, Kahl S, et al. Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard. *Scand J Gastroenterol.* juill 2006;41(7):838-43.
10. Abboud PA, Malet PF, Berlin JA, Staroscik R, Cabana MD, Clarke JR, et al. Predictors of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* oct 1996;44(4):450-5.
11. Lee JK, Kim TK, Byun JH, Kim AY, Ha HK, Kim PN, et al. Diagnosis of intrahepatic and common duct stones: combined unenhanced and contrast-enhanced helical CT in 1090 patients. *Abdom Imaging.* août 2006;31(4):425-32.
12. Patel NB, Oto A, Thomas S. Multidetector CT of emergent biliary pathologic conditions. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* déc 2013;33(7):1867-88.
13. Yoon KH, Ha HK, Lee JS, Suh JH, Kim MH, Kim PN, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver in patients with recurrent pyogenic cholangitis: CT-histopathologic correlation. *Radiology.* mai 1999;211(2):373-9.
14. Gabata T, Kadoya M, Matsui O, Kobayashi T, Kawamori Y, Sanada J, et al. Dynamic CT of hepatic abscesses: significance of transient segmental enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* mars 2001;176(3):675-9.
15. Lee NK, Kim S, Lee JW, Kim CW, Kim GH, Kang DH, et al. Discrimination of suppurative cholangitis from nonsuppurative cholangitis with computed tomography (CT). *Eur J Radiol.* mars 2009;69(3):528-35.
16. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. MR imaging of acute biliary disorders. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* avr 2007;27(2):477-95.

17. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res JCDR*. mars 2014;8(3):103-7.
18. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. janv 2018;25(1):31-40.
19. Melzer M, Toner R, Lacey S, Bettany E, Rait G. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J*. déc 2007;83(986):773-6.
20. Tanaka A, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Yoshida M, Miura F, et al. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. janv 2007 ; 14(1):59-67.
21. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang C-I. The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol*. mars 2012;107(3):473-83.
22. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. janv 2018;25(1):3-16.
23. Coccolini F, Sartelli M, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sugrue M, et al. Antibiotic resistance pattern and clinical outcomes in acute cholecystitis: 567 consecutive worldwide patients in a prospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl*. sept 2015;21:32-7.
24. SURVEILLANCE REPORT. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. :110.
25. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*. 11 juin 1992;326(24):1582-6.
26. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. oct 2017;24(10):537-49.
27. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019;51(5):472-91.
28. Sivak MV. Endoscopic management of bile duct stones. *Am J Surg*. 1 sept 1989 ; 158(3):228-40.
29. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. mai 2019 ; 51(05):472-91.
30. Saad WEA, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. juin 2010;21(6):789-95.
31. Burke DR, Lewis CA, Cardella JF, Citron SJ, Drooz AT, Haskal ZJ, et al. Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transhepatic Cholangiography and Biliary Drainage. *J Vasc Interv Radiol*. 1 sept 2003 ;14(9):S243-6.
32. Sugiyama M. Treatment of Acute Cholangitis Due to Choledocholithiasis in Elderly and Younger Patients. *Arch Surg*. 1 oct 1997;132(10):1129.
33. Li Y-L, Wong K-H, Chiu KW-H, Cheng AK-C, Cheung RK-O, Yam MK-H, et al. Percutaneous cholecystostomy for high-risk patients with acute cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2018;97(19):e0735.

34. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* mai 2017;85(5):904-14.
35. Anselmi M, Salgado J, Arancibia A, Alliu C. [Acute cholangitis caused by choledocholithiasis: traditional surgery or endoscopic biliary drainage]. *Rev Med Chil.* juill 2001;129(7):757-62.
36. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, Moffat DC, Mirzanejad Y, Vazquez-Grande G, et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(7):755-66.
37. Khashab MA, Tariq A, Tariq U, Kim K, Ponor L, Lennon AM, et al. Delayed and unsuccessful endoscopic retrograde cholangiopancreatography are associated with worse outcomes in patients with acute cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* oct 2012;10(10):1157-61.
38. Lee F, Ohanian E, Rheem J, Laine L, Che K, Kim JJ. Delayed endoscopic retrograde cholangiopancreatography is associated with persistent organ failure in hospitalised patients with acute cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2015;42(2):212-20.
39. Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, Venkatesh PG, Sanaka MR, Vargo JJ, et al. Factors predicting adverse short-term outcomes in patients with acute cholangitis undergoing ERCP: A single center experience. *World J Gastrointest Endosc.* 16 mars 2014;6(3):74-81.
40. Aboelsoud M, Siddique O, Morales A, Seol Y, Al-Qadi M. Early biliary drainage is associated with favourable outcomes in critically-ill patients with acute cholangitis. *Przeegląd Gastroenterol.* 2018;13(1):16-21.
41. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):3-16.
42. Salvador VBDG, Lozada MCH, Consunji RJ. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian academic medical center. *Surg Infect.* avr 2011;12(2):105-11.
43. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2010;50(2):133-64.
44. van Lent AUG, Bartelsman JFWM, Tytgat GNJ, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* avr 2002;55(4):518-22.
45. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol.* déc 2011;46(12):1411-7.
46. Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2018;24(11):1184-9.
47. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Médecine Mal Infect.* mars 2017 ;47(2):92-141.
48. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et tropicales. Place of publication not identified: MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.
49. Dooley JS, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Sherlock S. Antibiotics in the treatment of biliary infection. *Gut.* sept 1984 ;25(9):988-98.

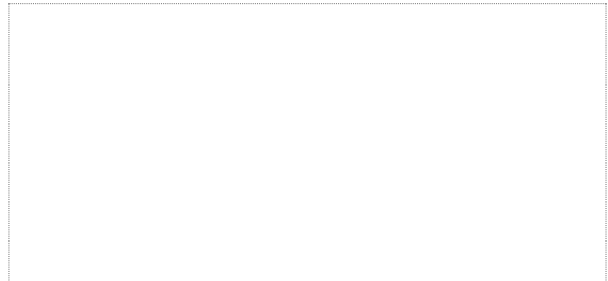
50. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2013;20(1):60-70.
51. Uno S, Hase R, Kobayashi M, Shiratori T, Nakaji S, Hirata N, et al. Short-course antimicrobial treatment for acute cholangitis with Gram-negative bacillary bacteremia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* févr 2017;55:81-5.
52. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 2016;62(10):e51-77.
53. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):300-10.
54. Netinatsunton N, Limmathurotsakul D, Attasaranya S, Sottisuporn J, Pattarapuntakul T, Ovartlarnporn B. Short Duration versus 14-day Antibiotic Treatment in Acute Cholangitis due to Bile Duct Stone: A randomized study. *J Gastroenterol Hepatol Res.* 21 déc 2019;8(6):3020-3024-3024.
55. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2017;23(10):740-7.
56. Schwed AC, Boggs MM, Pham X-BD, Watanabe DM, Bermudez MC, Kaji AH, et al. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg.* 01 2016;151(11):1039-45.
57. Lee BS, Hwang J-H, Lee SH, Jang SE, Jang ES, Jo HJ, et al. Risk factors of organ failure in patients with bacteremic cholangitis. *Dig Dis Sci.* avr 2013;58(4):1091-9.
58. Kruis T, Güse-Jaschuck S, Siegmund B, Adam T, Epple H-J. Use of microbiological and patient data for choice of empirical antibiotic therapy in acute cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 12 mars 2020;20.
59. Freeman ML, Herman ME, Ryan ME. Complications of Endoscopic Biliary Sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;10.
60. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy.* sept 2007;39(9):793-801.

Vu, le Président du Jury,
(Tampon et signature)



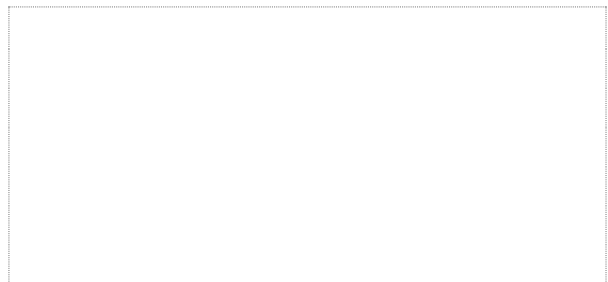
Professeur Emmanuel CORON

Vu, le Directeur de Thèse,
(Tampon et signature)



Docteur Charlotte GARRET

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Impact de la durée d'antibiothérapie après drainage chez les patients atteints d'une angiocholite aigüe grave et hospitalisés en réanimation.

« Etude CASCAD »

RESUME

Introduction : L'angiocholite aigüe (AA) est une pathologie fréquente qui peut engager le pronostic vital. Le traitement d'une AA sévère comprend un drainage biliaire urgent et une antibiothérapie. La durée optimale de l'antibiothérapie dans l'AA est mal étudiée, en particulier chez les patients avec une AA sévère et hospitalisés en réanimation.

Objectif : Le but de cette étude est d'évaluer l'impact sur la mortalité et les complications, de la durée d'antibiothérapie après drainage chez les patients hospitalisés pour une AA grave en réanimation.

Méthode : Nous avons conduit une étude rétrospective de patients hospitalisés en réanimation pour une AA, dans deux CHU français entre 2006 et 2019, et ayant eu un drainage efficace des voies biliaires. Nous avons comparé la durée d'antibiothérapie (« courte » ≤ 7 jours ; « longue » > 7 jours) entre un groupe de patients décédés ou ayant eu une complication à J28 et un groupe de patients sans complication ni décès à J28.

Résultats : Nous avons inclus 119 patients, 88,2% présentaient une AA sévère et 70,7% une bactériémie. La mortalité à J28 était de 14,3%. Une antibiothérapie ≤ 7 jours (médiane = 6 [5 ; 7]) n'était pas associée au risque de décès ou de complication (OR=0,70 ; IC95% = [0,20 ; 2,46] ; $p=0,58$). Les facteurs de risque de décès ou de complication étaient la présence d'un cancer solide (OR = 4,06) et l'hyperlactatémie (OR = 1,32).

Conclusion : Une antibiothérapie inférieure ou égale à 7 jours après drainage efficace ne semble pas impacter la mortalité et les complications à J28 chez les patients hospitalisés en réanimation pour une AA grave. Dans l'avenir des études prospectives randomisées seront nécessaires pour confirmer ces résultats, en particulier chez les patients présentant une AA grave bactériémique.

MOTS-CLES

Angiocholite aigüe

Réanimation

Antibiothérapie courte

Drainage

Mortalité et complication