

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

par

Laure MOISSET

Née le 3 janvier 1992 à NOGENT SUR MARNE

Présentée et soutenue publiquement le 16 avril 2021

**UTILISATION D'UNE ANALGESIE PERIDURALE THORACIQUE CHEZ LES
PATIENTS PRIS EN CHARGE EN SOINS INTENSIFS OU REANIMATION
POUR UNE PANCREATITE AIGUE**

Président : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle ARCHAMBEAUD

Remerciements

A Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Votre participation et votre disponibilité tout au long de ce travail ont été d'une grande aide.

A Madame le Docteur Isabelle ARCHAMBEAUD, merci Isabelle de m'avoir proposé de participer à ce projet. Merci pour ton dynamisme et ton soutien tant dans le service qu'au cours de ce travail, et pour tes relectures multiples jusqu'aux derniers instants.

A Monsieur le Professeur Emmanuel CORON, merci d'être présent pour juger mon travail. Merci pour votre enseignement à l'endoscopie tant sur le plan pratique que théorique qui m'a paru essentiel au cours de mon internat.

A Monsieur le Professeur Éric FRAMPAS, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur ce sujet multidisciplinaire. Merci également d'avoir permis ma formation à l'échographie et pour votre enseignement de la radiologie digestive au sein de votre service.

A Monsieur le Docteur Marc LE RHUN, merci Marc d'avoir accepté de juger mon travail. Merci tout particulièrement pour tes conseils bienveillants tout au long de mon internat et pour ma formation à l'endoscopie.

A Monsieur Thomas GORONFLOT, pour la réalisation des analyses statistiques, merci pour votre disponibilité et votre patience.

A Monsieur le Docteur Nicolas GRILLOT, merci pour ton aide précieuse et ton investissement tout au long de ce travail.

A Justine, avec qui je suis ravie d'avoir partagé ce projet. Notre collaboration m'a été très sympathique et motivante.

A toute l'équipe du service de gastroentérologie de Nantes et de La Roche sur Yon, merci pour tout ce que vous avez su me transmettre tant sur le plan humain que professionnel.

A mes co-internes de gastro, pour ces moments partagés à l'hôpital comme ailleurs et ces journées de DES mémorables...

A mes co-internes de néphrologie, d'oncologie et de radiologie, et à toutes les belles personnes que j'ai pu rencontrer au cours de cet internat.

A mes colocs de péril non imminent, Laure, Florian, Chloé et surtout Delphine et Lucie : pour les confettis dans le salon et pour les paillettes dans ma vie !

Aux copines Nantaises : Lydie, Pauline, Mathilde, Anne-Victoire et Orane pour nos soirées endiablées à la Riboule qu'il me tarde de retrouver, Anouk pour nos gouters/débrief si chouettes, Adèle et Laura mes colocs par procuration avec qui la boum continue par tous les temps !

A mes copains de Créteil : Ornella pour nos aventures en stop et en kayak jaune, Sandrine pour ta belle vision du monde et tes expressions bien à toi, Cécile pour ton énergie débordante jusqu'aux sommets les plus escarpés, Léa pour ces parties de rigolade aux quatre coins de la planète, Sam pour ta contribution à ma carrière de reporter animalier, Louis et Luca pour nos petits weekends nantais bien sympathiques, Jérôme pour tes faux-airs grognons qui ne nous trompent plus, Leila pour ton amitié précieuse et sans faille.

A Maëliiss, ma plus vieille copine avec qui le temps et à la distance ne changent rien.

A Mamie, Papi, Mémé et toute ma famille : merci pour tout votre amour et pour votre bienveillance.

A Maman, pour ton soutien à toute épreuve et ta confiance en moi dont j'ai tant besoin.

A Papa, pour ta fierté, ton oreille attentive et tes précieux conseils.

A Ju, ma sœur que j'adore, mon pilier.

A Hector, pour ta curiosité sans limite et tous les drôles de mots que tu nous apprends.

A Manu, pour ta bonne humeur contagieuse et ces moments que l'on passe ensemble.
Merci d'être là !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE	6
1. Pancréatite aiguë sévère	6
1.a- Généralités	6
1.b- Physiopathologie et histoire naturelle	7
1.c- Evaluation de la sévérité	9
1.d- Prise en charge actuelle	10
2. Périurale thoracique.....	11
2.a- La technique	11
2.b- Produits utilisés	12
2.c- Utilisation actuelle	13
2.d- Complications.....	13
2.e- Application dans la pancréatite aiguë sévère	14
PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL.....	16
1. Introduction de l'article.....	16
2. Matériel et méthode	17
2.a- Design et population	17
2.b- Définition des deux groupes	18
2.c- Données recueillies.....	19
2.d- Ethique	20
2.e- Analyse statistique	20
3. Résultats	20
3.a- Caractéristiques de la population	20
3.b- Caractéristiques concernant l'analgésie périurale.....	23
3.c- Evolution clinique des patients.....	24
4. Discussion	27
5. Conclusion	31
BIBLIOGRAPHIE.....	32
ANNEXES.....	35

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APD : Analgésie Péridurale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPRE : Cholangio-pancréatographie Rétrograde Endoscopique

CRP : C-Reactive Protein

DAMPs : Damage-Associated Molecular Pattern signals

DM : Données manquantes

EI : Ecart inter-quartile

ENS : Echelle Numérique Simple

EVA : Echelle Visuelle Analogique

HTA : Hypertension Artérielle

IL1 β : Interleukine 1 bêta

IMC : Indice de Masse Corporelle

Ln : n^{ème} espace inter-vertébral lombaire

mCTSI : modified Computed Severity Index

MIR : Médecine Intensive Réanimation

NF κ B : Nuclear Factor-kappa B

PCA : Patient-Controlled Analgesia

PCEA : Patient-Controlled Epidural Analgesia

Réa. UCA : Unité temporaire de réanimation en Unité de Chirurgie Ambulatoire

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Thn : n^{ème} espace inter-vertébral thoracique

TIPMP : Tumeur Intra-canaulaire Papillaire et Mucineuse Pancréatique

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

USC : Unité de Soins Continus

USIMAD : Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif

PARTIE I : REVUE DE LA LITTERATURE

De l'impact de l'analgésie péridurale thoracique sur la pancréatite aiguë sévère

1. Pancréatite aiguë sévère

1.a- Généralités

La pancréatite aiguë est une affection fréquente en hépato-gastro-entérologie, avec une incidence en France de 20 à 30 pour 100 000 habitants. Elle est responsable de nombreuses complications allant jusqu'au décès, avec un taux de mortalité de 20 à 40% pour la pancréatite aiguë sévère (qui concerne environ 20 à 30% des patients). (1) Les causes les plus fréquentes sont la lithiase biliaire et l'alcool, qui sont responsables de 80% des pancréatites aiguës.

Le diagnostic de pancréatite aiguë repose sur la présence d'au moins deux critères parmi :

- une douleur abdominale typique, avec comme caractéristiques l'installation brutale, un caractère intense et persistant, un siège épigastrique et souvent transfixiant ;
- un dosage de lipasémie supérieur à trois fois la norme supérieure ;
- des caractéristiques morphologiques compatibles au scanner avec injection de produit de contraste. A noter que le scanner n'est pas recommandé au diagnostic en cas de présentation clinico-biologique typique (sauf suspicion de complication à type de perforation ou d'hémorragie). (2)

C'est la date de survenue des douleurs qui caractérise le début de la pancréatite aiguë.

On définit deux formes cliniques d'après la classification d'Atlanta. La plus fréquente est la forme œdémato-interstitielle, qui se caractérise par un œdème inflammatoire du parenchyme pancréatique entraînant un élargissement de la glande, qui évolue le plus souvent favorablement en quelques jours.

L'autre forme correspond à la pancréatite aiguë nécrosante, qui concerne jusqu'à 20% des patients et se caractérise par l'apparition après quelques jours d'une nécrose au sein du parenchyme pancréatique ou du tissu péri-pancréatique, associée à des complications

locales ou systémiques pouvant être immédiates ou retardées, et dont l'évolution et le pronostic sont bien plus défavorables. (3)

1.b- Physiopathologie et histoire naturelle

La pancréatite aiguë sévère est marquée par 2 phases. (4,5) La phase précoce durant les 2 premières semaines correspond à une réponse inflammatoire stérile locale et systémique initiée par le pancréas, via l'activation intracellulaire de protéases induisant son autodigestion et l'activation de cascades cytokiniques. (6–9) La lyse des cellules acineuses pancréatiques entraîne la libération de médiateurs pro-inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL1}\beta$ et DAMPs (Damage-Associated Molecular Pattern signals)). Ces médiateurs, via la voie du $\text{NF}\kappa\text{B}$ vont activer les leucocytes qui vont à leur tour libérer des médiateurs inflammatoires. (Figure 1)

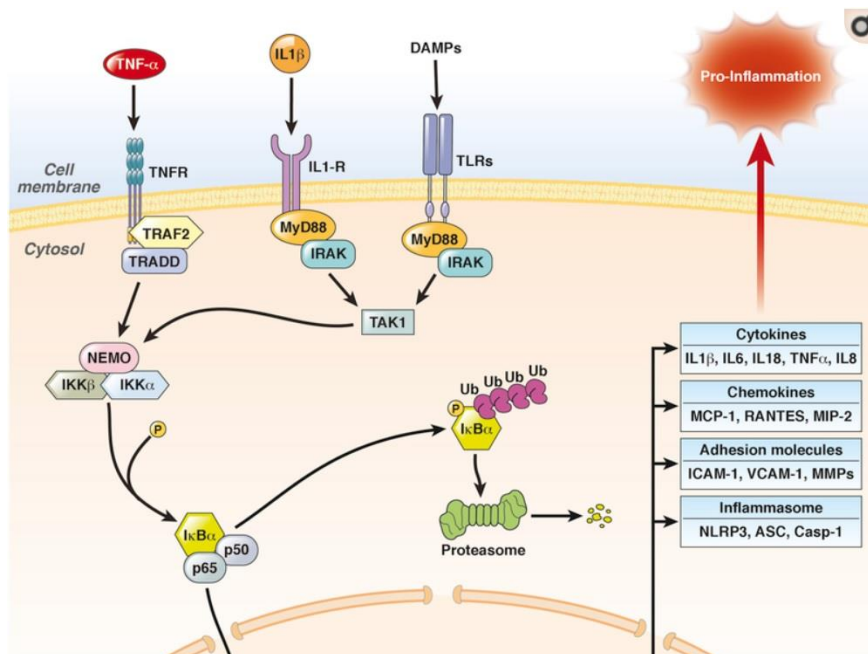


Figure 1. $\text{NF}\kappa\text{B}$ activation in inflammatory cells, De « Genetics and pathophysiology of pancreatitis » par J. Mayerle *et al.*, 2019, Gastroenterology 156

Des études chez l'animal suggèrent également un rôle majeur d'une dysfonction de la microcirculation splanchnique et pancréatique. (10,11) La réponse inflammatoire est ensuite médiée par le système nerveux sympathique thoracique représenté sur la Figure 2, dont l'origine provient des neurones préganglionnaires des segments thoracique inférieur et lombaire supérieur de la moelle épinière (niveaux T6 à L2). (12-14)

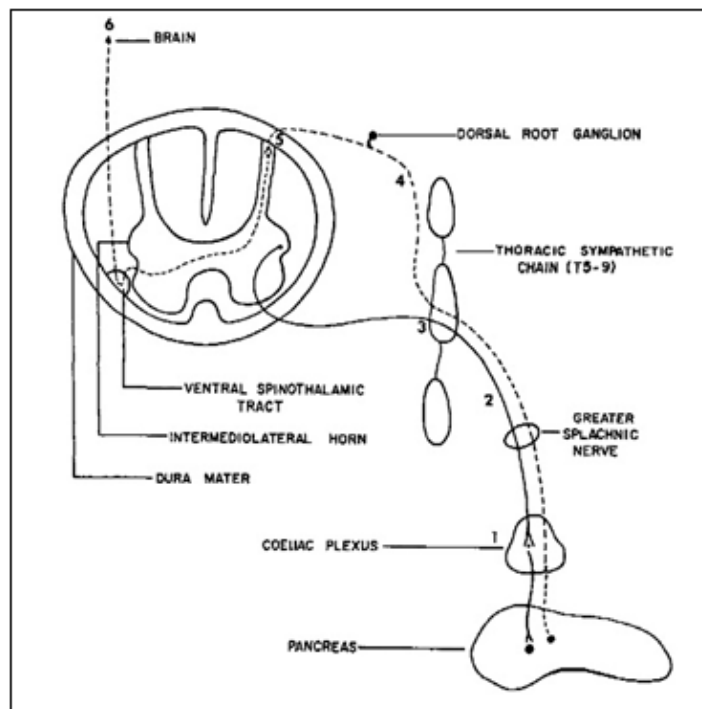


Figure 2. Schéma du système nerveux sympathique et afférent du pancréas. De « The use of epidural block in acute pancreatitis : A report of eight cases, » par R.A. Browne et E.J. Ashworth, 1969, Can. Anaes. Soc. J. 16. La voie nerveuse afférente représentée en pointillés est vecteur de la douleur pancréatique.

Cliniquement, cette période de réponse inflammatoire systémique (SIRS) se traduit par une phase initiale d'hypovolémie relative pouvant aller jusqu'à l'état de choc, le plus souvent attribuée à la formation d'un troisième secteur (sur complication locale à type de collection liquidiennes péri pancréatiques ou épanchement péritonéal). (5) Si le SIRS est sévère, les médiateurs pro-inflammatoires peuvent causer des complications systémiques sous la forme de défaillances d'organes multiples (respiratoire à type d'épanchement pleural ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), cardiovasculaire, rénale, hépatique et/ou neurologique). En cas de défaillance d'organe,

la plupart des patients présenteront une nécrose pancréatique ou péri-pancréatique visible au scanner. Cette nécrose commence à se développer dans les 4 premiers jours après le début des symptômes, et peut continuer à s'étendre durant les 2 premières semaines.

Après cette phase pro-inflammatoire s'amorce une transition vers une phase anti-inflammatoire. Durant cette phase retardée, le patient est à risque de sepsis, notamment sur translocation bactérienne due à une défaillance de la barrière intestinale. Peut alors survenir une infection de coulée de nécrose pancréatique et/ou des collections péri-pancréatiques, le plus souvent sur des germes à gram négatif. (4,5)

On observe ainsi deux pics de décès : la mortalité précoce, survenant dans les 14 premiers jours, liée à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale dans un contexte de SIRS (environ 50% des décès) ; et la mortalité retardée en lien avec des complications septiques. (15-17)

1.c- Evaluation de la sévérité

Sur le plan clinique, les critères clinico-biologiques du score de Ranson ont été remplacés par la recherche d'un SIRS, qui se définit par la présence d'au moins deux critères parmi :

- température $<36^{\circ}$ ou $>38^{\circ}$;
- fréquence cardiaque > 90 battements/minute ;
- fréquence respiratoire >20 cycles/minute ;
- leucocytes <4 ou > 12 Giga/litre.

La présence d'un SIRS à l'admission est prédictive d'une pancréatite aiguë sévère avec une haute sensibilité de 85-100%, et son absence a une haute valeur prédictive négative (98-100%). (18) Un SIRS persistant plus de 48 heures est associé à une mortalité de 25 % versus 8 % lorsqu'il est transitoire. (19)

D'autres critères biologiques peuvent être en faveur d'une évolution sévère de la maladie, tels qu'une élévation de la CRP (> 150 mg/l), une hypocalcémie, une élévation de

l'hématocrite ou une hyperglycémie. (8) Ils n'ont cependant pas été retenus selon les recommandations internationales. (2)

Sur le plan morphologique, l'examen de référence pour évaluer la sévérité est le scanner abdominopelvien avec injection de produit de contraste, qui doit être réalisé au moins à 72h du début des douleurs. Le score actuellement utilisé est le CT Severity Index modifié (mCTSI), représenté sur le Tableau 1.

Aux critères d'inflammation et de nécrose pancréatique déjà compris dans le CTSI, ce score ajoute une analyse des complications extra-pancréatiques visibles au scanner (ascite, épanchement pleural, complications vasculaires, atteinte du tractus digestif) et permet ainsi une plus grande corrélation avec l'évolution clinique. (20,21)

Indicateur pronostique		Score
Inflammation pancréatique	Pancréas normal	0
	Anomalies intrinsèques pancréatiques ± modifications inflammatoires de la graisse péri-pancréatique	2
	Collection liquidienne pancréatique ou péri-pancréatique, ou coulée de nécrose péri-pancréatique	4
Nécrose pancréatique	Absence	0
	≤ 30%	2
	> 30%	4
Complications extra-pancréatiques	≥ 1 parmi : épanchement pleural, ascite, complication vasculaire, complication parenchymateuse ou implication du tractus gastrointestinal	2

Tableau 1. Score CT Severity Index modifié

1.d- Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle selon les recommandations internationales est basée sur un traitement visant à réduire la douleur et la défaillance multiviscérale. (2,22) Elle consiste ainsi en la mise en place d'une antalgie intraveineuse, associée à la correction de l'hypovolémie, la rééquilibration hydroélectrolytique et la correction de l'acidose (via la perfusion de 5 à 10 ml/kg/h de Ringer Lactate initialement, jusqu'à amélioration des

paramètres clinico-biologiques). L'un des enjeux majeurs consiste à évaluer précocement la sévérité et à orienter le patient vers un secteur de soins intensifs ou réanimation lorsqu'il présente un SIRS persistant et/ou des critères de défaillance d'organe. (8) La mise en place d'une nutrition précoce en privilégiant si possible la voie orale ou entérale est également recommandée. (23) L'indication d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) se limite actuellement aux cas de lithiasie enclavée dans la voie biliaire principale et surtout d'angiocholite associée à une pancréatite aiguë lithiasique. L'utilisation d'une antibioprophylaxie n'est pas recommandée au vu de l'absence de preuve de son efficacité dans la prévention des complications infectieuses de la pancréatite aiguë. L'antibiothérapie doit être réservée aux cas d'infection documentée ou de suspicion d'infection de coulée de nécrose. (2)

Secondairement intervient la prise en charge des complications (dont le drainage précoce de la nécrose infectée, par voie endoscopique, radiologique, voire chirurgicale).

Il s'agit donc d'une prise en charge principalement symptomatique, et il n'existe pas de traitement spécifique de la cause (hormis la CPRE lorsqu'elle est indiquée).

2. Péridurale thoracique

2.a- La technique

L'analgésie péri-médullaire est basée sur l'injection d'un produit anesthésique local, associé ou non à un morphinique, dans l'espace situé autour de la dure-mère et de contenu vasculo-graisseux comme représenté sur la Figure 3. Le niveau de ponction et d'insertion du cathéter rachidien est le déterminant majeur quant aux dermatomes couverts par ses effets. Dans le cadre de la pancréatite aiguë, un niveau médullaire Th8 +/- 2 espaces est habituellement utilisé afin d'obtenir une analgésie de Th6 à L2 environ.

La pose d'un cathéter de péridurale thoracique est un acte médical anesthésique s'effectuant le plus souvent sur un patient placé en position assise, cou et dos fléchis. Après aseptie chirurgicale et repérage clinique ou échographique, on réalise une anesthésie locale avant l'introduction d'une aiguille de Tuhoy, dont l'inclinaison varie selon la présentation des apophyses épineuses.

Après identification de l'espace péridural par la technique classique au mandrin liquide, le cathéter de péridurale est monté puis fixé après contrôle de l'absence de reflux de sang ou de liquide céphalo-rachidien. Une tunnelisation du cathéter est possible afin de réduire le risque de mobilisation secondaire.

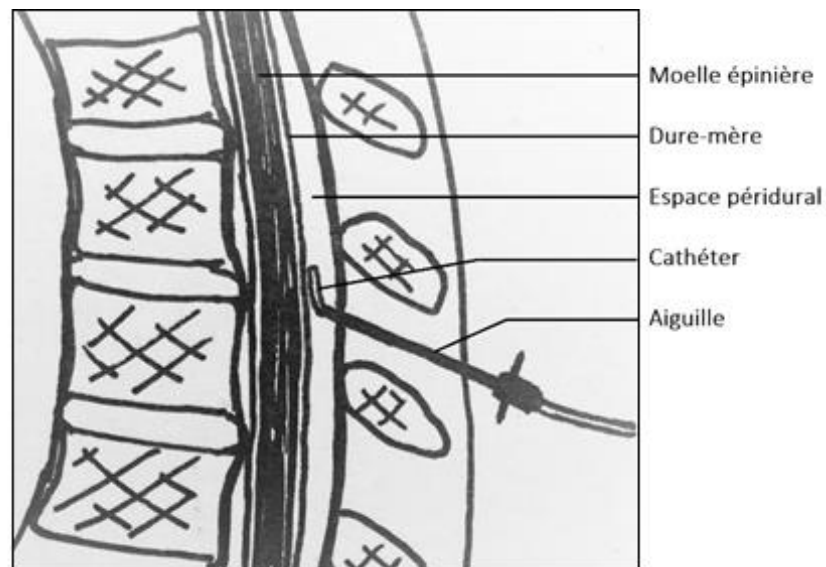


Figure 3. Pose d'un cathéter péridural

2.b- Produits utilisés

Les anesthésiques locaux ayant l'AMM pour cette utilisation sont la lidocaïne, la ropivacaïne, la bupivacaïne, la lévobupivacaïne et la mépivacaïne. La ropivacaïne fait partie des produits à délai d'action long, dont l'utilisation est privilégiée. (24) Ces produits peuvent être administrés seuls ou en association avec un morphinique. Le niveau d'extension, la durée d'action et l'intensité du bloc sensitivomoteur dépendent de la concentration et du volume de produit administré.

Le mode d'administration contrôlé par le patient (PCEA) permet d'ajuster les doses nécessaires à une bonne analgésie de façon plus fine, en réduisant ainsi les effets indésirables dus à un éventuel surdosage. (25)

2.c- Utilisation actuelle

Le traitement par péridurale thoracique est connu pour son action antalgique via un blocage de l'afférence nociceptive, mais également pour son action modulatrice du système sympathique thoracique. (26) Cette technique est actuellement recommandée chez les patients opérés d'une chirurgie thoracique ou digestive lourde de type gastrique, pancréatique, colique ou de l'intestin grêle. (27) Elle a comme objectif de réduire la douleur post-opératoire et d'accélérer la réhabilitation via la réduction de la durée d'iléus, la réduction des conséquences métaboliques (normalisation de la glycémie, réduction du catabolisme) et l'amélioration de la fonction respiratoire permettant de réduire la durée de ventilation mécanique invasive.

2.d- Complications

Les complications graves en lien avec la pose d'une péridurale thoracique sont rares, et sont d'ordre neurologique ou septique. Dans une étude anesthésique de près de 4200 patients bénéficiant d'une anesthésie péridurale thoracique, le taux de complications neurologiques (perforation dure, mauvais positionnement du cathéter, douleur radiculaire post-opératoire, lésion nerveuse périphérique) était de 3,1% avec un risque maximal prévisible de complication nerveuse permanente de 0,07%. (28) Les complications infectieuses du cathétérisme péridural (méningite bactérienne ou compression médullaire secondaire à un abcès ou une arachnoïdite) ont été décrites chez 3 patients dans une série de 65000 péridurales. (29)

A l'initiation du traitement, une hypotension en lien avec un bloc sympathique trop étendu est possible en cas d'administration inappropriée d'anesthésique local. A l'inverse, la perte d'efficacité analgésique par tachyphylaxie ou dysfonctionnement du cathéter est beaucoup plus fréquente par la suite. D'autres complications beaucoup plus rares peuvent être citées, par exemple l'intoxication aux anesthésiques locaux ou la réaction anaphylactique.

2.e- Application dans la pancréatite aiguë sévère

De nombreuses études pré-cliniques se sont intéressées à l'utilisation de l'analgésie péridurale dans la pancréatite aiguë sévère. Leurs résultats suggèrent un effet bénéfique de l'analgésie péridurale thoracique sur la barrière intestinale, la perfusion splanchnique, pancréatique et rénale ainsi qu'une réduction de la réponse inflammatoire. On observe alors une réduction de la sévérité de la pancréatite aiguë en diminuant la survenue des complications respiratoires, thromboemboliques, abdominales et même de la mortalité. (30–32)

L'étude de Bachmann *et al.* sur un modèle expérimental de pancréatite aiguë sévère chez le porc mettait notamment en évidence une amélioration significative de la survie à 7 jours dans le groupe traité par analgésie péridurale thoracique de bupivacaine 0,5% par rapport au groupe contrôle (82,4% versus 29,4% ; $p < 0,001$). On observait également une amélioration significative de la microcirculation pancréatique et de l'oxygénation des tissus, avec pour conséquence une diminution des lésions histopathologiques. (30)

Les études cliniques qui ont suivi ont également permis d'observer des résultats encourageants. Une étude de cohorte multicentrique franco-belge menée par Jabaudon *et al.* a évalué de façon rétrospective l'impact d'une analgésie péridurale sur la mortalité dans une cohorte de patients admis en soins intensifs pour pancréatite aiguë. (33) Le critère de jugement principal était la mortalité à J30, les critères secondaires étaient les complications de la pancréatite aiguë (défaillance d'organe et sepsis).

Parmi les 1003 patients inclus de juin 2009 à mars 2014, 46 patients étaient traités par analgésie péridurale thoracique pendant une durée médiane de 8 jours. La mortalité était significativement réduite dans le groupe traité par analgésie péridurale (2% versus 17%, $p=0,01$). Concernant les critères secondaires, seule la complication à type d'ischémie mésentérique était significativement réduite dans le groupe traité par analgésie péridurale. L'étude n'a pas mis en évidence de complication en lien avec l'analgésie péridurale.

L'étude de Sadowski *et al.* parue en 2015 a étudié la sécurité d'utilisation d'une analgésie péridurale chez des patients présentant une pancréatite aiguë. (34) Il s'agit d'une étude monocentrique prospective, au cours de laquelle 35 patients admis à l'hôpital universitaire de Genève pour pancréatite aiguë sévère ont été randomisés entre un

groupe recevant une analgésie péridurale d'un mélange de Bupivacaïne et Fentanyl (13 patients) versus un groupe traité par PCA de Fentanyl en intraveineux (22 patients). Le traitement était maintenu pendant 3 à 5 jours. Le reste de la prise en charge était identique pour les deux groupes et comprenait une mise à jeun, une anticoagulation préventive, un traitement anti-sécrétoire et une nutrition parentérale. Cette étude n'a pas non plus montré de risque lié à la péridurale (infection, mauvaise tolérance hémodynamique). Dans cette même étude, il était constaté une amélioration significative de la perfusion pancréatique au scanner entre J0 et J3 chez les patients traités par analgésie péridurale. On notait aussi un meilleur contrôle de la douleur mesurée par EVA. La durée d'hospitalisation, le nombre de nécrosectomies et la mortalité n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.

PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL

Utilisation d'une analgésie péridurale thoracique chez les patients pris en charge en soins intensifs ou réanimation pour une pancréatite aiguë grave. Une étude rétrospective de faisabilité.

Laure MOISSET, Justine DEMAY, Docteur Isabelle ARCHAMBEAUD, Professeur Antoine ROQUILLY, Docteur Nicolas GRILLOT, Thomas GORONFLOT

1. Introduction de l'article

La pancréatite aiguë est une affection fréquente en hépato-gastro-entérologie, avec une incidence en France de 20 à 30 pour 100 000 habitants. Elle est responsable de nombreuses complications allant jusqu'au décès, avec un taux de mortalité de 20 à 40% pour la pancréatite aiguë sévère (qui concerne environ 20 à 30% des patients). (1)

La prise en charge actuelle selon les recommandations internationales est basée sur un traitement principalement symptomatique visant à réduire la douleur et la défaillance multiviscérale, mettre en place une nutrition précoce puis secondairement la prise en charge des complications. (2,8,22)

Depuis les premières descriptions de l'utilisation d'une analgésie péridurale thoracique chez ces patients, de nombreuses données expérimentales et cliniques vont dans le sens d'un bénéfice de cette technique d'un point de vue antalgique mais aussi via son action sur la barrière intestinale, la perfusion splanchnique, pancréatique et rénale ainsi qu'une réduction de la réponse inflammatoire. (30,31) On observe ainsi une réduction de la morbidité de la pancréatite aiguë en diminuant la survenue des complications respiratoires, thromboemboliques, abdominales et même de la mortalité. (32-34) En plus de ces bénéfices attendus, des études cliniques récentes suggèrent une bonne tolérance et un taux de complication faible de la péridurale thoracique chez ces patients, y compris pour ceux présentant une forme sévère et/ou admis en réanimation. (35)

Forte de ce constat, une procédure de pose de péridurale thoracique a été mise en place depuis décembre 2017 pour les patients admis pour une pancréatite aiguë sévère dans l'Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif (USIMAD) et les services de réanimation du CHU de Nantes – site Hôtel Dieu.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, après 3 ans de mise en place, la sécurité et la faisabilité en soins courants de cette analgésie péridurale thoracique pour les pancréatites aiguës graves en comparaison des patients hospitalisés sur la même période et pour lesquels la prise en charge ne comprenait pas de péridurale.

Les objectifs secondaires étaient d'en évaluer l'impact sur la douleur et l'éventuel impact sur la morbidité et la mortalité de la pancréatite aiguë.

2. Matériel et méthode

2.a- Design et population

Il s'agit d'une étude des pratiques professionnelles en soins courants, non interventionnelle, rétrospective, réalisée au CHU de Nantes - site Hôtel Dieu.

Nous avons identifié l'ensemble des patients hospitalisés pour la prise en charge d'une pancréatite aiguë en USIMAD et dans les unités de soins continus et réanimation médicale et chirurgicale entre décembre 2017 et novembre 2020. Au cours de l'année 2020, du fait de la pandémie de pneumonie à SARS-CoV2, une réanimation éphémère intitulée Réanimation UCA a été créée au sein de l'unité de chirurgie ambulatoire. Les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une pancréatite aiguë dans cette unité ont également été identifiés.

Les critères d'inclusion correspondaient aux patients présentant une pancréatite aiguë grave, définie par l'association d'au moins deux critères parmi : une douleur typique, une augmentation du taux de lipase supérieure à trois fois la normale et/ou une imagerie évocatrice, avec nécessité de prise en charge en soins intensifs ou réanimation.

Les critères d'exclusion étaient : un âge inférieur à 18 ans, une prise en charge initiale de plus de 7 jours effectuée dans un autre centre, un motif de prise en charge différent de la pancréatite aiguë ou ses complications, une durée d'hospitalisation inférieure à 24 heures et/ou la survenue du décès dans les 48 heures après admission.

2.b- Définition des deux groupes

Chez ces patients, conformément à la procédure en vigueur, les critères d'éligibilité à la pose d'une péridurale thoracique étaient la présence d'au moins deux critères parmi les suivants : une antalgie insuffisante sous PCA de morphine (échelle numérique simple (ENS) > 5), la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), un taux de CRP > 100 et/ou la présence de nécrose pancréatique au scanner. Les contre-indications relatives étant : un trouble de l'hémostase ou un traitement anticoagulant non suspendu, une instabilité hémodynamique, une défaillance respiratoire et/ou un sepsis en cours avec bactériémie. Un document reprenant ces principaux critères devait être complété par le médecin en charge lorsqu'une pose de péridurale thoracique était envisagée. (Annexe 1)

Les patients du groupe « analgésie péridurale » (« APD ») correspondaient à ceux dont la prise en charge comportait la mise en place d'une analgésie péridurale thoracique. Celle-ci leur était posée par un médecin anesthésiste au bloc opératoire ou dans le service de réanimation chirurgicale, en regard de l'espace Th8 (+/- 2 espaces vertébraux). Une administration continue de ropivacaïne 0,2% avec boli autocontrôlés (PCEA) était ensuite mise en place, et il était prévu de maintenir le traitement au moins 72h avec une durée maximale d'environ 10 jours (une utilisation plus prolongée étant laissée à l'appréciation du médecin référent). Une surveillance quotidienne du dispositif était réalisée conjointement par l'équipe d'anesthésie et d'hépto-gastro-entérologie.

La prise en charge de la pancréatite aiguë selon les recommandations internationales n'était pas modifiée par la présence de la péridurale, et la prise en charge antalgique avec association à un traitement morphinique était laissée à l'appréciation du médecin référent.

Le second groupe « indication APD » comprenait les patients qui présentaient les critères mais pour lesquels il n'y a pas eu de pose de péridurale du fait de la présence d'une contre-indication, d'un refus du patient ou d'une absence de proposition de cette thérapeutique.

2.c- Données recueillies

Plusieurs données ont été recueillies de façon rétrospective via les dossiers informatisés ou manuscrits des patients, comprenant des données démographiques (âge, sexe) et morphologiques (IMC) ainsi que les principaux antécédents (diabète, HTA, dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, antécédent de pancréatite aiguë, pancréatite chronique calcifiante connue, alcoolisme, tabagisme actif).

Nous avons également relevé les mesures les plus péjoratives des paramètres vitaux (soit : fréquence cardiaque maximale, pression artérielle systolique et moyenne minimales, glycémie capillaire maximale, saturation minimale, fréquence respiratoire maximale) et l'évaluation de la douleur par échelle numérique simple (ENS) à J0, J3, J5, J10 et après mise en place d'une péridurale thoracique le cas échéant.

Les complications en lien avec la pancréatite aiguë et les critères de défaillance d'organe du score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), comprenant la défaillance rénale, neurologique, hémodynamique et la thrombopénie, renseignés quotidiennement par le médecin référent du patient, ont été relevés à J0, J3 et J10.

Les paramètres biologiques (formule sanguine, ionogramme, CRP, bilan hépatique, bilan de coagulation, gazométrie artérielle) étaient également relevés à J0, J3, J5 et J10 et les paramètres nutritionnels (albumine, préalbumine) à J0 et J10.

Un recueil des paramètres scanographiques était effectué sur l'examen initial (réalisé à environ 72h du début des douleurs), puis sur l'examen à 10 jours d'évolution lorsqu'il était réalisé. Les informations recueillies étaient les critères du score de mCTSI (pourcentage de nécrose pancréatique ; présence de coulées de nécrose ou score de Balthazar ; présence de complications extra-pancréatiques de type épanchement pleural, ascite, complication vasculaire, parenchymateuse ou gastro-intestinale).

Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication grave en lien avec la mise en place de la péridurale thoracique telle qu'une complication neurologique sévère, un effet secondaire lors de la pose ou lors de l'administration de l'anesthésie locale, une complication infectieuse en lien avec le cathéter de péridurale.

Les critères secondaires de jugement comprenaient l'évolution de la douleur (évaluée par ENS), l'évolution du SIRS, la survenue de complications graves en lien avec la pancréatite aiguë (choc septique, hémorragie, SDRA, intubation orotrachéale, décès), la durée d'hospitalisation en USIMAD ou USC-réanimation, ainsi que la survie à 3 mois.

2.d- Ethique

Cette étude rétrospective non interventionnelle a été approuvée par le Comité d'Ethique pour la Recherche en Anesthésie Réanimation (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Institutional Research Bord 00010254-2020-245). (Annexe 2) Les données ont été recueillies de façon anonyme, et cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). (Annexe 3)

2.e- Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel R version 4.0.3. (36) Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, les variables continues ont été exprimées en moyenne avec écart-type en cas de distribution normale et en médiane avec écart interquartile en cas de distribution non normale. La comparaison des caractéristiques entre les groupes « APD » et « indication APD » a été réalisée à l'aide d'un test de Student univarié pour les variables quantitatives à distribution normale, d'un test de Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives à distribution non normale et d'un test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

3. Résultats

3.a- Caractéristiques de la population

Nous avons examiné les dossiers de 230 patients admis au CHU de Nantes – site Hôtel Dieu entre décembre 2017 et novembre 2020 pour la prise en charge d'une pancréatite aiguë en service d'USIMAD, USC-réanimation médicale, chirurgicale ou UCA. Parmi les 126 patients inclus, une analgésie péridurale a été posée chez 54 patients

(42,9%). Nous avons exclu de l'analyse les patients qui ne présentaient pas les critères définis pour la pose d'une péridurale thoracique, dont la gravité de la pancréatite était globalement moindre et l'évolution plus rapidement favorable. Le diagramme de flux est détaillé sur la figure 1.

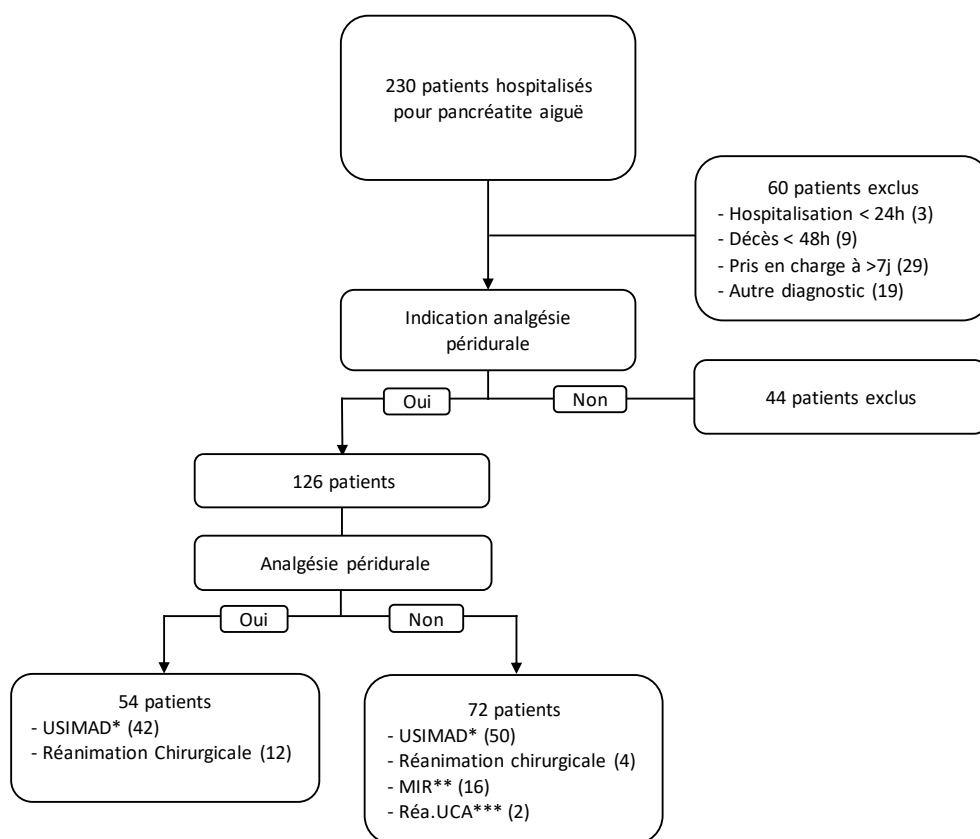


Figure 2. Diagramme de flux.

*USIMAD : Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif ; **MIR : Médecine Intensive Réanimation ;
***Réa.UCA : Réanimation en Unité de Chirurgie Ambulatoire

Le tableau 1 résume les caractéristiques initiales des patients des groupes « APD » et « indication APD », comprenant des critères démographiques, clinico-biologiques et radiologiques. L'analyse univariée a montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'âge moyen (en années : 45,79 dans le groupe « APD » versus 55,23 dans le groupe « indication APD », $p=0,002$), l'antécédent d'hypertension artérielle (20,4% versus 47,2%, $p=0,003$), la présence d'une antibiothérapie initiale (5,6% versus 23,6%, $p=0,006$) et le score SOFA total (médiane à 0 versus 2, $p<0,001$). Au sein des critères SOFA, le SOFA respiratoire ($p=0,023$), le SOFA coagulation ($p=0,023$) et le SOFA rénal ($p=0,012$) étaient légèrement supérieurs dans le groupe « indication APD ».

				APD ¹ (n=54)	Indication APD ¹ (n=72)	p
Démographie	Age, années - moyenne (écart-type)			45.79 (16.04)	55.23 (16.70)	0.002
	Sexe masculin, nombre (%)			41 (75.9)	49 (68.1)	0.426
	Indice de masse corporelle, kg/m ² - moyenne (écart-type)			28.47 (6.04)	28.31 (5.90)	0.888
Comorbidités, nombre (%)	Diabète			7 (13.0)	11 (15.3)	0.801
	Hypertension artérielle			11 (20.4)	34 (47.2)	0.003
	Dyslipidémie			12 (22.2)	18 (25.0)	0.833
	Tabagisme actif			27 (50.0)	24 (33.3)	0.069
	Ethylisme chronique			27 (50.0)	30 (41.7)	0.372
	Insuffisance rénale chronique			0 (0.0)	1 (1.4)	1.000
	Insuffisance respiratoire chronique			0 (0.0)	4 (5.6)	0.134
	Antécédent de pancréatite aiguë			10 (18.5)	15 (20.8)	0.824
	Pancréatite chronique connue			0 (0.0)	4 (5.6)	0.134
	Étiologie, nombre (%)	Lithiasique			13 (24.1)	27 (37.5)
Ethylique			23 (42.6)	24 (33.3)	0.353	
Iatrogène ²			3 (5.6)	10 (13.9)	0.150	
Médicamenteuse ³			0 (0.0)	3 (4.2)	0.259	
Hypertriglycéridémie			4 (7.4)	3 (4.2)	0.461	
Tumorale ⁴			3 (5.6)	2 (2.8)	0.651	
Indéterminée			5 (9.3)	3 (4.2)	0.287	
Autre ⁵			3 (5.6)	0 (0.0)	0.076	
Scores de sévérité	SIRS ⁶ à J0, nombre (%)			51 (94.4)	69 (95.8)	1.000
	SOFA ⁷ à J0, médiane [EI ⁸]	SOFA ⁷ total		0.00 [0.00, 2.00]	2.00 [1.00, 4.00]	<0.001
		SOFA ⁷ respiratoire		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.023
		SOFA ⁷ hémodynamique		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.129
		SOFA ⁷ hépatique		0.00 [0.00, 1.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.296
		SOFA ⁷ coagulation		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.023
		SOFA ⁷ neurologique		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.192
		SOFA ⁷ rénal		0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.011
	Scanner d'évaluation à 72h	mCTSI ⁹ , médiane [EI ⁸]		6.00 [6.00, 8.00]	6.00 [6.00, 8.00]	0.493
		Pourcentage de nécrose pancréatique	0%, nombre (%)	27 (50.0)	39 (54.2)	0.719
			≤30%, nombre (%)	21 (38.9)	18 (25.4)	0.122
			>30%, nombre (%)	6 (11.1)	14 (19.7)	0.226
		Complication extra-pancréatique, nombre (%)		45 (83.3)	55 (76.4)	0.381
		Epanchement pleural, nombre (%)		39 (72.2)	51 (70.8)	1.000
		Ascite, nombre (%)		26 (48.1)	28 (38.9)	0.364
		Complication vasculaire, nombre (%)	Thrombose veineuse	13 (24.1)	11 (15.3)	0.255
			Saignement veineux	1 (1.9)	0 (0.0)	0.429
		Complication hépato-splénique, nombre (%)	Collection sous-capsulaire	0 (0.0)	2 (2.8)	0.506
			Infarctissement	2 (3.7)	1 (1.4)	0.576
			Hématome sous-capsulaire	1 (1.9)	0 (0.0)	0.429
		Complication gastro-intestinale, nombre (%)	Hémorragie	0	0	NA
			Inflammation	7 (13.0)	10 (13.9)	1.000
			Perforation	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000
Autres caractéristiques initiales		Délai avant admission, jour - médiane [EI ⁸]			2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [1.00, 3.00]
	Oxygénothérapie, nombre (%)			22 (40.7)	35 (48.6)	0.470
	Ventilation mécanique invasive, nombre (%)			2 (3.7)	2 (2.8)	1.000
	Amines, nombre (%)			1 (1.9)	3 (4.2)	0.635
	Insuffisance rénale, nombre (%)			5 (9.3)	20 (27.8)	0.012
	Douleur, ENS ¹⁰ - médiane [EI ⁸]			4.33 [3.33, 6.67]	3.00 [1.67, 5.33]	0.005
	Antibiothérapie, nombre (%)			3 (5.6)	17 (23.6)	0.006
	CRP ¹¹ , médiane [EI ⁸]			133.50 [34.10, 288.05]	198.80 [102.10, 314.75]	0.101
	Albumine, médiane [EI ⁸]			33.60 [29.60, 39.00]	30.05 [25.75, 37.25]	0.145
	Préalbumine, médiane [EI ⁸]			0.19 [0.16, 0.21]	0.12 [0.08, 0.16]	0.013

Tableau 1 : Caractéristiques initiales de la population.

¹APD : analgésie péridurale thoracique ; ²Iatrogène : dans la suite d'une cholango-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), d'une ampullectomie ou d'une biopsie papillaire ; ³Médicamenteuse : suite à un traitement par immunothérapie de type anti-PDL1, par divalproate de sodium, par codéine ou anti-diabétique de type gliptine ; ⁴Etiologie tumorale comprenant : Tumeur Intra-canaire et Mucineuse Pancréatique (TIPMP), ampullome, papillome biliaire ; ⁵Autre étiologie : auto-immune, génétique, multifactorielle ou pancréas divisum ; ⁶SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ; ⁷SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; ⁸EI : Ecart inter-quartile ; ⁹mCTSI : Computed Tomography Severity Index modifié ; ¹⁰ENS : Echelle Numérique Simple ; ¹¹CRP : dosage plasmatique de C-Reactive Protein

La douleur moyenne le jour de l'admission était supérieure dans le groupe « APD » (médiane à 4,33 versus 3,00, $p=0,005$). Les autres critères et notamment la présence d'un SIRS initial et le score de mCSTI au scanner des 72h étaient comparables entre les deux groupes.

3.b- Caractéristiques concernant l'analgésie péridurale

La pose de péridurale chez les patients du groupe « APD » avait lieu après un délai médian de 3 jours suivant le début des douleurs (EI 2-4). Elle était posée principalement en regard de l'espace Th8 avec une variation de 2 espaces intervertébraux ($n=47$, 96%), par un interne d'anesthésie-réanimation ($n=25$, 49%) ou un médecin anesthésiste sénior ($n=21$, 41,2%) et la pose s'est avérée facile à modérément facile pour une grande majorité des patients ($n=38$, 80,9%). Le traitement était ensuite poursuivi pendant une durée médiane de 4 jours (EI 2-5).

Une complication à la pose à type de brèche durale a été observée chez 2 patients (4%), d'évolution favorable. Au cours du traitement, des effets indésirables non graves ont été observés chez 3 patients (5,6%), à type de douleurs ou d'hématome au point de ponction chez 2 patients et un point de ponction inflammatoire chez 1 patient. Aucun effet indésirable grave de type neurologique, infectieux ou de surdosage n'a été observé.

Le tableau 2 reprend le détail des caractéristiques des patients traités par analgésie péridurale.

Parmi les 72 patients du groupe « indication APD », les raisons d'absence de mise en place d'une analgésie péridurale étaient connues pour 32 patients (44,4 %). Il s'agissait de la présence d'une contre-indication à type de défaillance multiviscérale (4,2%), d'anomalie de la coagulation ou traitement anticoagulant ne pouvant être interrompu (23,6%) ou de sepsis non contrôlé (8,3%) ; d'un échec de pose chez l'un des patients (1,4%) ; d'un refus de ce traitement par 5 patients (6,9%).

	Groupe APD, n=54	Données manquantes, nombre (%)
Délai avant 1^{ère} APD¹, jour - médiane [EI²]	3.00 [2.00, 4.00]	0 (0)
Opérateur, nombre (%)		
Interne d'anesthésie-réanimation	25 (49.0)	3 (5,56)
Médecin anesthésiste sénior	21 (41.2)	3 (5,56)
Difficulté de pose, nombre (%)		
Facile (1 ponction)	31 (66.0)	7 (12,96)
Modérément facile (2 ou 3 ponctions)	7 (14.9)	7 (12,96)
Difficile (>3 ponctions)	9 (19.1)	7 (12,96)
Espace vertébral, nombre (%)		
Niveau T6-T7	9 (18.4)	5 (9,26)
Niveau T7-T8	20 (40.8)	5 (9,26)
Niveau T8-T9	9 (18.4)	5 (9,26)
Niveau T9-T10	7 (14.3)	5 (9,26)
Niveau T10-T11	2 (4.1)	5 (9,26)
Niveau lombaire	2 (4.1)	5 (9,26)
Type de complication à la pose, nombre (%)		
Aucune	48 (96.0)	4 (7,41)
Brèche méningée	2 (4.0)	4 (7,41)
Evènement neurologique grave	0 (0)	4 (7,41)
Evènement indésirable sous traitement, nombre (%)		
Mobilisation du cathéter	2 (3.7)	0 (0)
Obstruction du cathéter	1 (1.9)	0 (0)
Déconnexion du cathéter	3 (5.6)	0 (0)
Inefficacité	7 (13.0)	0 (0)
Douleur ou hématome au point de ponction	2 (3.7)	0 (0)
Point de ponction inflammatoire	1 (1.9)	0 (0)
Evènement indésirable grave	0 (0)	0 (0)
Evaluation de la douleur, ENS³ - médiane [EI²]		
ENS ³ maximale le jour de la pose	5.00 [3.00, 6.00]	0 (0)
ENS ³ moyenne à J1 de la pose	2.30 [1.00, 3.52]	2 (3,70)
Temps sous APD¹, jour - médiane [EI²]	4.00 [2.00, 5.00]	0 (0)
Repose du cathéter, nombre (%)	8 (14.8)	0 (0)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients traités par analgésie péridurale

¹APD : Analgésie péridurale, ²EI : Ecart inter-quartile ; ³ENS : Echelle Numérique Simple

3.c- Evolution clinique des patients

Le tableau 3 reprend l'évolution des caractéristiques au cours du suivi. Concernant l'évolution de la douleur, l'analyse univariée a montré une différence significative en défaveur du groupe « APD », avec une ENS moyenne à 2 au 3^{ème} jour et à 1,17 au 10^{ème} jour versus 0 dans le groupe « indication APD » ($p=0,014$ à J3 et $p=0,001$ à J10).

			APD ¹ , n=54	Indication APD ¹ , n=72	P	DM ² , (%)	
Durée de séjour ³ , médiane [EI ⁴]			10.50 [6.25, 16.00]	11.00 [7.00, 21.25]	0.430	0.0	
Complication durant le séjour, nombre (%)		SDRA ⁵	6 (11.1)	11 (15.3)	0.603	0.0	
		Ventilation invasive	7 (13.0)	16 (22.2)	0.245	0.0	
		Choc septique	2 (3.7)	7 (9.7)	0.298	0.0	
		Hémorragie	5 (9.3)	1 (1.4)	0.083	0.0	
		DMV ⁶	3 (5.6)	4 (5.6)	1.000	0.0	
		Transfert en réanimation	19 (35.2)	33 (45.8)	0.274	0.0	
		Décès	2 (3.7)	3 (4.2)	1.000	0.0	
Infection de coulée de nécrose	Survenue, nombre (%)		5 (9.3)	21 (29.2)	0.007	0.0	
	Délai de survenue, médiane [EI ⁴]		17.00 [17.00, 19.00]	22.00 [16.00, 39.00]	0.345	79.4	
	Type de nécrosectomie, nombre (%)	Radiologique	2 (3.7)	10 (13.9)	0.068	0.0	
		Endoscopique, Chirurgicale	5 (9.3) 1 (1.9)	15 (20.8) 9 (12.5)	0.090 0.043	0.0 0.0	
Vivant à 3mois, nombre (%)			50 (96.2)	64 (90.1)	0.300	2.4	
Evolution de la sévérité	SIRS ⁷ , nombre (%)		J3 ⁸	41 (75.9)	59 (81.9)	0.506	0.0
			J5 ⁸	33 (61.1)	41 (56.9)	0.716	0.0
			J10 ⁸	18 (33.3)	25 (34.7)	1.000	0.0
	Score SOFA ⁹	SOFA ⁹ Total, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	1.00 [0.00, 2.00]	1.00 [0.00, 3.00]	0.023	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.030	0.0
		SOFA ⁹ respiratoire, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.103	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.023	0.0
		SOFA ⁹ hémodynamique, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.017	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.051	0.0
		SOFA ⁹ hépatique, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.866	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.291	0.0
		SOFA ⁹ coagulation, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.319	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.216	0.8
		SOFA ⁹ neurologique, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.288	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.284	0.0
		SOFA ⁹ rénal, médiane [EI ⁴]	J3 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.046	0.0
			J10 ⁸	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.116	0.8
	Scanner J10 ¹⁰	Réévaluation du mCTSI ¹¹ , médiane [EI ⁴]		8.00 [6.00, 10.00]	8.00 [6.00, 10.00]	0.954	54.8
		Pourcentage de nécrose pancréatique, nombre (%)	0%	12 (41.4)	12 (44.4)	1.000	55.6
			≤30%	9 (31.0)	6 (22.2)	0.552	55.6
			>30%	8 (27.6)	9 (33.3)	0.773	55.6
		Epanchement pleural, nombre (%)		26 (86.7)	22 (81.5)	0.722	54.8
		Ascite, nombre (%)		8 (26.7)	10 (37.0)	0.569	54.8
		Complication vasculaire, nombre (%)	Thrombose veineuse	8 (26.7)	5 (18.5)	0.538	54.8
			Saignement veineux	0	0	NA	54.8
		Complication hépato-splénique, nombre (%)	Infarctissement	2 (6.7)	1 (3.8)	1.000	55.6
			Hématome sous-capsulaire	1 (3.3)	0 (0.0)	1.000	55.6
			Collection sous-capsulaire	0	0	NA	55.6
		Complication gastro-intestinale, nombre (%)	Inflammation	5 (16.7)	8 (29.6)	0.345	54.8
			Perforation	0	0	NA	54.8
			Hémorragie	1 (3.3)	0 (0.0)	1.000	54.8
Evolution des autres caractéristiques	Douleur, ENS ¹² moyenne - médiane [EI ⁴]		J3 ⁸	2.00 [0.33, 3.17]	0.00 [0.00, 2.33]	0.014	11.1
			J5 ⁸	1.17 [0.00, 3.33]	0.00 [0.00, 1.33]	0.001	12.7
			J10 ⁸	0.68 [0.00, 2.33]	0.00 [0.00, 1.33]	0.164	44.4
	Oxygénothérapie, nombre (%)		J3 ⁸	28 (51.9)	40 (55.6)	0.720	0.0
			J5 ⁸	21 (38.9)	31 (43.1)	0.716	0.0
			J10 ⁸	10 (18.5)	21 (29.2)	0.212	0.0
	Ventilation mécanique invasive, nombre (%)		J3 ⁸	7 (13.0)	11 (15.3)	0.801	0.0
			J10 ⁸	5 (9.3)	13 (18.1)	0.203	0.0
	Amines, nombre (%)		J3 ⁸	0 (0.0)	7 (9.7)	0.020	0.0
			J5 ⁸	2 (3.7)	6 (8.3)	0.465	0.0
			J10 ⁸	1 (1.9)	4 (5.6)	0.391	0.0
	Insuffisance rénale aiguë, nombre (%)		J3 ⁸	2 (3.7)	10 (13.9)	0.068	0.0
			J10 ⁸	1 (1.9)	6 (8.3)	0.237	0.0
	Antibiothérapie, nombre (%)		J3 ⁸	9 (16.7)	21 (29.2)	0.139	0.0
			J10 ⁸	9 (16.7)	19 (26.4)	0.279	0.0
CRP ¹³ , médiane [EI ⁴]		J3 ⁸	252.60 [165.17, 340.08]	195.70 [120.98, 317.00]	0.116	19.0	

Alimentation			J10 ⁸	115.40 [49.75, 187.28]	80.40 [48.40, 140.85]	0.218	54.8
	Paramètres nutritionnels à J10 ⁸ , médiane [EI ⁴]		IMC	28.36 [24.04, 31.42]	29.09 [23.27, 33.06]	0.733	48.4
			Albumine	25.05 [21.67, 28.30]	21.45 [19.27, 27.20]	0.232	66.7
			Prealbumine	0.12 [0.11, 0.17]	0.13 [0.09, 0.15]	0.703	70.6
	Délai avant réalimentation, médiane [EI ⁴]			2.00 [1.25, 3.00]	3.00 [2.00, 4.00]	0.265	0.0
	1er mode d'alimentation, nombre (%)	Nutrition parentérale		17 (31.5)	25 (34.7)	0.849	0.0
		Nutrition entérale		2 (3.7)	16 (22.2)	0.004	0.0
		Alimentation orale		18 (33.3)	31 (43.1)	0.356	0.0
	2e mode d'alimentation, nombre (%)	Nutrition parentérale		2 (3.8)	4 (5.6)	1.000	0.8
		Nutrition entérale		1 (1.9)	14 (19.4)	0.002	0.8
		Alimentation orale		22 (41.5)	28 (38.9)	0.854	0.8

Tableau 3 : Evolution des caractéristiques au cours du suivi

¹APD : Analgésie péridurale ; ²DM : Données manquantes ; ³Durée de séjour : en Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'appareil Digestif (USIMAD) ou service d'Unité de Soins Continus (USC)-Réanimation médicale ou chirurgicale ;

⁴EI : Ecart inter-quartile ; ⁵SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; ⁶DMV : défaillance multi-viscérale ;

⁷SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; ⁸Jn : n^{ième} jour après admission en USIMAD ou service d'USC-réanimation médicale ou chirurgicale ; ⁹SOFA : Sequential Organ Failure Assessment ; ¹⁰Scanner J10 : réalisé entre 8 et 13 jours après le diagnostic de pancréatite aiguë ; ¹¹mCTSI : modified Computed Tomography Severity Index ;

¹²ENS : Echelle Numérique Simple ; ¹³CRP : C-Reactive Protein

Concernant l'évolution de la sévérité et des critères de défaillance d'organe, il n'a pas été observé de différence sur l'évolution du SIRS et sur les critères scanographiques du mCTSI au cours des dix premiers jours. Le score SOFA semble en revanche avoir conservé une faible différence significative en faveur du groupe « APD » à J3 et à J10. La différence portait notamment sur le SOFA hémodynamique à J3 (non visible en présentation sous forme de médiane [EI], $p=0,017$) avec en parallèle une différence significative sur le nombre de patients sous amines vasopressives à J3 (0 versus 9,7%, $p=0,020$) ; sur le SOFA rénal à J3 ($p=0,046$), sur le SOFA respiratoire à J10 ($p=0,023$). (Annexe 4) Il s'y associait une tendance dans le groupe « APD » à un moins grand nombre de patients avec insuffisance rénale aiguë à J3 et de patients sous ventilation mécanique invasive à J10, sans que cela soit statistiquement significatif. Concernant les autres complications survenues durant le séjour, bien qu'une légère tendance ait été observée en faveur d'un moins grand nombre de SDRA, de choc septique et de transfert en réanimation dans le groupe « APD », ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

L'analyse des paramètres nutritionnels n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant le délai avant réalimentation tout type confondu (orale, entérale ou parentérale). La nutrition entérale était la plus utilisée en 1^{er} ($p=0,004$) et 2^{ème} mode de réalimentation ($p=0,002$) dans le groupe « indication APD ». Aucune différence n'était observée sur les taux d'albumine, de préalbumine et sur l'évolution de l'IMC à J10 (avec un grand nombre de données manquantes pour ces paramètres).

Concernant l'impact sur la durée de séjour en unité de soins intensifs ou en réanimation, il n'a pas été observé de différence significative. En jours, elle était estimée à 10,5 dans le groupe « APD » versus 11 dans le groupe « indication APD » ($p=0,430$).

On a par ailleurs observé une différence concernant la survenue d'infections de coulées de nécroses, estimée à 9,3% dans le groupe « APD » versus 29,2% dans le groupe « indication APD » ($p=0,007$).

La mortalité à 3 mois n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes, malgré une tendance moindre dans le groupe « APD » (3,8% versus 9,9%, $p=0,3$).

4. Discussion

Notre étude confirme la faisabilité et la sécurité d'utilisation en soins courants d'une analgésie péridurale thoracique chez des patients admis en unité de soins intensifs ou en réanimation pour une pancréatite aiguë.

En effet, la pose de péridurale a pu être effectuée sans difficulté pour la majorité des patients (80,9%), autant par des médecins anesthésistes internes (49%) que séniors (41,2%). Aucune complication grave de type neurologique ou infectieuse n'est survenue à la pose ou en cours de traitement, ce qui s'inscrit dans les conclusions des études précédentes. (33,35) Il n'a pas non plus été rapporté d'hypotension sous traitement, ce qui constitue pourtant l'un des effets les plus fréquents avec une incidence de l'ordre de 4 à 8%. (35,37) Cela peut être dû à une durée sous traitement relativement courte dans notre cohorte, avec une médiane de 4 jours. Le taux d'effraction de la dure-mère évalué à 4% (soit 2 patients) dans notre étude est supérieur aux valeurs observées dans la littérature, qui sont plutôt de l'ordre de 1%, sans qu'il n'ait été rapporté de retentissement clinique à type de céphalées post-brèche. (37) Les événements indésirables locaux non graves à type de douleur, hématome ou inflammation au point de ponction sont restés peu fréquents (5,6%) et sont peu mentionnés dans la littérature.

Il s'agit à notre connaissance de la première étude évaluant une procédure intégrant l'utilisation de la péridurale thoracique dans la prise en charge de la pancréatite aiguë grave en soins courant, avec des critères de pose bien spécifiques ne comprenant

pas seulement la présence de douleurs incontrôlées. (33) Le suivi d'une cohorte comprenant au total 170 patients, dont 44 patients qui ne présentaient pas les critères de pose de péridurale définis par cette procédure mise en place au CHU de Nantes (CRP > 100, présence d'un SIRS, pancréatite nécrosante au scanner et/ou EVA > 5 sous PCA de morphine), nous a par ailleurs permis de valider ces critères inspirés de la littérature. (34) En effet, malgré leur hospitalisation initiale en unité de soins intensifs ou réanimation, une analyse préliminaire nous a permis d'observer que ces patients présentaient une pancréatite de sévérité globalement moindre et une durée d'hospitalisation moins longue, ce qui ne justifiait pas la mise en place d'un tel traitement. (Annexe 5)

Nous avons obtenu un effectif de 54 patients dans le groupe traité par péridurale, ce qui constitue un effectif conséquent par rapport aux données déjà disponibles dans la pancréatite aiguë. La durée de suivi de 3 mois, relativement longue par rapport aux études antérieures, nous a permis d'apprécier avec fiabilité le devenir de ces patients, les complications tardives de la pancréatite survenant rarement au-delà. (34,35)

Pourtant, l'analyse de l'impact de la péridurale sur les critères secondaires s'est avérée plutôt décevante par rapport aux données disponibles. Une limite non négligeable de notre étude est son caractère rétrospectif, source potentielle de biais sur le recueil des complications et de données manquantes ayant pu affecter nos critères de jugement.

Concernant la douleur, nous avons observé une différence significative en défaveur de la péridurale avec une ENS moyenne à J3 ($p=0,014$) et 1,17 à J5 ($p=0,001$) versus 0 dans le groupe sans péridurale. Cela pourrait être attribué à une efficacité antalgique moindre de l'utilisation d'un anesthésique local seul, la ropivacaïne, par rapport à l'utilisation d'une association comprenant un opioïde comme dans l'étude de Sadowski *et al.* où était utilisée une association de bupivacaïne 0,1% et fentanyl 2 μ g/ml. (34) En outre, ce résultat pouvant sembler décevant au premier abord, est à pondérer par la faible pertinence clinique de la différence observée : on obtient une ENS < 3 (douleur légère) dans le groupe traité comparé à une ENS à 0 (absence de douleur) dans le groupe sans péridurale. (38) Les patients des deux groupes semblent donc globalement bien soulagés, sans que l'on ait pu évaluer les doses des autres antalgiques administrés qui étaient peu renseignées dans les dossiers. Par ailleurs nous avons utilisé une évaluation de la douleur par ENS, qui est l'échelle la plus renseignée en pratique courante mais qui présente néanmoins une grande variabilité inter-individus et n'était pas analysable chez les

patients sédatis. Un suivi de la douleur basé sur l'évaluation de la consommation morphinique après mise en place de la péridurale pourrait s'avérer plus fiable et reproductible, et pourrait permettre d'observer une éventuelle différence de consommation sous traitement par péridurale.

Concernant les critères de défaillance d'organe, nous avons observé une différence statistiquement significative en faveur du groupe traité par péridurale sur le score SOFA total ($p=0,023$ à J3 et $p=0,03$ à J10), et plus particulièrement sur le SOFA respiratoire ($p=0,023$ à J10), hémodynamique ($p=0,017$ à J3) et rénal ($p=0,046$ à J3). Cliniquement, cela se traduit par une différence de faible pertinence clinique (par exemple pour le SOFA total médian à J10 : 0,00 [0,00, 0,00] versus 0,00 [0,00, 2,00] dans le groupe sans péridurale). Cela est en partie lié à la nette supériorité en nombre de patients sans défaillance d'organe sur l'ensemble de notre cohorte. En effet sur les deux groupes réunis, au maximum 6,3% des patients ont reçu des amines, 19,8% ont présenté une défaillance rénale et 18,3% ont nécessité une ventilation invasive ce qui est peu comparé aux études précédentes. (33) Ces résultats constituent néanmoins une piste intéressante et pourraient être précisés par des études ultérieures. Par exemple, l'étude EPIPAN en cours a pour objectif de déterminer si l'analgésie péridurale permet de réduire la défaillance respiratoire et les autres complications de la pancréatite aiguë sévère. (39) Il s'agit d'une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée en deux bras (un bras avec prise en charge standard selon les recommandations et un bras recevant en plus une analgésie péridurale thoracique constituée d'un mélange de ropivacaïne et sufentanil pendant au moins 72 h), avec évaluateur en aveugle. Le critère de jugement principal est le nombre de jours sans ventilation mécanique à J30 et les critères secondaires comprendront l'analyse des autres complications (défaillances d'organe, sepsis) et de la mortalité.

Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative sur la survenue de complications précoces (nécessité de ventilation mécanique invasive, SDRA, choc septique, complication hémorragique, défaillance multiviscérale, transfert en réanimation, décès) malgré une légère tendance en faveur du groupe traité par péridurale pour la plupart de ces complications. Cela pourrait être lié au délai médian de 3 jours (El [2,00, 4,00]) avant pose de péridurale, possiblement trop long au vu de la physiopathologie de la pancréatite. En effet, la cascade inflammatoire induite par l'autodigestion du pancréas et médiée ensuite par le système nerveux sympathique

semble s'installer au cours des 48 premières heures. Les études expérimentales qui ont permis d'observer une restauration de la microcirculation pancréatique, une amélioration de l'oxygénation des tissus et une amélioration de la survie étaient réalisées après une pose de péridurale précoce, entre 30 minutes et 7 heures après induction d'une pancréatite aiguë chez l'animal. (30–32) Il pourrait être intéressant d'envisager une mise en place plus précoce de l'analgésie péridurale, via un circuit optimisé de prise en charge des patients avec par exemple une évaluation des critères de traitement anticipée dès l'évaluation aux urgences.

La durée médiane de séjour en unité de soins intensifs ou réanimation n'était pas différente dans les deux groupes (10,5 jours versus 11 jours dans le groupe sans péridurale, $p=0,430$). Il est important de noter que cette durée n'était pas uniquement liée à la survenue de complications durant le séjour : en effet, dans cette étude en conditions réelles, la sortie des patients était également conditionnée par la disponibilité d'un lit d'aval en hospitalisation conventionnelle et il n'était pas rare de voir le séjour d'un patient décrit comme « sortant » prolongé de plusieurs jours en soins intensifs ou réanimation (sans pouvoir estimer si le retentissement était supérieur dans l'un des deux groupes). Il est néanmoins intéressant de noter qu'une douzaine de patients, exclus de l'analyse statistique car présentant une durée de séjour nettement supérieure à la grande majorité des patients (dont le séjour était inférieur ou égal à 1 mois), faisaient presque tous partie du groupe non traité par péridurale. (Annexe 6)

La différence significative observée sur la survenue de complications tardives à type d'infection de coulées de nécrose (9,3% versus 29,2% dans le groupe sans péridurale, $p = 0,007$) est en revanche encourageante et cohérente avec les études antérieures. (33) En termes de physiopathologie, cela serait attribué à l'amélioration de la vascularisation splanchnique permettant entre autres une diminution de la translocation bactérienne et de la survenue de complications infectieuses.

5. Conclusion

Le traitement par analgésie péridurale apparaît réalisable et d'utilisation sûre chez les malades pris en charge en soins intensifs ou réanimation pour une pancréatite aiguë. De plus, notre étude a permis d'observer un impact majeur sur la survenue de complications tardives graves à type d'infections de coulées de nécrose, restant à confirmer au cours d'études ultérieures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg WJES*. 2019;14:27.
2. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul;13(4):e1–15.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102–11.
4. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Oct 14;20(38):13879–92.
5. Beger HG. Natural course of acute pancreatitis. *Acute Pancreat*. 1997;21(2):6.
6. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):298–302.
7. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004 Sep;53(9):1340–4.
8. Gliem N, Ammer-Herrmenau C, Ellenrieder V, Neesse A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*. 2020 May 18;1–5.
9. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951–1968.e1.
10. Knoefel WT, Kollias N, Warshaw AL, Waldner H, Nishioka NS, Rattner DW. Pancreatic microcirculatory changes in experimental pancreatitis of graded severity in the rat. *Surgery*. 1994 Nov;116(5):904–13.
11. Kinnala PJ, Kuttala KT, Grönroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JHA. Splanchnic and pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Jul;37(7):845–9.
12. Winsö O, Kral J, Wang W, Kralova I, Abrahamsson P, Johansson G, et al. Thoracic epidural anaesthesia reduces insulin resistance and inflammatory response in experimental acute pancreatitis. *Ups J Med Sci*. 2018 Dec;123(4):207–15.
13. Browne RA, Ashworth EJ. The use of epidural block in acute pancreatitis: A report of eight cases. *Can Anaesth Soc J*. 1969 Sep 1;16(5):416–24.
14. Love JA, Yi E, Smith TG. Autonomic pathways regulating pancreatic exocrine secretion. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2007 Apr 30;133(1):19–34.

15. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995: Acute pancreatitis in Scotland. *Br J Surg*. 1999 Oct 1;86(10):1302-5.
16. Beger HG. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol*. 2007;13(38):5043.
17. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does Mortality Occur Early or Late in Acute Pancreatitis? *Int J Gastrointest Cancer*. 2000;28(2):091-6.
18. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov 1;7(11):1247-51.
19. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):738-44.
20. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assessment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology*. 2002 Jun 1;223(3):603-13.
21. Morteale KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Nov;183(5):1261-5.
22. Gomes CA, Di Saverio S, Sartelli M, Segallini E, Cillonì N, Pezzilli R, et al. Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the "PANCREAS" acronym. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Mar 11;1-5.
23. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1983-93.
24. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2007 Jul;26(7-8):720-52.
25. Silvasti M, Pitkänen M. Patient-controlled epidural analgesia versus continuous epidural analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Apr;45(4):471-6.
26. Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol*. 2008 Oct;74(10):549-63.
27. Fletcher D, Jayr C. [Indications for postoperative epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Mar;28(3):e95-124.
28. Giebler RM, Scherer RU, Peters J. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):55-63.

29. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 2000 Feb;25(1):83–98.
30. Bachmann KA, Trepte CJ, Tomkötter L, Hinsch A, Stork J, Bergmann W, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care.* 2013;17(6):R281.
31. Freise H, Lauer S, Anthonsen S, Hlouschek V, Minin E, Fischer LG, et al. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology.* 2006 Aug;105(2):354–9.
32. Demirag A, Pastor CM, Morel P, Jean-Christophe C, Sielenkämper AW, Güvener N, et al. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2006 Feb 14;12(6):915–20.
33. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant J-Y, et al. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Crit Care Med.* 2018 Mar;46(3):e198–205.
34. Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard J-L, Platon A, et al. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 21;21(43):12448–56.
35. Jabaudon M, Chabanne R, Sossou A, Bertrand P-M, Kauffmann S, Chartier C, et al. Epidural analgesia in the intensive care unit: An observational series of 121 patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2015 Aug;34(4):217–23.
36. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. 2020; Available from: <https://www.R-project.org/>
37. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth.* 2008 Dec;101(6):832–40.
38. Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med.* 2018 Apr;36(4):707–14.
39. Bulyez S, Pereira B, Caumon E, Imhoff E, Roszyk L, Bernard L, et al. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol. *BMJ Open.* 2017 May 29;7(5):e015280.

ANNEXES

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	IMPRIME Demande Cathéter de péridurale pour pancréatite aiguë Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient\Réalisation du programme de soins	Diffusion par : PHU 03 - Anesthésie

Etiquette Patient

Check-list APD analgésique

Etiquette service demandeur

Un patient qui va bénéficier de la pose d'une péridurale thoracique est un patient informé*, prémédiqué si nécessaire, et préparé. La surveillance et l'utilisation d'un cathéter de péridurale est protocolisée et repose sur **

- **Surveillance quotidienne**
- **L'utilisation exclusive d'une PCEA sécurisée**

* Expliquer au patient pourquoi il descend au bloc avant le geste. Un livret d'information sera donné au patient.

** Ensemble des procédures (liens intranet) cf. pratiques professionnelles> 03-Soins et actes techniques> Cathéter d'analgésie péridurale

♦ Pour obtenir la pose d'un cathéter de péridurale :

Contacter le médecin Anesthésiste Réanimateur du bloc des urgences au **83 874**

A défaut, contacter l'infirmier anesthésiste du bloc des urgences au **87 534**

♦ Renseignements d'ordre généraux :

1. Indication de pose : Pancréatite aiguë avec au moins deux des critères suivants :
 - ☐ EVA > 5 sous PCA morphine
 - ☐ ≥ 2 critères du SIRS
 - ☐ CRP > 100
 - ☐ Présence de nécrose pancréatique à la TDM

2. Coagulation :
 - ☐ Bilan d'hémostase de moins de 12 heures avec
 - ☐ TP > 60%
 - ☐ TCA ratio < 1.2 ou INR < 1.4
 - ☐ Plaquettes > 100 G/L
 - ☐ AntiXa ou IIa spécifique sous anticoagulation préventive ou curative
 - ☐ Délai suffisant depuis la dernière administration d'anticoagulant ou d'antiagrégant (cf ci-après)

3. Statut sérologique

HIV	☐ inconnu	☐ séronégatif	☐ séropositif
VHB	☐ inconnu	☐ séronégatif	☐ séropositif
VHC	☐ inconnu	☐ séronégatif	☐ séropositif

4. Allergie ou intolérance à la povidone iodée : oui ☐ non ☐

5. Contre-indications relatives :

- ☐ PAm $\leq$ 65 mmHg
- ☐ FR $\geq$ 30 et/ou SpO₂ $\leq$ 92% sous O₂ 50%
- ☐ Température $\geq$ 39°C, bactérienne
- ☐ Agitation

6. Documentation bactériologique récente : oui ☐ non ☐

7. Lésion cutanée, tatouage ou matériel chirurgical en regard de la vertèbre T8 : oui ☐ non ☐

♦ **Préparation du patient :**

Le jour de la pose de la péridurale :

Références : Intranet/Pratiques prof/03.Soins et actes techniques/Préparation cutanée de l'opéré

- ☐ Douche au savon doux liquide au plus près de la pose du cathéter ou Toilette au lit
- ☐ Vérification hygiène corporelle effectuée
- ☐ Vérification de l'absence de bijoux
- ☐ Chemise et pyjama de bloc
- ☐ Simplification des perfusions et voie veineuse fonctionnelle

Vérification du dossier :

- ☐ Fiche de transfert pour les patients porteurs de **BMR** (feuille orange)
- ☐ Courrier médical et traitements à jour sur Millenium
- ☐ Etiquettes du service demandeur jointes
- ☐ Autorisation de soin si patient mineur
- ☐ Place d'**USC** réservée (USIMAD ou USC chirurgicale PTMC)
- ☐ Bilan d'hémostase datant de moins de 12h

Vérification avant départ au bloc de l'ensemble de la préparation du patient

- ☐ Check-list Ok et dans le dossier

Vérification par (initiales) :

Contrôle au bloc avant installation du patient sur table

- Identité du patient oui ☐
- Respect des procédures oui ☐

Vérification par (initiales IADE) :

Un patient accueilli pour pose d'une péridurale sans information donnée, sans préparation cutanée, sans check-list remplie ne pourra bénéficier de la technique demandée et retournera dans le service demandeur pour reprendre la procédure.

Le médecin qui pose l'indication d'un cathéter de péridural thoracique analgésique est responsable de la bonne information du patient et du suivi du cathéter.

Cathéter de péridurale :

- Référencé : jeu de cathétérisme épidural ARROW (JC-05400-B) 19^{Ga}
- entretien et surveillance : cf protocole de surveillance IDE
- pompe de PCEA sécurisée et circuit dédié

On recommande de ne pas dépasser une durée **d'utilisation de 15 jours ou de réaliser >3 poses de péridurale**. En cas de doute, prendre avis auprès du MAR de réanimation chirurgicale (87 384).

Médicament \ Temps	Temps entre <u>dernière prise</u> du médicament et ponction ou retrait/mobilisation	Test Laboratoire en sus du bilan de coagulation classique
HNF (prophylaxie $\leq$ 15000UI/j)	4-6h	-
HNF (curatif)	i.v. 4-6h	Anti-Xa HNF
	s.c. 12h	
HBPM (prophylaxie)	12h	-
HBPM (curatif)	24h	Anti-Xa HBPM
Fondaparinux (prophylaxie, 2.5mg/j)	36-42h	Anti-Xa spécifique
Rivaroxaban (prophylaxie, 10mg/j)	22-26h	Anti-Xa spécifique
Apixaban (prophylaxie, 2.5mgx2/j)	26-30h	Anti-Xa spécifique
Dabigatran (prophylaxie, 150-220mg)	C.I.	Anti-IIa spécifique
AVK	INR $\leq$ 1.4	INR
Aspirine / AINS	Aucun	-
Clopidogrel	10 jours	Plaquettes > 100 G/L
Ticlopidine	10 jours	Plaquettes > 100 G/L
Prasugrel	10 jours	Plaquettes > 100 G/L
Ticagrelor (prise bi-quotidienne)	5 jours	Plaquettes > 100 G/L

NB: Si obésité ou insuffisance rénale, AntiXa HBPM même si prophylaxie

Annexe 1 : Demande de pose de cathéter de péridurale thoracique au CHU de Nantes

Document constitué de 3 pages à compléter par le médecin en charge du patient lorsqu'une pose de péridurale thoracique est envisagée, conformément à la procédure en cours au CHU de Nantes – site Hôtel Dieu. Il reprend les critères d'éligibilité, les modalités de préparation à la pose, la gestion des traitements anti-coagulants et anti-agrégants plaquettaires et les contre-indications relatives.

Paris, le 16 janvier 2021

Dr Nicolas GRILLOT

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2020 - 245

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : Impact de la mise en place d'une analgésie péridurale chez des patients atteint d'une pancréatite aigüe sévère. Une étude observationnelle monocentrique.

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l'Article L.1121-1 et des Articles R.1121-1 et R.1121-2.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour
la recherche en Anesthésie-Réanimation
Pr. JE. BAZIN



SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris
www.sfar.org
contact : cerar@sfar.org

Déclaration de conformité

au référentiel de méthodologie de référence MR-003

reçue le 3 décembre 2020

Monsieur Nicolas GRILLOT

1 PLACE ALEXIS-RICORDEAU
1 PLACE ALEXIS-RICORDEAU
44000 NANTES

ORGANISME DÉCLARANT

Nom :	Monsieur GRILLOT Nicolas	N° SIREN/SIRET :	
Service :		Code NAF ou APE :	
Adresse :	1 PLACE ALEXIS-RICORDEAU 1 PLACE ALEXIS-RICORDEAU	Tél. :	0240083005
CP :	44000	Fax. :	
Ville :	NANTES		

Par la présente déclaration, le déclarant atteste de la conformité de son/ses traitement(s) de données à caractère personnel au référentiel mentionné ci-dessus.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, la conformité de ce(s) traitement(s).

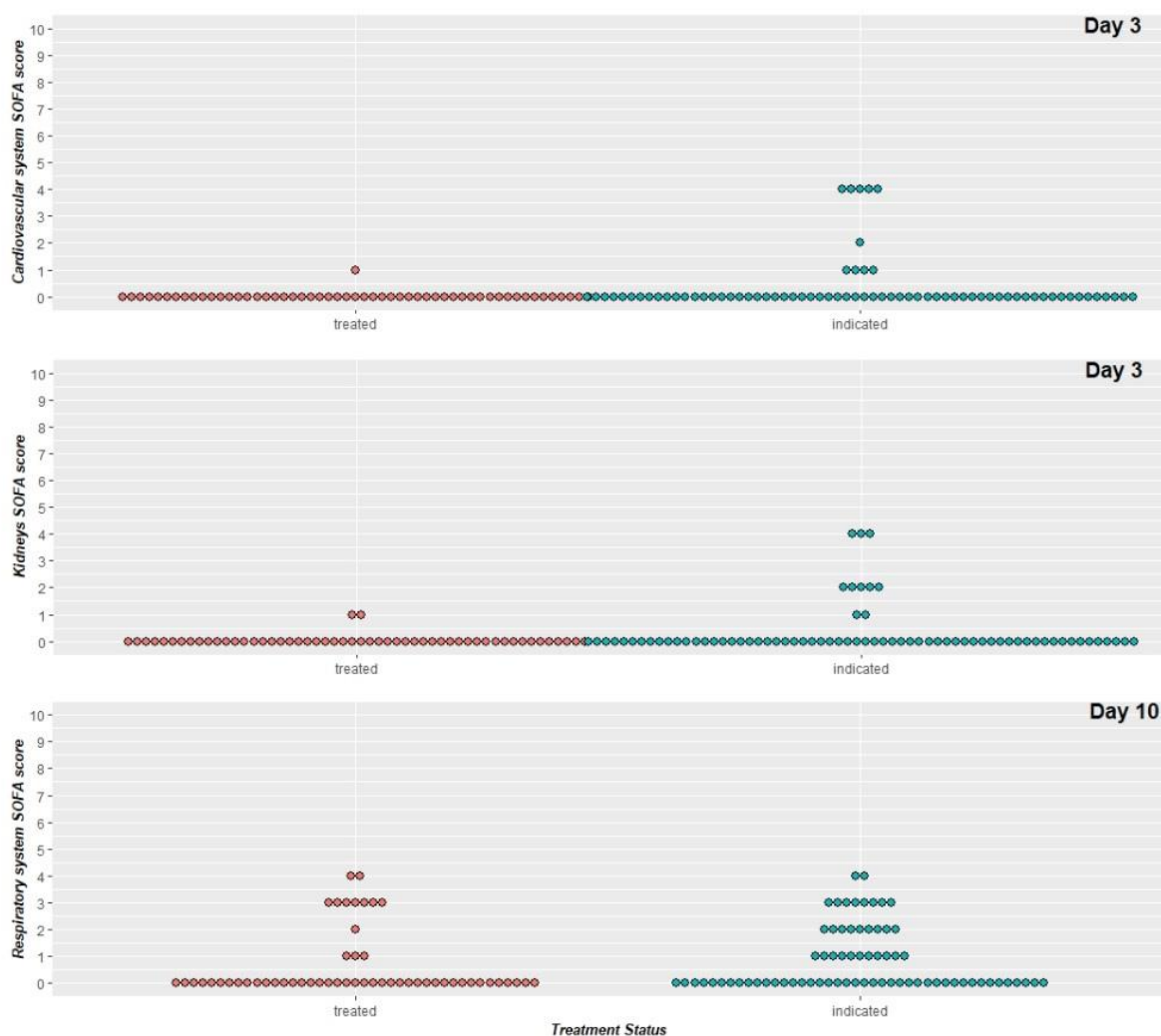
Fait à Paris, le 4 décembre 2020

—RÉPUBLIQUE FRANÇAISE—

3 Place de Fontenoy, TSA 80715 – 75334 PARIS CEDEX 07 – 01 53 73 22 22 – www.cnil.fr

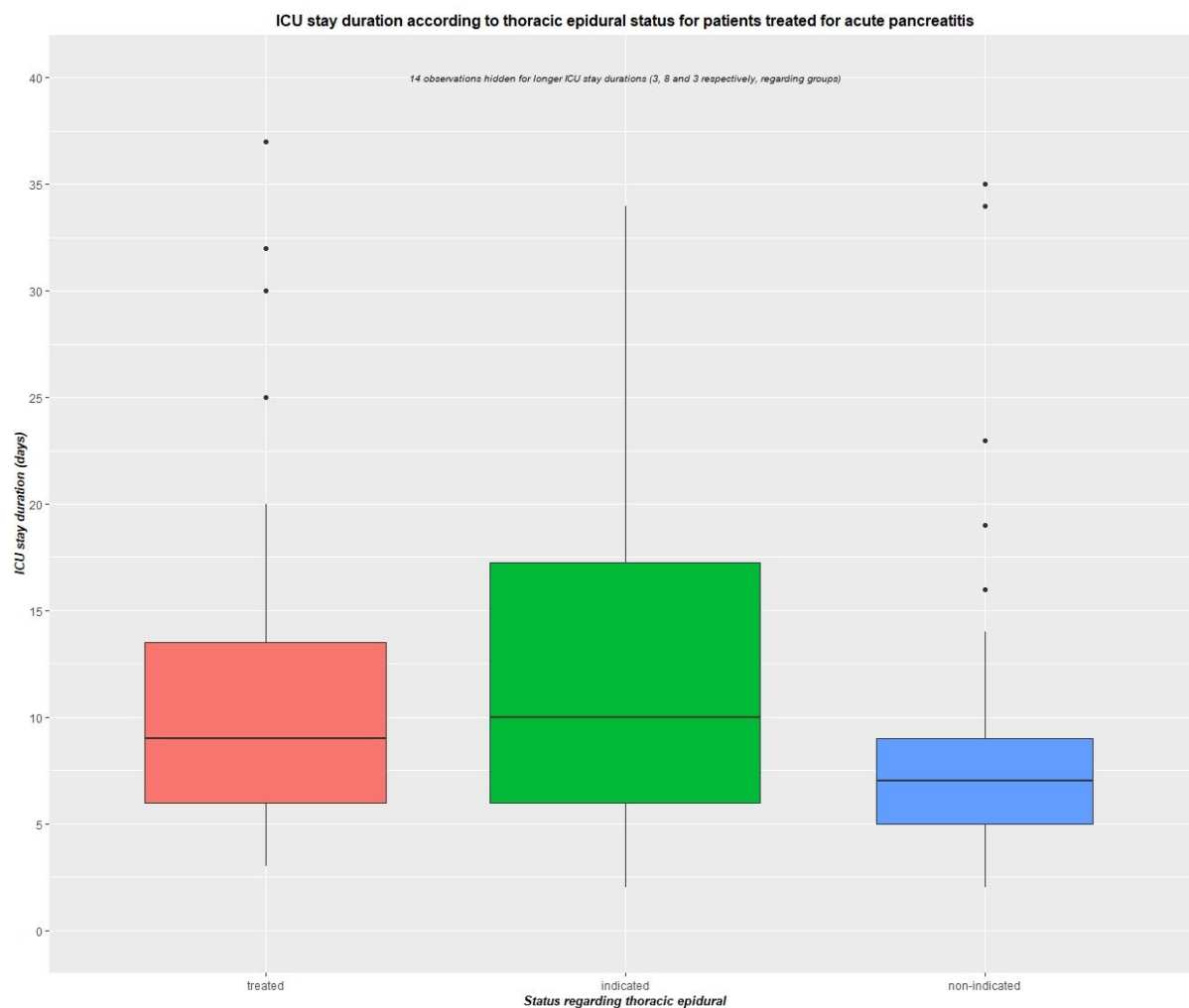
Les données personnelles nécessaires à l'accomplissement des missions de la CNIL sont conservées et traitées dans des fichiers destinés à son usage exclusif. Les personnes concernées peuvent exercer leurs droits Informatique et Libertés en s'adressant au délégué à la protection des données de la CNIL via un formulaire en ligne ou par courrier postal.

Pour en savoir plus : <https://www.cnil.fr/donnees-personnelles>



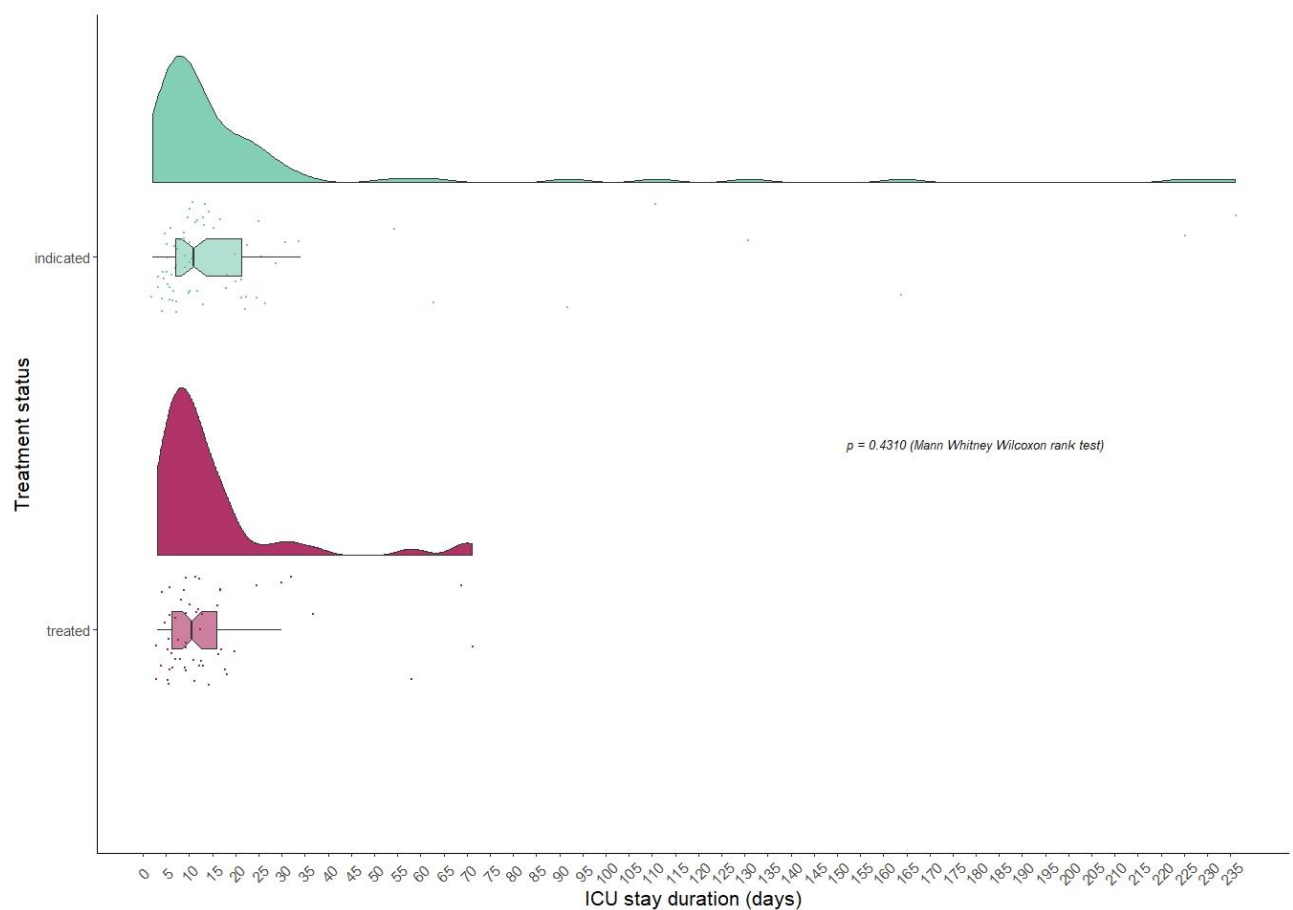
Annexe 4 : Evolution de certains paramètres du score SOFA

Ces diagrammes à points représentent la distribution des patients selon la sévérité de 3 paramètres du score SOFA. Une différence statistiquement significative était observée en faveur du groupe traité par analgésie péridurale thoracique (« Treated ») concernant le SOFA hémodynamique à J3 (« Cardiovascular system SOFA score » Day 3, $p=0.017$), le SOFA rénal à J3 (« Kidneys SOFA score » Day 3, $p=0.046$) et le SOFA respiratoire à J10 (« Respiratory system SOFA score » Day 10, $p=0.023$).



Annexe 5 : Analyse préliminaire de la durée d'hospitalisation

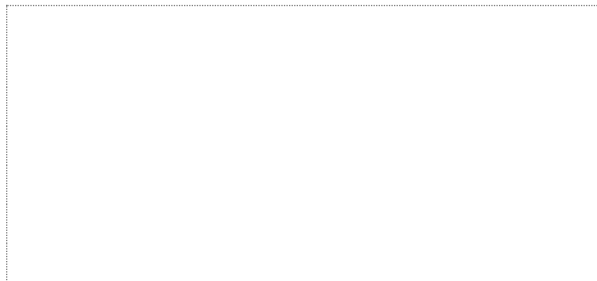
Diagramme représentant l'analyse de la durée d'hospitalisation chez les patients admis en soins intensifs ou réanimation pour une pancréatite aiguë, répartis en un groupe traité par analgésie péridurale (« Treated »), un groupe non traité mais qui aurait présenté les critères dans le cadre de la procédure en place au CHU de Nantes, soit au moins 2 critères parmi : douleur >5 sous PCA de morphine, CRP >100, présence d'un SIRS et/ou une pancréatite nécrosante au scanner (« Indicated ») et un groupe de patients qui ne présentaient pas ces critères (« Non-indicated »). La durée médiane de séjour était significativement inférieure dans le groupe Non-indicated (7,5 jours) par rapport aux groupes Treated (10,5 jours) et Indicated (11 jours), $p=0,02$.



Annexe 6 : Analyse de la durée d'hospitalisation

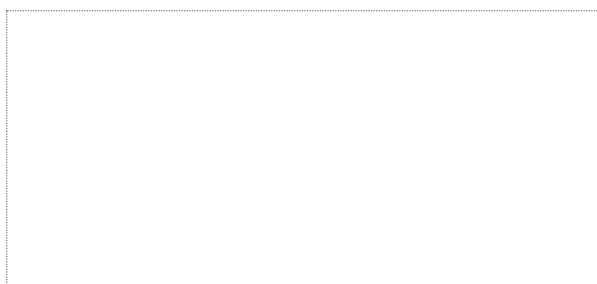
Courbes représentant l'analyse de la durée d'hospitalisation chez les patients admis en soins intensifs ou réanimation (ICU) pour une pancréatite aiguë, répartis en un groupe traité par analgésie péridurale (« Treated ») et un groupe non traité mais qui aurait présenté les critères dans le cadre de la procédure en place au CHU de Nantes soit au moins 2 critères parmi : douleur >5 sous PCA de morphine, CRP >100, présence d'un SIRS et/ou une pancréatite nécrosante au scanner (« Indicated »). La durée médiane de séjour n'était pas significativement différente, avec une durée médiane de 10,5 jours (Treated) versus 11 jours (Indicated), $p=0,43$. On observe 8 patients ayant une durée de séjour supérieure à 1 mois dans le groupe Indicated, versus 3 dans le groupe Treated.

Vu, le Président du Jury,



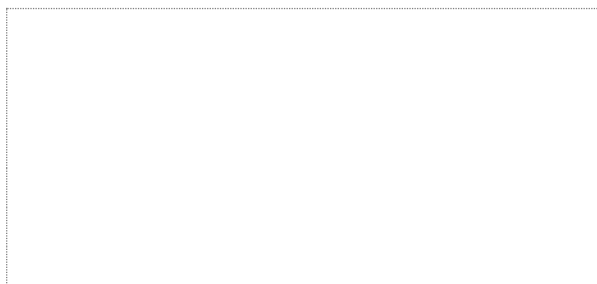
Professeur Antoine ROQUILLY

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Isabelle ARCHAMBEAUD

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Utilisation d'une analgésie péridurale thoracique chez les patients pris en charge en soins intensifs ou réanimation pour une pancréatite aiguë

RESUME

Introduction : La pancréatite aiguë (PA) est une affection fréquente, responsable d'une importante morbi-mortalité. Le traitement recommandé est principalement symptomatique. De nombreuses données sont en faveur d'un bénéfice de l'utilisation d'une analgésie péridurale thoracique (APD) sur la douleur voire sur la sévérité de la PA. Une procédure de mise en place d'APD selon certains critères chez les patients hospitalisés en soins intensifs ou réanimation pour PA est en place au CHU de Nantes – Site Hôtel Dieu.

Objectif : L'objectif principal était d'évaluer rétrospectivement la sécurité et la faisabilité d'une APD pour prise en charge des PA en soins intensifs ou réanimation. Les objectifs secondaires étaient d'en évaluer l'éventuel impact sur la douleur et sur la sévérité de la PA en comparaison des patients hospitalisés sur la même période dont la prise en charge ne comprenait pas d'APD.

Patients et méthode : Nous avons recueilli les données concernant les patients hospitalisés pour PA en soins intensifs ou réanimation au CHU de Nantes – Site Hôtel Dieu entre décembre 2017 et novembre 2020. Les patients inclus étaient répartis en 2 groupes : un groupe « APD » correspondant aux patients ayant bénéficié d'une APD, et un groupe « indication APD » dont la prise en charge n'en avait pas comporté malgré la présence de critères d'éligibilité selon la procédure en vigueur.

Résultats : Parmi les 126 patients inclus, une APD a été posée chez 54 patients (42,9%). La pose d'APD s'est faite sans difficulté pour 80,9% de ces patients. Aucune complication grave de type neurologique ou infectieuse n'a été observée.

Conclusion : Le traitement par APD apparaît faisable et d'utilisation sûre chez les malades pris en charge en soins intensifs ou réanimation pour PA. L'impact observé sur la réduction des complications tardives à type d'infections de coulées de nécrose reste à confirmer.

MOTS-CLES

PANCREATITE AIGÜE – ANALGESIE PERIDURALE THORACIQUE – UNITE DE SOINS INTENSIFS – REANIMATION - FAISABILITE – SECURITE -