

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-86

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Anesthésie-Réanimation

par

Justine DEMAY

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2021

Étude PAPE :

**Impact de l'analgésie péridurale thoracique dans les pancréatites
aiguës sévères – Une étude rétrospective, monocentrique**

Président : Monsieur le Professeur Antoine ROQUILLY

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Nicolas GRILLOT

Remerciements

A Monsieur le professeur Antoine Roquilly. Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Votre expertise a été d'une grande aide pour mener ce projet à terme. Merci de nous transmettre votre savoir et votre passion de la recherche au travers de vos enseignements tout au long de l'internat.

A Monsieur le Docteur Nicolas Grillot. Merci de m'avoir fait confiance pour ce projet. Merci pour ton accompagnement, ta disponibilité sans faille, ton aide, et tes précieux conseils, tant pour la thèse qu'au bloc ou en réanimation. C'était un réel plaisir de travailler avec toi !

A Madame le Docteur Isabelle Archambeaud. Merci d'être présente pour juger mon travail. Merci pour ton aide également au cours de ces mois de travail et ton dynamisme.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Coron. Merci de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur ce sujet multidisciplinaire. Merci pour votre gentillesse et votre professionnalisme.

A Monsieur le Professeur Karim Asehnoune. Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma considération.

A Monsieur Thomas Goronflot. Un grand merci pour la réalisation des analyses statistiques. Merci pour votre patience et votre faculté à vous adapter pour répondre au mieux à nos questions. Travailler avec vous a été très enrichissant.

A Madame le Docteur Laure Moisset, avec qui j'ai partagé ce travail. C'était vraiment agréable de travailler avec toi sur ce beau projet, toujours dans la bonne humeur. Nous avons fait un excellent binôme.

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien indéfectible tout au long de ces années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir poussé à en faire autant. Ce diplôme, c'est un peu aussi le vôtre. Merci pour tout, je vous aime !

A mon frère Maxime, merci pour toutes ces années de chamailleries, je suis fière de ta détermination et ton parcours. Merci Alice pour ta bonne humeur, et ta gentillesse. Merci à vous deux de m'accueillir à bras ouverts à chaque fois et surtout merci de m'avoir permis de devenir tata et marraine en même temps. Merci Manon d'être là, te voir grandir est un vrai bonheur chaque jour.

A Léo-Paul, qui partage mon quotidien. Merci pour ton soutien et ton amour.

Aux copains du like club, toujours présents depuis presque dix ans maintenant, même aux quatre coins de la France ! Nous avons réussi tous ensemble à finir ces études. Merci d'être là tout simplement.

A mes p'tites meufs préférées, Caroline et Estelle. Merci pour votre présence au quotidien, votre soutien, et votre amitié indéfectible. On l'aura notre vie sous les tropiques !

A mes copains de toujours, Antoine, Camille et Lola. Merci pour tous les souvenirs, les moments de rire et de bonheur.

Aux amis et co-internes que j'ai pu rencontrer au cours de ces années à Nantes. Plus particulièrement : Anaïs, Pierre-Antoine, Lucas, Morgane et Gauthier, merci pour le semestre Nazairien, sans vous ça n'aurait pas été pareil. Merci Antoine pour ta joie de vivre et ton écoute. Et merci à tous les autres grâce à qui j'ai pu passer de bons moments à l'hôpital ou ailleurs, ils se reconnaîtront.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu rencontrer tout au long de mon internat, au bloc opératoire et en réanimation, à Nantes et à Saint Nazaire. Merci pour votre accueil et votre gentillesse. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Enfin, un remerciement tout particulier à Mamie, ma Nanou. Tu m'as donné le goût de l'école et de l'apprentissage, tu m'as fait grandir. J'aurais tellement aimé que tu sois là en ce jour si important, mais je sais que tu veilles sur moi de là-haut, et que tu es fière de moi.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AL : Anesthésique Local

APT : Analgésie Péridurale Thoracique

CERAR : Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DM : Données manquantes

EI : Écart inter-quartile

ENS : Échelle Numérique Simple

FiO² : Fraction inspirée en Oxygène

IL 1-6-8 : Interleukine 1-6-8

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Jn : n^{ème} jour de prise en charge

Ln: n^{ème} vertèbre lombaire

mCTSI: modified Computed Severity Index

MIR : Médecine Intensive Réanimation

PA : Pancréatite Aiguë

PaCO² : Pression artérielle en dioxyde de Carbone

PCA: Patient-Controlled Analgesia

PCEA: Patient Controlled Epidural Analgesia

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SARS CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tn : n^{ème} vertèbre thoracique

TIPMP : tumeurs Intra canalaies Papillaires et Mucineuses du Pancréas

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

USI : Unité de Soins Intensifs

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

Table des matières

Première partie : État des connaissances	9
1 Pancréatite aiguë.....	9
1.1 Cadre nosologique	9
1.2 Physiopathologie	10
1.3 Éléments pronostics	11
1.4 Principes de prise en charge	12
2 Analgésie péridurale thoracique.....	14
2.1 Physiopathologie	14
2.2 L'analgésie péridurale en pratique	16
2.3 Application dans la pancréatite aiguë.....	19
Seconde partie : article original	21
1 Introduction.....	21
2 Matériel et méthodes.....	23
2.1 Mise en place d'un protocole au CHU de NANTES	23
2.2 Design et population de l'étude	24
2.3 Recueil des données	24
2.4 Critères de jugement	25
2.5 Considérations éthiques	25
2.6 Méthodes statistiques.....	25
3 Résultats	27
3.1 Caractéristiques des patients	27
3.2 Durée de séjour en USI/Réanimation	30
3.3 Critères secondaires.....	32
3.4 Données relatives à l'analgésie péridurale.....	36
4 Discussion	38
5 Conclusion	42
Bibliographie	43
Annexes	46
Résumé	64

Première partie : État des connaissances

1 Pancréatite aiguë

1.1 Cadre nosologique

La pancréatite aiguë (PA) est un processus inflammatoire du pancréas, dont l'incidence est de 20 à 30 cas pour 100 000 personnes. Elle est définie par l'association d'au moins deux des critères suivants : une douleur caractéristique épigastrique, irradiant dans le dos ; une lipasémie supérieure à 3 fois la normale ; des anomalies radiologiques compatibles avec le diagnostic. La classification d'Atlanta de 1992, révisée en 2012, définit désormais la PA comme une maladie évoluant en deux phases distinctes^[1]:

- Une phase précoce, qui correspond à la mise en place des phénomènes inflammatoires locaux et systémiques. La gravité repose alors sur des critères cliniques, notamment la présence d'un syndrome inflammatoire ou d'une défaillance d'organe. Une défaillance viscérale de plus de 48h définit la PA sévère. Cette phase peut être résolutive ou aboutir à la nécrose avec liquéfaction de la glande,
- Une phase tardive, une à deux semaines après le début des symptômes, caractérisée par la persistance d'une défaillance d'organe, et l'extension des phénomènes de nécrose. L'imagerie a alors une place fondamentale ; elle va permettre de dépister les complications loco-régionales de la pancréatite et ainsi guider la prise en charge.

Les formes bénignes (pancréatite œdémateuse) ont un bon pronostic avec une évolution spontanément favorable. Dans la forme sévère (pancréatite aiguë nécrosante), la mortalité peut atteindre 30%, d'autant plus s'il existe une infection de coulées de nécrose^[2].

L'enquête étiologique s'intéresse d'abord à la recherche des deux causes les plus fréquentes, à savoir : lithiasique ou éthylique, qui représentent 80% des cas environ. Si le bilan étiologique de première intention est négatif, d'autres examens seront nécessaires à distance, tels qu'une IRM pancréatique ou une écho-endoscopie.

Les autres étiologies peuvent être :

- Iatrogènes (5% des CPRE se compliquent de PA) ou médicamenteuse (Azathioprine, furosémide, anti-rétroviraux, œstrogènes),
- Métaboliques : hypertriglycéridémie (souvent associée à la PA d'origine alcoolique) ou une hypercalcémie (1%),

- Tumorales ou anatomiques (TIPMP, ampullome, pancréas divisum),
- Idiopathiques dans 10% des cas.

Il existe enfin d'autres étiologies plus rares de type infectieuses, auto-immunes, génétiques, ischémiques ou traumatiques.

1.2 Physiopathologie

La PA résulte d'une auto-digestion de la glande pancréatique par les enzymes qu'elle sécrète. A l'état basal, des mécanismes intracellulaires inhibent l'activation du trypsinogène en trypsine, et ont pour but de protéger les cellules pancréatiques de son activité enzymatique. Lorsque ces mécanismes sont altérés par agression tissulaire ou lors d'un obstacle sur les voies excrétrices, les enzymes pancréatiques libérées en grande quantité, vont entraîner des phénomènes inflammatoires locaux et systémiques, via la libération massive de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation sanguine (comme les interleukines 1, 6, 8 et le TNF- α)^[3]. Ce syndrome inflammatoire est médié par le système nerveux orthosympathique de la 6^e vertèbre thoracique à la 2^e vertèbre lombaire, à destination de la glande pancréatique^[4]. Dans la pathogénèse de la PA, il existe également une altération de la vascularisation splanchnique et pancréatique ; la vasoconstriction crée des phénomènes de nécrose, traduisant la sévérité de la maladie^[5-6].

Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (ou SIRS, en anglais) occupe un rôle majeur dans la physiopathologie de la PA^[7]. Il est défini par l'association d'au moins deux des conditions suivantes : température < 36°C ou > 38°C ; fréquence cardiaque > 90/min ; fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mmHg ; leucocytose > 12 000/mm³ ou < 4 000/mm³. Ce SIRS est à l'origine de la formation de micro-thrombi disséminés, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et toxicité cellulaire directe. Les défaillances d'organe sont alors fréquentes : insuffisance circulatoire ou respiratoire, hypoxie tissulaire, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou organique par nécrose tubulaire en cas d'hypoperfusion prolongée. L'IL-6 serait notamment impliqué dans la physiopathologie de l'atteinte pulmonaire de la PA^[8], pouvant aller de l'hypoxémie au Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA). La cascade inflammatoire entraîne également une activation anarchique de la coagulation et la fibrinolyse. L'administration de cytokine anti-inflammatoire, pourrait avoir un effet protecteur lors de cette phase et améliorer la survie^[9].

Après la phase hyper-inflammatoire, il existe un syndrome compensatoire anti-inflammatoire, qui va contribuer aux complications locales et plus tardives de la maladie. Le risque d'infection de la nécrose déjà constituée, est alors accru.

La pancréatite aiguë est une affection originale par son évolution biphasique (Figure 1). Il existe deux périodes à risque de complication et de décès : la phase aiguë (correspond à la première semaine) dont le pronostic est intimement lié à l'intensité du SIRS et des défaillances d'organe, et la phase tardive (au-delà du dixième jour) pendant laquelle surviennent les complications au long cours (sepsis, infection de coulées de nécrose, complication mécanique des pseudokystes).

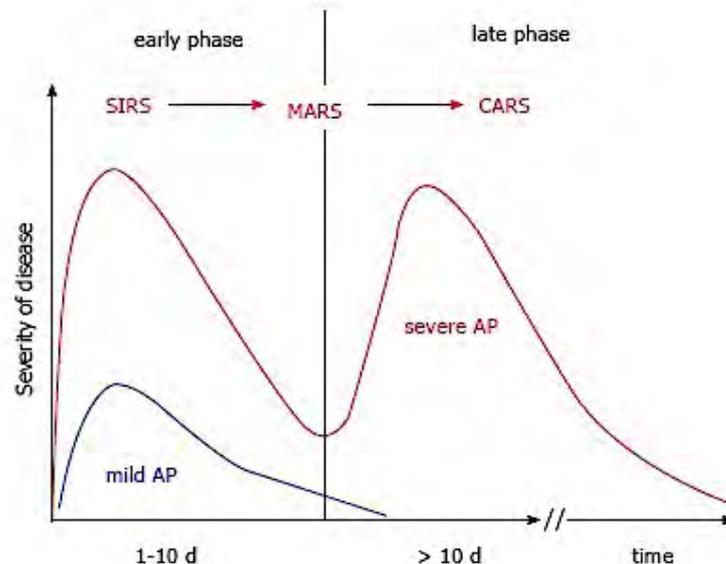


Figure 1 – Représentation de l'évolution biphasique de la pancréatite aiguë (AP) ; SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome ; MARS : Mixed Anti-Inflammatory Response syndrome ; CARS : Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome. D'après Veit Philipp: early phases of acute pancreatitis: assessment and management, Published online 2014 Aug 15. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.158

1.3 Éléments pronostics

D'après les recommandations internationales sur la pancréatite aiguë^[10], le SIRS est le score retenu pour prédire au mieux la sévérité de la PA. Bien que sa présence à l'admission soit un signe de gravité (8% de décès), c'est surtout sa persistance au-delà de 48h qui prédit une mortalité plus élevée autour de 25%^[11]. Il a l'avantage d'être facilement identifié dès l'admission du patient et d'être reproductible. A cet égard, les autres scores clinico-biologiques classiquement utilisés (Ranson, Apache II, Imrie, Glasgow) n'ont pas été retenus. De la même façon, les marqueurs biologiques tels que la CRP ne constituent plus des éléments pronostiques de la PA.

Le score SOFA (*Annexe 1*) est un score générique, qui peut être utile pour évaluer la gravité et l'évolution d'une défaillance d'organe. Il se décompose en six sous-parties : neurologique, hémodynamique, respiratoire, hépatique, rénale et coagulation. Le Score de Marshall, d'après la classification d'Atlanta, évalue de façon simple la gravité de la PA, selon trois paramètres : le rapport PaO₂/FiO₂, créatininémie, pression artérielle systolique. Il n'a pas été retenu dans les recommandations internationales de 2013, mais peut néanmoins être utilisé afin d'orienter rapidement les patients en soins intensifs.

La sévérité de la PA peut également être appréciée à travers des critères scannographiques. Le score de Balthazar (*Annexe 1*) a été progressivement abandonné au profit du mCTSI (Score de Mortelet), plus simple d'utilisation et plus reproductible^[12]. Il est calculé sur une tomodensitométrie injectée à 72 heures du début des symptômes, et s'intéresse à l'aspect de la glande pancréatique, le pourcentage de nécrose, la présence ou non d'une complication extra-pancréatique. Il est fortement corrélé à la sévérité de la maladie, avec une sensibilité et spécificité proche de 100%^[13]. Un score de 0 à 3 définit une PA légère ; modérée de 4 à 6 et sévère de 6 à 10. Une évaluation trop précoce pourrait conduire à sous-estimer la gravité de la maladie.

1.4 Principes de prise en charge

La prise en charge des patients atteints de PA sévères doit se faire, au mieux, dans un centre spécialisé possédant un plateau technique suffisant en cas de nécessité de geste endoscopique, chirurgical ou radiologique. Une étude a en effet montré une diminution de la mortalité de 26%, lorsque les patients étaient transférés précocement dans des centres dits « experts »^[14]. Les indications d'admission en soins intensifs font appel au sens clinique, et comportent des critères clinico-biologiques signant la gravité de la PA (par exemple : SIRS persistant, apparition d'une défaillance d'organe, analgésie non contrôlée, apparition d'une nécrose au scanner, etc.).

Au cours de la phase précoce, la prise en charge de la pancréatite aiguë sévère repose avant tout sur des mesures symptomatiques comprenant remplissage vasculaire, correction des troubles hydro-électrolytiques et prise en charge de la douleur. Dans certains cas, un support aminergique et/ou une assistance ventilatoire peuvent être nécessaires. Concernant l'hyper-hydratation précoce des premières heures de prise en charge, dont l'objectif est de diminuer les conséquences du SIRS et donc les complications d'organes et la mortalité^[15], les solutés cristalloïdes balancés tels que le Ringer Lactate® semblent donner de meilleurs résultats que le sérum salé isotonique^[16].

La renutrition des malades, occupe également une place centrale dans la prise en charge de ces patients mais elle reste mal codifiée. Il est admis que la nutrition entérale doit être privilégié afin de diminuer la mortalité, le risque de défaillance d'organe, d'infection et de recours à la chirurgie^[17]. La voie parentérale ne doit être envisagée qu'en deuxième intention, en cas d'intolérance ou d'impossibilité d'alimentation entérale. Il semble que la nutrition entérale précoce (avant 48h) aurait des effets bénéfiques sur l'inflammation systémique^[18]. Néanmoins, dans les PA lithiasiques, la mise à jeun est de règle, jusqu'à la levée de l'obstacle.

Il n'y a aucune place pour une antibioprophylaxie au cours la PA. Un traitement antibiotique sera nécessaire uniquement en cas de sepsis documenté, ou d'infection de coulée de nécrose avérée.

Lorsqu'une nécrosectomie est envisagée, l'approche la moins invasive sera privilégiée dans un premier temps, si l'état clinique du patient le permet : nécrosectomie par drainage transcutané radiologique ou par voie endoscopique^[19]. La nécrosectomie chirurgicale sera réservée aux cas les plus graves (syndrome du compartiment abdominal, ischémie mésentérique) ou en cas d'échec des autres techniques. Il est préférable d'attendre au moins quatre semaines après le début de la pancréatite, afin que la nécrose soit collectée.

Enfin, dans certains cas, il existe une prise en charge étiologique : cholécystectomie, cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) pour extraction de calcul, correction d'une hypertriglycéridémie, d'une hypercalcémie, prise en charge d'une lésion tumorale ou d'une anomalie canalaire.

A ce jour, il n'existe aucune thérapeutique spécifique pouvant ralentir la progression de la PA. De nouvelles pistes sont récemment apparues, concernant la modulation de l'inflammation, au centre de la physiopathologie de la PA^[20]. L'objectif serait d'inhiber la réponse immunitaire pendant la phase précoce, et la stimuler dans un second temps.

2 **Analgésie péridurale thoracique**

2.1 **Physiopathologie**

L'analgésie péridurale est une technique d'anesthésie loco-régionale péri-médullaire qui a été décrite pour la première fois en 1885 par James Leonard Corning. Elle devient populaire dans les années 1940, et est actuellement l'anesthésie de référence pour les parturientes. Son champ d'application s'intéresse également à la chirurgie thoracique et abdominale majeure^[21]. Elle consiste en l'injection d'une solution d'anesthésique local (AL) via un fin cathéter inséré dans l'espace péridural (*Figure 2*) ; lequel contient les racines nerveuses motrices et sensibles issus de la moelle épinière. Dans cet espace, on trouve également du tissu graisseux, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'AL injecté, via le blocage des canaux sodiques, empêche la transmission de l'influx nerveux le long des axones^[22]. Ce blocage est réversible, et aboutit à un bloc sensitivo-moteur, dont les caractéristiques dépendent des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule utilisée, la dose, et le volume injecté.

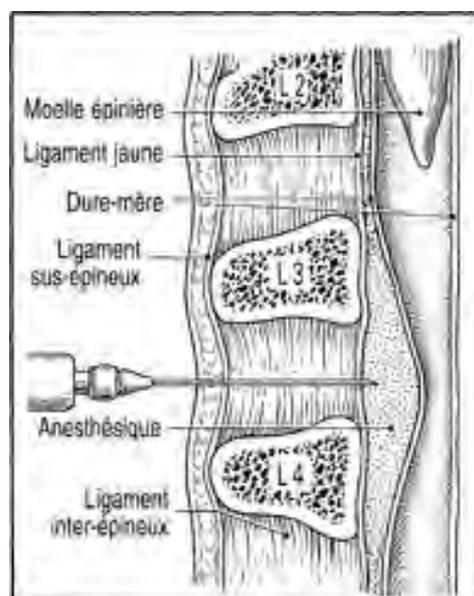


Figure 2 – Anatomie du canal vertébral, en coupe sagittale. L'espace péridural se situe entre le ligament jaune (en arrière) et la dure-mère (en avant). L'injection d'un anesthésique local dans cet espace permet sa dilatation et la diffusion jusqu'aux racines nerveuses issues de la moelle épinière. *D'après R. Vokaer. Traité d'obstétrique ; (tome II). Paris : Masson 1983.*

2.1.1 Effets cardiovasculaires

L'injection d'AL dans l'espace péri-dural entraîne une inhibition des chaînes ganglionnaires para-vertébrales, créant un bloc sympathique. Ce dernier entraîne une baisse de la pression artérielle systémique par vasoplégie artérielle et veineuse, et un effet chronotrope et inotrope négatif^[23]. L'hypotension sera d'autant plus marquée que l'analgésie péri-durale thoracique (APT) est « haute » et si le patient se trouve déjà en situation d'hypovolémie. Néanmoins, cette situation est réversible par l'utilisation de vasopresseurs et/ou remplissage vasculaire. L'APT améliore le débit sanguin régional et réduit la consommation en oxygène du myocarde, lui procurant une meilleure tolérance à l'ischémie^[24].

2.1.2 Effets respiratoires

La capacité des muscles intercostaux est réduite lors d'une anesthésie péri-durale mais la fonction diaphragmatique semble conservée voire améliorée chez les patients sains. Il en résulte une faible diminution des volumes pulmonaires^[25]. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie et l'hyperoxie n'est pas modifiée^[26]. L'analgésie péri-durale thoracique, entraîne moins de dépression respiratoire post-opératoire que les morphiniques, pour une analgésie comparable^[27]. En chirurgie majeure abdominale ou thoracique, l'APT permet une diminution des complications respiratoires post-opératoires, et raccourcit les délais d'extubation. Elle peut être utilisée chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique, ou d'asthme^[28].

2.1.3 Effets sur le système digestif

Lorsque le bloc sympathique intéresse les métamères T5 à T12, il existe une amélioration de la vascularisation splanchnique et ainsi une amélioration de la microcirculation digestive. Ces effets sont dépendants de la dose et de l'extension du bloc. Chez les modèles animaux, les résultats ont montré une meilleure perfusion gastro-intestinale et une amélioration de la motilité gastrique. Ces résultats sont plus controversés chez les adultes sains, mais semblent se vérifier en post-opératoire de chirurgie viscérale avec une réalimentation plus rapide notamment et une réhabilitation améliorée^[28].

2.1.4 *Effet anti-inflammatoire*

Les AL ont une activité anti-inflammatoire propre. Les mécanismes moléculaires sous-jacents sont mal connus, mais ils agissent notamment sur la médiation cellules de l'inflammation (polynucléaires, monocytes et macrophage), et la production de radicaux libres. Après injection d'AL par voie péridurale, les concentrations sanguines obtenues permettent d'exercer une activité anti-inflammatoire semblable à une injection intra-veineuse^[29]. De plus, la diminution de la douleur post-opératoire obtenue lors d'une APT permet une diminution significative de la production de cytokines pro-inflammatoires, en comparaison à une analgésie intra-veineuse de morphine seule ^[30]. In vitro, les AL ont des propriétés anti-bactériennes.^[31]

2.2 *L'analgésie péridurale en pratique*

2.2.1 *Principes de pose*

La pose d'un cathéter péridural nécessite des conditions d'asepsie strictes (lavage et désinfection des mains avec une solution hydro-alcoolique, matériel stérile à usage unique, désinfection cutanée précautionneuse avant la mise en place de champs opératoires)^[32]. Le patient, en position assise le plus souvent, doit avoir une voie veineuse fonctionnelle et ses paramètres vitaux sont monitorés. Le niveau de la pose du cathéter sera déterminé en fonction de l'objectif attendu. Par exemple, pour une chirurgie abdominale sus méso-colique ou pour des douleurs pancréatiques nécessitant une analgésie des métamères thoraciques T4 à T12, la ponction devra être faite dans l'espace intervertébral T7-T8 ou T8-T9^[33]. L'écho-repérage permet d'augmenter le taux de succès^[34]. Après la ponction avec l'aiguille de Tuohy, le repérage de l'espace péridural se fait à l'aide d'une seringue à faible résistance par la technique du « mandrin liquide » ^[35]. La perte de résistance franche signe le passage du ligament jaune et l'espace péridural peut être cathétérisé. La longueur de cathéter intra-péridural introduit est de 3 à 6 cm. Le cathéter est ensuite minutieusement accolé à la peau, de manière à éviter toute mobilisation secondaire, ou déconnexion du circuit. Après s'être assuré de l'absence de reflux sanguin ou de liquide céphalo-rachidien, chaque injection d'AL dans l'espace péridural servira de test et devra être lente et fractionnée.

2.2.2 Entretien et surveillance

Plusieurs anesthésiques locaux possèdent une AMM par voie péridurale : lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, lévobupivacaïne et ropivacaïne. Les propriétés pharmacocinétiques sont propres à chaque molécule et sont résumées dans la figure 3. La ropivacaïne (forme lévogyre pure) est privilégiée le plus souvent, pour sa durée d'action longue et sa toxicité cardiaque moindre. Le bloc différentiel sera d'autant plus marqué que les concentrations d'AL sont faibles. Les morphiniques (sufentanil ou morphine) y sont souvent associés pour un effet adjuvant. De la même façon, les agonistes α -2 adrénergiques tels que l'adrénaline et la clonidine peuvent être utilisés^[32]. Les modes d'administration sont variés, du bolus itératif d'AL au débit continu, ou une association des deux. Le mode PCEA : *Patient Controlled Epidural Analgesia*, semble privilégié afin de procurer une analgésie suffisante et réduire les doses d'AL^[36].

Une fois en place, l'analgésie péridurale nécessite une surveillance étroite des paramètres vitaux hémodynamiques et respiratoires afin d'apprécier sa tolérance. L'efficacité sera évaluée à l'aide des scores classiques d'évaluation de la douleur, le niveau sensitif et l'intensité du bloc moteur via le score de Bromage (de 0 : pas de bloc moteur ; à 3 : bloc moteur complet). Une attention particulière sera portée à la recherche des signes d'intoxication aux anesthésiques locaux. Les premiers signes peuvent être subjectifs : céphalées, paresthésies péri-buccales, goût métallique dans la bouche, altérations visuelles. A doses plus élevées, peuvent apparaître des convulsions, un coma, des troubles du rythme cardiaque ou un arrêt cardio-respiratoire. Dès l'identification des signes précurseurs, l'administration des AL doit être stoppée et un traitement spécifique par Intralipide® 20% doit être rapidement débuté, en association avec des mesures de réanimation adaptées. A noter que les énantiomères S des AL ont une toxicité systémique moindre : il s'agit de la ropivacaïne et de la lévobupivacaïne^[37].

	Concentration (%)	Doses maximales (mg)	Délai d'installation (bloc de 4 segments) [minute]	Durée du bloc moteur (minute)	Régression de 2 segments \pm 2 DS (minute)
Lidocaïne	1-2	400 (6-10 mg/kg)	5-15	60	100 \pm 80
Mépivacaïne	1-2	400 (6-10 mg/kg)	6-17	60	115 \pm 15
Bupivacaïne	0,5	150 (2-3 mg/kg)	5-17	180	150 \pm 200
Lévobupivacaïne	0,5	150 (2-3 mg/kg)	10-20	150-200	
Ropivacaïne	0,5	225-300(3-4 mg/kg)	10-20	138	168 \pm 60
	0,75			180	180 \pm 30
	1			300	180 \pm 30

Figure 3 - Pharmacologie comparée des anesthésiques locaux utilisés en anesthésie péridurale. D'après *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 720-752.

2.2.3 Contre-indications

Les contre-indications à la réalisation d'une analgésie péridurale sont : le refus du patient, une allergie connue aux AL, une anomalie du bilan de coagulation telle qu'un taux de prothrombine < 60% ou une thrombopénie < 75 000/mm³, la prise d'un traitement anticoagulant, la présence d'un choc septique ou d'un état de choc non contrôlé. D'autres considérations feront discuter le bénéfice-risque de l'analgésie péridurale. Il s'agit des états septiques non graves, les situations d'hypovolémie et certaines maladies neurologiques.

2.2.4 Effets secondaires et complications

De manière générale, les complications en lien avec l'analgésie péridurale sont rares. La meilleure connaissance et l'utilisation raisonnée de cette technique permet désormais de l'appliquer de façon sûre à un grand nombre de patients.

Dans une étude de 1997 concernant 4185 patients, l'incidence des complications neurologiques étaient de 3,1%^[38]. Il s'agissait de brèche duraie dans 0,7% des cas, échec de mise en place du cathéter (1,1%), radiculalgie post-opératoire (0,2%), et lésion nerveuse périphérique (0,6%). La complication la plus redoutée est l'hématome épidual compressif, dont l'incidence est difficile à déterminer du fait de sa rareté. Dans une étude rétrospective multicentrique de 2005, on relève 7 cas pour 62 450 patients, dont 4 pour lesquels les recommandations concernant la gestion du traitement anticoagulant n'avaient pas été respectées^[39]. Le risque d'abcès épidual s'élève à 1/2000 à 1/5000 selon les séries (hors analgésie obstétricale). Il était la plupart du temps associé à une longue durée de cathétérisation, et une immunodépression^[40]. L'incidence des brèches durales (entre 0,19 et 3,6% selon les séries^[41-42]) est difficile à apprécier et probablement sous-estimée car elles sont parfois non détectées par l'anesthésiste-réanimateur, et ne s'accompagnent de syndrome post-brèche associant des céphalées posturales, diplopie, syndrome méningé, que dans 50 à 80% des cas. Dans de rares cas, cela peut se compliquer d'hématome sous-dural uni ou bilatéral^[43].

Plusieurs complications d'ordre systémique peuvent survenir telle qu'une hypotension via le bloc sympathique, surtout lors de l'induction anesthésique. Cette complication survient d'autant plus fréquemment si le patient se trouve déjà en situation hypovolémique. L'hypotension est la plupart du temps corrigée par l'administration de vasopresseurs associés à un remplissage vasculaire adapté. Les autres complications générales telles que l'intoxication aux AL ou la réaction anaphylactique sont rares et peuvent être prévenues

efficacement par le respect des contre-indications, la bonne utilisation des AL, et le respect des doses maximales.

D'autres complications, plus fréquentes, sont souvent sans gravité : douleur ou inconfort au point de ponction ou lors de la pose, échec de pose, paresthésies transitoires lors de la cathétérisation de l'espace périuralt.

2.3 Application dans la pancréatite aiguë

Outre son application dans l'analgésie post-opératoire de chirurgie majeure ou lors des traumatismes thoraciques, l'APT a été récemment étudiée dans la pancréatite aiguë, surtout à partir d'études expérimentales sur des modèles animaux. En 2006, Demirag *et al.* sont les premiers à suggérer un bénéfice de l'APT sur la sévérité de la PA^[44]. Ils se sont intéressés à l'évolution de la microcirculation pancréatique chez des rats à qui une PA était induite par clampage du canal pancréatique principal et injection d'acide taurocholique. Une APT était mise en place avant l'induction de la PA, entre T7 et T9, avec injection de bupivacaïne. Dans le groupe avec APT, la microcirculation pancréatique (mesure continue par débitmétrie Doppler) était significativement améliorée. De la même façon, ces rats présentaient moins d'acidose métabolique en comparaison au groupe contrôle. Les analyses histologiques révélaient une diminution de l'œdème et de la nécrose dans les pancréas des rats traités par APT. Par la suite, plusieurs études ont corroboré ce résultat^[45-46]. Lauer *et al.* se sont eux intéressés aux répercussions pulmonaires, et ont montré que l'APT restaurait la vasoconstriction pulmonaire hypoxique, nettement altérée après induction de la PA. On notait également une augmentation de la pression partielle en oxygène, et de la pression artérielle moyenne^[47]. En 2013, Bachman *et al.* ont montré des résultats encourageants sur la mortalité, au cours d'une étude contrôlée randomisée. La survie des cochons avec APT était de 82% contre 29,4% dans le groupe contrôle ($p < 0,001$)^[48].

Les études cliniques chez l'humain sont rares et concernent de faibles effectifs. Elles concluent pour la plupart à la sécurité de l'utilisation d'une APT chez les patients atteints de PA sévères. Ainsi, Bernhardt *et al.* ont montré dans une étude observationnelle prospective intéressant 121 patients, que l'injection d'AL par voie périuraltale était bien tolérée, même chez les patients hémodynamiquement instables. L'hypotension retrouvée chez 12% des patients étant facilement réversible avec un remplissage vasculaire et/ou un traitement vasopresseur. Ils reportent également un excellent contrôle analgésique, avec diminution des antalgiques par voie systémique^[49]. Une autre étude observationnelle multicentrique s'est intéressée à l'utilisation de l'APT chez les patients de réanimation. Elle retrouvait une

bonne tolérance de l'APT même chez les patients en choc septique^[50]. Néanmoins, cette cohorte ne comprenait que 38 cas de pancréatites aiguës (les autres cas étaient représentés par des polytraumatisés ou des patients en post-opératoire de chirurgie majeure). Une première étude contrôlée randomisée étudiant l'impact de l'APT dans les pancréatites aiguës sévères^[51], a été publiée en 2015. Sadowski *et al.* ont inclus 35 patients avec pancréatite aiguë sévère (définie par un score de Ranson > 2, CRP > 100 mg/l ou la présence de nécrose sur la TDM). Les patients ont été randomisés en deux groupes ; 13 patients ont reçu une APT avec un protocole PCEA de bupivacaïne et fentanyl. La durée médiane de l'APT était de 5,7 jours. Aucun évènement indésirable n'a été rapporté. Secondairement, les auteurs ont montré que la perfusion pancréatique à 72h (évaluée au moyen d'un scanner de perfusion) était améliorée pour 43% des patients dans le groupe APT, contre 7% dans l'autre groupe. Néanmoins, la perfusion pancréatique restait inchangée pour 33% des patients avec APT. Aucune différence significative n'a été observée concernant la survenue d'une infection de coulées de nécrose avec cependant, une tendance en faveur du groupe APT (20% contre 54%, $p=0,3$). Le contrôle analgésique était significativement meilleur dans le groupe APT. Plus récemment, une étude prospective, observationnelle concernant plus de 1000 patients admis pour PA sévère, met en évidence une diminution de la mortalité chez les patients ayant un cathéter péridural (4% vs 22%, $p=0,003$)^[52]. L'APT apparait comme un facteur indépendant de réduction de mortalité, après ajustement des données et analyse par score de propension. Dans cette cohorte, seulement 46 patients avaient une APT. En 2018, Tyagi *et al.* ont mené une étude randomisée, sur 32 patients avec PA sévère (définie par la persistance du SIRS à 48h, une obésité, un score APACHE II > 8, ou une suspicion clinique de sévérité). 16 patients ont reçu une APT de niveau T8-T9 ou T9-T10 avec une association de ropivacaïne et fentanyl. La durée maximale de traitement était de 96h. Ils n'ont pas trouvé de différence significative concernant le score SOFA au troisième jour (à noter que le score SOFA médian à l'admission était plus élevé dans le groupe APT, 4 versus 2). Malgré une tendance en faveur de l'APT, la mortalité était comparable dans les deux groupes, de même que la durée de séjour en réanimation, le nombre de jours sous ventilation mécanique, et les taux de marqueurs de l'inflammation systémique (CRP, TNF- α et IL-6). Seul le taux de PCT était significativement diminué dans le groupe APT^[53].

Bien qu'elles soient relativement récentes, les données concernant le bénéfice potentiel de l'APT dans les pancréatites aiguës sévères sont nombreuses et suggèrent des effets positifs sur la microcirculation pancréatique, la diminution de l'œdème et de la nécrose pancréatique. Toutes les études confirment sa sécurité d'utilisation en pratique clinique. Cependant, la démonstration d'un bénéfice clinique sur le devenir des patients avec PA sévère reste à faire.

Seconde partie : article original

Étude PAPE : Impact d'une analgésie péridurale thoracique dans les pancréatites aiguës sévères. Une étude rétrospective monocentrique.

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

1 Introduction

La pancréatite aiguë (PA) est une affection relativement fréquente dont l'incidence varie entre 13 et 45 cas pour 100 000 individus. Les formes simples oedémato-interstitielles représentent 80% des cas, et sont généralement résolutive après un traitement médical simple. A l'inverse, il existe 20% de formes sévères (pancréatite aiguë nécrosante), sources de morbidité et mortalité importante pouvant atteindre 25%^[54], qui nécessitent une prise en charge en unité de soins intensifs spécialisés, voire en service de réanimation avec des durées de séjour parfois très longues. Le pronostic des PA est principalement médié par l'existence d'un Syndrome de Réaction Inflammatoire Systémique (SIRS), responsable de nombreuses complications à court, moyen et long terme. C'est une affection de plus en plus courante, du fait de l'augmentation des facteurs de risque dans la population générale (obésité, consommation d'alcool, alimentation riche)^[55].

En dehors du traitement symptomatique, et étiologique quand il est possible, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la pancréatite aiguë sévère demeure pauvre. Il n'existe pas, à ce jour, de traitement pouvant ralentir la progression de l'inflammation locale et systémique, engendrée par la maladie.

L'analgésie péridurale thoracique (APT) a récemment été étudiée chez des modèles animaux, pour ses effets bénéfiques sur le syndrome inflammatoire, la perfusion des organes digestifs, l'amélioration de la microcirculation et la motilité intestinale. Elle agirait principalement via une inhibition du système sympathique splanchnique de T5 à T12^[28]. Son efficacité est d'ailleurs admise en cas de chirurgie abdominale majeure, afin de diminuer les douleurs post-opératoires, l'iléus, et raccourcir le délai d'extubation^[21].

Une étude expérimentale contrôlée randomisée, s'est intéressée à l'intérêt de l'analgésie péridurale thoracique chez des cochons souffrant de PA ^[48]. Elle a montré une meilleure survie au septième jour dans le groupe « APT » (82% vs 29%), ainsi qu'une meilleure oxygénation tissulaire pancréatique par mesure directe.

Chez l'humain, la plupart des études existantes portent sur la sécurité et les effets secondaires potentiellement néfastes de l'analgésie péridurale. On sait notamment que son utilisation est sûre, même chez des patients hémodynamiquement instables ou hypovolémiques. L'hypotension induite par le bloc sympathique est facilement réversible avec un remplissage vasculaire adapté et un traitement vasopresseur. Les effets adverses graves neurologiques ou infectieux sont exceptionnels ^[49]. Une étude prospective, observationnelle multicentrique incluant 46 patients avec APT a mis en évidence une mortalité moindre chez les patients ayant un cathéter péridural (4% vs 22%). L'analgésie péridurale apparaît comme un facteur indépendant de réduction de mortalité, après ajustement des données ^[52]. Les études randomisées, sont rares et concernent peu de patients ^[51-53]. Sadowski *et al.* ont montré que la perfusion pancréatique était significativement améliorée chez les 16 patients traités par APT par rapport au groupe contrôle. Mais cette étude n'a néanmoins pas montré de bénéfice sur la durée de séjour, le nombre de jours sous ventilation mécanique, ni sur la mortalité.

A ce jour, on sait que l'analgésie péridurale thoracique engendre peu de complications graves et que son utilisation en soins courants est sûre. Les études existantes sont encourageantes quant à son bénéfice sur le système digestif, notamment en cas de pancréatite aiguë sévère avec son impact sur le système orthosympathique mais ces données sont issues de données expérimentales pour la plupart et le niveau de preuve reste faible.

En 2017, un protocole d'APT a été mis en place au CHU de Nantes, pour les patients souffrant de PA sévère. L'objectif de notre étude a été d'évaluer l'impact de l'APT chez ces patients, sur la durée de séjour en USI/Réanimation. Nous nous sommes également intéressés à la faisabilité et la sécurité de la mise en place d'un tel traitement dans nos services, et son intérêt pour prévenir les complications graves de la pancréatite aiguë.

2 **Matériel et méthodes**

2.1 **Mise en place d'un protocole au CHU de NANTES**

Courant 2017, a été initié un protocole de soins comprenant la pose et la surveillance d'une analgésie péridurale thoracique chez les patients présentant une pancréatite aiguë sévère au CHU de Nantes (*Annexe 2-3*). Les objectifs initiaux de ce protocole ont été d'informer les différents acteurs de la prise en charge de ces patients, de former les personnels à la gestion de l'anesthésie péridurale et à sa surveillance, et d'uniformiser les pratiques dans notre centre.

Les patients admis pour pancréatite aiguë étaient éligibles à la pose de l'APT s'ils présentaient au moins deux des critères suivants :

- EVA > 5 sous *Patient-Controlled Analgesia* (PCA) de morphine ;
- Présence de deux critères de SIRS ;
- Taux de CRP > 100 mg/l ;
- Présence de nécrose pancréatique sur le scanner.

Après obtention de la non opposition du patient suite à une information orale et écrite (*annexe 4*), une analgésie péridurale thoracique de niveau T8+/- 2 espaces intervertébraux était posée, suivie d'une administration continue de ropivacaïne 0.2% à 6 ml/h avec boli autocontrôlés de 5 ml et période réfractaire de 20 minutes : mode *Patient-Controlled-Epidural-Analgesia* (PCEA). Le délai de mise en place de l'APT était laissé à l'appréciation de l'équipe en charge du patient. La pose de l'APT était faite soit au bloc opératoire des urgences soit au sein du service de réanimation chirurgicale le cas échéant. Une feuille permettant de reporter les données de la pose de l'APT était mise à disposition des équipes, de même qu'une feuille de surveillance spécifique. (*Annexe 5-6*). Les équipes médicales et paramédicales des unités de soins concernées ont été, à plusieurs reprises, consultées, formées et sensibilisées à l'intérêt du respect du protocole afin de pouvoir l'appliquer au plus grand nombre de patients. Le maintien de la PCEA était d'au moins 72h avec une durée maximale de 10 jours. Les soins courants (alimentation entérale précoce, correction des troubles hydro-électrolytiques, gestion de la balance hydrosodée, diagnostic et prise en charge des complications) n'étaient pas modifiés par la présence de l'APT. Le monitoring de l'analgésie et l'accès aux traitements morphiniques étaient standards et reposaient sur l'appréciation du médecin référent, de même que la surveillance biologique et tomodensitométrie.

Trois ans après la mise en place de ce protocole, il nous a paru intéressant d'analyser le devenir des patients, et la sécurité d'utilisation de l'APT dans cette population.

2.2 Design et population de l'étude

L'étude PAPE (PAncréatite aigüe et PEridurale) est une étude monocentrique (CHU de NANTES), rétrospective, de soins courants.

De décembre 2017 à novembre 2020, nous avons sélectionné tous les patients âgés d'au moins 15 ans et 3 mois, hospitalisés pour pancréatite aiguë sévère dans les Unités de Soins Intensifs de Maladies de l'Appareil Digestif (USIMAD), réanimation chirurgicale, Médecine Intensive Réanimation (MIR) et un service de réanimation éphémère mis en place pendant la pandémie de SARS-CoV-2 (Réanimation-UCA). Les critères d'admission en unité de soins intensifs ou réanimation étaient laissés à l'appréciation des cliniciens.

Parmi ces patients, nous avons identifié ceux ayant eu une pose d'APT, conformément au protocole, et ceux qui présentaient les critères d'APT mais n'ayant pas eu de péridurale quelle que soit la raison.

Ont été exclus de l'analyse les patients qui présentaient les critères suivants :

- Hospitalisation en USI/Réanimation de moins de 24 heures ;
- Prise en charge initiale de plus de 7 jours dans une autre structure que le CHU de NANTES ;
- Décès survenu dans les 48 premières heures de l'hospitalisation ;
- Hospitalisation en soins intensifs pour un autre motif que la pancréatite aiguë (comorbidité décompensée, syndrome de sevrage alcoolique) ;
- Patients ne présentant pas les critères d'éligibilité à l'APT.

2.3 Recueil des données

Le screening patient a été réalisé à partir des données de codage PMSI. Toutes les données ont été recueillies rétrospectivement à partir du Dossier Patient Partagé via le logiciel POWERCHART®, et dans les dossiers manuscrits pour les patients de réanimation chirurgicale. Le suivi était de 3 mois ; J0 correspondant à la date d'admission en USI/Réanimation. Ont été recueillis les caractéristiques générales des patients (sexe, âge, IMC, comorbidités), les étiologies de la PA, les paramètres clinico-biologiques standards à J0, J3, J5, J10. Les valeurs quotidiennes les plus péjoratives étaient retenues. Le score SOFA a été calculé à J0, J5, J10. Le score mCTSI était recueilli sur les scanners à 72 heures et J10, quand il était réalisé. L'évaluation de la douleur a été faite à partir de l'Échelle

Numérique Simple (ENS). La survenue d'une complication grave en lien avec la pancréatite ou l'APT était recherchée dans les observations quotidiennes rédigées par les médecins référents. Les données concernant la pose et le suivi de l'APT ont été colligées grâce aux documents papiers ou numériques laissés à disposition des équipes médicales et paramédicales (comprenant les données de la pose de l'APT et les feuilles de surveillance).

2.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la durée de séjour en Unité de Soins Intensifs (USI) ou réanimation. Les critères de jugement secondaires comprenaient : la faisabilité et la sécurité de la mise en place du protocole d'APT, la survenue d'une complication grave (défaillance multi-viscérale, ventilation mécanique, SDRA, hémorragie, choc septique), d'une infection de coulées de nécrose, le nombre de transferts en réanimation, la survie à 3 mois, l'efficacité analgésique et l'évolution des paramètres clinico-biologiques.

2.5 Considérations éthiques

Le protocole a été approuvé par le Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR), en tant qu'étude non interventionnelle, rétrospective, portant sur des données recueillies habituellement pour les soins (*Annexe 7*). La collecte des données repose sur la mise en place d'une base de données informatique et sécurisée en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur, notamment la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (*Annexe 8*).

2.6 Méthodes statistiques

Les caractéristiques de l'échantillon et des sous-groupes d'intérêt ont été présentées dans des tableaux. Les variables catégorielles ont été décrites en précisant le nombre de patients présentant les modalités étudiées et le pourcentage associé, tandis que les variables quantitatives ont été résumées par la moyenne et l'écart-type, ou bien la médiane et l'écart interquartile (EI) pour les variables dont la distribution ne s'apparente pas à une distribution normale. Dans ces tableaux, l'égalité des distributions entre les 2 sous-groupes d'intérêt a été évaluée à l'aide de tests exact de Fisher pour les variables catégorielles, de tests de Student pour les variables quantitatives à distribution normale ou bien de tests de

Mann-Whitney-Wilcoxon pour les variables quantitatives à distribution non normale. Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, nous nous sommes appuyés sur un modèle de régression linéaire multivariée, la variable à expliquer étant la durée de séjours en unité de soins intensifs et les variables explicatives étant le groupe de traitement (variable d'intérêt) ainsi que les facteurs de confusion identifiés à la suite d'une discussion clinique au regard notamment des caractéristiques des groupes. Le modèle final a été obtenu en utilisant la méthode de sélection descendante (« *backward selection* »). Le seuil de significativité retenu dans cette étude était de 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.0.4.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

De décembre 2017 à Novembre 2020, nous avons identifié 230 patients hospitalisés en USI/Réanimation pour pancréatite aiguë sévère. Parmi eux, 60 patients ont été exclus, d'après les critères prédéfinis. Nous avons exclu 44 patients, qui ne présentaient pas les critères d'éligibilité à l'APT. Ces patients souffraient de pancréatites moins sévères, dont l'évolution était souvent favorable en quelques jours, après traitement médical adapté.

Au total, nous avons inclus 126 patients dans l'analyse finale (Figure 1), parmi lesquels nous avons identifié deux groupes distincts :

- 54 patients dans le groupe « APT » ;
- 72 patients dans le groupe « indication APT ».

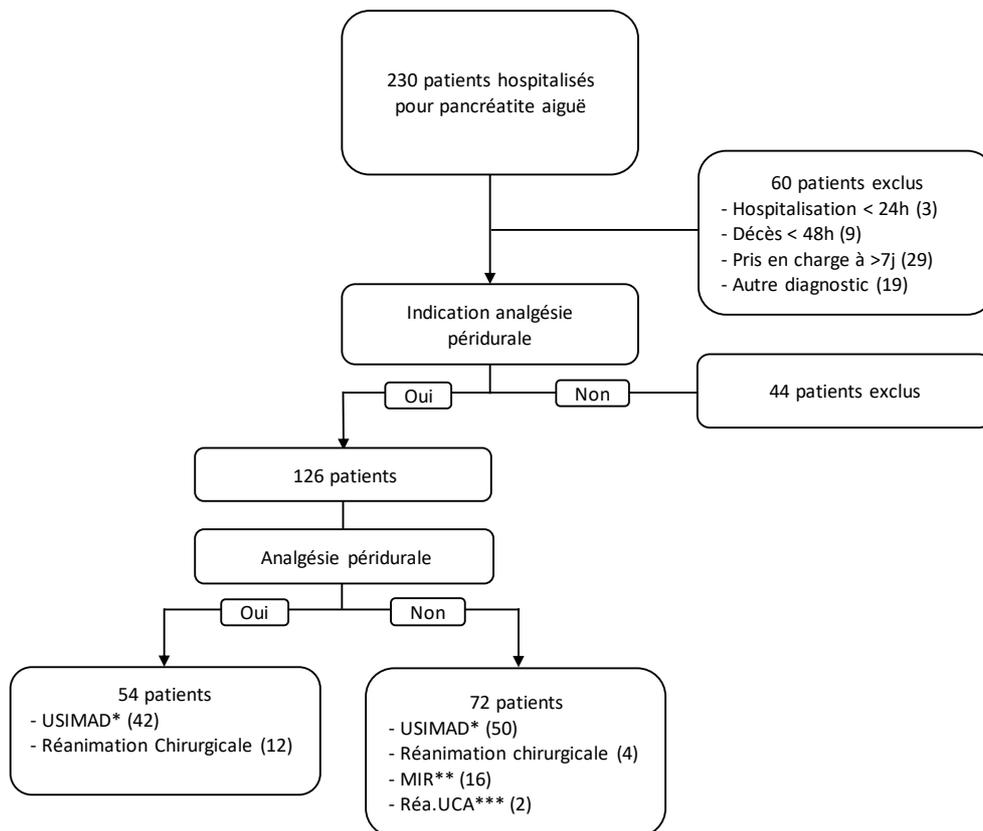


Figure 1 - Diagramme de flux. *USIMAD : Unité de Soins Intensifs des Maladies de l'Appareil Digestif ; **MIR : Médecine Intensive Réanimation ; ***Réa.UCA : Réanimation en Unité de Chirurgie Ambulatoire (service temporaire dans le contexte de pandémie à SARS-CoV-2).

Le tableau 1 représente les caractéristiques initiales des patients. Dans notre cohorte, les patients avec APT étaient significativement moins âgés (46 ans contre 55 ans ; $p=0,02$). Ils étaient pour la plupart de sexe masculin, sans différence entre les groupes. L'IMC moyen était également comparable (28,5 pour le groupe APT, et 28,3 pour le second groupe ($p=0,888$)). Les comorbidités présentées par les patients étaient semblables dans les deux groupes, à l'exception de l'hypertension artérielle, plus présente dans le groupe APT. Les étiologies de la PA n'étaient pas différentes dans les deux groupes. On retrouvait une cause lithiasique pour 31,74% de nos patients et éthylique dans 37,30% des cas. Concernant les facteurs pronostics à l'admission, un SIRS était présent chez 95,2% des patients de la cohorte, sans différence entre les groupes. Le score SOFA médian était de 2 (EI 1.00-4.00) pour le groupe sans APT, contre 0 pour le groupe avec APT (EI 0.00-2.00) avec $p<0,001$. Le score mCTSI médian sur le scanner de 72h était de 6 (EI 6.00-8.00) dans les deux groupes. Le délai médian d'admission en USI/Réanimation après le début des douleurs ne différait pas dans les groupes et était de 2 jours (EI 1.00-3.00). Il y avait plus de patients avec insuffisance rénale aiguë, et plus de patients pour qui une antibiothérapie avait été initiée dès l'admission, dans le groupe sans APT. Le nombre de patients sous oxygénothérapie ou ventilation mécanique invasive ne différait pas. L'évaluation de la douleur a retrouvé une discrète différence : ENS à 4,3 pour le groupe APT, contre 3 pour les autres, sans différence significative.

		APT (n=54)	Indication APT (n=72)	p		
Comorbidités, n (%)	Age, années - moyenne (écart-type)	45.79 (16.04)	55.23 (16.70)	0.002		
	Sexe masculin, n (%)	41 (75.9)	49 (68.1)	0.426		
	IMC, kg/m ² - moyenne (écart-type)	28.47 (6.04)	28.31 (5.90)	0.888		
	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		
	Éthylisme 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		
Étiologies, n (%)	Antécédent de pancréatite aiguë	10 (18.5)	15 (20.8)	0.824		
	Pancréatite chronique connue	0 (0.0)	4 (5.6)	0.134		
	Lithiasique	13 (24.1)	27 (37.5)	0.125		
	Éthylique	23 (42.6)	24 (33.3)	0.353		
	Iatrogène*	3 (5.6)	10 (13.9)	0.150		
	Médicamenteuse**	0 (0.0)	3 (4.2)	0.259		
	Hypertriglycéridémie	4 (7.4)	3 (4.2)	0.461		
	Tumorale***	3 (5.6)	2 (2.8)	0.651		
	Indéterminée	5 (9.3)	3 (4.2)	0.287		
	Autre****	3 (5.6)	0 (0.0)	0.076		
Scores de sévérité	SIRS à J0, n (%)		51 (94.4)	69 (95.8)	1.000	
	SOFA à J0, médiane [EI]	SOFA total	0.00 [0.00, 2.00]	2.00 [1.00, 4.00]	<0.001	
		SOFA respiratoire	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.023	
		SOFA hémodynamique	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.129	
		SOFA hépatique	0.00 [0.00, 1.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.296	
		SOFA coagulation	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.023	
		SOFA neurologique	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.192	
		SOFA rénal	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.011	
	Scanner d'évaluation à 72h	mCTSI, médiane [EI]		6.00 [6.00, 8.00]	6.00 [6.00, 8.00]	0.493
		Nécrose pancréatique	0%, n (%)	27 (50.0)	39 (54.2)	0.719
			≤30%, n (%)	21 (38.9)	18 (25.4)	0.122
			>30%, n (%)	6 (11.1)	14 (19.7)	0.226
		Complication extra-pancréatique, n (%)		45 (83.3)	55 (76.4)	0.381
		Épanchement pleural, n (%)		39 (72.2)	51 (70.8)	1.000
		Ascite, n (%)		26 (48.1)	28 (38.9)	0.364
		Complication vasculaire, n (%)	Thrombose veineuse	13 (24.1)	11 (15.3)	0.255
			Saignement veineux	1 (1.9)	0 (0.0)	0.429
		Complication hépatosplénique, n (%)	Collection sous capsulaire	0 (0.0)	2 (2.8)	0.506
			Infarctus	2 (3.7)	1 (1.4)	0.576
			Hématome sous capsulaire	1 (1.9)	0 (0.0)	0.429
Complication gastro-intestinale, n (%)		Hémorragie	0	0	NA	
	Inflammation	7 (13.0)	10 (13.9)	1.000		
	Perforation	0 (0.0)	1 (1.4)	1.000		
Autres caractéristiques	Délai avant admission, jour - médiane [EI]		2.00 [1.00, 3.00]	2.00 [1.00, 3.00]	0.341	
	Oxygénothérapie, n (%)		22 (40.7)	35 (48.6)	0.470	
	Ventilation mécanique invasive, n (%)		2 (3.7)	2 (2.8)	1.000	
	Amines, n (%)		1 (1.9)	3 (4.2)	0.635	
	Insuffisance rénale, n (%)		5 (9.3)	20 (27.8)	0.012	
	Douleur, ENS - médiane [EI]		4.33 [3.33, 6.67]	3.00 [1.67, 5.33]	0.005	
	Antibiothérapie, n (%)		3 (5.6)	17 (23.6)	0.006	
	CRP, médiane [EI]		133.50 [34.10, 288.05]	198.80 [102.10, 314.75]	0.101	
	Albumine, médiane [EI]		33.60 [29.60, 39.00]	30.05 [25.75, 37.25]	0.145	
	Pré-albumine, médiane [EI]		0.19 [0.16, 0.21]	0.12 [0.08, 0.16]	0.013	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'admission. APT : Analgésie péridurale thoracique, IMC : Indice de Masse Corporelle, SIRS : *Systemic inflammatory Response Syndrome*, SOFA : *Sepsis-related Organ Failure Assessment*, mCTSI : *modified CT Severity Index*, ENS : Échelle Numérique Simple, CRP : Protein-C-reactive, EI : Écart Inter-quartile ; *Dans les suites d'une cholangiopancréatographie Rétrograde Endoscopique (CPRE), ampullectomie ou biopsie papillaire, **Traitement par immunothérapie type Anti-PDL1, divalproate de sodium ou une gliptine, *** Tumeur Intra-canaulaire et Mucineuse Pancréatique (TIPMP), ampullome, papillome biliaire, **** auto-immune, génétique, multifactorielle ou pancréas divisum.

3.2 Durée de séjour en USI/Réanimation

L'analyse univariée du critère de jugement principal ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes. La durée médiane de séjour était de 10,50 jours (EI 6,25-16,00) pour le groupe APT et 11,00 jours (EI 7,00-21,25) dans le second groupe ($p=0,43$) (Tableau 2). Dans le groupe APT, 5 patients avaient une durée de séjour supérieure à 30 jours, contre 10 dans le groupe contrôle (9,3% contre 13,9% ; $p=0,58$). Une analyse en sous-groupe, comparant les patients ayant eu une APT dans un délai maximum de 48h après le début des douleurs et les patients sans APT ne retrouve pas de différence statistique, malgré un léger avantage en faveur de l'APT (9 jours (EI 6,00-16,00) versus 11,00 jours (EI 7,00-21,25) ; $p=0,340$). La figure 2 représente la répartition de la durée de séjour en fonction du groupe de traitement. On note une répartition inégale, avec plus de patients « *outliers* » dans le groupe « *indicated* ». Cela signifie que ces patients ont une durée de séjour supérieure à 1,5 fois l'écart inter-quartile. La durée maximale de séjour dans ce groupe était de 256 jours contre 72 jours dans le groupe APT.

En analyse multivariée, prenant en compte l'âge, le SIRS, le score mCTSI, la présence d'amines, l'oxygénothérapie, l'insuffisance rénale, le score SOFA, et la présence de nécrose pancréatique, la présence de l'APT ne semble pas non plus associée à une diminution de la durée de séjour en USI/Réanimation. Dans le « *selected model* » (qui tient compte des facteurs d'ajustement les plus pertinents), le score mCTSI, le score SOFA et la présence d'une insuffisance rénale aiguë apparaissent comme des facteurs de risque d'un plus long séjour en réanimation (Tableau 3).

	Groupe APT n=54	Groupe Indication APT n=72	p
Critère de jugement principal			
Durée de séjour en USI/Réanimation*, jours, médiane (EI**)	10,50 (6,25-16)	11,00 (7,00-21,25)	0,430
Durée de séjour > 30 jours, n (%)	5 (9,3)	10 (13,9)	0,580
Analyse en sous-groupe	APT < 48h n=25	Indication APT n=72	
Durée de séjour en USI/Réanimation, jours, médiane (EI**)	9,00 (6,00-16,00)	11,00 (7,00-21,25)	0,340
Durée de séjour > 30 jours, n (%)	2 (8)	10 (13,9)	0,054

Tableau 2 : Résultat sur le critère de jugement principal en analyse univariée avec analyse en sous-groupe comparant les patients ayant eu l'APT avant 48h et ceux n'en ayant pas eu, mais qui présentaient les critères d'éligibilité. * USI= Unité de Soins Intensifs ; **EI=Écart inter-quartile.

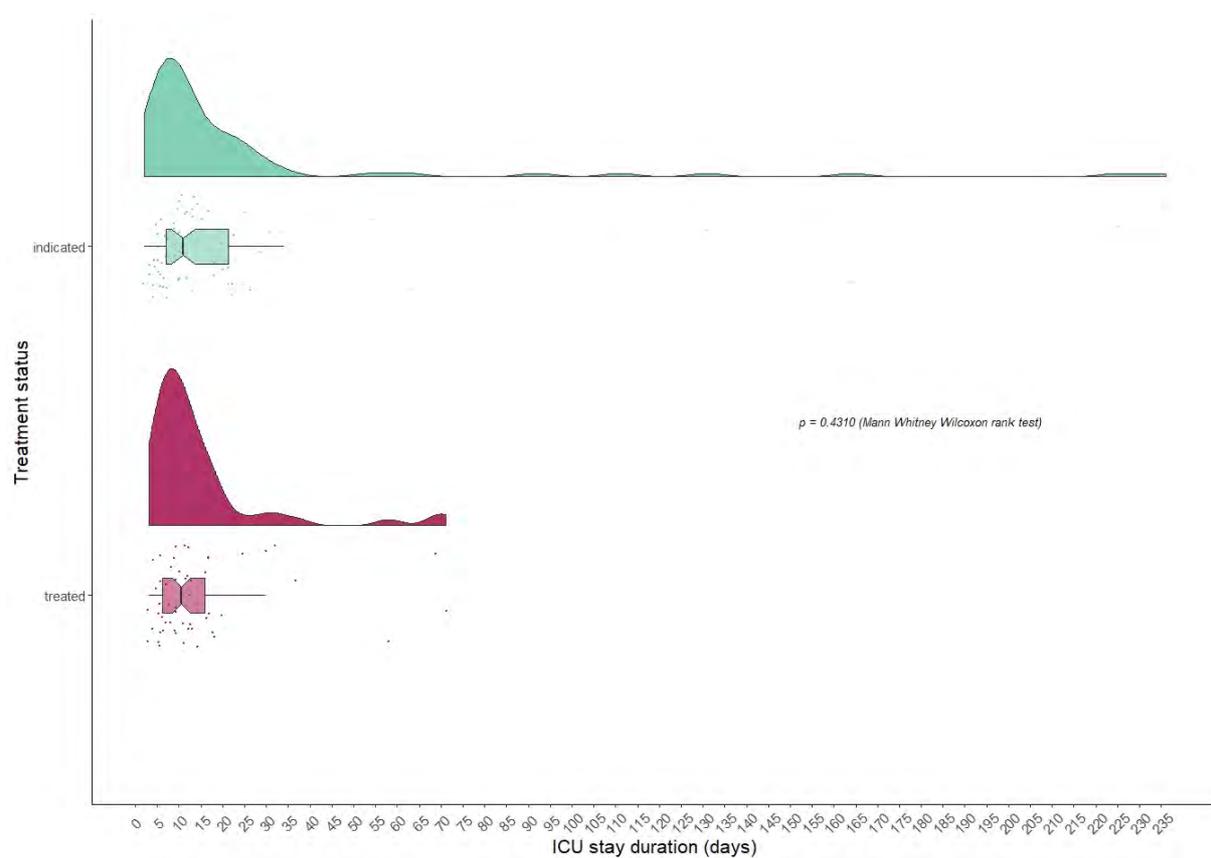


Figure 2 : Analyse de la durée de séjour en fonction du statut des patients (*Treatment status*). Le groupe « *indicated* » comprend les patients qui présentaient les critères d'éligibilité à l'APT, à savoir au moins deux critères parmi : douleur >5 sous PCA de morphine, CRP >100, présence d'un SIRS et/ou une pancréatite nécrosante au scanner ; le groupe « *treated* » représente les patients avec APT.

Multivariable Regression Results		
	<i>Dependent variable:</i>	
	ICU stay duration (days)	
	Full Model	Selected Model
Constant	-20.398 (-57.303, 16.508) p = 0.281	-18.031 (-36.937, 0.875) p = 0.065*
groupesindicated	2.620 (-9.192, 14.431) p = 0.665	2.311 (-8.949, 13.571) p = 0.689
age	0.012 (-0.335, 0.358) p = 0.949	
sirs_j01	2.458 (-23.437, 28.353) p = 0.853	
mctsi_72h	3.732 (-0.080, 7.544) p = 0.058*	3.759 (1.198, 6.321) p = 0.005***
amines_j01	13.399 (-24.807, 51.605) p = 0.494	
oxygenotherapie_j01	2.346 (-9.997, 14.688) p = 0.711	
sofa_total_j0	3.991 (-0.119, 8.102) p = 0.060*	4.933 (1.747, 8.119) p = 0.003***
insuffisance_renale_j01	19.963 (1.282, 38.644) p = 0.039**	18.681 (1.281, 36.082) p = 0.038**
necrose_panc_72h1	-1.111 (-17.027, 14.805) p = 0.892	
Observations	126	126
R ²	0.301	0.297
Adjusted R ²	0.247	0.274
Residual Std. Error	30.891 (df = 116)	30.333 (df = 121)
F Statistic	5.555*** (df = 9; 116)	12.787*** (df = 4; 121)
Note:	*p<0.1; **p<0.05; ***p<0.01	

Tableau 3 : Résultats de l'analyse multivariée. Le « *selected model* » ne retient que les variables les plus pertinentes, Il s'agit du mCTSI, du score SOFA et de la présence d'une insuffisance rénale à J0. Ces paramètres sont des facteurs de risque de plus long séjour en USI/Réanimation. En revanche, l'APT « *groupes indicated* » ne semble pas associée à une diminution de la durée de séjour avec un coefficient de régression 2,311 (IC95 -8,949,13,571) ; p=0,689. Ce modèle explique 27,4% de la variabilité de la durée de séjour en USI/Réanimation.

3.3 Critères secondaires

La survenue d'une complication grave telle qu'un SDRA, nécessité d'une ventilation mécanique invasive, ou un choc septique était plus fréquente dans le groupe « indication APT » mais sans différence statistique (*Tableau 4*). Le nombre de transfert en réanimation (pour les patients hospitalisés initialement en USIMAD) a été de 19 (35,2%) pour les patients traités par APT, contre 33 (45,8%) sans APT ; p=0,274. Le nombre de décès pendant le séjour était faible dans notre cohorte, 2 dans le groupe APT contre 5 dans le groupe sans APT (p=0,69). La survie à trois mois était également comparable.

On observe une différence statistiquement significative quant à la survenue d'une infection de coulée de nécrose : 5 cas dans le groupe APT contre 21 dans le groupe sans APT ($p=0,07$). En revanche, cela ne se traduisait pas par une diminution significative du nombre de patient traité par antibiothérapie à J3 et J10, ni par une diminution du taux de CRP dans le groupe traité. De la même façon, le nombre de nécrosectomie radiologique et endoscopique ne différait pas entre les deux groupes. On note cependant, une différence significative quant à la nécrosectomie chirurgicale ; plus fréquente dans le groupe sans APT (1,9% contre 12,5% ; $p=0,043$). Le nombre d'infection de coulées de nécrose reste significativement différent lorsque l'on compare les patients ayant eu l'APT avant 48h et le groupe sans APT (0% contre 29,2% ; $p=0,001$).

Concernant l'évolution des scores de gravité de la PA, aucune différence statistique n'a été observée pour la présence d'un SIRS à J3, J5 et J10, de même que pour le score mCTSI. Le score SOFA était significativement différent, en faveur du groupe APT à J3 ($p=0,030$) et J10 ($p=0,023$), avec des différences notamment sur le SOFA respiratoire, hémodynamique et rénal. La répartition non normale de ces paramètres dans notre cohorte et leur représentation sous forme de médiane justifie l'absence de différence à première vue. La figure en annexe 9, représente la répartition des paramètres du score SOFA dans les deux groupes. Au troisième jour, il y avait plus de patients sous traitement vasopresseur dans le groupe sans APT (0 versus 9,7%, $p=0,020$) et cette différence s'estompait à J5 et J10. Aucune différence n'a été retrouvée pour l'insuffisance rénale aiguë à J3 et J10.

Sur le plan respiratoire, le nombre de patient sous oxygénothérapie ou ventilation mécanique invasive ne différait pas statistiquement, malgré une discrète tendance en faveur du groupe avec APT.

Sur le plan nutritionnel, le délai de réalimentation médian (toute voie confondue) était de deux jours dans le groupe APT contre 3 dans le groupe sans APT ($p=0,265$). Dans le groupe APT, la voie entérale était la voie privilégiée dans 35% des cas, puis la voie orale et parentérale, dans des proportions semblables. Dans le groupe sans APT, la voie orale occupait la première place, suivie de la voie parentérale et entérale.

Les scores d'évaluation de la douleur étaient significativement plus élevés dans le groupe APT à J3 ($p=0,014$) et J5 ($p=0,001$) mais restaient faibles (ENS médiane à 2 à J3 et 1,17 à J5).

		APT (n=54)	Indication APT (n=72)	p	DM (%)		
Survenue d'une complication durant le séjour, n (%)	SDRA	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		
	Défaillance multi-viscérale	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)	5 (6.9)	0.698	0.0		
Infection de coulée de nécrose	Survenue* , n (%)	5 (9.3)	21 (29.2)	0.007	0.0		
	Délai de survenue** , médiane [EI]	17.00 [17.00,19.00]	22.00 [16.00, 39.00]	0.345	79.4		
	Type de nérectomie , n (%)	Radiologique	2 (3.7)	10 (13.9)	0.068	0.0	
		Endoscopique	5 (9.3)	15 (20.8)	0.090	0.0	
Chirurgicale		1 (1.9)	9 (12.5)	0.043	0.0		
Vivant à 3 mois, nombre (%)		50 (96.2)	64 (90.1)	0.300	2.4		
Évolution de la sévérité	SIRS , n (%)	J3	41 (75.9)	59 (81.9)	0.506	0.0	
		J5	33 (61.1)	41 (56.9)	0.716	0.0	
		J10	18 (33.3)	25 (34.7)	1.000	0.0	
	Score SOFA	SOFA Total , médiane [EI]	J3	1.00 [0.00,2.00]	1.00 [0.00, 3.00]	0.023	0.0
			J10	0.00 [0.00,0.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.030	0.0
		SOFA respiratoire , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 2.00]	0.103	0.0
			J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.023	0.0
		SOFA hémodynamique , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.017	0.0
			J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.051	0.0
		SOFA hépatique , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.866	0.0
			J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.291	0.0
		SOFA coagulation , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 1.00]	0.319	0.0
			J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.216	0.8
		SOFA neurologique , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.288	0.0
			J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.284	0.0
	SOFA rénal , médiane [EI]	J3	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.046	0.0	
		J10	0.00 [0.00, 0.00]	0.00 [0.00, 0.00]	0.116	0.8	
	Scanner J10	Réévaluation du mCTSI , médiane [EI]		8.00 [6.00, 10.00]	8.00 [6.00, 10.00]	0.954	54.8
		Pourcentage de nécrose pancréatique , n (%)	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	
Épanchement pleural , n (%)		26 (86.7)	22 (81.5)	0.722	54.8		
Ascite , n (%)		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 hépatosplénique , 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		

			APT (n=54)	Indication APT (n=72)	p	DM (%)
Évolution des autres caractéristiques	Douleur, ENS moyenne - médiane [EI]	J3	2.00 [0.33,3.17]	0.00 [0.00, 2.33]	0.014	11.1
		J5	1.17 [0.00, 3.33]	0.00 [0.00, 1.33]	0.001	12.7
		J10	0.68 [0.00, 2.33]	0.00 [0.00, 1.33]	0.164	44.4
	Oxygénothérapie, n (%)	J3	28 (51.9)	40 (55.6)	0.720	0.0
		J5	21 (38.9)	31 (43.1)	0.716	0.0
		J10	10 (18.5)	21 (29.2)	0.212	0.0
	Ventilation mécanique invasive, n (%)	J3	7 (13.0)	11 (15.3)	0.801	0.0
		J10	5 (9.3)	13 (18.1)	0.203	0.0
	Amines, n (%)	J3	0 (0.0)	7 (9.7)	0.020	0.0
		J5	2 (3.7)	6 (8.3)	0.465	0.0
		J10	1 (1.9)	4 (5.6)	0.391	0.0
	Insuffisance rénale aiguë, n (%)	J3	2 (3.7)	10 (13.9)	0.068	0.0
		J10	1 (1.9)	6 (8.3)	0.237	0.0
	Antibiothérapie, n (%)	J3	9 (16.7)	21 (29.2)	0.139	0.0
		J10	9 (16.7)	19 (26.4)	0.279	0.0
CRP, médiane [EI]	J3	252.6 [165.17, 340.08]	195.70 [120.98, 317.00]	0.116	19.0	
	J10	115.40 [49.75,187.28]	80.40 [48.40, 140.85]	0.218	54.8	
Paramètres nutritionnels à J10, médiane [EI]	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	
	Pré-albumine	0.12 [0.11,0.17]	0.13 [0.09, 0.15]	0.703	70.6	
Alimentation	Délai de réalimentation, médiane [EI]		2.00 [1.25, 3.00]	3.00 [2.00, 4.00]	0.265	0.0
	Nutrition parentérale		17 (31.5)	25 (34.7)	0.849	0.0
	Nutrition entérale		19 (35,2)	16 (22.2)	0.114	0.0
	Alimentation orale		18 (33.3)	31 (43.1)	0.356	0.0

Tableau 4 – Évolution clinico-biologique des patients au cours du suivi jusqu'au troisième mois.
APT : Analgésie Péridurale Thoracique ; SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë ; SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome* ; SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment* ; mCTSI : *modified CT Severity Index* ; ENS : Échelle Numérique Simple ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; *Le diagnostic d'infection de coulées de nécrose était posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, et radiologiques, et la mise en place d'un traitement adapté (antibiothérapie/nécrosectomie) ; **Délai entre le début des douleurs et le diagnostic d'infection de coulées de nécrose.

3.4 Données relatives à l'analgésie péridurale

Dans notre cohorte, une analgésie péridurale thoracique a pu être posée chez 43% des patients, avec un délai médian de 3 jours après le début des douleurs (Tableau 5). La pose a été jugée facile dans 66% des cas, et s'est avéré difficile dans 19% des cas. Le niveau T7-T8, tel que défini dans le protocole de soins, a été respecté chez près de 41% des patients. Néanmoins, deux patients ont eu un cathéter en position lombaire. Deux cas de brèches dure-mérienne (4%) ont été identifiés lors de la procédure de pose, mais sans conséquence clinique pour les patients, notamment pas de céphalées post-brèche. Aucune complication grave neurologique ni infectieuse n'a été rapportée au cours du suivi. La durée médiane d'utilisation de l'APT était de 4 jours (EI 2.00-5.00). Elle a été posée dans les 48 premières heures pour 46% des patients. Les événements indésirables les plus fréquents étaient d'ordre matériel (obstruction du cathéter, déconnexion ou mobilisation secondaire), et sans gravité (6 cas rapportés). Aucun effet indésirable hémodynamique n'a été imputé à l'analgésie péridurale. Concernant l'efficacité analgésique, elle a été jugée insuffisante pour 7 patients (13%). L'ENS passait de 5 le jour de la pose, à 2,30 en moyenne le jour suivant.

	Groupe APT, n=54	Données manquantes, N (%)
Délai avant 1 ^{ère} APT, jour - médiane [EI]	3.00 [2.00, 4.00]	0 (0)
Opérateur, n (%)		
Interne d'anesthésie-réanimation	25 (49.0)	3 (5,56)
Médecin anesthésiste sénior	21 (41.2)	3 (5,56)
Difficulté de pose, n (%)		
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, n (%)		
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, n (%)		
Aucune	48 (96.0)	4 (7,41)
Brèche méningée	2 (4.0)	4 (7,41)
Évènement neurologique grave	0 (0)	4 (7,41)
Évènement indésirable sous traitement, n (%)		
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)
Évènement indésirable grave	0 (0)	0 (0)
Évaluation de la douleur, ENS- médiane [EI]		
ENS maximale le jour de la pose	5.00 [3.00, 6.00]	0 (0)
ENS moyenne à J1 de la pose	2.30 [1.00, 3.52]	2 (3,70)
Temps sous APT, jour - médiane [EI]	4.00 [2.00, 5.00]	0 (0)
Repose du cathéter, n (%)	8 (14.8)	0 (0)

Tableau 5 : Données relatives à l'analgésie péridurale thoracique (APT). EI : Écart inter-quartile ; Tn-Tn : espace intervertébral thoracique où est inséré le cathéter péridural. ENS: Échelle Numérique Simple.

Pour les 72 patients qui présentaient les critères d'éligibilité, les raisons de l'absence de pose d'une APT étaient la présence d'une défaillance multi-viscérale pour 3 patients (4,2%), d'une anomalie du bilan de coagulation et/ou la prise d'un traitement anticoagulant pour 17 d'entre eux (23,6%), ou un état septique non contrôlé dans 6 cas (8,33%). Cinq patients ont refusé le traitement, et on note un échec de pose pour un patient. Pour les 48 autres patients, la raison était inconnue.

4 Discussion

Dans notre étude, la mise en place d'une analgésie péridurale thoracique n'était pas associée à une diminution de la durée de séjour en USI/Réanimation, pour les patients présentant une pancréatite aiguë sévère.

Une de nos hypothèses à l'absence d'effet mis en évidence est que l'APT est d'autant plus efficace, qu'elle est posée précocement dans l'évolution de la maladie, avant que la cascade inflammatoire ne soit maximale, dans les 48 premières heures. Cependant, cette différence n'était pas non plus retrouvée dans l'analyse en sous-groupe. Le délai de pose d'APT était parfois allongé dans l'attente de correction de troubles de l'hémostase ou bien en raison de contraintes logistiques (disponibilité du bloc opératoire et/ou des médecins anesthésistes-réanimateurs). Dans les études animales, l'APT était posée 30 minutes à 7 heures après l'induction de la pancréatite aiguë, expliquant probablement les résultats positifs et encourageants de ces études expérimentales^[44-45]. Selon cette hypothèse, il serait intéressant d'ajuster notre protocole, et d'orienter plus rapidement les patients éligibles à l'APT, dès leur prise en charge aux urgences. Une autre de nos hypothèses est une durée médiane passée sous APT (4 jours) possiblement trop courte, si l'on compare à l'étude rétrospective de Jabaudon *et al.* ^[52] dans laquelle la durée médiane de traitement était de 8 jours. Il est possible également que notre population soit différente des quelques études précédentes sur le sujet. La majorité de nos patients ne présentaient en effet pas de défaillance d'organe à l'admission, si l'on se réfère au score SOFA médian à 0 pour le groupe APT et 2 pour le groupe sans APT et la mortalité à trois mois dans notre cohorte n'était que de 7,1% (14% si l'on considère les patients décédés en moins de 48 heures, exclus de notre analyse); chiffre globalement inférieur à ce que l'on trouve dans la littérature, à savoir un taux de mortalité autour de 20-30%^[57]. Du fait d'une sévérité moindre qu'attendue, il est possible que l'effet de l'APT soit plus difficile à mettre en évidence sur la réduction des défaillances d'organes et donc possiblement sur la réduction de la durée de séjour. Enfin, bien qu'ayant fait le choix d'un critère de jugement principal unique, objectif, facile à recueillir et cliniquement pertinent au regard des conséquences et des complications possibles d'un séjour prolongé en soins intensifs, des limitations pratiques liées à des considérations démographiques et organisationnelles inhérentes à la structure hospitalière sont possibles. En effet, il n'est pas rare que des patients soient considérés comme « sortants » de réanimation, sans pour autant pouvoir trouver un lit d'aval dans un service conventionnel ; cette contrainte allongeant artificiellement la durée de séjour. Cependant, il est possible que ce biais soit présent équitablement dans les deux groupes.

En dépit de l'absence de réduction significative de la durée de séjour, nos résultats concernant la diminution significative du nombre d'infection de coulées de nécrose chez les patients traités par APT sont quant à eux nouveaux et encourageants. En comparaison des données de la littérature^[56], la proportion de patients infectés dans le groupe sans APT (29,2%) est concordante alors que dans le groupe avec APT, le nombre d'infection est divisé par trois. Ce résultat est prometteur quand on sait que les patients avec infection de coulées de nécrose ont une mortalité deux fois plus élevée, d'autant plus si elle est associée à une défaillance d'organe^[2]. Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude suggérant un effet bénéfique sur les infections de coulées de nécrose. L'APT, bien qu'agissant principalement lors de la phase précoce de la PA, pourrait avoir des effets retardés lors de la phase anti-inflammatoire pendant laquelle les risques d'infection sont accrus. Cet effet pourrait s'expliquer par l'amélioration du débit sanguin pancréatique et la diminution des phénomènes de translocation digestive identifiés dans les études animales mais sans confirmation formelle à ce jour chez l'homme.

Concernant la sécurité d'utilisation de l'APT, les résultats de notre étude sont également encourageants. Conformément à la littérature existante, nous n'avons relevé que très peu d'effets secondaires. Ils étaient pour la plupart sans gravité (déconnexion du système, déplacement secondaire, point de ponction douloureux ou inflammatoire), mais conduisaient dans quelques cas au retrait précoce du cathéter péridural. Des brèches méningées ont été identifiées chez 2 patients sur 54 (4%), ce qui est légèrement supérieur à ce que l'on retrouve dans la littérature. Néanmoins, la plupart des études existantes s'intéressent à l'analgésie péridurale obstétricale lombaire, moins à risque de brèche durale, et l'incidence réelle de cette complication en thoracique est moins connue. En outre, l'APT ayant été posée par un interne dans la moitié des cas dans notre cohorte, il est possible que ce risque fût majoré du fait d'une expérience moindre (la proportion d'interne en début de cursus n'est toutefois pas connue). Enfin, en dépit de ces deux cas de brèche, il n'a été noté aucun cas de céphalées post-brèche ni aucune complication grave neurologique ou infectieuse au décours. Concernant les effets hypotenseurs potentiels de l'APT, les patients avec APT, bien que souvent en situation d'hypovolémie vraie ou relative du fait du SIRS, n'ont pas présenté plus d'épisodes hypotensifs que dans le groupe sans APT. Le nombre de patients traités par amines vasopressives dans le groupe APT était même étonnamment diminué à J3. Ainsi, de par l'absence de complication sévère en lien avec la pose de l'APT, l'acceptabilité de ce nouveau protocole de soins auprès des équipes d'anesthésie s'est intensifié au cours des mois avec au final, sur notre cohorte de 126 patients présentant les critères de pose d'APT, une pose d'APT effective chez 43% des patients et jugée par ailleurs facile dans la majorité des cas. Il est à noter que ce taux de pose est sous-estimé pour plusieurs raisons. La

première est la moindre sensibilisation à l'existence du parcours de soins « pancréatite et APT » pour les patients ayant été directement admis dans le service Médecine Intensive Réanimation (MIR) (16 patients). La deuxième est liée à l'existence de contre-indication temporaire ; par exemple un tableau de défaillance multiviscérale pour 3 autres patients.

Concernant l'effet antalgique attendu de la pose d'APT dans cette population de pancréatite sévère, l'évolution des scores de douleur semble étonnamment en défaveur de l'APT dans notre étude. Cependant, la valeur d'ENS médian étant inférieure à 3 dans les deux groupes, cette différence est non significative d'un point de vue clinique. Malheureusement, les données concernant l'effet antalgique de l'APT dans notre étude sont à interpréter avec précautions du fait de nombreuses limites liées au recueil rétrospectif, à la variabilité inter et intra-individuelle de l'ENS et de l'absence de précision concernant l'origine de la douleur (donnée peu renseignée dans les dossiers). De plus, chez les patients ventilés et sédatisés, l'évaluation de la douleur a fait appel à d'autres échelles non transposables. Par ailleurs, l'analgésie péridurale dans notre protocole Nantais reposait sur une administration en PCEA de ropivacaïne 0,2% seule, alors que la plupart des études ayant montré un bénéfice analgésique dans cette indication utilisaient soit la bupivacaïne (presque deux fois plus puissante que la ropivacaïne^[58]) ou était associée à un morphinique^[50-51]. L'utilisation d'un anesthésique local plus puissant et/ou d'un morphinique intrathécal aurait pu permettre un meilleur contrôle analgésique dans notre étude, au détriment d'une possible majoration des effets secondaires. Enfin, du fait du design rétrospectif de notre étude, il n'a pas été possible d'apprécier l'éventuelle réduction de consommation en morphinique dans le groupe avec APT.

Concernant les critères de pose de l'APT, et afin de valider leur pertinence, nous avons réalisé, en complément de notre étude une analyse rétrospective des 44 dossiers de patients admis en USI/Réanimation au cours de la même période pour pancréatite aigüe mais non éligibles à l'APT comme défini dans notre protocole de soins. Dans cette cohorte, le score mCTSI médian était de 4, le pourcentage de SIRS à l'admission était moindre (61%), et le taux médian de CRP était de 25 mg/l. Ces patients présentaient également des scores de douleur à l'admission moins élevés avec une ENS médiane à 2.7 (EI 1.92-4.33). Tous ces patients étaient vivants à trois mois et leur durée de séjour médiane en USI ou réanimation n'était que de 7,50 jours (EI 5.00-10.75) (*Annexe 10*). Bien que non évaluée statistiquement, l'appréciation clinique des données concernant cette population moins sévère et dont l'évolution était rapidement favorable, ne semble pas justifier la pose systématique d'une APT chez tout patient admis en soins intensif pour pancréatite aigüe et conforte le choix de nos critères de pose.

A notre connaissance, notre étude est la plus grosse cohorte de patients traités par APT dans cette indication. Dans notre protocole, seuls les critères d'éligibilité à l'APT étaient standardisés et n'étaient pas seulement basés sur des critères analgésiques, créant ainsi toute son originalité par rapport aux études antérieures. La prise en charge habituelle de la pancréatite n'étant pas modifiée par la présence de l'APT dans notre protocole, augmente la validité externe de nos résultats par son caractère « de soins courants ». Par ailleurs, les patients ayant été suivis jusqu'à trois mois après leur admission, il nous a été possible d'apprécier les complications plus tardives de la pancréatite aiguë dont les infections de coulées de nécrose et de suggérer de nouveaux effets bénéfiques de l'APT.

Néanmoins, le design rétrospectif de notre étude comporte un certain risque de biais de sélection et de confusion que nous avons tenté de minimiser via un screening systématique de tous les patients admis en USI/Réanimation pour pancréatite aiguë sévère sur notre période d'étude, et la réalisation d'une analyse multivariée. Malgré tout, des biais de détection et de recueil ont pu subsister et ce d'autant qu'il existait un certain nombre de données manquantes tout au long du suivi.

L'étude EPIPAN de Jabaudon *et al.*, en cours d'analyse statistique, est une étude multicentrique, contrôlée et randomisée, sur 148 patients randomisés en deux groupes : le groupe expérimental recevant une APT pour 3 jours minimum (PCEA de ropivacaine et sufentanil) et le groupe contrôle bénéficiant des soins standards. La randomisation a été stratifiée sur des critères de sévérité de la maladie et le délai de mise en place de l'analgésie péridurale^[59]. L'objectif de cette étude est de montrer une diminution du nombre de jours sous ventilation mécanique au trentième jour. Il sera intéressant de mettre en relief les résultats de cette étude avec notre cohorte de patients, en particulier concernant la réduction des infections de coulées de nécrose.

5 Conclusion

Dans notre étude rétrospective monocentrique, la mise en place d'une analgésie péridurale thoracique n'était pas associée à une réduction de la durée de séjour en USI/réanimation pour les patients souffrant de pancréatite aiguë sévère. Néanmoins, notre protocole de soins n'a pas entraîné de complication grave, est réalisable et s'avère sûr. Les données actuelles de la science ne permettent pas de définir clairement la place de l'APT dans l'arsenal thérapeutique de la pancréatite aiguë sévère, notamment le *timing* de mise en place et la durée optimale du traitement.

Des études complémentaires sont nécessaires pour définir sa place dans l'arsenal thérapeutique de la pancréatite aiguë, notamment son rôle dans la prévention des infections de coulées de nécrose et des complications à moyen et long terme.

Bibliographie

1. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012 Mar;262(3):751-64. doi: 10.1148/radiol.11110947. PMID: 22357880.
2. Werge M, Novovic S. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2016 Sep-Oct;16(5):698-707. doi: 10.1016/j.pan.2016.07.004. PMID: 27449605.
3. Phillip V, Steiner JM. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 Aug 15;5(3):158-68. doi: 10.4291/wjgp.v5.i3.158. PMID: 25133018; PMCID: PMC4133515.
4. Browne, R.A., Ashworth, E.J. The use of epidural block in acute pancreatitis: A report of eight cases. *Can. Anaes. Soc. J*. 16, 416–424 (1969). <https://doi.org/10.1007/BF03004486>.
5. Klar E, Schratt W. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig Dis Sci*. 1994. doi: 10.1007/BF02087702. PMID:7995190
6. Takeda K, Mikami Y. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005 Jan;30(1):40-9. PMID: 15632698.
7. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatol*. 2001;1(4):356-62. doi: 10.1159/000055834. PMID: 12120214.
8. Zhang H, Neuhöfer P. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):1019-31. doi: 10.1172/JCI64931. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23426178
9. Cook JW, Karakozis S. Interleukin-10 attenuates proinflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis. *Am Surg*. 2001 Mar;67(3):237-41; discussion 241-2. PMID: 11270881.
10. Working Group IAP/APA. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15. PubMed PMID : 24054878
11. Mofidi R, Duff MD. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006 Jun;93(6):738-44. PubMed PMID: 16671062.
12. Banday IA, Gattoo I. Modified Computed Tomography Severity Index for Evaluation of Acute Pancreatitis and its Correlation with Clinical Outcome: A Tertiary Care Hospital Based Observational Study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Aug;9(8):TC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/14824.6368. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26436014
13. Sahu B, Abbey P. Severity assessment of acute pancreatitis using CT severity index and modified CT severity index: Correlation with clinical outcomes and severity grading as per the Revised Atlanta Classification. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Apr-Jun;27(2):152-160. doi: 10.4103/ijri.IJRI_300_16. PMID: 28744075; PMCID: PMC5510312.
14. Singla A, Simons J. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009 Dec;137(6):1995-2001. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.056. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19733570.
15. Gardner TB, Vege SS. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol*. 2009;9(6):770-6. doi: 10.1159/000210022. Epub 2010 Jan 21. PMID: 20110744.
16. Wu BU, Hwang JQ. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):710-717.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.026. Epub 2011 May 12. PMID: 21645639.
17. Al-Omran M, Albalawi ZH. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;2010(1):CD002837. doi: 10.1002/14651858.CD002837.pub2. PMID: 20091534;
18. Sun JK, Mu XW. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013 Feb 14;19(6):917-22. PubMed PMID: 23431120. Pubmed Central PMCID: 3574890
19. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
20. Li J, Yang WJ. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):16935-47. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16935. PMID: 25493006; PMCID: PMC4258562.
21. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. Published online December 2008. doi:10.1016/j.annfar.2008.10.002
22. H.Beloil, J-X Mazoit. Pharmacologies des anesthésiques locaux. EMC [36-320-A-10] - Doi : 10.1016/S0246-0289(10)44745-3

23. Stanton-Hicks MA. Cardiovascular effects of extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1975;47 Suppl:253-61
24. Davis RF, DeBoer LW. Thoracic epidural anaesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-7.
25. Sjogren S, Wright B. Respiratory changes during continuous epidural blockade. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1972;46:27-49
26. Akura S, Saito Y. Effect of lumbar epidural anaesthesia on ventilatory response to hypercapnia in young and elderly patients. *J Clin Anesth* 1993;5:109-13.
27. Catley DM, Thornton C. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology*. 1985 Jul;63(1):20-8. doi: 10.1097/00000542-198507000-00004. PMID: 4014768
28. Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anaesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol*. 2008 Oct;74(10):549-63. PMID: 18854796
29. Markus W, Hollmann. Local Anesthetics and the Inflammatory Response: A New Therapeutic Indication? *Anesthesiology* 2000; 93:858–875 doi: <https://doi.org/10.1097/00000542-200009000-00038>
30. Beilin B, Shavit Y. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):822-7. doi: 10.1213/01.ane.0000078586.82810.3b. PMID: 12933409.)
31. Feldman JM, Chapin-Robertson. Do agents used for epidural analgesia have antimicrobial properties? *Reg Anesth* 1994; 19: 43–7
32. Les blocs périmédullaires chez l'adulte - *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 720–752
33. Fletcher D, Jayr C. [Indications for postoperative epidural analgesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e95-e124.
34. Grau T, Bartussek E. Ultrasound imaging improves learning curves in obstetric epidural anaesthesia: a preliminary study. *Can J Anaesth*. 2003 Dec;50(10):1047-50. doi: 10.1007/BF03018371. PMID: 14656785.
35. Saberski LR, Kondamuri S. Identification of the epidural space: is loss of resistance to air a safe technique? A review of the complications related to the use of air. *Reg Anesth*. 1997 Jan-Feb;22(1):3-15. doi: 10.1016/s1098-7339(06)80050-7. PMID: 9010941.
36. 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. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045004471.x. PMID: 11300386.
37. Valenzuela C, Snyders DJ. Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):3014-24. doi: 10.1161/01.cir.92.10.3014. PMID: 7586272.
38. Giebler RM, Scherer RU. Incidence of neurologic complications related to thoracic epidural catheterization. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):55-63. doi: 10.1097/00000542-199701000-00009. PMID: 9009940.
39. Bateman BT. The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. *Anesth Analg*. 2013 Jun;116(6):1380-5. doi: 10.1213/ANE.0b013e318251daed. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22504213.
40. Lars P, Wang, John Hauerberg. Schmidt; *Incidence of Spinal Epidural Abscess after Epidural Analgesia : A National 1-year Survey*. *Anesthesiology* 1999; 91:1928 doi: 10.1097/00000542-199912000-00046
41. Kuczkowski KM. Post-dural puncture headache in the obstetric patient : an old problem. New solutions. *Minerva Anesthesiol*, 2004, 70, 823-830.
42. Fournet-Fayard A, Malinovsky J-M. Post-dural puncture headache and blood-patch: theoretical and practical approach. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013 May;32(5):325–38.
43. Narouze SN, Casanova J. Inadvertent dural puncture during attempted thoracic epidural catheter placement complicated by cerebral and spinal subdural hematoma. *J Clin Anesth*. 2006 Mar;18(2):132-4. doi: 10.1016/j.jclinane.2005.05.006. PMID: 16563332.
44. Demirag A, Pastor CM. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(6):915–20. doi: 10.3748/wjg.v12.i6.915.
45. Freise H, Lauer S. Thoracic epidural analgesia augments ileal mucosal capillary perfusion and improves survival in severe acute pancreatitis in rats. *Anesthesiology*. 2006;105(2):354–9. doi: 10.1097/00000542-200608000-00019.
46. Freise H, Lauer S. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis. *Anesthesiology*. 2009;111(6):1249–56. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181c1494e.
47. Lauer S, Freise H. The role of thoracic epidural analgesia in receptor-dependent and receptor-independent pulmonary vasoconstriction in experimental pancreatitis. *Anesth Analg*. 2007;105(2):453–9. doi: 10.1213/01.ane.0000268492.02554.17.

48. Bachmann KA, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on survival and microcirculation in severe acute pancreatitis: a randomized experimental trial. *Crit Care*. 2013;17:R281. doi: 10.1186/cc13142.
49. Bernhardt A, Kortgen A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis—prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim*. 2002;27
50. Jabaudon M et al. Epidural analgesia in the intensive care unit: an observational series of 121 patients. *Crit Care*. 2013; 17:R281
51. Sadowski SM, Andres A. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12448–56. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12448.
52. Jabaudon M, Belhadj-Tahar N. Azurea Network. Thoracic Epidural Analgesia and Mortality in Acute Pancreatitis: A Multicenter Propensity Analysis. *Crit Care Med*. 2018 Mar;46(3):e198-e205. doi: 10.1097/CCM.0000000000002874. PMID: 29194144.
53. Tyagi A, Gupta YR *et al*. Effect of Segmental Thoracic Epidural Block on Pancreatitis Induced Organ Dysfunction: A Preliminary Study. *Indian J of Crit Care Med* 2019;23(2):89-94.
54. Rebours V. Actualités sur la prise en charge de la pancréatite aiguë. *Rev Med Interne* 2014;35:649–55.
55. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068. PMID: 23622135; PMCID: PMC3662544.
56. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie – Conférence de Consensus : Pancréatite aiguë. Texte des experts et du groupe bibliographique. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25 : 1S5-1S246.
57. Leppäniemi A, Tolonen M. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0. PMID: 31210778; PMCID: PMC6567462.
58. Beilin Y, Halpern S. Ropivacaine versus bupivacaine for epidural labor analgesia. *Anesth Analg* 2010;111(2):482-7 doi: 10.1213/ANE.0b013e3181e3a08e
59. Bulyez S, Pereira B, Jabaudon M et al.; EPIPAN Study Group; AzuRea network. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol. *BMJ Open*. 2017 May 29;7(5):e015280. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015280.

Annexes

Annexe 1 : Principaux scores utilisés dans la pancréatite aiguë

1. Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique = **SIRS** si ≥ 2 critères parmi :

Paramètres	Critères
Fréquence cardiaque	> 90/min
Fréquence respiratoire	> 20/min ou PaCO ₂ < 32 mmHg ou nécessité de ventilation mécanique
Température	< 36°C ou > 38°C
Leucocytes	< 4000/mm ³ ou > 12000/mm ³ ou > 10% de cellules immatures

2. Sequential Organe Failure Assessment = **SOFA** ; Un score supérieur ou égal à deux est associé à un risque de mortalité de 10 % chez les patients pour lesquels une infection est suspectée

Paramètres	Score				
	0	1	2	3	4
SOFA Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)	≤ 400	< 400	< 300	< 200 avec ventilation mécanique	< 100 avec ventilation mécanique
SOFA Neurologique Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
SOFA Hémodynamique	PAM** > 70	PAM** < 70	Dopamine < 5*** ou dobutamine toute dose	Dopamine 5,1-15*** ou Adrénaline < 0,1*** ou Noradrénaline < 0,1***	Dopamine > 15*** ou Adrénaline > 0,1*** ou Noradrénaline > 0,1***
SOFA Hépatique Bilirubine (µmol/l)	< 20	20-32	32-101	102-204	> 204
SOFA Rénal Créatininémie (mmol/l)	< 110	110-170	171-299	300-440 ou diurèse < 500 ml/24h	> 440 ou diurèse < 200ml/24h
SOFA Coagulation ; plaquettes x 10 ⁹ /l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20

* PaO₂/FiO₂ = Pression partielle en oxygène / Fraction inspirée d'oxygène ** PAM = Pression Artérielle Moyenne en mmHg ***Doses d'amines en µg/kg/min

3. Score de Marshall ; Un score de 2 ou plus dans n'importe quel système définit la présence d'une dysfonction d'organe

Système d'organe	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ * (mmHg)	> 400	301-400	201-300	101-300	≤ 100
Rénal Créatininémie (mmol/l)	≤ 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Cardiovasculaire** PAM***	> 90	< 90 répondant au remplissage	< 90 ne répondant pas au remplissage	< 90 et pH<7,3	< 90 et pH<7,2

* PaO₂/FiO₂ = Pression partielle en oxygène / Fraction inspirée d'oxygène **Sans support inotrope ***PAM = Pression Artérielle Moyenne en mmHg

4. Modified CT Severity Index = mCTSI = Score de gravité scannographique de 0 (pancréatite aiguë bénigne) à 10 (pancréatite aiguë sévère)

Scanner	Points
Parenchyme pancréatique	
- Pancréas normal	0
- Anomalie pancréatique avec ou sans inflammation de la graisse péri-pancréatique	2
- Collection liquidienne péri ou pancréatique ou collection nécrotique de la graisse péri-pancréatique	4
Nécrose pancréatique	
- Aucune	0
- ≤ 30%	2
- > 30%	4
Complication extra-pancréatique (épanchement pleural, ascite, complication vasculaire, complication parenchymateuse ou gastro-intestinale)	2

Annexe 2 : Protocole mis en place au CHU de NANTES (2 pages)

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	Protocole de pose et de surveillance d'un cathéter de péricathéter thoracique pour pancréatite aigüe	Diffusion et publication : Pôle Anesthésie-réanimation	ANES-MO-046
Bloc des urgences Réanimation chirurgicale	Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient\Réalisation du programme de soins Diffusion sur intranet	Page 1 / 2	V 1.1

1- OBJECTIFS

Protocole de pose et de surveillance IDE d'un cathéter de péricathéter thoracique à visé analgésique à la phase précoce d'une pancréatite aigüe

2- DOMAINE D'APPLICATION

Patient présentant une pancréatite aigüe grave définie par une EVA > 5 sous PCA morphine et/ou ≥ 2 critères de SIRS et/ou une CRP > 100 et/ou la présence de nécrose pancréatique à la TDM

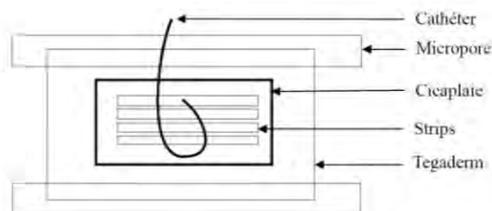
3- PROCEDURE

AVANT L'ADMISSION AU BLOC DES URGENCES	
Par le service demandeur (cf feuille de demande)	<ul style="list-style-type: none"> -Prévenir l'anesthésiste du bloc des urgences pour confirmer l'indication du geste et disponibilité (TEL 83 874) -S'assurer que le patient est ou sera admis en USI MAG en post-procédure -Bilan de coagulation datant de moins de 12 heures avec TP >60%, ratio TCA < 1.2, plaquettes > 100 G/L Vérifier : -La bonne gestion des traitements anticoagulants (cf infra) -L'absence d'infection cutanée en regard du point de ponction -L'absence de matériel chirurgical en regard du point de ponction -L'absence d'atteinte neurologique préexistante -L'information et l'accord du patient notifié sur Millenium -La présence d'une voie veineuse fonctionnelle -L'absence d'allergie aux anesthésiques locaux
Par l'IADE du bloc des urgences ou l'IDE de SSPI	<ul style="list-style-type: none"> -Vérification identité et bonne préparation du patient -Pose du scope et ouverture d'un fichier Pégase -S'assurer du bon fonctionnement de la voie veineuse -Mise en place d'une oxygénothérapie aux lunettes -Remplissage, atropine et vasoconstricteur rapidement disponible
Par le MAR du bloc des urgences	<ul style="list-style-type: none"> -Repérage sur le patient : T8 +/-2 pour objectif d'analgésie T6-L2 Rappel : -Apophyse transverse saillante = C7 -Pointe scapula = T7 -Ligne de Tuffier = L4

REDACTEUR A. TRICHOT, B.ANIZON	VERIFICATEUR N.GRILLOT	APPROBATEUR I.ARCHAMBEAUT, A.ROQUILLY	Date Application 13/03/2018
-----------------------------------	---------------------------	--	--------------------------------

AU BLOC DES URGENCES	
Par le MAR du bloc des urgences	<p>Geste :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Détertion à la Bétadine alcoolique (ou Chlorhexidine) -Asepsie chirurgicale, casaque et champs stériles -Anesthésie du point de ponction à la LIDOCAINE 1% non adréalinée -Pose du cathéter avec la technique classique au mandrin liquide -Lorsque le cathéter est en place, pas de dose test -S'assurer de l'absence de reflux de sang ou de LCR (en cs de brèche durale, cf protocole) -Fixation soigneuse et permettant la surveillance de l'orifice de point de ponction. -Tunnelisation du cathéter si possible <p>Induction :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient allongé - Première injection fractionnée en 3 fois - Ropivacaine 0.2% : 5 à 10ml
Par l'IADE du bloc des urgences ou l'IDE de SSPI	<p>Surveillance de l'apparition de complications :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Signes neurologiques : phosphènes, acouphènes, vertiges, malaise, sensation de goût métallique, engourdissement péri-orale -signes cardiologique : Anomalies de la FC ou de la PA -Nausées et vomissements -Prurit <p>Durée minimale de surveillance 45 minutes après l'induction</p>

AVANT LE DEPART DU BLOC DES URGENCES	
Par le MAR du bloc des urgences	<ul style="list-style-type: none"> -Notifier par écrit la procédure de pose (Niveau de ponction, nombre de ponction, distance du cathéter à la peau, niveau d'analgésie, complications éventuelles) -Test du niveau d'analgésie par un test au froid (objectif T6-L2) -Prescription et adaptation de la PCEA à l'antalgie (cf algorithme)
Par l'IADE du bloc des urgences ou l'IDE de SSPI	<ul style="list-style-type: none"> -Vérifier les réglages de la PCEA : Débit continu 4 à 6 ml/h Boli : 5 ml Période réfractaire : 20 min -Vérifier bonne compréhension de la PCEA par le patient



REDACTEUR	VERIFICATEUR	APPROBATEUR	Date Application
A. TRICHOT, B.ANIZON	N.GRILLOT	LARCHAMBEAUT, A.ROQUILLY	13/03/2018

Annexe 3 : Demande de cathéter péridural pour pancréatite aiguë (3 pages)

	IMPRIME	Diffusion par : PHU 03 - Anesthésie
	Demande Cathéter de Péridural pour Pancréatite Aiguë	
Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient\Réalisation du programme de soins		

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 péridural :

Contactez le médecin Anesthésiste Réanimateur du bloc des urgences au **83 874**
A défaut, contactez l'infirmier anesthésiste du bloc des urgences au **87 534**

♦ Renseignements d'ordre généraux :

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

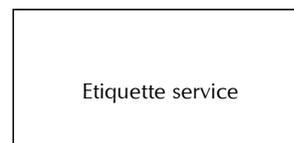
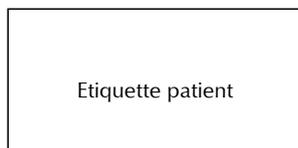
HIV	<input type="checkbox"/> inconnu	<input type="checkbox"/> séronégatif	<input type="checkbox"/> séropositif
VHB	<input type="checkbox"/> inconnu	<input type="checkbox"/> séronégatif	<input type="checkbox"/> séropositif
VHC	<input type="checkbox"/> inconnu	<input type="checkbox"/> séronégatif	<input type="checkbox"/> séropositif
- Allergie ou intolérance à la povidone iodée oui non

Médicament \ Temps	Temps entre dernière prise du médicament et ponction ou retrait/mobilisation	Test Laboratoire en sus du bilan de coagulation classique
HNF (prophylaxie ≤ 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≤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 4 : Information aux patients (2 pages)

	IMPRIME	Diffusion par :	ANES-IM-017
	Information aux patients - Périurale Thoracique	PHU 03 - Anesthésie	
	Processus : OPC-Organisation de la prise en charge du patient\Réalisation du programme de soins	Page 1 / 2	V. 02



Madame, Monsieur,

Votre état de santé nécessite la pose d'une périurale thoracique. La gestion de votre douleur par le biais d'une pompe à morphine autocontrôlée est insuffisante au regard de la gravité de votre pathologie pancréatique. Pour votre confort et votre sécurité, il est indispensable de placer un dispositif d'analgésie de courte durée au milieu de votre dos. C'est ce qu'on appelle une périurale thoracique. En outre, de nombreuses données médicales récentes vont dans le sens d'une amélioration du pronostic de votre maladie en cas de pose d'une périurale thoracique et c'est pourquoi nous vous la proposons aujourd'hui .

Qu'est-ce qu'une périurale thoracique ?

Une périurale thoracique est un **cathéter d'analgésie périurale** inséré par un médecin anesthésiste-réanimateur entre deux vertèbres thoracique dans un espace anatomique appelé espace périurale. Le cathéter est positionné à l'aide d'une aiguille spécifique et son bon positionnement est assuré via la diminution de l'intensité de votre douleur et un test cutané au froid.

Comment se déroule la mise en place du cathéter ?

Le cathéter est mis en place dans un environnement protégé, par un médecin anesthésiste-réanimateur expérimenté, et sous anesthésie locale. Vous bénéficierez, si vous le souhaitez, d'une prémédication pour vous aider à vous détendre pendant l'acte technique. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun (sauf précision contraire). La durée de la pose varie entre 20 et 60 minutes en fonction des individus. La pose se fait préférentiellement en position assise et parfois allongée sur le côté. L'extrémité du cathéter n'est pas visible car dans votre dos et est protégée par un pansement qui remontera jusqu'au niveau de votre épaule. Vous pourrez vous mobiliser dans votre lit sans problème et déambuler après accord de l'équipe infirmier en charge de vous.

Quelles sont les complications possibles ?

La mise en place d'un cathéter périurale reste un acte technique dit « invasif ». Quelle que soit l'habitude de l'opérateur, des complications, bien que rares, peuvent survenir :

- un hématome au point de ponction
- un dysfonctionnement du cathéter, du fait d'un positionnement imparfait ou d'une mobilisation secondaire et pouvant conduire à la repose du cathéter
- une obstruction du cathéter : une injection dans le cathéter autre que le produit d'anesthésie n'étant pas possible, le dispositif devra être changé
- une infection du cathéter est possible du fait de son utilisation intensive : le dispositif devra être retiré et une antibiothérapie adaptée devra être initiée
- la survenue d'une brèche de la dure-mère est possible du fait de sa proximité anatomique : le dispositif ne pourra alors pas être mis en place. En cas de survenue de maux de tête sévère et persistant, la réalisation d'une procédure de Blood-Patch et/ou d'examen d'imagerie seront discutés
- la baisse de votre tension associée transitoirement à des vertiges ou des nausées. Un traitement précoce pourra vous être administré via votre perfusion

- une intoxication aux produits d'anesthésie locaux prévenue par une administration contrôlée par le médecin anesthésiste puis par un dispositif dédié.

Quelle surveillance du cathéter ?

Le point d'insertion du cathéter sera surveillé quotidiennement par l'équipe soignante qui s'occupe de vous, afin de dépister une mobilisation ou la survenue d'une complication infectieuse qui pourrait survenir. C'est pour cette raison qu'un pansement transparent sera posé dès que possible sur le point d'orifice du cathéter.

Quelles précautions prendre ?

Il faut éviter les chocs et les frottements locaux. Une bande collante sur la ligne de votre cathéter entre l'orifice de ponction et le filtre, vous permet de vous mobiliser dans votre lit mais n'est pas suffisante pour assurer une bonne étanchéité.

Quand et comment enlever le cathéter ?

C'est le médecin en charge de vous qui décide de l'ablation du cathéter. Pour éviter la survenue de nouvelles douleurs, un traitement antalgique par voie intraveineuse ou per-os sera mis en place systématiquement. Pour retirer le cathéter, il suffit de tirer dessus. Cette opération est sans douleur et ne nécessite même pas d'anesthésie locale. Le retrait doit se faire par l'équipe infirmier en charge de vous et à distance de l'administration de vos anticoagulants

Qui prévenir en cas de problème avec ma péridurale thoracique ?

C'est l'équipe de soins infirmier en charge de vous, sous la responsabilité du médecin de l'unité qui a demandé la pose de la péridurale thoracique, qui assure le suivi et peut répondre à vos questions concernant votre péridurale thoracique. En cas de doute ou de complication, un médecin anesthésiste-réanimateur pourra également se déplacer.

Remis au patient le :

Par (initiale) :

Annexe 5 : Feuille de recueil des données de la pose de l'APT

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	Péridurale thoracique pour pancréatite aiguë grave	Anesthésie Réa Hôtel Dieu Dr N.Grillot
--	---	--

► **Date et heure de pose :**

► **Nom du ou des opérateurs :**

► **Motif(s) de (re)pose de la péridurale :**

EVA > 5 sous PCA morphine

CRP > 100

≥ 2 critères de SIRS

Présence de nécrose pancréatique à la TDM

Dysfonction cathéter

Mobilisation/chute du cathéter

► **EVA maximale avant APD :** 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

► **Score RASS avant APD :** +5 +4 +3 +2 +1 0 -1 -2 -3 -4 -5

► **Repérage échographique :** oui non

► **Péridurale préexistante ?** oui non **Si oui, combien ?**

Etiquette patient

POSITION LORS DE LA PROCEDURE	<input type="checkbox"/> ASSISE <input type="checkbox"/> LATERALE
NIVEAU DE PONCTION (objectif T8 +/-2)	<input type="checkbox"/> T6-T7 <input type="checkbox"/> T7-T8 <input type="checkbox"/> T8-T9 <input type="checkbox"/> T9-T10 <input type="checkbox"/> T10-T11 <input type="checkbox"/> T11-T12 <input type="checkbox"/> LOMBAIRE
NOMBRE DE PONCTION NECESSAIRE	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> ≥4
DISTANCE PEAU-ESPACE PERIDURAL (cm)
REPERE du CATHETER A LA PEAU (cm)
TUNNELISATION	oui non
COMPLICATION LIEE A LA PROCEDURE	<input type="checkbox"/> Brèche durale <input type="checkbox"/> Bradycardie / Malaise <input type="checkbox"/> Agitation <input type="checkbox"/> Difficultés techniques : <input type="checkbox"/> Problème matériel:.....

► **Cette pose de péridurale vous a semblé :**

FACILE MODEREMENT FACILE DIFFICILE TRES DIFFICILE

► **DUREE TOTALE DE PROCEDURE (min) :**

COMMENTAIRES :

DOCUMENT A CONSERVER DANS LE DOSSIER ET/OU A NUMERISER SUR MILLENIUM

Annexe 6 : Feuille de surveillance d'une analgésie péridurale (2 pages)

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	Surveillance d'une analgésie péridurale IDE		Diffusion et publication : Pôle Anesthésie- réanimation
Bloc opératoire Réanimation chirurgicale		Page 1 / 2	V1.5 MAJ 28/02/2017

Quoi	Comment
Prérequis	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'urgence vitale : Appel Réanimateur chirurgical de garde (87 384) - En cas d'avis entre 8h et 18h30 : Appel du MAR d'avis téléphonique en chirurgie digestive ou 83874 si APD pour pancréatite aigue - En cas d'avis entre 18h30 et 8h : Appel Réanimateur chirurgical de garde (87 384)
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> - Améliorer la qualité de la prise en charge de l'analgésie post opératoire et des pancréatites aigues - Dépister et traiter les complications
Vérifications de base	<ul style="list-style-type: none"> - Vérifier médicament : seringue (50 ml) de ROPIVACAINE 0.2% (2mg/ml) : - Injection PERINERVEUSE ou PERIDURALE UNIQUEMENT → <u>CONTRE INDICATION ABSOLUE à l'INJECTION IV</u> - Vérifier TOUS les paramètres de la PCEA → selon prescription Millenium - Vérifier l'identification de la tubulure : étiquettes rouges « cathéter péridural » (seringue, tubulure proximale et distale) - Propreté du pansement (1/équipe) - Solidité de la fixation du cathéter
Surveillance	<p>Les items suivants en caractères gras doivent être systématiquement portés sur la feuille de surveillance, les autres ne sont à noter s'ils surviennent.</p> <p><u>Rythme de surveillance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Horaire les premières heures puis toutes les 2 heures pendant 6 heures - Puis toutes les 4 heures jusqu'à 24 heures après ablation du cathéter. <p><u>Efficacité de l'analgésie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - EVA ou EN - Rapport bolus demandés / acceptés par jour (remettre à zéro à 6h00) <p><u>Paramètres cliniques à la recherche d'effets indésirables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FR, SpO2, FC, TA, Température - Sédation : Réveillable (R), Non Réveillable (NR) - Flexion du genou et du pied : possible (P), difficile (D) ou impossible (I) - Pansement, surveillance du point de ponction : Normal (N), Inflammatoire (I), présence de Pus (P) → prévenir médecin si I ou P - Signes de surdosage : tremblements, céphalées, goût métallique, acouphènes - Nausées et ou vomissements <p><u>PCEA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres de la PCEA - Médicaments utilisés

REDACTEUR		VERIFICATEUR		APPROBATEUR		Date Application
Dr R.MOTREUL		Dr C. PENEAU		Pr K. ASEHNOUNE		01/03/2017

Quoi	Comment
Complications Arrêt APD Avis MAR	- PAS < 90 mmHg → Surélever les jambes - FR < 10 → Vérifier SpO2, Stimuler, O2 si besoin - patient non éveillable → Stimuler - EN > 4 → Administration co-analgésiques prescrits → Vérification de la connexion du cathéter à la PCEA - Céphalées → Brèche durale ? - Douleur lombaire intense → Hématome épidural ? - Température > 38.5°C → Risque septique : vérifier le point de ponction et prendre un avis médical - Flexion genou ou pied impossible → APD trop efficace ? - Prurit, nausées, vomissements, globe vésical → Traitement symptomatique
Réfection du pansement	La réfection du pansement doit être réalisée si : - Le pansement est souillé ou décollé uniquement - Dans des conditions stériles - En prêtant attention à ne pas mobiliser le cathéter
Changement de poche	- Dès la fin de la poche, changer uniquement la poche de ROPIVACAINE 0.2% (2 mg/ml) - Ne changer ni le montage, ni la seringue.
Ablation du cathéter	- Au lit du patient, par l'IDE, sur prescription médicale après s'être assuré de l'hémostase/de l'arrêt des traitements anticoagulants/antiagrégants - Compresses bétadinées puis pansement - Si pus ou inflammation au point d'entrée : envoi de l'extrémité du cathéter en bactériologie et prévenir le MAR - En cas de résistance lors du retrait du cathéter : ne pas forcer et prévenir le MAR - Vérifier l'intégrité du cathéter (extrémité distale arrondies, présence de 3 marques radio-opaques) - Poursuite de la surveillance toutes les 4h jusqu'à la 24ème heure Le lever n'est pas contre indiqué mais nécessite : - Une analgésie satisfaisante (EN<4) et une motricité suffisante (le patient peut décoller les membres inférieurs du lit) - Le lever s'effectue en présence d'au moins 2 soignants dont l'IDE en charge du patient - Le patient ne doit pas marcher seul - S'assurer au préalable de la bonne fixation du cathéter
Mobilisation du patient	- Le lever s'effectue en présence d'au moins 2 soignants dont l'IDE en charge du patient - Le patient ne doit pas marcher seul - S'assurer au préalable de la bonne fixation du cathéter
Surdosage : Conduite à tenir	En cas de signe de toxicité : - Stopper la PCEA - Appeler le réanimateur de garde (87384) - Débuter la réanimation cardio-respiratoire, oxygéner le patient et rapprocher le charriot d'urgence - Administrer de l' INTRALIPIDE® 20% par voie intraveineuse selon le mode opératoire ANES-MO-026 « Toxicité des anesthésiques locaux » à la posologie de 3ml/kg .

REDACTEUR		VERIFICATEUR		APPROBATEUR		Date Application
Dr R. MOTREUL		Dr C. PENEAU		Pr K. ASEHNOUNE		01/03/2017

Annexe 7 : Approbation du Comité d'Éthique pour la Recherche en Anesthésie Réanimation



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 atteints d'une pancréatite aiguë 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

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

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

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

Annexe 8 : Récépissé de déclaration de conformité de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)



Référence CNIL :

2220303 v 0

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

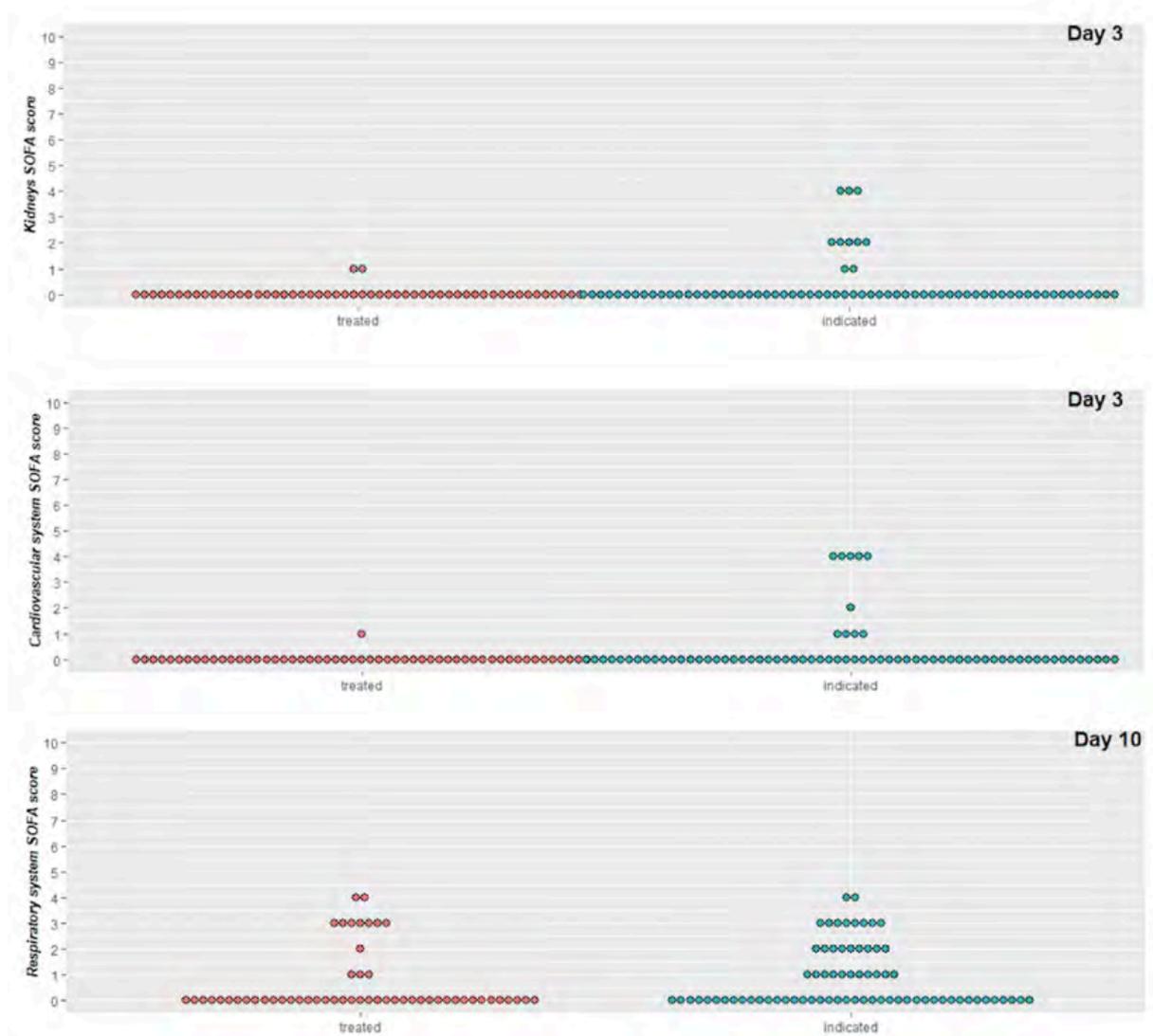
—RÉPUBLIQUE FRANÇAISE—

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.

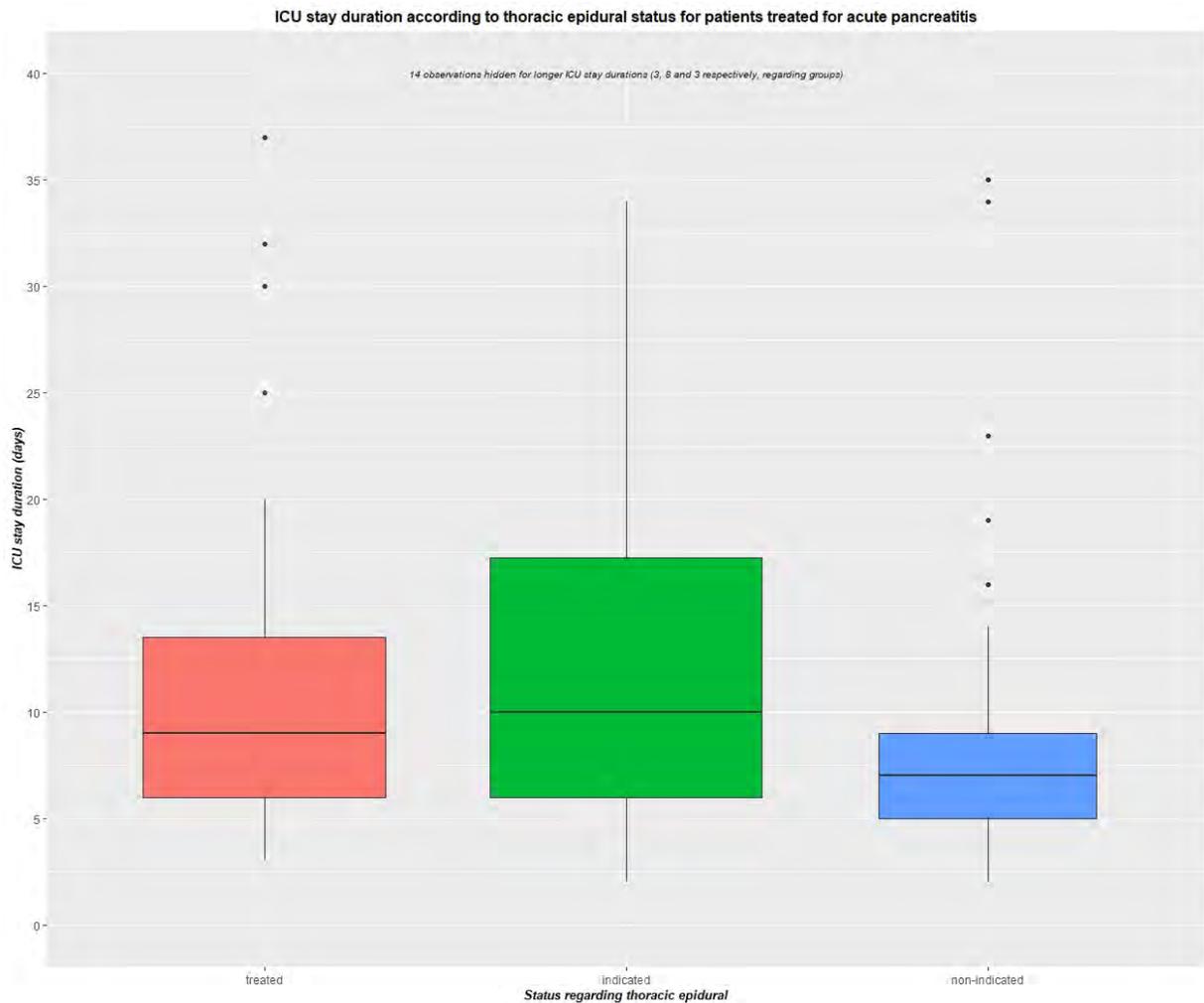
Pour en savoir plus : <https://www.cnil.fr/donnees-personnelles>

Annexe 9 : Analyse de l'évolution de certains paramètres du SOFA.



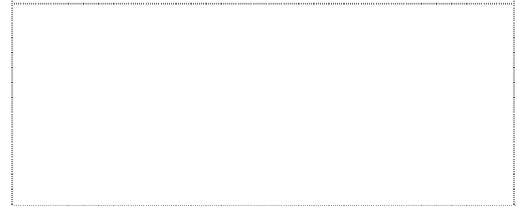
Ces diagrammes à points « Dotplots » représentent la distribution des patients pour 3 paramètres du score SOFA. Une différence statistiquement significative était observée en faveur du groupe traité par analgésie péridurale thoracique (« Treated ») concernant le SOFA hémodynamique à J3 (« Cardiovascular 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 10 : Analyse préliminaire sur la durée de séjour en USI/Réanimation



Cette figure représente la durée de séjour en USI/Réanimation « ICU stay duration » en fonction du statut du patient : « treated » pour les patients avec APT, « Indicated » pour ceux présentant les critères d'éligibilité et « non-indicated » pour les patients qui ne présentaient pas les critères d'éligibilité. Dans ce dernier, la durée de séjour était significativement diminuée : 7,5 jours contre 10,50 dans le groupe « treated » et 11,00 jours dans le groupe « indicated » avec $p=0,02$. Cette analyse préliminaire nous a permis de valider la pertinence de nos critères de pose d'APT.

Vu, le Président du Jury,



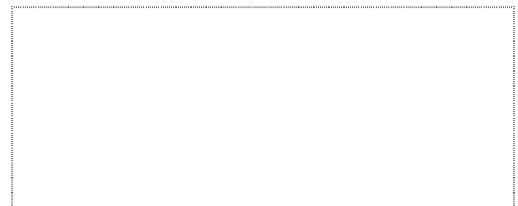
Professeur Antoine ROQUILLY

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Nicolas GRILLOT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Résumé

NOM : DEMAY

PRENOM : Justine

Titre de Thèse : Étude PAPE : Impact de l'analgésie péridurale thoracique dans les pancréatites aiguës sévères

Introduction :

La pancréatite aiguë est une affection fréquente dont la forme sévère est source de morbi-mortalité importante. Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS), est la pierre angulaire de la physiopathologie. De nombreux travaux expérimentaux suggèrent un effet bénéfique de l'analgésie péridurale thoracique (APT) notamment par une réduction du SIRS et l'amélioration de la microcirculation digestive. La place de l'APT en pratique clinique reste à définir dans la pancréatite aiguë, notamment chez les patients les plus sévères. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de mise en place d'un protocole d'APT chez les patients atteints de pancréatite aiguë sévère.

Matériels et méthodes

L'étude PAPE est une étude monocentrique, rétrospective, de soins courants, réalisée au CHU de NANTES entre décembre 2017 et Novembre 2020. Ont été inclus les patients hospitalisés en soins intensifs ou réanimation, pour pancréatite aiguë sévère. L'APT était proposée aux patients s'ils présentaient au moins 2 des critères suivants : antalgie insuffisante malgré PCA de Morphine, CRP > 100 mg/l, nécrose pancréatique, SIRS. Le critère de jugement principal était la durée de séjour en réanimation. Les critères secondaires étaient la survenue d'une complication grave, d'une infection de coulées de nécrose et la mortalité à 3 mois. La sécurité et la faisabilité de ce protocole dans nos services a également été analysée.

Résultats :

126 patients ont été inclus dans l'analyse ; 54 d'entre eux ont eu une APT, et 72 n'en ont pas eu mais présentaient les critères d'indication d'APT. En analyse univariée, la durée de séjour en réanimation n'était pas différente dans les deux groupes (10,50 j versus 11,00 j ; $p=0,430$). Ce résultat reste non significatif après analyse multivariée. Aucune différence significative n'a été observée concernant la survenue d'une complication grave au cours du séjour (nécessité de ventilation invasive, SDRA, choc septique, hémorragie, défaillance multi-viscérale). La survie à trois mois n'était pas différente (96,2% versus 90,1% ; $p=0,3$). Il y a eu significativement moins d'infection de coulées de nécrose dans le groupe APT (5 événements contre 21 ; $p=0,007$), sans différence sur le délai de survenue de cet épisode infectieux. Cette différence n'a pas conduit à une réduction significative du nombre de nécrosectomie. Le délai médian de la pose du cathéter était de 3 jours après le début des douleurs. Au total, 16 événements indésirables sans gravité ont été rapportés. Aucun événement indésirable grave neurologique ou infectieux n'est survenu. La durée médiane passée sous APT était de 4 jours.

Conclusion :

Le protocole de soins Pancréatite aiguë sévère et APT mis en place au CHU de NANTES n'a pas permis une réduction de la durée de séjour mais s'avère sûre. Des études complémentaires sont nécessaires pour définir sa place dans l'arsenal thérapeutique de la pancréatite aiguë, notamment son rôle dans la prévention des infections de coulées de nécrose.

Mots clés : pancréatite aiguë, analgésie péridurale thoracique, durée de séjour, infection de nécrose, faisabilité, sécurité.