

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 130

(déterminé par la scolarité après réception des ex.)

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de Gastro-entérologie et Hépatologie)

par

Péron Matthieu
né le 13/05/1988 à Perpignan

Présentée et soutenue publiquement le 14 Septembre 2017

**Morbidité et mortalité des patients admis pour
pancréatite aiguë en réanimation et en soins intensifs :
Résultats d'une cohorte de 148 patients hospitalisés
entre 2012 et 2015.
« Etude PancRéa »**

Président : Monsieur le Professeur Coron Emmanuel

Directeur de thèse : Madame le Docteur Garret Charlotte

Morbidité et mortalité des patients admis pour pancréatite aiguë en réanimation et en soins intensifs : Résultats d'une cohorte de 148 patients hospitalisés entre 2012 et 2015. « Etude PancRéa »

Introduction	4
Généralités.....	4
Définitions des complications.....	5
Défaillances d'organes (DO)	6
Infections systémiques.....	6
Complications locales.....	7
Autres complications.....	11
Classification	13
Scores pronostics.....	13
Prise en charge thérapeutique (recommandations internationales) (16)	15
Orientation initiale et Mesures hydro-électrolytiques	16
Place de l'Antibioprophylaxie.....	16
Antibiothérapie probabiliste	17
Support nutritionnel.....	18
traitement interventionnel	19
Objectifs de l'étude.....	23
Matériel et Méthodes.....	24
Design de l'étude et patients.....	24
Données recueillies.....	24
Modalités de drainages	25
Définition des deux groupes : infection de nécrose pancréatique (INP) et absence d'infection de nécrose pancréatique (non-INP).....	25
Statistiques	26
Résultats.....	28

Patients et caractéristiques a l'admission	28
Mortalité	30
Complications	33
Défaillances d'organe (DO).....	33
Thromboses spléno-mésentérico-portales	33
autres complications	34
Suivi post-hospitalier et complications à long terme.....	34
Infection de nécrose pancréatique.....	35
Description des 2 groupes: infection de nécrose pancréatique (INP) et non-INP	35
Description de la prise en charge des infections de nécrose pancréatique	38
Facteurs associés aux infections de nécrose pancréatique	41
Discussion.....	44
Conclusion	51
Table des Illustrations	53
Tableaux.....	53
Figures.....	54
Table des références bibliographiques	55

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS

La pancréatite aiguë (PA) est une pathologie fréquente. Son incidence brute dans les pays occidentaux est comprise entre 33 et 44 cas pour 100 000 habitants (1,2). La mortalité globale est estimée entre 1 et 15 %, pouvant atteindre 85 % pour les formes les plus sévères (1–3). Par ordre de fréquence, l'alcool et la maladie lithiasique représentent plus de 70% des étiologies de PA (2,4). L'âge moyen de survenu est de 52,8 ans (4).

On peut distinguer 2 principales formes de PA: la PA oedémato-interstitielle, qui représente plus de 80% des PA et dont l'évolution est le plus souvent bénigne ; et la PA nécrosante, observée chez 10 à 20% des patients. La PA nécrosante est associée à une morbidité et une mortalité élevées, cette dernière étant comprise entre 27% et 86% selon les études considérées (5). Le diagnostic est scannographique : elle peut se caractériser par une nécrose isolée du parenchyme pancréatique ou par une nécrose pancréatique et péri-pancréatique (75 à 80% des cas) ; formant des collections aiguës nécrotiques (CAN) (6,7).

La PA est une affection dynamique que l'on peut diviser en 2 phases distinctes au cours desquelles surviennent 2 pics de mortalité. La phase précoce concerne la première semaine d'évolution à partir du début des douleurs abdominales. C'est durant cette phase que l'inflammation locale pancréatique entraîne l'activation de cascades de cytokines inflammatoires et la constitution d'une réaction pro-inflammatoire systémique. Cliniquement, cela se manifeste par un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) (Tableau 1) (7). La persistance d'un SRIS durant les 48 premières heures d'hospitalisation serait associée à une mortalité de 25% au cours de la PA par rapport à 8% en cas de SRIS transitoire (8,9). La mortalité durant la phase précoce est liée à la sévérité du SRIS et aux éventuelles défaillances d'organes (DO) (3).

Tableau 1: Définition du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS).

2 critères au moins parmi :	Température $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$
	Tachycardie > 90 battements par minute
	Fréquence respiratoire >20 par minute ou $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{kPa}$
	Leucocytes $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$

La phase tardive se caractérise soit par une régression de l'œdème et de la nécrose pour les PA bénignes avec amélioration clinique, soit par la persistance des symptômes systémiques de l'inflammation et/ou des complications locales pour les PA modérément sévères à sévères. Le SRIS de la phase précoce est alors suivi d'une réponse anti-inflammatoire appelé Syndrome de Réponse Anti-inflammatoire Compensatoire (SRAC), augmentant le risque de surinfection par translocation bactérienne dont les mécanismes demeurent méconnus (Figure 1) (7,10). Cette phase peut se prolonger pendant plusieurs semaines voir plusieurs mois ; les événements la caractérisant peuvent être l'extension de la nécrose pancréatique/péri-pancréatique, la surinfection de nécrose et les DO. La mortalité tardive est liée à la surinfection de la nécrose et des collections péri-pancréatiques et aux DO persistantes (3).

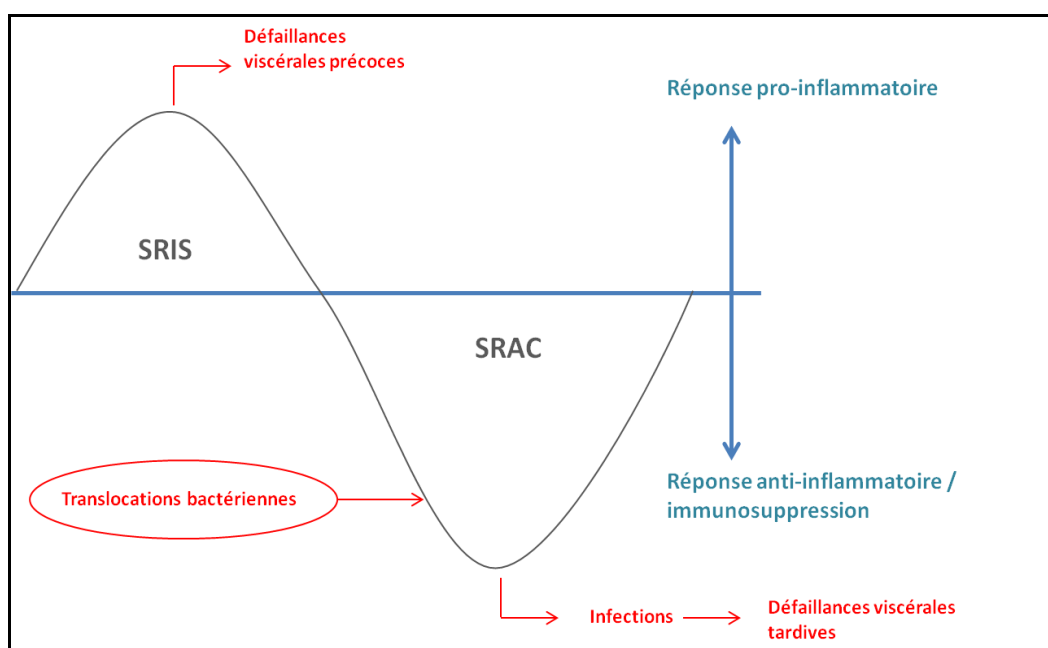


Figure 1: Histoire naturelle de la pancréatite aiguë nécrosante dans le temps. SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, SRAC : Syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire (3)

DÉFINITIONS DES COMPLICATIONS

Une définition précise des complications de la PA est nécessaire pour l'élaboration des recommandations et encadrer les inclusions dans des protocoles de recherche clinique. Un consensus international issu de la conférence révisée d'Atlanta en 2013 a permis de définir avec précision la terminologie des complications de la PA (7).

DÉFAILLANCES D'ORGANES (DO)

On distingue les DO transitoires (<48 heures d'évolution) et les DO persistantes (>48 heures d'évolution). La défaillance de plus de 2 organes définit la défaillance multiviscérale. Le diagnostic de DO peut être posé en utilisant le score modifié de MARSHALL (Tableau 2). L'incidence des DO au cours de la PA serait maximale le 1^{er} jour d'hospitalisation (17%), et diminuerait les jours suivants (5% à J+2 et 2% à J+3) (11).

Tableau 2: Score Marshall modifié pour les défaillances d'organe

SYSTÈME D'ORGANE	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiratoire (PaO ₂ /FiO ₂)	<400	301-400	201-300	101-200	≤101
Rénal* (créatinine μmol/Litre)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Cardiovasculaire (pression sanguine systolique, mmHg)#	>90	<90, réponse au remplissage	<90, pas de réponse au remplissage	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2
POUR LES PATIENTS NON VENTILÉS, LA FIO₂ PEUT ÊTRE ESTIMÉE COMME CI-APRÈS :					
Oxygénothérapie (Litres/minute)	FIO₂(%)				
Air ambiant	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				
Un score ≥2 défini pour un système d'organe une défaillance					
* pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique, le score dépend de l'ampleur de l'insuffisance par rapport à la fonction rénale de base. Il n'existe pas de correction formelle pour les patients à créatininémie de base ≥134 μmol/L.					
# sans support inotropique					

INFECTIONS SYSTÉMIQUES

Les patients atteints de PA sévère peuvent présenter des infections d'autres sites que les collections pancréatiques et péri-pancréatiques (infections extra-pancréatiques) dans une proportion qui serait supérieure à 60% (12). Il n'existe pas de corrélation significative entre la présence d'une infection de collection pancréatique et les infections extra-pancréatiques. Les sites d'infections extra-pancréatiques les plus fréquents sont le sang (bactériémies), les sites de ponction veineuse (cathéters), et les voies urinaires (12). La mortalité est accrue en cas de survenue d'une infection extra-pancréatique au cours de la PA sévère (12).

COMPLICATIONS LOCALES

COLLECTIONS AIGUE PANCRÉATIQUES ET PÉRI-PANCRÉATIQUES

Il s'agit de collections liquidiennes, riches en enzymes pancréatiques, survenant à la phase aiguë de la PA et situées au sein du pancréas ou à proximité. Elles sont libres, dans le sens où elles ne sont pas entourées d'un tissu de granulation ou de tissu fibreux. Dans la classification révisée d'Atlanta de 2012 (6), une distinction importante est faite entre collection purement liquidienne (Collection liquidienne aiguë pancréatique ou péri-pancréatique, CLAP) et collection avec éléments non liquéfiés (Collection aigue nécrotique, CAN). Toutes ces collections peuvent se surinfecter.

Le tableau 3 détaille la définition des termes suivants selon le consensus révisé d'Atlanta (7): les CLAP surviennent dans les 4 premières semaines de la PA et peuvent évoluer au décours en Pseudokystes Pancréatiques (PK) ; les CAN surviennent dans les 4 premières semaines de la PA nécrosante et peuvent ensuite évoluer en Nécrose Kystique Organisée (NKO).


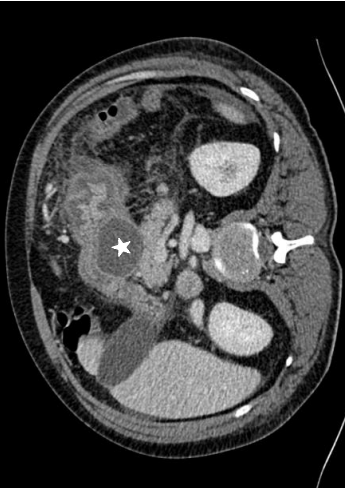

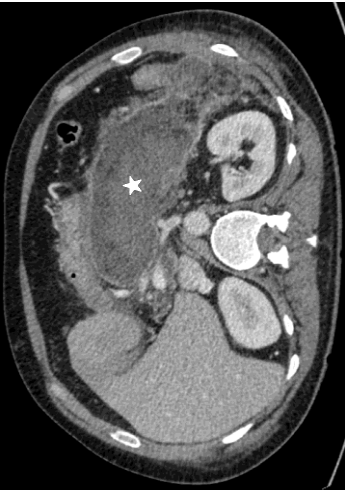
	CLAP	PK	CAN	NKO
DÉLAI	< 4 semaines	> 4 semaines	< 4 semaines	> 4 semaines
TYPE DE PA CONCERNÉE	PA oedémato-interstitielle	PA oedémato-interstitielle PA nécrosante avec déconnexion canalaire	PA nécrosante	PA nécrosante
DENSITÉ	homogène liquidienne	homogène liquidienne	hétérogène mixte liquidienne et solide (nécrose non liquéfiée +/- cloisonnée)	hétérogène mixte liquidienne et solide (nécrose non liquéfiée +/- cloisonnée)
LOCALISATION	peri-pancréatique / extra-pancréatique	peri-pancréatique / extra-pancréatique	intra-pancréatique / péri-pancréatique	intra-pancréatique / péri-pancréatique
LIMITES	fascia péri-pancréatique naturels	capsule propre réhaussée (capsule fibreuse ou tissu de granulation)	fascia péri-pancréatique naturels	capsule propre réhaussée (paroi non épithélialisée)
IMAGERIE (scanner injecté - temps portal)				

Tableau 3 : récapitulatif des types de collections pancréatiques avec leurs définitions.

*CLAP=.Collection Aiguë Pancréatique/Péri-pancréatique ; PK : Pseudo-kyste ; CAN : Collection Aiguë Nécrotique ; NKO : Nécrose Kystique Organisée, PA= Pancréatite Aiguë.

SURINFECTION DE COLLECTION

Au cours de la PA nécrosante, la nécrose pancréatique et péri-pancréatique est susceptible de se surinfecter. L'infection de nécrose pancréatique et/ou péri-pancréatique (INP) intervient généralement au-delà de la première semaine d'évolution de la PA nécrosante et concernerait 40 à 70% des patients présentant une PA sévère (13). Le mécanisme de surinfection n'est pas totalement élucidé, mais serait probablement lié à une translocation bactérienne au travers du tractus digestif dans les collections pancréatiques et/ou péri-pancréatiques (14).

La mortalité est évaluée à 20% pour les PA nécrosantes avec nécrose stérile et à plus de 50% pour les PA avec INP (13). Son diagnostic est indispensable car cette complication requière une prise en charge spécifique et spécialisée.

Certains marqueurs biologiques tels que la procalcitonine ou l'interleukine 8 pourraient constituer des facteurs prédictifs précoces d'INP (15) bien qu'actuellement leur utilisation en pratique clinique n'est pas recommandée (16). Les facteurs de risque identifiés d'INP sont : un score Computed Tomography Severity Index (CTSI) élevé, l'hypoxémie et un retard initial dans l'obtention d'un bilan hydrique entrées/sorties positif (17). Une étude (18) a identifié 2 autres facteurs associés à l'INP : l'augmentation des D-Dimères et l'augmentation de la pression intra-abdominale. La nutrition entérale précoce pourrait, quant à elle, être utile pour prévenir la survenue d'INP (19). A l'heure actuelle, ces facteurs n'ont pas été intégrés dans les recommandations pour la prise en charge de la PA. Ils nécessitent d'être validés par des études supplémentaires.

Le diagnostic de PA nécrosante surinfectée peut être posé sur des arguments scannographiques dont le principal est la présence de bulles de gaz au sein de la nécrose (figure 2)(16), mais cet aspect est souvent absent (15). Cliniquement, elle peut être évoquée devant l'apparition ou la persistance de DO, d'un sepsis, ou l'apparition de nouveaux symptômes tels que des douleurs ou un iléus (20).

La preuve définitive d'infection peut être obtenue par ponction avec analyse bactériologique et fongique du liquide obtenu (examen direct, coloration gram, culture).

Les germes identifiés dans les collections surinfectées sont pour la plupart des cas issus du tractus digestif (13,21,22) et sont représentés principalement par les Bacilles Gram Négatifs (BGN) : (*Escherichia coli* ; *Pseudomonas aeruginosa* ; *Klebsiella pneumoniae*; *Proteus mirabilis* ; *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*) et les Bacilles Gram Positif (BGP) (*Staphylocoque doré* et *Entérocoque*) (13,21,22).

Les germes fongiques sont isolés de plus en plus fréquemment dans les collections pancréatiques/péri-pancréatiques surinfectées. La prévalence d'infection fongique au cours de la PA serait de 7% à 41%, et la candidémie invasive serait associée à une mortalité supérieure à 40% (23). Plusieurs facteurs de risque d'infection fongique au cours de la PA ont été identifiés, tels que l'utilisation d'antibiothérapies à large spectre et/ou prolongées, une durée d'hospitalisation élevée, la nutrition parentérale exclusive, les procédures invasives de drainage (23).

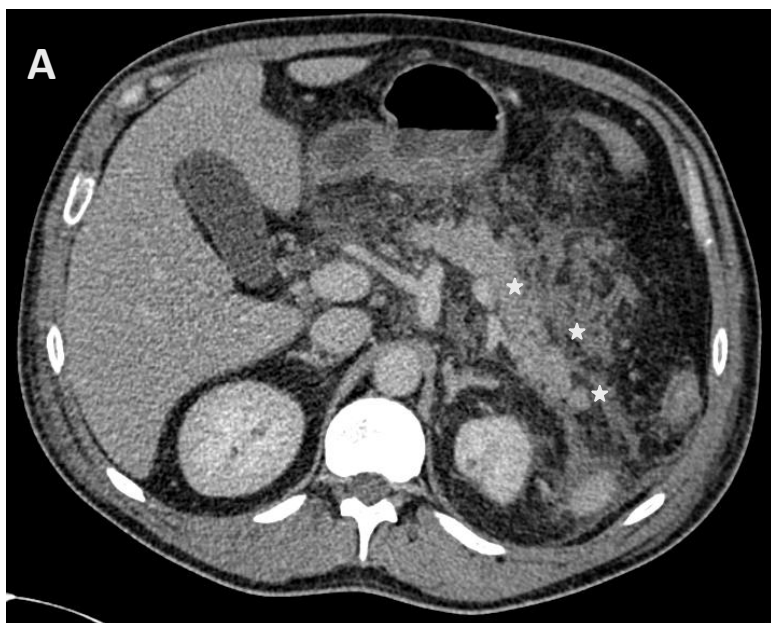
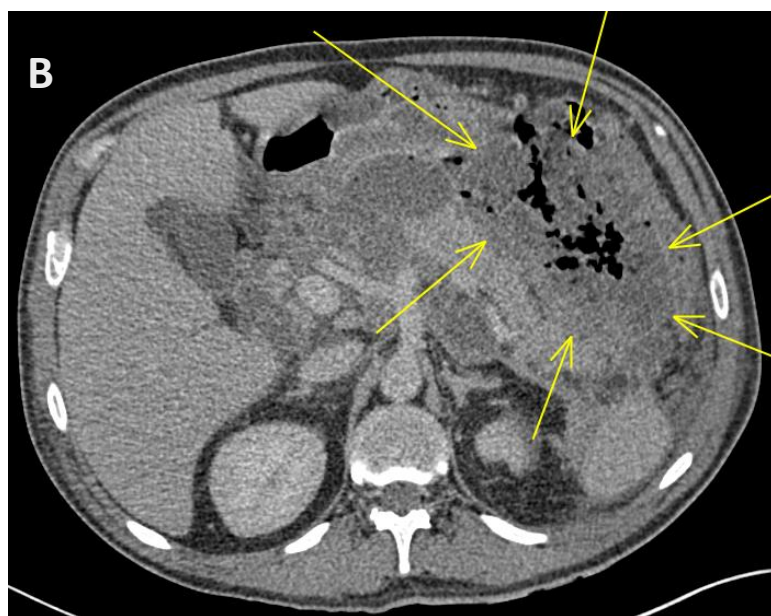


Figure 2: 2A : Homme de 67 ans, Pancréatite aiguë nécrosante post ampullectomie CTSI 5/10, Collection Aigue Nécrotique (étoiles blanches) péri-pancréatique, dans la racine du mésentère, le fascia para rénal gauche et péri gastrique avec épaissement pariétal duodénal. 2B: Chez le même patient (à J+14), Collection Aigue Nécrotique surinfectée pré-pancréatique, hétérogène et contenant des bulles de gaz (flèches jaunes).



★
★

★

AUTRES COMPLICATIONS

THROMBOSE SPLÉNO-MÉSENTÉRIQUE-PORTE (TSMP)

La physiopathologie de la TSMP au cours de la PA reste méconnue. L'extension locale du processus inflammatoire au contact des vaisseaux conduirait à une stase veineuse et à des lésions endothéliales par phénomènes chimiques (enzymes pancréatiques, processus inflammatoire) et mécaniques (laminement veineux par effet de masse des collections pancréatiques) conduisant à l'activation de cascades de coagulation et à un état pro-thrombotique (24,25).

La survenue d'une TSMP conduit au développement d'un réseau veineux collatéral via les réseaux spléno-portale et/ou gastro-épiploïque, et l'hypertension veineuse locale peut engendrer des varices gastriques, œsophagiennes ou coliques (25). L'impact de ces thromboses à moyen et long terme sur le risque hémorragique digestif reste méconnu.

Il existe peu de données épidémiologiques robustes sur la fréquence de survenue des TSMP au cours de la PA, sur le taux de ses complications (hypertension veineuse, hémorragie par rupture variqueuse) et sur sa prise en charge (anticoagulation, surveillance endoscopique de l'hypertension veineuse). Dans la méta-analyse de Butler et al. (26), l'incidence de la thrombose splénique au cours de la PA était de 22,6%, celle des varices œsogastriques au cours de la PA et de la pancréatite chronique était de 20%, pour un taux d'hémorragie gastro-intestinale associée de 12,3%. Sous réserve de nombreux biais dont une hétérogénéité significative entre les différentes études incluses, une méta-analyse de 2015 (27) rapporte une prévalence de TSMP au cours de la PA de 16,6%. Un facteur de risque identifié de TSMP est une pression intra-abdominale supérieure à 9,1 mmHg (28).

PSEUDO-ANÉVRYSME ARTÉRIEL

Il résulte de l'érosion des parois artérielles par l'extension locale du processus inflammatoire (enzymes pancréatiques, cytokines pro-inflammatoires). Cette complication surviendrait dans 3,5% à 10% des cas de PA (29). Par ordre de fréquence, les pseudo-anévrismes artériels surviennent au dépend de l'artère splénique (40%), de l'artère gastro-duodénale (30%), de l'artère pancréatico-duodénale (20%) puis des artères gastrique, hépatique, mésentérique et aortique dans moins de 5% des cas. La taille du pseudo-anévrisme ne semble pas corrélée à son risque de rupture (29).

RUPTURE DU CANAL PANCRÉATIQUE PRINCIPAL

Le syndrome de rupture du canal pancréatique résulte de la nécrose d'une portion du pancréas avec conservation de tissu pancréatique viable fonctionnel dans le reste de la glande. Les conséquences de cette rupture peuvent être multiples : CLAP, PK, ascite pancréatique, syndrome du compartiment abdominal par hyperpression sur les organes intra-péritonéaux, fistules pancréatiques et hémorragies intra-abdominales par lésion des structures vasculaires adjacentes (15).

ISCHÉMIE DIGESTIVE

Deux types d'atteintes ischémiques pariétales digestives ont été décrites au cours de la PA : l'ischémie mésentérique (non occlusive) avec nécrose étendue pariétale digestive, et la nécrose focale suspendue étagée colique (30–38). Les mécanismes de ces 2 atteintes semblent différents mais les complications seraient similaires, à type d'érosions/ulcérations muqueuses, de lésions hémorragiques et ischémiques (39,40). Dans une série autopsique de 48 patients atteints de PA publiée par Takahashi et al (40), la prévalence de l'entérocolite ischémique était de 27%, faisant supposer que la survenue de cette complication serait cliniquement largement sous-estimée. La nécrose pariétale digestive suspendue étagée concernerait 1% des patients avec PA et 6 à 40% des patients avec PA nécrosante (30–32).

HYPERTENSION INTRA-ABDOMINALE / SYNDROME DU COMPARTIMENT ABDOMINAL

La World Society of Abdominal Compartment Syndrome définit l'hypertension intra-abdominale par une pression intra-abdominale supérieure à 12 mmHg et le syndrome du compartiment abdominal par une pression intra-abdominale supérieure à 20 mmHg associée à au moins une nouvelle DO. L'incidence globale de l'hypertension intra-abdominale et du syndrome du compartiment abdominal au cours de la PA sévère avoisinerait respectivement 50-75% et 10-25% (41). Les conséquences décrites de l'élévation persistante de la pression intra-abdominale comprennent : la compression du diaphragme avec réduction de la compliance pulmonaire ; l'insuffisance cardio-vasculaire et rénale, l'ischémie hépatique et intestinale (42).

La physiopathologie reste méconnue et il existe peu de données dans la littérature sur les facteurs associés à l'hypertension intra-abdominale et au syndrome du compartiment abdominal au cours de la PA sévère.

CLASSIFICATION

La classification proposée par la Conférence révisée d'Atlanta de 2012 stratifie trois degrés de sévérité (bénin, modéré, sévère), en fonction de l'apparition et de la persistance ou non de DO et en fonction de la survenue ou non de complication(s) locale(s) (tableau 3) (7). La sévérité de la PA est corrélée à son taux de mortalité (7). Ce consensus international permet de standardiser les définitions et les degrés de gravité des PA, élément nécessaire pour les études de recherche clinique (7).

Tableau 3: Gravités de la Pancréatite Aiguë (PA) et mortalité selon la classification d'Atlanta

GRAVITÉ	CARACTÉRISTIQUES	MORTALITÉ
PA bénigne	<ul style="list-style-type: none">• Absence de défaillance d'organe• Absence de complication locale ou systémique	≈0%
PA modérée	<ul style="list-style-type: none">• Défaillance d'organe transitoire (≤48h) et/ou• Complication locale ou systémique sans défaillance d'organe persistante	≈5%
PA sévère	<ul style="list-style-type: none">• Défaillance d'organe persistante >48 heures (unique ou multiple)	≈15-20%

La PA est une affection dynamique et la sévérité peut être modifiée durant toute sa durée d'évolution (6). Les « check point » pour réévaluer la sévérité de la PA sont à H24, H48 et J7 du début des douleurs pancréatiques (7). Malgré l'existence de ces définitions, il n'est pas aisé de prédire l'évolution d'une PA ; des patients avec les mêmes caractéristiques cliniques / biologiques / morphologiques initiales peuvent évoluer de manières différentes. De nombreux scores pronostiques ont été développés afin d'identifier les patients à risque de PA compliquée.

SCORES PRONOSTICS

Il est nécessaire d'identifier précocement les patients susceptibles de présenter des DO ou des complications locales. Cela permet de guider leur orientation initiale ainsi que le niveau « d'agressivité » des thérapeutiques mises en œuvre. Afin de prédire cette sévérité, de nombreuses variables biologiques et cliniques ont été étudiées et des scores pronostiques ont été développés, avec une praticité clinique variable.

Des facteurs pronostiques généraux liés au terrain des patients atteints de PA ont été identifiés comme associés à une mortalité et un risque de complications accrus : les comorbidités (score ≥2 du Charlson Comorbidity Index) (Tableau 4), l'âge et l'indice de masse corporel (IMC) (6). Dans l'étude

de Martinez et al. (43), la surcharge pondérale (IMC ≥ 30 kg/m²) était associée une mortalité supérieure et à une incidence plus élevée de complications systémiques et locales.

Tableau 4: Charlson Comorbidity Index

+1	<ul style="list-style-type: none"> • Infarctus du myocarde • Insuffisance cardiaque congestive • Pathologie vasculaire périphérique (incluant l'anévrisme aortique ≥ 6 cm) • Maladie cérébrale vasculaire : AVC avec ou sans séquelle ou AIT • Démence • Maladie pulmonaire chronique • Connectivite • Maladie ulcéreuse peptique • Hépatopathie bénigne (sans hypertension portale, incluant les hépatites chroniques) • Diabète sans complication viscérale (exclusion des diabètes contrôlés sous régime seul)
+2	<ul style="list-style-type: none"> • Hémiplégie • Néphropathie modérée à sévère • Diabète avec complication viscérale (rétinopathie, neuropathie, néphropathie ou diabète décompensé) • Tumeur sans métastase (exclusion si > 5 ans du diagnostic) • Leucémie aiguë ou chronique • Lymphome
+3	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatopathie modérée à sévère
+6	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur solide métastatique • SIDA
<p>Pour chaque décade au-delà de 40 ans, 1 point est ajouté au score total. ECG : électrocardiogramme ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire ; SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficiência Acquise.</p>	

La CRP (C-Reactive Protein) est un marqueur biologique d'inflammation couramment utilisé en pratique clinique pour l'évaluation de la gravité de la PA du fait de sa facilité de mesure et de son coût faible. Une concentration supérieure à 150 mg/L durant les 48 premières heures d'évolution de la PA possède une sensibilité de 80 à 86% et une spécificité de 61 à 84% pour la prédiction d'un épisode sévère de PA (44). La PCT (Procalcitonine) est peu utilisée en pratique courante compte tenu de son coût onéreux, il est décrit pour un seuil de 0,5 ng/mL une sensibilité de 73% et une spécificité de 87% pour la prédiction d'évolution vers une forme sévère de PA (44). D'autres marqueurs d'inflammation ont été étudiés tels que les interleukines (IL) 6, 8 et 10, la Polymorphonuclear-Elastase, le Tumor Necrosis Factor-Alpha, les marqueurs d'activation du Trypsinogène; cependant les seuils utilisés varient selon les études, certains dosages sont onéreux et n'ont pas été validés dans des études de cohorte à large effectif.

Le score CTSI développé par Balthazar et al. en 1994 et modifié en 2002 (7) a permis de stratifier la gravité des PA selon leur morbi-mortalité en les corrélant aux modifications morphologiques pancréatiques scannographiques (Tableau 4). Ce score possède des limites, il est peu prédictif de la

survenue des DO et des complications extra-pancréatiques ; et la précocité de réalisation du scanner peut sous-estimer la sévérité des lésions.

Tableau 5: Score Modifié de Balthazar : Computed Tomography Severity Index (CTSI). Score allant de 0 à 10 points. CTSI<3 : morbidité 8%, mortalité 3%, CTSI 4-6 : morbidité 35%, mortalité 6%, CTSI>6 : morbidité 92%, mortalité 17%.

ASPECT SCANNOGRAPHIQUE	SCORE
Inflammation pancréatique	
Pancréas normal	0
Œdème focal ou diffus pancréatique	1
Infiltration péri-pancréatique	2
1 collection pancréatique ou péri-pancréatique	3
≥2 collections pancréatiques ou présence de gaz au sein d'une collection pancréatique ou en péri-pancréatique	4
Nécrose pancréatique :	
Aucune nécrose	0
Nécrose ≤30% de la glande pancréatique	2
Nécrose 30-50% de la glande pancréatique	4
Nécrose > 50% de la glande pancréatique	6

Il n'existe pas de supériorité du score CTSI dans la prédiction de la sévérité de l'épisode de PA à l'admission par rapport au score Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) et au score Bedside Index for Severe Acute Pancreatitis (BISAP) (45).

Les recommandations européennes et américaines actuelles ne préconisent plus l'utilisation du score de Ranson et de ses variantes (16,46,47). Un SRIS persistant est associé à une mortalité de 25% (versus 8% pour le SRIS transitoire) avec une sensibilité de 77-89% et une spécificité de 79-86% (8,44). Compte tenu de la simplicité de ce score, de sa bonne corrélation inter et intra-observateur et de la possibilité de le répéter à tout moment au cours de la PA, aucun des autres scores (APACHE, Ranson, Glasgow, BISAP) ou marqueurs biologique (CRP, PCT) n'est retenu en pratique clinique courante (16).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE (RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES) (16)

La prise en charge des patients atteints de PA sévère a 2 objectifs: le diagnostic et support médical des DO, et le diagnostic et traitement des complications locorégionales. La prise en charge des patients présentant une PA sévère, souvent multidisciplinaire, nécessite leur hospitalisation au

sein de structures hospitalières d'envergure suffisante, possédant un plateau technique de radiologie interventionnelle, de chirurgie viscérale, d'endoscopie interventionnelle et d'anesthésie-réanimation.

ORIENTATION INITIALE ET MESURES HYDRO-ÉLECTROLYTIQUES

Selon les recommandations de l'International Association of Pancreatopathy et de l'American Pancreatic Association (16), les indications d'admission en réanimation de la Society for Critical Care Medicine s'appliquent au contexte de PA (48) et ne diffèrent pas des autres pathologies. Un patient doit être transféré dans un centre spécialisé en cas de forme sévère et/ou si des thérapeutiques invasives sont envisagées (endoscopiques, radiologiques, chirurgicales).

Le point essentiel de la prise en charge dans les 48 premières heures d'évolution de la PA est l'administration d'une hydratation intra-veineuse « optimale » (diminution de la mortalité, du SRIS et des DO) (49). Une hyperhydratation précoce et "agressive" au cours de la PA permettrait de restaurer la perfusion pancréatique et de corriger l'hypovolémie liée au 3eme secteur afin de prévenir les DO secondaires (50,51). Concernant la nature du soluté d'hydratation, il existe des données de grade I en faveur de l'utilisation préférentielle de Ringer Lactate par rapport aux solutions salines. Deux études ont décrit une diminution significative du SRIS et de la CRP avec le Ringer Lactate par rapport au sérum physiologique, et une diminution de la mortalité avec le Ringer Lactate par rapport à l'hydroxyethyl starch (52,53).

Les paramètres biologiques tels que l'hématocrite et l'urémie ne se sont pas avérés être performants pour guider le remplissage vasculaire à la phase aiguë de la PA (51), de même que la pression veineuse centrale (54).

PLACE DE L'ANTIBIOPROPHYLAXIE

Depuis plusieurs dizaines d'années, l'antibioprophylaxie dans le contexte de la PA sévère s'est avérée controversée. Son objectif est de prévenir la surinfection de nécrose pancréatique et péri-pancréatique.

Depuis 2004 et l'optimisation de la qualité des études traitant de cette problématique, la majorité des études concluent à l'absence de bénéfice en terme de morbi-mortalité de l'antibioprophylaxie au cours de la PA. L'étude d'Isenmann et al. publiée en 2004 (55), réalisée en double aveugle et contrôlée contre placebo, ne montrait pas de différence significative des taux d'INP, de complications systémiques ou de mortalité entre le groupe avec antibioprophylaxie (ciprofloxacine

+ metronidazole) par rapport au groupe placebo. La méta-analyse publiée par Wittau et al. en 2011 (56) concluait également à l'absence de bénéfice significatif de l'antibioprophylaxie sur la réduction de la mortalité (Risque relatif (RR) 0,74-IC95% [0,50-1,07]), sur la diminution de l'incidence de l'INP (RR 0,78 [95% CI 0,60-1,02]) et sur la réduction du risque d'infection extra-pancréatique (RR 0,70 [95% CI 0,46-1,06]).

Les recommandations de pratique clinique des sociétés savantes ne préconisent actuellement pas l'utilisation d'une antibioprophylaxie, même en cas de PA sévère (2,16,46,47). Le rôle du traitement anti-fongique prophylactique, peu étudié, reste à définir (3,57).

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

Il n'existe pas de données fiables dans la littérature sur l'intérêt, la nature et la durée de l'antibiothérapie à réaliser en cas d'INP fortement suspectée ou confirmée avant identification du ou des germes responsables et obtention de leur(s) antibiogramme(s).

Les cibles de cette antibiothérapie sont multiples et de natures variables : tissu pancréatique, nécrose pancréatique, graisse rétro-pancréatique, espace rétro-péritonéal, liquide extracellulaire (58). Une autre difficulté tient en la nature et la localisation du tissu nécrotique surinfecté, limitant la pénétration et l'obtention d'une concentration bactéricide/bactériostatique de l'antibiotique. Différentes études ont conclu à la diffusion satisfaisante des fluoroquinolones (ofloxacine et ciprofloxacine (59,60)), de l'imipénème (59,61), et du métronidazole (59,61) au sein des collections pancréatiques surinfectées. Concernant les antifongiques, la diffusion pancréatique du fluconazole paraît satisfaisante (62).

Les recommandations de 2004 de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation permettent de guider le choix de l'antibiothérapie probabiliste dans le contexte de PA avec INP (tableau 5) (63).

Tableau 6: Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation de 2004 concernant le choix d'antibiothérapie probabiliste dans le cas d'une Pancréatite Aiguë avec infection de nécrose. CGP : Cocci Gram Positif, BGN : Bacille Gram Négatif.

CONTEXTE	ANTIBIOTHÉRAPIE
<p>Absence d'antibiothérapie préalable</p> <p>Cibles: entérobactéries et anaérobies</p>	<p>Ciprofloxacine (400mg*3/J) ou Lévofloxacine (500mg*2/J) ou Cefotaxime (2g*3/J)</p> <p>+</p> <p>Métronidazole (500mg*3/J)</p>
<p>Si contexte nosocomial (hospitalisation prolongée, traitements invasifs, antibiothérapie préalable)</p> <p>Cibles: Entérobactéries + Anaérobies + CGP + BGN non fermentant (Pyocyanique) + Levures</p>	<p>Imipénème (1g*3/J)</p> <p>+</p> <p>Vancomycine 15mg/kg en bolus puis résiduelle cible à 20mg/L</p> <p>+</p> <p>Fluconazole 400mg*3/J</p>

Il n'existe aucune recommandation concernant la durée d'antibiothérapie dans le contexte d'INP ; par analogie avec les autres étiologies d'infections intra abdominales, elle devrait être d'au moins 15 jours (63).

SUPPORT NUTRITIONNEL

La PA sévère est souvent cause de dénutrition sévère (iléus paralytique, régime de mise au repos pancréatique, syndrome inflammatoire) ; aussi un support nutritionnel est requis pour assurer une balance azotée positive qui doit être obtenue dans les 72 heures suivant le début des symptômes (16).

En cas de PA avec facteur prédictif de sévérité, il est recommandé une reprise d'alimentation par abord entéral, précocement, durant les 24 premières heures d'hospitalisation (64). Plusieurs études non randomisées concluaient à une diminution significative du nombre d'infection majeure, de DO et parfois de la mortalité au cours de la PA lorsque la nutrition entérale, administrée par sonde naso-gastrique, était débutée dans les 48 premières heures d'hospitalisation par rapport à une administration différée au-delà de ces 48 premières heures (19,65–67).

L'étude PYTHON publiée en 2014 n'a néanmoins pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes d'infection majeure ou de mortalité à 6 mois entre une alimentation entérale par sonde naso-gastrique débutée durant les 24 premières heures d'hospitalisation par

rapport à une alimentation orale débutée 72 heures après l'admission avec alimentation entérale complémentaire en cas d'intolérance de l'abord per os au-delà de 96 heures, (68).

La nutrition entérale est supérieure à la nutrition parentérale exclusive en l'absence d'iléus paralytique, plusieurs études ont démontré qu'elle était associée à une diminution du taux d'INP, d'infection systémique, de défaillance multiviscérale, de nécessité d'intervention chirurgicale et de mortalité (3,69–71). La nutrition parentérale ne doit être utilisée qu'en cas d'impossibilité d'abord entéral (iléus, intolérance). Il semble raisonnable d'initier une nutrition parentérale première après un délai de 5 jours de jeûne suivant le début de l'hospitalisation, délai durant lequel une possible amélioration clinique autoriserait la reprise de l'alimentation per os ou l'instauration d'une alimentation entérale (16). L'alimentation parentérale doit être relayée par une alimentation entérale dès que possible.

TRAITEMENT INTERVENTIONNEL

INDICATIONS

Selon les recommandations américaines, les indications formelles de drainage sont (16):

- suspicion clinico-biologique de surinfection de collection pancréatique (dégradation clinique, sepsis sans point d'appel infectieux extra-digestif, douleurs abdominales, augmentation du syndrome inflammatoire biologique)
- présence d'air au sein d'une collection, témoin d'une surinfection anaérobie ou d'une fistule kysto-digestive avec surinfection systématique
- dégradation clinique (DO, douleurs abdominales), ou absence d'amélioration plusieurs semaines (arbitrairement 8 semaines) après le début de l'épisode de PA avec persistance de DO ou de douleur abdominale et présence de nécrose idéalement encapsulée
- rupture du canal pancréatique principal avec symptômes persistants (douleur, effet de masse des collections sur le tractus digestif ou biliaire) en présence de collection(s) organisée(s)
- effet de masse sur les structures digestives avec occlusion organique, ou sur les voies biliaires avec cholestase

Les patients présentant une surinfection de collection pancréatique de petit volume et l'absence de critère de gravité, sembleraient pouvoir n'être traités que par antibiothérapie systémique sans nécessité de drainage, sous réserve que ceux-ci évoluent cliniquement favorablement (72).

MOMENT DE L'INTERVENTION

Pour les patients avec suspicion ou diagnostic d'INP, le drainage doit être différé le plus possible, idéalement au-delà de 4 semaines d'évolution afin de laisser le temps aux collections de s'organiser (liquéfaction de la nécrose) et de s'encapsuler. Dans l'étude randomisée multicentrique allemande publiée par van Stantvoort et al. en 2011 (72), plus l'intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale était différée par rapport à la date d'admission, plus le taux de complication diminuait (0-14 jours : 72% ; 14-29 jours : 57%, >29 jours : 39% ; $p=0,007$) ; et plus le taux de mortalité diminuait (0-14 jours : 56%, 14-29 : jours 26%, >29 jours : 15% ; $p<0,001$).

STRATÉGIES DE DRAINAGE, LA « STEP-UP APPROACH »

En 2010, la publication de l'essai PANTER (73) a démontré que la stratégie «step up approach» était associée à une diminution significative des taux de complications majeures ou de décès par rapport à la nécrosectomie chirurgicale par laparotomie d'emblée (40% versus 69%, RR 0,57 (95%IC [0,38-0,87], $p=0,006$). Cette stratégie préconise l'emploi de modalités de drainage des collections pancréatiques les moins invasives possible. L'objectif est de laisser le temps aux collections de s'organiser (formation d'une paroi, liquéfaction des tissus nécrotiques) pour privilégier les modalités de drainage les moins invasives en première intention afin de limiter la morbi-mortalité des traitements mis en œuvre. Ce délai avant liquéfaction/encapsulation a été initialement décrit par Chang et al. en 2006 (74); la liquéfaction était objectivée par scanner après un délai moyen de 21,3 jours ([14-21]).

La première "marche" de cette stratégie est représentée par le drainage percutané radioguidé ou trans-gastrique / trans-duodéal par voie endoscopique. En absence d'amélioration clinique dans les 72 heures suivant le drainage ou en cas d'échec, la seconde "marche" de la stratégie consiste en la réalisation de séances de nécrosectomie par voie endoscopique ou chirurgicale mini-invasive par abord rétro-péritonéal gauche guidé par vidéo-scopie ; et en cas d'échec ou de non amélioration dans les 72 heures, la dernière étape de cette stratégie est représentée par la nécrosectomie chirurgicale par laparotomie (72,73).

Une des critiques formulée à l'encontre de la stratégie «step-up» est qu'elle ne serait applicable qu'à un groupe sélectionné de patients, présentant une nécrose majoritairement liquéfiée avec peu de débris solides (75,76).

DRAINAGE PERCUTANÉ

La voie rétro-péritonéale est à privilégier (77). Elle est réalisable chez 95% des patients présentant une PA nécrosante surinfectée (73) et préviendrait 25 à 50% des nécrosectomies (77). Près de 30% des patients présentant une PA avec INP semblent pouvoir être traités avec succès par drainage percutané seul (76). Environ 50% des patients traités par drainage percutané nécessiteraient des procédures supplémentaires de drainage /nécrosectomie (16). Dans l'étude de Hollemans et al. publiée en 2016 (76), les facteurs associés à l'échec du drainage percutané ou endoscopique étaient le sexe masculin (OR 0,21 ; 95%IC [0,008-0,53],p=0,001), la défaillance multiviscérale (OR 0,16 ; 95%IC [0,04-0,67],p=0,012), le pourcentage de nécrose (OR 0,44 ;95%IC [0,23-0,83],p=0,01) et la densité hétérogène des collections (OR 0,19 ; 95%IC [0,06-0,61],p=0,005).

DRAINAGE ENDOSCOPIQUE

Approximativement 50 à 80% des drainages de collections seraient réalisables endoscopiquement (78). L'étude GEPARD publiée en 2009 par Seifert et al. (79) décrivait une cohorte de 93 patients atteints de PA et traités par nécrosectomie endoscopique (et éventuellement par drainages percutanés préalables), avec un succès clinique atteint pour 81% des patients, un succès radiologique dans 52% des cas, une morbidité évaluée à 26% et une mortalité hospitalière de 7,5%. L'avantage de l'abord endoscopique par rapport au drainage percutané est le caractère "internalisé" du drainage, ne nécessitant pas de dissection des tissus intra abdominaux pour accéder au sac omental ou au rétropéritoine, et l'absence de risque de fistule cutanéopancréatique.

DRAINAGE CHIRURGICAL

Cette procédure reste associée à des taux de morbidité (34-95%) et de mortalité (6-25%) élevés par rapport aux techniques de drainage percutané et endoscopique (73). Plusieurs études contrôlées randomisées ont prouvé que la nécrosectomie chirurgicale différée (après 3 à 4 semaines d'évolution) était supérieure à la nécrosectomie précoce (20,77,80). Les recommandations actuelles préconisent ainsi de différer au maximum la réalisation de la nécrosectomie chirurgicale lorsque celle-ci est indiquée afin que les collections soient le plus organisées possible (16).

La morbi-mortalité élevée de cette technique a incité au développement de stratégies chirurgicales de nécrosectomies mini-invasives guidées par scopie (laparoscope, néphroscope) et

privilégiant l'abord rétro-péritonéal, avec une diminution significative du taux de complications post-opératoires et de la mortalité par rapport à la laparotomie, tout en étant réalisable chez la majorité des patients (81–83). Cette stratégie mini-invasive chirurgicale nécessite néanmoins plusieurs interventions sous sédation ou anesthésie générale (séances de nécrosectomie) avec un taux de complications sévères non négligeable (82). Dans l'étude de Van Stantvoort et al. en 2011 (INP suspectée ou confirmée chez 33% des patients), le taux de complications post procédure était plus important pour la nécrosectomie par laparotomie par rapport à la technique mini-invasive vidéo-guidée et à la nécrosectomie endoscopique (71% versus 33% versus 0% respectivement, $p=0,004$). Il n'y avait pas de différence significative en terme de mortalité suivant les différentes techniques de nécrosectomie (72).

L'essai multicentrique hollandais TENSION est actuellement en cours, son objectif est de comparer la nécrosectomie endoscopique à la nécrosectomie mini-invasive chirurgicale vidéo-scopique.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La PA sévère est une pathologie nécessitant fréquemment une prise en charge en Unité de Soins Continus (USC), de Soins Intensifs (USI) ou de Réanimation. Malgré une diminution globale de la mortalité de la PA au cours de ces dernières années (72,84–86), la mortalité des PA de gravité modérée à sévère reste comprise entre 10 et 30% selon les études.

L'INP est une complication fréquente des PA nécrosantes survenant généralement après la 2ème semaine d'évolution (87). Approximativement 1 patient sur 3 avec PA nécrosante développe une INP, pouvant se compliquer de sepsis, de DO et du décès du patient. Les INP sont associées à une mortalité pouvant atteindre 50% (13). Durant ces dix dernières années, le développement de techniques mini-invasives a permis de diminuer la morbi-mortalité liée au drainage des INP et d'optimiser leur efficacité (3,79,84,86,88–92). La prise en charge « step-up » est actuellement largement recommandée.(3,16,46,93–95). Cette stratégie « step up » privilégie en première intention des techniques de drainage par abord radiologique (percutané) et/ou endoscopique (transluminal), suivies si nécessaire de séances(s) de nécrosectomie(s) endoscopique(s) puis chirurgicale(s) (73). Plusieurs études ont suggéré l'intérêt de marqueurs biologiques dans la prédiction de l'INP tels que la PCT ou le taux d'IL 8 (18,96–99), mais peu de facteurs de risque d'INP ont été identifiés et les modalités de la prise en charge de l'INP en pratique clinique depuis le développement des techniques mini-invasives reste peu décrites.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les facteurs associés au risque de développer une INP dans une cohorte rétrospective de 148 patients admis pour PA en USI, USC et Réanimation. Les objectifs secondaires étaient de décrire la prise en charge de l'INP au cours de la PA, d'en décrire la morbi-mortalité ainsi que les facteurs associés au décès, depuis le développement des techniques de drainage mini-invasives.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE ET PATIENTS

Nous avons recueilli rétrospectivement les données cliniques, biologiques et radiologiques des patients hospitalisés en USI, en USC et en Réanimation médicale et chirurgicale pour PA au Centre Hospitalo-universitaire CHU de Nantes (France) entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Décembre 2015. Les objectifs de l'étude ainsi que les définitions étaient définis a priori. A partir de la classification internationale des maladies (CIM-10), les dossiers des patients ayant un diagnostic de PA et hospitalisés dans les unités suscités ont été examinés. Les données démographiques relatives aux patients, ainsi que les données clinico-biologiques et radiologiques en lien avec la PA ont été extraites et recueillies à partir des dossiers médicaux, puis ont été analysées par un praticien hospitalier et un interne (CG et MP). Ont été inclus dans l'étude les patients avec diagnostic de PA d'intensité modérée à sévère en accord avec la Classification Révisée d'Atlanta de 2012(6). Les patients avec diagnostic de PA bénigne, caractérisée par l'absence de DO et de complication locale, ont été exclus.

Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique de la Revue officielle de la Société de Réanimation de langue française (numéro d'enregistrement CE SRLF16-09).

DONNÉES RECUEILLIES

Les paramètres suivant ont été recueillis : caractéristiques démographiques initiales de la population, mortalité (≤ 8 versus > 8 jours), durée d'hospitalisation en USI, USC, Réanimation et au CHU ; données scannographiques en accord avec le CTSI ; les complications locales (collections pancréatiques, surinfections de collections et identification des germes, thrombose ou laminement du réseau veineux spléno-mésentérico-porte, ischémie et hémorragie digestive, hypertension portale segmentaire et cavernome portal, perforation viscérale, insuffisances pancréatiques endocrine et exocrine) ; les complications systémiques (DO) ; les modalités de la prise en charge des complications locales et systémiques (drainage percutanés, trans-gastriques endoscopiques, nécrosectomies endoscopiques et chirurgicales, antibiothérapie, suppléance d'organe). Les DO étaient définies par un score supérieur ou égal à 2 du score de Marshall modifié

(Tableau 2) pour les systèmes cardiovasculaire, rénal et respiratoire. Les données scannographiques relatives à la présence ou non de gaz au sein des collections pancréatiques et aux thromboses ou laminements du réseau spléno-mésentérico-porte ont été relues par les 2 investigateurs principaux (CG et MP). La thrombose était définie par la présence d'un thrombus intra-luminal, le laminement par le rétrécissement du calibre d'une veine par effet de masse d'une collection pancréatique. La réhospitalisation d'un patient dans les 10 jours suivant sa sortie était considérée comme un prolongement de l'hospitalisation initiale.

MODALITÉS DE DRAINAGES

Lorsqu'une infection de nécrose pancréatique était suspectée ou diagnostiquée, les patients concernés étaient pris en charge par drainage radiologique, endoscopique ou chirurgical. Le choix de l'abord percutané ou trans-gastrique était soumis à l'accessibilité de la collection surinfectée. Lorsque le patient drainé une première fois restait symptomatique et/ou septique, une nécrosectomie (endoscopique et/ou chirurgicale) était réalisée. En l'absence de possibilité de premier drainage radio-guidé ou endoscopique du fait d'un choc réfractaire ou d'un abdomen chirurgical, une nécrosectomie chirurgicale était réalisée en première intention.

DÉFINITION DES DEUX GROUPES : INFECTION DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE (INP) ET ABSENCE D'INFECTION DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE (NON-INP)

L'INP intervient classiquement au-delà de la première semaine d'évolution d'une PA nécrosante (13). Les patients étant décédés durant la première semaine d'évolution de leur PA ont été exclus de l'analyse. Les patients vivants au décours de la première semaine d'évolution de leur PA ont été divisés en deux groupes : INP et non-INP. Les résultats microbiologiques des ponctions percutanées à l'aiguille ou des prélèvements réalisés au cours des procédures de drainage ou de nécrosectomie ont été recueillis.

Le diagnostic d'INP était considéré comme confirmé en présence de gaz au sein d'une collection pancréatique visible au scanner (en absence de fistule entre une collection pancréatique et le tube digestif), ou en cas de culture positive d'un prélèvement de tissu pancréatique ou péri-pancréatique.

L'INP était considérée comme « très probable » en cas de PA avec collection et présence d'un sepsis persistant ou d'une détérioration clinique progressive en absence d'autre infection documentée ou suspectée, et nécessitant une intervention (radiologique, endoscopique, chirurgical, i.e. traitement interventionnel).

Les patients avec diagnostic d'INP confirmé ou « très probable » ont été sélectionnés en accord avec le design de l'étude prospective randomisée multicentrique PANTER qui comparait la nécrosectomie par laparotomie à une stratégie de drainage «step up» privilégiant en première intention les modalités de nécrosectomie mini-invasives pour les patients présentant une PA avec INP. L'absence d'INP (non-INP) était définie par l'absence de sepsis persistant avec absence de documentation bactériologique d'INP et absence de traitement interventionnel dirigé contre les collections et la nécrose pancréatique (i.e. traitement conservateur).

STATISTIQUES

Les caractéristiques initiales de la population ont été exprimées en fréquences (pourcentages) pour les variables qualitatives, en moyennes \pm écart type pour les variables continues, et en cas de distribution non-normale en médianes avec écart Interquartile (25-75^{eme} percentiles). Lorsque des données étaient manquantes pour l'analyse de paramètres spécifiques, les patients concernés n'étaient pas inclus.

Pour l'analyse de la mortalité, tous les patients satisfaisant aux critères d'inclusion ont été analysés. La méthode de Kaplan-Meier avec un test de log-rank a été utilisée pour l'analyse de l'association de critères individuels avec la survie globale. Afin d'identifier des facteurs indépendants entre eux prédictifs de survie, un modèle de régression multivariée de Cox a été utilisé. L'ensemble des tests utilisés étaient bilatéraux. Les valeurs de "p" inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives. L'analyse des données a été réalisée à l'aide de logiciels statistiques (Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

Pour la comparaison des patients avec INP et ceux non-INP, seuls les patients ayant survécu au-delà de la première semaine d'évolution de leur PA ont été analysés. La comparaison des caractéristiques initiales de ces 2 groupes a été réalisée avec les tests non-paramétriques de Mann-Witney et Wilcoxon ou un t-test pour les variables continues; le test de Pearson χ^2 pour les variables qualitatives.

Une analyse en régression logistique a été utilisée pour l'analyse d'éventuels facteurs confondants (âge, sexe, indice de masse corporelle, CTSI, épanchement pleural, thrombose ou laminement splanchnique et DO). Les variables avec un p inférieur ou égal à 0,2 et cliniquement pertinentes ont été incluses au model statistique. Une méthode de sélection de variables pas à pas a été utilisée pour sélectionner les facteurs associés aux INP.

RÉSULTATS

PATIENTS ET CARACTÉRISTIQUES A L'ADMISSION

Les données de 228 patients admis en USI avec un diagnostic de PA ont été analysées. 148 patients ont satisfait aux critères d'inclusion (Figure 3).

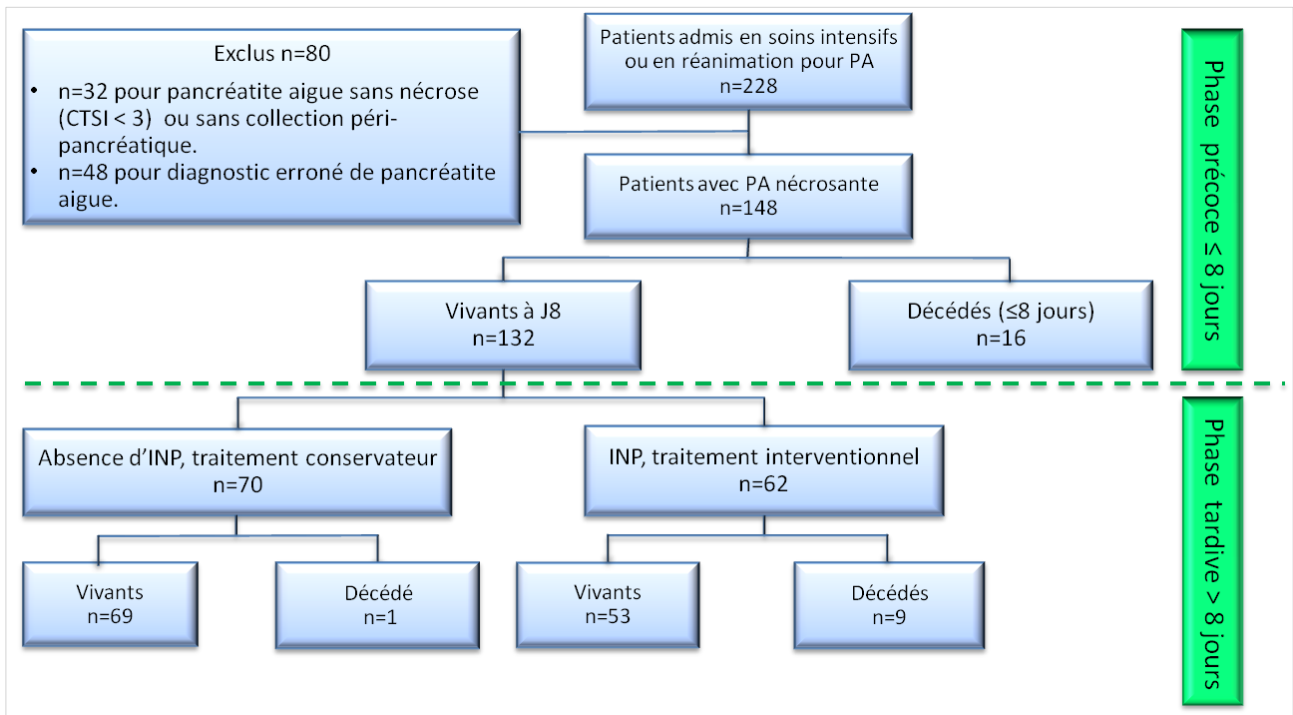


Figure 3: Flow chart de l'étude décrivant le processus de sélection des patients et les détails de la mortalité durant la phase précoce (≤ 8 jours) et la phase tardive (> 8 jours) d'évolution de la PA par rapport à la date de début des douleurs abdominales

L'âge moyen à l'admission était de 54,1 (±17,6) ans, 72,3% des patients étaient de sexe masculin. Les étiologies de PA les plus fréquentes étaient la consommation d'alcool et la maladie lithiasique dans 75,6% des cas. L'IGS2 (Indice de Gravité Simplifié 2) moyen était de 38,1 (±19,7) et le CTSI moyen égal à 5,9 (±2,4). Les caractéristiques à l'admission de la population ainsi que les constatations scannographiques avant toute intervention sont détaillées dans le Tableau 7.

Tableau 7: Caractéristiques initiales de la population à l'admission et constatations scannographiques:

	Total, n=148
Age, années - moyenne (écart-type)	54,1 (17,5)
Sexe masculin , nombre (%)	107 (72,3)
IMC* , kg/m ² (médiane, écart interquartile)	25,4 [23,1-29,0]
Comorbidités , nombre (%)	
Diabète	20 (13,5)
HTA**	58 (39,2)
Dyslipidémie	38 (25,7)
Tabac	
Non fumeur	72 (48,6)
Fumeur actif	54 (36,5)
Fumeur sévère	22 (14,9)
Consommation d'alcool excessive*** , nombre (%)	73 (49,3)
PCC^f , nombre (%)	12 (8,1)
Étiologies , nombre (%)	
Alcool	64 (43,2)
Biliaire	48 (32,4)
Iatrogène	13 (8,8)
Autres [§]	23 (15,6)
CTSI[¶] , moyenne (écart-type)	5,9 (2,4)
Balthazar	
D	54 (37,5)
E	90 (62,5)
IGS2[#] , moyenne (écart-type)	38,1 (19,7)

*IMC : Indice de Masse Corporelle

**HTA : Hypertension Artérielle

***Consommation alcoolique > 20 grammes par jour pour une femme et > 30 grammes par jour pour un homme.

^fPCC : Pancréatite Chronique Calcifiante

[§]Autres causes: traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique.

[¶]CTSI: Computed Tomography Severity Index: score compris entre 0 et 10, tous les scores CTSI étaient ≥3.

[#]IGS2: Indice de Gravité Simplifié 2

MORTALITÉ

La mortalité globale était de 17,6%. La mortalité augmentait significativement en présence d'une DO, s'élevant à 30,1% pour les patients nécessitant une ou plusieurs modalités de suppléance d'organe (amines, ventilation mécanique, épuration extra rénale), 40% en présence d'une insuffisance rénale et 42,6% en cas de 3 DO ou plus.

La comparaison des caractéristiques démographiques et de la survenue de complications entre les patients vivants et décédés au terme du suivi en analyse univariée est détaillée dans le Tableau 8.

Tableau 8: Comparaison des patients vivants et des patients décédés : caractéristiques démographiques et survenue de complications au cours du séjour

	Total, n=148	Patients vivants, n=122	Patients décédés, n=26	HR bruts [IC95%]	p
Age , années – moyenne (écart type)	54,1 (17,5)	50,8 (16,4)	69,5 (14,1)	1,07 [1,04-1,10]	<0,001
IMC* , kg/m ² – médiane (écart type)	26,3 (5,4)	25,8 (5,2)	30,3 (5,9)	1,12 [1,03-1,22]	0,005
Sexe Masculin , nombre (%)	107 (72,3)	91 (74,6)	16 (61,5)	1	0,2
Étiologies , nombre (%)					
Biliaire	48 (32,4)	36 (29,5)	12 (46,2)	1	
Alcool	64 (43,2)	56 (45,9)	8 (30,8)	0,51 [0,21-1,25]	0,32
Autres**	36 (24,3)	30 (24,6)	6 (23,1)	0,65 [0,24-1,73]	
CTSI*** , moyenne (écart type)	5,9 (2,4)	5,5 (2,2)	7,7 (2,1)	30,7 [5,1-183,5]	<0,001
IGS2 § , moyenne (écart type)	38,1 (19,7)	33,5 (18,5)	52 (16,7)	1,04 [1,02-1,06]	<0,001
Comorbidités , nombre (%)					
Diabète	20 (13,5)	13 (10,7)	7 (26,9)	2,59 [1,09-6,17]	0,03
HTA£	58 (39,2)	42 (34,4)	16 (61,5)	2,64 [1,20-5,82]	0,02
Dyslipidémie	38 (25,7)	32 (26,2)	6 (23,1)	0,87 [0,35-2,17]	0,77
Tabagisme	54 (36,5)	49 (40,2)	5 (19,2)	0,42 [0,16-1,12]	0,08
Consommation d'alcool§	73 (49,3)	63 (51,6)	10 (38,5)	0,65 [0,29-1,43]	0,28
PCC#	12 (8,1)	12 (9,8)	0 (0)	-	
Défaillance d'Organe (DO) / Complications					
Nb. de DO, moyenne (écart type)	2,3 (1,8)	1,8 (1,6)	4,6 (0,9)	2,45 [1,82-3,30]	<0,001
Nombre de DO (%)					
0	26 (17,6)	26 (21,3)	0 (0)	1	
≤ 2	60 (40,5)	60 (49,2)	0 (0)	-	
≥ 3	62 (41,9)	36 (29,5)	26 (100)	-	
Type de DO / suppléances d'organe , nombre (%)					
DO supplée ¤	63 (42,6)	44 (36,1)	19 (73,1)	3,84 [1,61-9,14]	0,002
Défaillance respiratoire	93 (62,8)	68 (55,7)	25 (96,2)	15,92 [2,16-117,48]	0,007
Ventilation mécanique	63 (42,6)	44 (36,1)	19 (73,1)	3,79 [1,59-9,02]	0,003
Insuffisance circulatoire	62 (42,9)	36 (29,5)	26 (100)	-	<0,001
Amines	49 (33,1)	30 (24,6)	19 (73,1)	6,07 [2,55-14,43]	<0,001
Défaillance rénale	66 (44,6)	40 (32,8)	26 (100)	-	
Épuration extra rénale	25 (16,9)	12 (9,8)	13 (50)	5,89 [2,72-12,71]	<0,001
VSMP¤ Thrombosée et/ou laminée	76 (51,7)	59 (48,4)	17 (68)	1,94 [0,84-4,51]	0,12
Perforation digestive	5 (3,4)	4 (3,3)	1 (3,8)	1,01 [0,14-7,50]	0,99
Ischémie digestive	7 (4,7)	2 (1,6)	5 (19,2)	6,65 [2,48-17,84]	<0,001
Hémorragie digestive	13 (8,8)	10 (8,2)	3 (11,5)	1,24 [0,37-4,14]	0,72
Drainage , nombre (%)					
Drainage	64 (43,2)	53 (43,4)	11 (42,3)	0,84 [0,38-1,83]	0,66
Drainage chirurgical	36 (24,3)	26 (21,3)	10 (38,5)	1,79 [0,81-3,94]	0,15
Drainage radiologique	42 (28,4)	33 (27)	9 (34,6)	1,17 [0,52-2,63]	0,7
Drainage endoscopique	25 (16,9)	25 (20,5)	0 (0)	-	
Nombre de drainages	1,2 (1,9)	1,3 (2,0)	1,0 (1,3)	0,88 [0,69-1,13]	0,33

*IMC : Indice de Masse Corporelle

**Autres: iatrogène, traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique.

***CTSI : Computed Tomography Severity Index, score compris entre 0 et 10, tous les scores CTSI étaient ≥3.

§ IGS2: Indice de Gravité Simplifié 2

£HTA : Hypertension Artérielle

#PCC : Pancréatite Chronique Calcifiante

¤ DO supplée : Défaillance d'organe nécessitant une ventilation mécanique et/ou une épuration extra-rénale et/ou l'administration d'amines vaso-actives.

¤VSMP : Veine Spléno-Mésentérico-Porte

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à la mortalité globale étaient l'IMC (OR 1,17 [1,02-1,33], p=0,02), le CTSI (OR = 19,46 [0,97-388,3 p= 0,05), et la nécessité de suppléance d'organe (OR=5,72 [1,06-30,9], p=0,04) (Tableau 9).

Tableau 9: Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité globale.

	Total, n=148	Patients vivants, n=122	Patients décédés, n=26	OR [IC95%]	p
Age, années - moyenne (écart-type)	54,1 (17,6)	50,7 (16,4)	69,5 (14,1)	1,04 [0,99-1,10]	0,08
IMC* , kg/m ² - moyenne (écart-type)	26,3 (5,4)	25,8 (5,2)	30,3 (5,9)	1,17 [1,02-1,33]	0,02
CTSI** , moyenne (écart-type)	6 (2)	5 (2)	8 (2)	19,46 [0,97-388,3]	0,05
Défaillance d'organe supplée*** , nombre (%)					
Non	85 (57,8)	78 (64,5)	7 (26,9)	1	0,04
Oui	62 (42,2)	43 (35,5)	19 (73,1)	5,72 [1,06-30,9]	

*IMC : Indice de Masse Corporelle

**CTSI : Computed Tomography Severity Index: score compris entre 0 et 10, tous les scores CTSI étaient ≥ 3 .

***Défaillance d'organe supplée : défaillance d'organe nécessitant une ventilation mécanique et/ou une épuration extra-rénale et/ou l'administration d'amines vaso-actives.

Seize patients (10%) sont décédés durant la phase précoce d'évolution de leur PA (≤ 8 jours après admission) et 10 patients durant la phase tardive (>8 jours après admission).

Parmi les patients décédés durant la phase précoce, 4 patients sont décédés à la suite d'une ischémie mésentérique et les 12 autres patients dans le contexte d'un choc réfractaire avec défaillance multiviscérale.

Concernant la mortalité durant la phase tardive (10 patients), 2 patients sont décédés au cours d'hémorragies digestives réfractaires, 3 patients dans le contexte d'ischémie mésentérique documentée et 5 patients à la suite d'un choc réfractaire avec défaillance multiviscérale. Neuf des 10 patients décédés tardivement avaient présenté une INP documentée ou fortement suspectée nécessitant des thérapeutiques interventionnelles.

La mortalité tardive était significativement plus importante pour les patients avec INP par rapport aux non-INP (14,3% vs 3,6% respectivement, p=0,01).

COMPLICATIONS

DÉFAILLANCES D'ORGANE (DO)

La survenue des DO est détaillée Tableau 8. Au moins une DO était diagnostiquée chez 122 (82,4%) des patients inclus, et 63 (42,6%) patients présentaient une DO persistante 48 heures après l'admission en USI, nécessitant la mise en place de modalités de suppléance d'organe (ventilation mécanique, amine vaso-active, hémodialyse).

Soixante-six (44,6%) ont présenté une insuffisance rénale, nécessitant une hémodialyse pour 25 (16,9%) patients pour une durée moyenne de 6,7 ($\pm 8,0$) jours.

Une insuffisance respiratoire était constatée chez 93 (62,8%) patients avec nécessité de ventilation mécanique chez 63 (42,6%) patients, pour une durée moyenne de 21,1 ($\pm 26,5$) jours.

Soixante-deux (41,9%) patients ont présenté un choc parmi lesquels 49 (33,1%) ont été traités par amine vasopressive (NORADRENALINE) avec une durée moyenne de 5,3 ($\pm 6,6$) jours.

THROMBOSES SPLÉNO-MÉSENTÉRIKO-PORTALES

Soixante-seize (51,7%) patients ont présenté une TSMP parmi lesquels 44 présentaient une authentique thrombose avec un thrombus intra-luminal visualisé et 32 patients un laminement veineux. La durée médiane de diagnostic des TSPM par rapport à l'admission était de 11 jours (écart interquartile : 3-35 jours). La veine splénique était la veine la plus fréquemment atteinte, rapportée chez 62 patients, et la thrombose splénique était isolée chez 22 de ces 62 patients.

Parmi les 76 patients ayant présenté une TSMP, 18 sont décédés (données manquantes pour 1 patient). Les données du suivi en terme de développement d'HTP étaient disponibles pour 57 patients au total.

Trente-neuf (68,4%) patients ont été traités par anticoagulation curative avec une durée médiane de 6 mois (écart interquartile : 0-6 mois). Trente-quatre (59,6%) patients avec une TSMP ont développé une hypertension portale documentée par un scanner, une échographie ou une fibroscopie gastrique réalisés durant le suivi après la sortie d'hospitalisation, sans impact significatif de l'administration ou non d'une anticoagulation curative (Tableaux 10). Cinq (12,8%) patients anticoagulés à dose curative ont présenté une hémorragie, dont 2 au dépend d'une cavité nécrotique après nécrosectomie endoscopique.

Tableau 10: Évolution des thromboses spléno-mésentérico-portes vers une hypertension portale (HTP) séquellaire en fonction du traitement par anticoagulation curative reçu.

	Total, n= 57	Pas d'HTP, n=23	HTP, n=34	p
Absence d'anticoagulation curative, nombre (%)	18 (31,6)	9 (39,1)	9 (26,5)	0,31
Anticoagulation curative, nombre (%)	39 (68,4)	14 (60,9)	25 (73,5)	

AUTRES COMPLICATIONS

Une hémorragie digestive est survenue chez 13 (8,8%) patients (Tableau 8), parmi ces patients 5 étaient sous anticoagulation curative. Cette hémorragique était due à un ulcère peptique chez 6 patients dont 1 patient a nécessité une embolisation radiologique. L'hémorragie survenait au dépend d'une cavité nécrotique pancréatique ou d'un PK chez 7 patients, parmi lesquels 3 ont été traités par embolisation radiologique et 4 patients ont nécessité une intervention chirurgicale.

Cinq (3,4%) patients ont présenté une perforation viscérale, tous traités chirurgicalement. Une ischémie colique ou grêlique a été rapportée chez 7 (4,7%) patients (Tableau 8).

SUIVI POST-HOSPITALIER ET COMPLICATIONS À LONG TERME

La durée moyenne de suivi post-hospitalier parmi les patients survivants était de 12,1 ($\pm 11,7$) mois. Durant cette surveillance, 20/115 (17,4%) patients ont été ré-hospitalisés pour récurrence de PA (tableau 11) ; et pour 94/123 (76,4%) patients le traitement a été considéré comme un succès avec absence de récurrence de PA et absence de PK séquellaire au terme du suivi.

Quatre/31 (12,9%) patients ont présenté des PK durant le suivi post-hospitalier, 26/112 (23,2%) une pancréatite chronique calcifiante, 23/112 (20,5%) patients un diabète insulino-requérant et 22/112 (19,6%) patients une malabsorption.

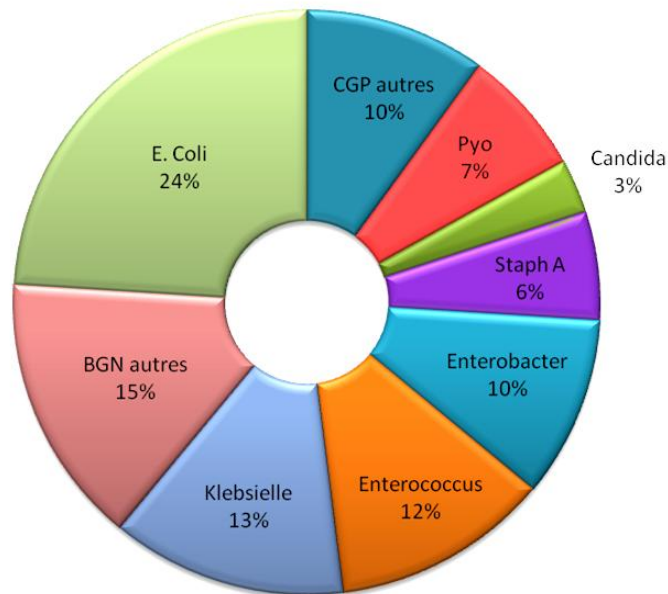
INFECTION DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE

DESCRIPTION DES 2 GROUPES: INFECTION DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE (INP) ET NON-INP

Seize patients sont décédés durant la phase précoce de leur PA (figure 3). 70 patients ont présenté une PA sans INP et ont été pris en charge par modalités non-interventionnelles (i.e. sans intervention radiologique, endoscopique ou chirurgicale). Soixante-deux patients ont présenté une INP (documentée ou fortement suspectée) et ont nécessité un traitement interventionnel (radiologique et/ou endoscopique et/ou chirurgical).

Dans le groupe INP, 50/62 (80%) patients avait une INP prouvée avec documentation bactériologique (culture positive). Trente-quatre pourcent des cultures étaient polymicrobiennes et 66% mono-microbiennes. Les Gram-Négatifs ont représenté 69% des espèces bactériennes mises en évidence, les Grams-Positifs 28%. La Figure 4 détaille les résultats des cultures microbiologiques issus des collections d'INP. L'Escherichia coli était le germe le plus fréquemment mis en évidence. Trois pourcent des prélèvements se sont avérés positifs à une levure (Candida dans la majorité des cas). Quarante-six pourcent des prélèvements microbiologiques mis en culture ont permis l'identification d'un germe alors que celui-ci était sensible à l'antibiothérapie probabiliste instaurée avec une médiane de 8,9 jours avant réalisation du dit prélèvement. Six pourcent des prélèvements mis en culture se sont avérés positifs à un germe résistant à l'antibiothérapie probabiliste utilisée.

Figure 4: Résultats des cultures des prélèvements microbiologiques issus des collections pancréatiques infectées obtenus par ponction-aspirations, lors des procédures de drainage (BGN= bacilles gram négatif, pyo = *Pseudomonas aeruginosa*, CGP= cocci gram positif, staph A= *Staphylococcus aureus*.)



Les prélèvements bactériologiques ont été obtenus par ponction percutanée radio-guidée (scanner ou échographie), par ponction trans-gastrique ou par prélèvement per-opératoire (chirurgical). Dix (16%) patients n’ont pas eu de prélèvement microbiologique mais ont eu une intervention sur leur collection(s) compte tenu d’un sepsis sévère avec forte suspicion d’INP. Les prélèvements réalisés au cours de procédures de drainage sont restés stériles chez 4 (7%) patients ; ceux-ci étaient tous traités par antibiotiques depuis au moins 4 jours avant la procédure de drainage (pipéracilline + tazobactam et pénèmes).

Quinze (24%) patients avec INP présentaient des bulles de gaz au sein de collections pancréatiques ou péri-pancréatiques.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l’admission des 2 groupes sont présentées Tableau 11 et sont superposables hormis pour le sexe masculin, l’âge, la consommation alcoolique, l’IGS2 à l’admission et le CTSI ; ces caractéristiques étant significativement associées à l’INP en analyse univariée.

Tableau 11: Caractéristiques démographiques et cliniques à l'admission des patients INP et non-INP.

	Total†,n=132	non-INP, n=70	INP, n=62	p
Age , années - moyenne (écart-type)	51,7 (16,6)	48,6 (16,3)	55,3 (16,3)	0,02
Sexe masculin , nombre (%)	99 (75)	48 (68,6)	51 (82,3)	0,07
IMC* , kg/m ² [écart interquartile]	25,3 [23-28,4]	24,5 [21,6-28,0]	26 [23.6-29]	0,19
Étiologies , nombre (%)				
Biliaire	41 (31,1)	20 (28,6)	21 (33,9)	
Alcool	59 (44,7)	37 (52,9)	22 (35,5)	0,11
Autres**	32 (24,2)	13 (18,6)	19 (30,6)	
Comorbidités , nombre (%)				
Diabète	16 (12,1)	6 (8,6)	10 (16,1)	0,18
HTA***	46 (34,8)	20 (28,6)	26 (41,9)	0,11
Dyslipidémie	32 (24,2)	16 (22,9)	16 (25,8)	0,69
Tabagisme	51 (38,6)	30 (42,9)	21 (33,9)	0,29
Consommation d'alcool	68 (51,5)	42 (60)	26 (41,9)	0,04
PCC£ , nombre (%)	12 (9,1)	7 (10)	5 (8,1)	0,7
IGS2 (H24)§ , moyenne (écart type)	35,2 (18,4)	25 (18,2)	40 (16,6)	<0,001
CTSI ¶ , moyenne (écart type)	5,6 (2,2)	5 (1,8)	6,3 (2,5)	0,01

† Tous les patients (n=132) incluant les patients non-INP (n=70), les patients INP (n=62) et excluant les patients décédés durant la phase précoce (≤ 8 jours) (n=16).

*IMC : Indice de Masse Corporelle

**Autres causes : iatrogène, traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique.

***HTA : Hypertension Artérielle

£PCC : Pancréatite Chronique Calcifiante.

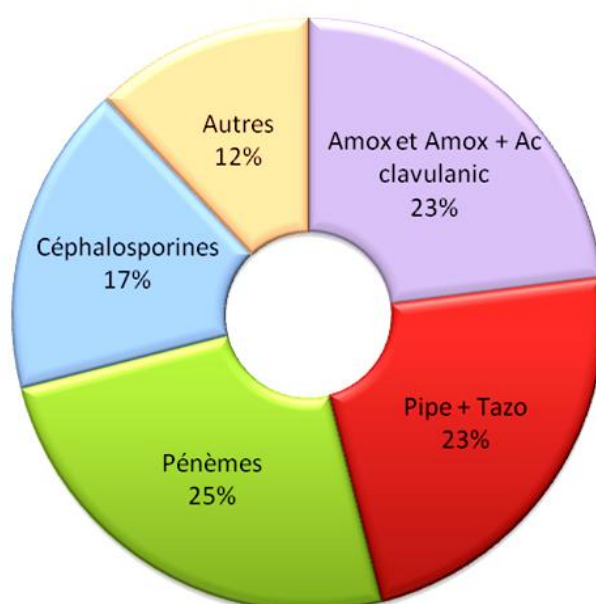
§IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2.

¶CTSI : Computed Tomography Severity Index: score compris entre 0 et 10, tous les scores CTSI étaient ≥3.

DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE

Dans le groupe INP, 49/62 (79%) patients ont été traités par antibiotiques avant toute procédure de drainage ou nécrosectomie (détail de l'antibiothérapie administrée Figure 5). La durée moyenne d'antibiothérapie avant drainage était de 8,9 (\pm 8,5) jours.

Figure 5: Nature de l'antibiothérapie administrée à 49 patients traités par antibiotiques avant toute procédure de drainage ou nécrosectomie



Dans le groupe INP, le nombre moyen de procédures de drainage était de 2,9 (\pm 2) (avec un maximum de 12 procédures). La stratégie de prise en charge de la PA avec INP est détaillée Figure 6.

Trente-cinq pourcent (22/62) des patients ont été traités par une unique modalité de drainage (radiologique ou endoscopique) et n'ont pas nécessité de nécrosectomie.

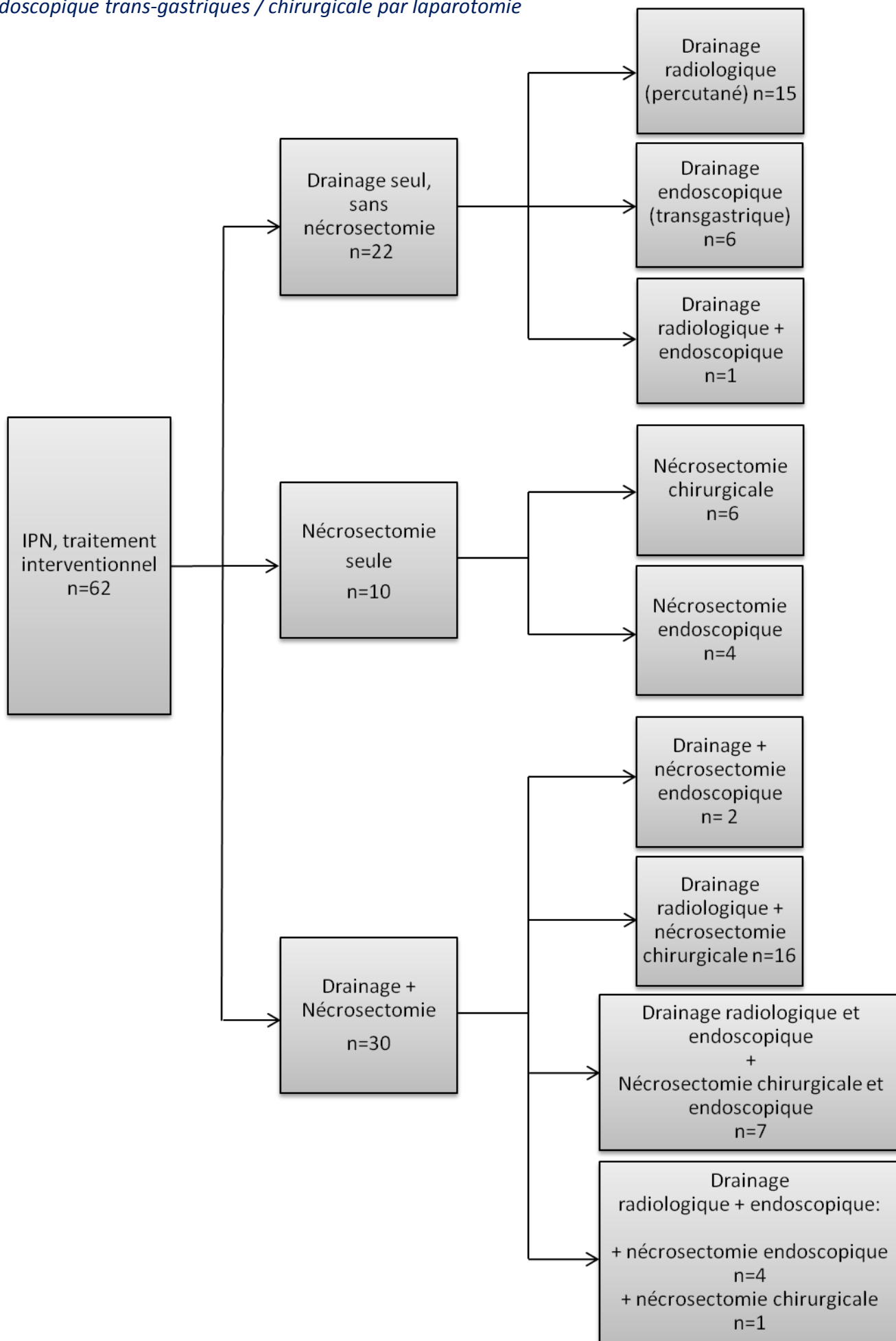
Pour 30 (48%) patients, une nécrosectomie additionnelle s'est avérée nécessaire pour cause d'absence d'amélioration clinique après drainage seul. Dix (16%) patients ont d'emblée été traité par nécrosectomie sans drainage préalable, par voie endoscopique pour 4 patients et par laparotomie pour 6 patients.

Quatorze patients au total ont été traités par nécrosectomie endoscopique avec une moyenne de 2,8 séances par patients.

Neuf patients ont nécessité une laparotomie en urgence durant la première semaine d'hospitalisation, qui n'était pas motivée par une suspicion d'INP mais pour choc réfractaire avec abdomen chirurgical. Trois patients parmi ceux-ci sont décédés en post-opératoire, les 6 autres patients ont secondairement développé une INP nécessitant des traitements invasifs (drainage / nécrosectomie).

Pour 13 patients avec INP ont été associés des drainages radiologiques et endoscopiques ; pour 7 patients la nécrosectomie était réalisée par voie endoscopique et chirurgicale parallèlement.

Figure 6: Description de la stratégie de prise en charge des INP selon les différentes modalités: Drainages radiologique percutané / endoscopique trans-gastrique / chirurgical, et Nécrosectomies endoscopique trans-gastriques / chirurgicale par laparotomie



FACTEURS ASSOCIÉS AUX INFECTIONS DE NÉCROSE PANCRÉATIQUE

Les DO telles que l'insuffisance rénale, la détresse respiratoire, le Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue, la défaillance circulatoire et la nécessité de suppléance d'organe étaient plus fréquents dans le groupe INP par rapport au groupe non-INP (tableau 12).

En analyse univariée, les thromboses/laminements du réseau VSPM étaient significativement plus fréquentes dans le groupe INP (47 patients, 75,8%) par rapport au groupe non-INP (20 patients, 28,6% ; $p < 0,001$). Les complications hémorragiques, les perforations viscérales et l'ischémie mésentérique (différence non significative) était plus fréquents dans le groupe INP (Tableau 12).

La durée d'hospitalisation en USI était plus longue dans le groupe INP par rapport au groupe non-INP, avec respectivement une moyenne de 25,5 [8-47] et 6 jours [4-9] ($p < 0,001$). La durée d'hospitalisation globale était significativement plus longue dans le groupe INP par rapport au groupe non-INP ($67,5 \pm 42,0$ versus $17,2 \pm 12,7$ jours; $p < 0,001$) (Tableau 12).

Tableau 12: Incidence des défaillances d'organe (DO) et des autres complications chez les patients avec infection de nécrose pancréatique (INP) et chez les patients non-INP

	Total, n=132	non-INP, n=70	INP, n=62	p
Défaillances d'organe (DO) / Soins de support, nombre (%)				
0 DO	26 (19,7)	23 (32,9)	3 (4,8)	
≥1 DO	106 (80,3)	47 (67,1)	59 (95,2)	<0,001
1 -2 DO	60 (45,4)	39 (55,7)	21 (33,9)	
≥ 3 DO	46 (34,8)	8 (11,4)	38 (61,3)	
DO supplée*	53 (40,2)	13 (18,6)	40 (64,5)	<0,001
Défaillance respiratoire	78 (59,1)	23 (32,9)	55 (88,7)	<0,001
Ventilation mécanique	53 (40,2)	10 (14,3)	43 (69,4)	<0,001
Nombre de jours d'intubation, moyenne (écart type)	24,4 (27,6)	12,1 (7,2)	27,2 (29,8)	0,2
Insuffisance circulatoire	46 (34,8)	14 (20)	32 (51,6)	<0,001
Amines	39 (29,5)	6 (8,6)	33 (53,2)	<0,001
Défaillance rénale	50 (37,9)	16 (22,9)	34 (54,8)	<0,001
Épuration extra rénale	17 (12,9)	1 (1,4)	16 (25,8)	<0,001
Complications loco-régionales, nombre (%)				
VSMP** Thrombosée et/ou laminée	67 (50,8)	20 (28,6)	47 (75,8)	<0,001
Perforation digestive / Péritonite stercorale	5 (3,8)	0 (0)	5 (8,1)	0,02
Ischémie digestive	4 (3)	1 (1,4)	3 (4,8)	0,34
Hémorragie digestive	13 (9,8)	1 (1,4)	12 (19,4)	0,001
Durée d'hospitalisation, jours, moyenne (écart-type)	40,8 (39,3)	17,2 (12,7)	67,5 (42,0)	<0,001
Nombre de jours en USI*** (moyenne, écart interquartile)	13 [6-36]	6 [4-9]	25,5 [8-47]	<0,001

*Défaillance d'organe supplée : défaillance d'organe nécessitant une ventilation mécanique et/ou une épuration extra-rénale et/ou l'administration d' amines vaso-actives.

**VSMP : Veine Spléno-Mésentérique-Porte.

***USI : Unité de Soins Intensifs

En analyse multivariée, les facteurs significativement associés à l'INP étaient la TSMP (OR 8,16 [3,06-21,76], $p < 0,001$), et le nombre de DO (pour 1 DO, OR=4,44 [1,07-18,40] ; pour 2 DO ou plus, OR=28,67 [6,23-131,96], $p < 0,001$) (Tableau 13).

L'étiologie biliaire et les autres causes de PA (iatrogène, traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique) étaient également significativement associées à l'INP (OR 2,43 [0,79-7,45] et 5,36 [1,59-18,12] respectivement) en comparaison à l'étiologie alcoolique ($p=0,02$) (Tableau 14).

Tableau 13: Analyse multivariée des facteurs associés aux infections de nécrose pancréatique.

	Odd Ratio ajustés [IC95%]	p
Étiologie		
Alcool	1	
Biliaire	2,43 [0,79-7,45]	0,02
Autres*	5,36 [1,59-18,12]	
Nombre de défaillance d'organe (DO)		
0 DO	1	
1-2 DO	4,44 [1,07-18,40]	<0,001
≥3 DO	28,67 [6,23-131,96]	
TSPM**	8,16 [3,06-21,76]	<0,001

*Autres : iatrogène, traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique.

**TSPM : Thromboses Spléno-Mésentérico-Porte.

DISCUSSION

Dans le contexte actuel du développement de stratégies thérapeutiques mini-invasives de l'INP au cours de la PA, les modalités de prise en charge ainsi que leur efficacité restent imprécises en dehors des centres experts et des études contrôlées randomisées publiées. Notre étude fait suite aux nombreuses séries publiées rapportant la morbi-mortalité et l'évolution de la PA chez des patients hospitalisés en USI, USC et Réanimation dans un hôpital universitaire public, permettant d'apporter une vision globale de cette pathologie dans la vie réelle et en pratique clinique depuis le développement des stratégies de drainage mini-invasives. Nos résultats mettent en évidence 3 constatations concernant cette cohorte de patients admis pour une PA modérément sévère à sévère.

Premièrement, la mortalité globale au sein de notre étude portant sur les patients présentant une PA et nécessitant une hospitalisation en USI, USC et/ou en réanimation médicale était de 17,6%, atteignant 30,1% en cas de soins de support vitaux (amines vaso-actives, épuration extra-rénale, ventilation mécanique) et 42,6% en cas de défaillance multiviscérale (≥ 3 défaillances d'organe). Ces résultats sont similaires avec les publications précédentes (1,4,73,100,101). En analyse multivariée, les facteurs associés à la mortalité étaient l'IMC, le score CTSI et les soins de support vitaux. Ces résultats confirment les résultats de deux précédentes méta-analyses qui avaient démontré que le surpoids était significativement associé au risque de complications locales et systémiques, à la sévérité de la PA et à une mortalité plus élevée (43,102). Les soins de support vitaux sont classiquement indiqués en présence de DO, qui ont été clairement identifiées dans la littérature comme étant des facteurs de risque de mortalité au cours de la PA, en particulier lorsque la DO persiste au-delà de 48 heures de prise en charge optimale (DO persistantes) ; nos résultats apparaissent concordant avec les publications antérieures (7,8,101,103).

La mortalité tardive (≥ 8 jours d'hospitalisation) était plus importante dans le groupe INP, faisant écho aux études ayant démontré l'impact délétère en terme de mortalité à moyen terme de l'INP au cours de l'évolution de la PA (3,7,104).

La cause de décès la plus fréquente dans notre cohorte était l'insuffisance circulatoire réfractaire dans le contexte de défaillance multiviscérale (≥ 3 DO), comme cela avait précédemment été rapporté (104). L'ischémie mésentérique était responsable du décès durant la phase précoce

d'évolution de la PA chez 4/16 patients et chez 3/10 patients durant la phase tardive. L'ischémie mésentérique est une complication au cours de la PA peu décrite dans la littérature (39), semblant être responsable du décès autant à la phase précoce qu'à la phase tardive d'évolution de la PA. Une série autopsique (40) pratiquée chez 48 patients décédés dans le contexte d'une PA rapportait une fréquence d'entérocolite ischémique dans 27% des cas, suggérant une vraisemblable sous-estimation de cette complication potentiellement fatale en pratique clinique, du fait d'une difficulté diagnostique dans le contexte fréquent de défaillance multiviscérale et d'une physiopathologie encore méconnue, pouvant survenir en l'absence d'occlusion veineuse objectivable (39). La survenue de cette complication devrait faire l'objet d'une attention particulière, et une meilleure connaissance de sa physiopathologie ainsi que de sa prise en charge thérapeutique devrait permettre de diminuer la mortalité au cours de la PA sévère.

Deuxièmement, nos résultats montrent que l'INP est une complication majeure au cours de la PA. Elle a concerné 47% des 132 patients composant notre cohorte admis pour PA d'intensité modérée à sévère et vivants au terme de la première semaine d'hospitalisation. Dans la littérature, la fréquence de survenue de l'INP au cours de la PA nécrosante classiquement décrite avoisine les 33% (100). D'autres études rapportaient également une fréquence de survenue de cette complication plus importante, entre 37,3% et 44% (12,13,104). Le taux élevé d'INP dans notre série peut être expliqué par l'inclusion dans le groupe INP de patients avec INP prouvée par documentation microbiologique et également de patients avec forte suspicion clinique d'INP sans documentation microbiologique pour étayer ce diagnostic d'INP, en raison de l'absence de prélèvement microbiologique réalisé ou du fait de cultures restées stériles chez des patients préalablement traité par antibiothérapie probabiliste susceptible de négativer les analyses microbiologiques. Cette attitude est en accord avec les recommandations internationales actuelles (16), justifiée par une bonne corrélation entre des arguments clinico-biologiques (sepsis, élévation des marqueurs biologiques inflammatoires) ou radiologiques (i.e. gaz dans une collection pancréatique) et l'INP chez la majorité des patients. Cette attitude est également conforme avec les critères d'inclusion d'une large étude multicentrique, randomisée et contrôlée (73). Nous avons de plus exclu les patients décédés durant la première semaine d'évolution de leur PA en accord avec les données de la littérature puisque l'INP ne semble survenir que plus tardivement dans l'histoire naturelle de la PA (en dehors des cas de perforation digestive)(13). Parmi les 16

patients décédés durant la première semaine d'évolution de leur PA, aucun n'a présenté d'INP suspectée ou confirmée.

De façon concordante avec les données de la littérature, les germes les plus fréquemment responsable d'INP dans notre étude reflétaient la flore du tractus digestif; parmi lesquels l'E. coli était le plus représenté (105). 46% des prélèvements microbiologiques mis en culture ont permis l'identification d'un germe alors que celui-ci était sensible à l'antibiothérapie probabiliste instaurée avec une médiane de 8,9 jours avant réalisation du dit prélèvement. Cela peut être expliqué par la difficulté décrite de diffusion des antibiotiques au sein de la glande pancréatique et de la nécrose pancréatique (59,61,105,106). Une levure était isolée dans 3% des prélèvements microbiologiques mis en culture. Dans la littérature, les Candidas représentent 5% à 68,5% des germes isolés au sein de la nécrose pancréatique surinfectée, cette variabilité est attribuée aux différents critères de sélection des patients dans ces études et aux variations de critères diagnostiques microbiologiques d'infection fongique (107,108). Leur chronologie d'apparition a été décrite dans une petite série monocentrique; ils étaient isolés au cours de 12% des interventions initiales, à la suite de gestes de drainage dans 18% des cas et lors de ré-interventions dans 47% des cas (109). Les facteurs de risque d'INP à germes fongiques évoqués sont l'utilisation d'antibiothérapies prophylactiques favorisant la multiplication des germes non couverts par cette antibiothérapie, la répétition des procédures invasives (i.e. drainage et nécrosectomie), le sexe masculin, l'âge avancé, et l'utilisation d'une alimentation parentérale exclusive entraînant une atrophie muqueuse digestive et une augmentation du phénomène de translocation prédisposant aux INP fongiques; sans que ces hypothèses n'aient été confirmées formellement dans la littérature (23,107). Le taux bas d'isolement de germe fongique dans notre étude pourrait résulter de l'absence d'utilisation d'antibiothérapie prophylactique, l'utilisation de la nutrition parentérale uniquement en cas de contre-indication à l'abord entéral, l'utilisation non standardisée d'antifongique à titre probabiliste en cas d'INP avant documentation microbiologique ou au décours de procédures invasives (i.e. drainage et nécrosectomie), et d'un nombre moyen de procédure invasive par patient limité ($1,9 \pm 1,2$ par patient). Plusieurs études ont démontré l'impact négatif de l'INP fongique en terme de morbi-mortalité, aussi de futures études prospectives sont nécessaires pour préciser le taux d'INP fongique au cours de la PA, les facteurs de risque associés à la survenue des INP fongiques, l'intérêt du traitement anti-fongique prophylactique et la prise en charge thérapeutique optimale.

Nous avons également comparé 2 groupes de patients (INP et non-INP) en réalisant une régression logistique pour déterminer les facteurs associés à l'INP. L'INP était associée en analyse univariée à la DO, à la TSMP, à la perforation viscérale et à l'hémorragie digestive. En analyse multivariée, le nombre de DO était significativement associé à la survenue d'INP, suggérant que l'apparition de DO durant la phase précoce d'évolution de la PA est un facteur de risque d'INP. Cette hypothèse nécessite d'être confirmée dans de futures études prospectives. La TSMP était significativement associée au risque d'INP en analyse multivariée dans notre cohorte. Une seule étude à notre connaissance rapportait un résultat similaire (28). La physiopathologie de l'INP communément admise est celle d'une translocation bactérienne issue du tractus digestif (110–112). Il est possible que la TSMP favorise cette translocation bactérienne au cours de la PA, ce que suggèrent les résultats de notre cohorte. De futures études sont nécessaires afin de déterminer l'impact de la TSMP sur la vascularisation digestive et la translocation bactérienne au cours de la PA.

Troisièmement, nos résultats montrent la survenue d'une TSMP chez 51,7% des patients. Dans la littérature, le taux rapporté de TSMP au cours de la PA est hétérogène, compris entre 0,5% et 62,1% (27), selon la sévérité des épisodes de PA considérés et selon la technique d'imagerie utilisée pour le diagnostic. Le taux élevé de TSMP dans notre cohorte peut être expliqué par le fait que nous avons considéré aussi bien les thromboses que les laminements veineux, et que nos patients présentaient des PA de gravité modérée à sévère. L'impact de la survenue d'une TSMP au cours de la PA reste actuellement méconnu en terme de morbi-mortalité, de même que son éventuelle corrélation avec la sévérité de l'épisode de PA. Dans notre étude, le délai médian de diagnostic de TSMP était de 11 jours ; dans tous les cas ce diagnostic survenait avant toute procédure de drainage chez les patients avec INP suggérant la non-imputabilité des procédures invasives dans le risque de survenue de TSMP. Aucune étude contrôlée n'a démontré l'efficacité de l'anticoagulation curative en terme de reperméabilisation des vaisseaux thrombosés, et son impact clinique à court et moyen terme reste lui aussi méconnu. C'est pour cette raison qu'il n'existe pas de recommandation sur l'intérêt de l'anticoagulation curative ainsi que sa durée en cas de TSMP au cours de la PA (15,16,46,95,100). Dans l'étude de Zhou et al. de 2016 (113), 87 patients atteints de PA avec thrombose splanchnique ont reçu une anticoagulation curative d'une durée médiane de 14 jours (7-20) et un traitement bêta-bloquant en prophylaxie primaire dans 48,7% des cas; avec un taux de recanalisation constaté durant les 6 mois de surveillance de 100% pour la thrombose portale, de 52,6% pour la thrombose splénique et de 90% pour la thrombose

de la veine mésentérique supérieure. Zhou et al. (113) ont également proposé un nomogramme prédictif du caractère symptomatique des thromboses splanchniques (i.e. ascite réfractaire, intolérance à la nutrition entérale, hémorragie par rupture de varices digestives), afin de guider l'indication ou non d'une anticoagulation curative, tenant compte du score Balthazar, de la pression intra abdominale et de la présence ou non d'une thrombose mésentérique supérieure (score maximal de 188 avec risque correspondant de manifestation de la thrombose de 70%).

Au sein de notre cohorte il n'existait pas de différence significative en terme de reperméabilisation selon la mise ou non sous anticoagulation curative, que la veine considérée soit laminée ou thrombosée, comme dans la plupart des études publiées à ce jour (24,26–28,114,115); et la majorité des patients traités par anticoagulation dans cette indication a présenté des signes d'hypertension portale segmentaire (cavernome portal, varices gastriques ou œsophagiennes). Certaines études suggèrent que l'anticoagulation curative est sûre dans cette indication (24,25,115). Dans notre étude, 5 patients ont présenté une hémorragie sous anticoagulation curative, dont 1 patient est décédé dans le contexte de choc hémorragique réfractaire, suggérant la nécessité de peser attentivement la balance bénéfice-risque de l'anticoagulation curative dans cette indication. La méta-analyse de Butler rapporte un taux d'hémorragie digestive après TSMP dans le contexte de PA de 12,3% (26). Notre études présente plusieurs limites concernant les TSMP : 1) nous n'avons pas pu rapporter les raisons motivant l'introduction ou non d'une anticoagulation curative en présence d'une TSMP ; 2) nous n'avons pas distingué les patients avec thrombose des patients avec laminement veineux, de même aucune distinction n'était faite selon l'étendue de la thrombose/laminement; 3) le délai de réalisation du 1^{er} scanner n'était pas standardisé ; 4) l'effectif de patients avec thrombose et/ou laminement veineux spléno-porto-mésentérique était trop petit pour tirer des conclusions robustes, et de futures études prospectives randomisées pratiquées sur un grand nombre de patients avec des critères d'inclusions précis et des protocoles d'anticoagulation curative standardisés sont nécessaires pour préciser la fréquence de ces thromboses/laminements au cours de la PA, les taux de complications à type d'hypertension portale, d'hémorragie ou d'INP, les taux de recanalisation spontanée et sous anticoagulation curative ; afin d'établir des recommandations précises.

A partir de l'essai prospectif multicentrique européen et par analogie avec les thromboses veineuses non cirrhotiques et non-néoplasiques, l'European Network for Vascular Disorders in the liver (EN-Vie) recommande qu'une anticoagulation curative soit administrée au plus tôt dès le diagnostic de TSMP au cours de la PA; et sa durée doit être d'au moins 6 mois (116).

Le délai d'instauration de l'anticoagulation curative impacterait le taux de recanalisation, passant de 69% en cas d'anticoagulation introduite durant la première semaine suivant le diagnostic de thrombose à 25% en cas d'instauration dans la 2ème semaine (117). Il n'existe pas de données en faveur d'une prolongation du traitement anticoagulant curatif au-delà de 6 mois (peu de recanalisation au-delà de ce délai) en dehors d'une maladie prothrombotique, d'une thrombose extensive ou de symptômes évocateurs d'ischémie digestive. Cette anticoagulation curative permettrait une recanalisation chez 1/3 des patients (25). Ses modalités sont clairement codifiées : initiation par héparine de bas poids moléculaire en injections sous cutanées compte tenu de son efficacité comparable à l'héparine de haut poids moléculaire, de l'absence de nécessité de monitoring biologique, d'un faible risque d'effet indésirable et d'une demi-vie courte permettant d'interrompre rapidement l'état d'hypo-coagulation. Lorsque les procédures invasives ne semblent plus nécessaires à court terme, l'anticoagulation doit être relayée par Anti Vitamines K oral avec un INR cible entre 2 et 3. La place des thérapeutiques davantage invasives telles que la thrombolyse ou la mise en place d'un TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic stent) pour la thrombose portale reste mal définie en l'absence de données sur le rapport bénéfice risque de ces procédures invasives par rapport au traitement anticoagulant curatif, mais sembleraient efficaces (117). La thrombectomie chirurgicale n'est pas recommandée en dehors du cas où une laparotomie est nécessaire pour suspicion d'infarctus mésentérique, du fait d'un taux de récurrence thrombotique important et d'une morbi-mortalité non négligeable. La splénectomie n'est pas recommandée en cas d'hypertension portale segmentaire au cours de la PA compte tenu d'une splénomégalie inconstante et du risque d'hémorragie liée à cette hypertension faible (26). L'embolisation de l'artère splénique en cas de saignement par rupture de varice gastrique induite par thrombose complète splénique serait une thérapeutique à privilégier (118). La recanalisation endo-vasculaire de la veine splénique thrombosée serait une thérapeutique sûre et efficace en cas d'hémorragie par rupture de varice gastrique (118). Les shunts chirurgicaux doivent être réalisés en cas d'échec des procédures radiologiques (117).

Notre étude rapportait enfin les modalités de prise en charge de l'INP. Trente-cinq pourcent des patients n'ont eu qu'une unique modalité de drainage radiologique ou endoscopique et n'ont pas nécessité de séance de nécrosectomie. Vingt-et-un pourcent des patients avec INP ont eu un traitement combiné associant drainage radiologique et endoscopique. Cependant, une des limites de notre étude est le défaut de standardisation de l'algorithme de prise en charge de l'INP,

conduisant à plusieurs biais comme le choix d'une technique de drainage particulière par rapport à une autre pour des considérations matérielles et/ou organisationnelles (i.e. disponibilité du bloc opératoire). De plus, la nature et le délai de l'antibiothérapie utilisée, les modalités d'abord de drainage, le calibre des drains utilisés, le protocole d'irrigation, le délai et les modalités des contrôles morphologiques, les stents utilisés (plastiques/métalliques) n'étaient pas définis a priori et laissés à discrétion des cliniciens. Il n'existe pas de recommandation sur la durée d'antibiothérapie dans cette indication, de futures études prospectives et de nouvelles recommandations sont nécessaires concernant cet aspect de la prise en charge de la PA. Quarante-cinq pourcent des patients nécessitant une prise en charge invasive de leur INP ont nécessité une prise en charge chirurgicale. Ce résultat est comparable avec plusieurs études mettant en évidence le succès de la prise en charge conservatrice première de l'INP (72,119,120).

Il existe plusieurs limites à notre étude. Il s'agit d'une étude rétrospective et unicentrique. Cependant, le CHU de Nantes draine un vaste bassin de population, nous permettant d'avoir constitué une cohorte représentative. Le protocole de prise en charge global n'était pas prévu a priori ni standardisé. Nous avons inclus les patients pris en charge en Réanimation, USC et USI, aussi les patients ayant présenté une PA sévère ne nécessitant pas de soins de support vitaux ont pu ne pas être inclus dans notre cohorte. Nous n'avons pu monitorer la durée des DO, notamment nous n'avons pu distinguer les DO provisoires (≤ 48 heures) des DO persistantes (> 48 heures), élément important dans la littérature pour différencier les PA de gravité modérée de celles de gravité sévère. Cependant, nos résultats démontrent qu'en cas de suppléance d'organe (i.e. ventilation mécanique, épuration extra-rénale, amines vasopressives), les épisodes de PA sont plus graves, avec une mortalité plus élevée et un risque de développer une INP plus important. On peut supposer qu'une DO persistante au-delà de 48 heures peut entraîner un recours à des dispositifs de suppléance d'organe, cela est cohérent avec les résultats publiés (103,121). Le délai de réalisation du scanner abdominal d'évaluation de la sévérité de la PA par rapport au début des douleurs n'était pas standardisé, sa réalisation trop précoce peut avoir conduit à la sous-estimation de la gravité de certains épisodes de PA. La relecture des scanners abdomino-pelviens n'a pas été réalisée en aveugle par un radiologue.

Au terme de l'hospitalisation des patients vivants, un certain nombre a été perdu de vue, rendant difficile l'évaluation à moyen et long terme des complications de la PA (thrombose, hypertension portale, insuffisance exocrine et endocrine, récurrence de PA, décès).

CONCLUSION

Cette étude s'inscrivant dans la pratique clinique rapporte un taux d'INP chez approximativement 40% des patients hospitalisés pour PA modérée à sévère en USI, USC et Réanimation, responsable d'une augmentation de la mortalité et des complications liées à la PA. Les patients avec INP ont nécessité le drainage voire le débridement des tissus nécrosés infectés, selon une stratégie mini-invasive avec un taux de succès similaire à ceux rapportés dans la littérature, et sans complication ou effet indésirable majeurs. L'ischémie mésentérique était responsable de décès durant la phase précoce et la phase tardive d'évolution de la PA, dans une proportion non négligeable et probablement sous-estimée du fait des difficultés diagnostiques de cette complication. Des études sont nécessaires afin de préciser la physiopathologie de l'ischémie mésentérique non-occlusive et de permettre le développement de stratégies préventives et thérapeutiques. En analyse multivariée, les facteurs associés à l'INP étaient les DO et les TSMP. Ces résultats suggèrent que le diagnostic et la prise en charge précoce des DO et des TSMP pourrait peut-être permettre de prévenir la survenue de l'INP ainsi que de diminuer la morbi-mortalité associée. Par ailleurs, la TSMP (i.e. thrombose ou laminement) a concerné la moitié des patients de notre cohorte et l'intérêt d'une anticoagulation curative dans cette indication demeure inconnu à ce jour. Ces hypothèses nécessitent d'être explorées dans de futures études prospectives multicentriques et randomisées.

Table des abréviations

APACHE 2 : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation 2

BISAP : Bedside Index for Severe Acute Pancreatitis

BGN : Bacille Gram Négatif

BGP : Bacille Gram Positif

CAN : Collection Aiguë Nécrotique

CLAP : Collection Liquidienne Aiguë Péri-pancréatique

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique

CRP : C-Reactive Protein

CTSI : Computed Tomography Severity Index

HR: Hazard ratio

IGS2 : Indice de Gravité Simplifié II

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INP : Infection de Nécrose Pancréatique

IQR : Interquartile Range

NKO : Nécrose Kystique Organisée

OR : Odds Ratio

PA : Pancréatite Aiguë

PCC : Pancréatite Chronique Calcifiante

PCT : Procalcitonine

PK : Pseudo-Kyste

RR : Risk Ratio

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SRAC : Syndrome de Réponse Anti-inflammatoire Compensatoire

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TSMP : Thrombose Spéno-Mésentérico-Porte

UH : Unités Hounsfield

USC : Unité de Soins Continus

USI : Unité de Soins Intensifs

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1: Définition du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS).....	4
Tableau 2: Score Marshall modifié pour les défaillances d'organe.....	6
Tableau 3: Gravités de la Pancréatite Aiguë (PA) et mortalité selon la classification d'Atlanta	13
Tableau 4: Charlson Comorbidity Index	14
Tableau 5: Score Modifié de Balthazar : Computed Tomography Severity Index (CTSI). Score allant de 0 à 10 points. CTSI<3 : morbidité 8%, mortalité 3%, CTSI 4-6 : morbidité 35%, mortalité 6%, CTSI>6 : morbidité 92%, mortalité 17%.	15
Tableau 6: Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation de 2004 concernant le choix d'antibiothérapie probabiliste dans le cas d'une Pancréatite Aiguë avec infection de nécrose. CGP : Cocci Gram Positif, BGN : Bacille Gram Négatif.	18
Tableau 7: Caractéristiques initiales de la population à l'admission et constatations scannographiques:	29
Tableau 8: Comparaison des patients vivants et des patients décédés : caractéristiques démographiques et survenue de complications au cours du séjour	31
Tableau 9: Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité globale.	32
Tableau 10: Évolution des thromboses spléno-mésentérico-portes vers une hypertension portale (HTP) séquellaire en fonction du traitement par anticoagulation curative reçu.....	34
Tableau 11: Caractéristiques démographiques et cliniques à l'admission des patients INP et non-INP.	37
Tableau 12: Incidence des défaillances d'organe (DO) et des autres complications chez les patients avec infection de nécrose pancréatique (INP) et chez les patients non-INP.....	42
Tableau 13: Analyse multivariée des facteurs associés aux infections de nécrose pancréatique.	43

FIGURES

- Figure 1:** Histoire naturelle de la pancréatite aiguë nécrosante dans le temps. SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, SRAC : Syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire (3) 5
- Figure 2:** 2A : Homme de 67 ans, Pancréatite aiguë nécrosante post ampullectomie CTSI 5/10, Collection Aigue Nérotique (étoiles blanches) péri-pancréatique, dans la racine du mésentère, le fascia para rénal gauche et péri gastrique avec épaissement pariétal duodéal. 2B: Chez le même patient (à J+14), Collection Aigue Nérotique surinfectée pré-pancréatique, hétérogène et contenant des bulles de gaz (flèches jaunes). 10
- Figure 3:** Flow chart de l'étude décrivant le processus de sélection des patients et les détails de la mortalité durant la phase précoce (≤ 8 jours) et la phase tardive (> 8 jours) d'évolution de la PA par rapport à la date de début des douleurs abdominales 28
- Figure 4:** Résultats des cultures des prélèvements microbiologiques issus des collections pancréatiques infectées obtenus par ponction-aspirations, lors des procédures de drainage (BGN= bacilles gram négatif, pyo = Pseudomonas aeruginosa, CGP= cocci gram positif, staph A= Staphylococcus aureus.) 36
- Figure 5:** Nature de l'antibiothérapie administrée à 49 patients traités par antibiotiques avant toute procédure de drainage ou nécrosectomie 38
- Figure 6:** Description de la stratégie de prise en charge des INP selon les différentes modalités: Drainages radiologique percutané / endoscopique trans-gastrique / chirurgical, et Nécrosectomies endoscopique trans-gastriques / chirurgicale par laparotomie 40

TABLE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jung B, Carr J, Chanques G, Cisse M, Perrigault PF, Savey A, et al. [Severe and acute pancreatitis admitted in intensive care: a prospective epidemiological multiple centre study using CCLin network database]. In: *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* [Internet]. 2011 [cité 29 mai 2016]. p. 105–112. Disponible sur: <http://europepmc.org/abstract/med/21316909>
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* févr 2006;13(1):10-24.
3. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014;20(38):13879.
4. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24(3):223–227.
5. Harris HW, Barcia A, Schell MT, Thoeni RF, Schechter WP. Necrotizing pancreatitis: a surgical approach independent of documented infection. *HPB.* sept 2004;6(3):161-8.
6. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262(3):751–764.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–111.
8. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* juin 2006;93(6):738-44.
9. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garden OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB.* mars 2009;11(2):166-70.
10. Cobb JP, O'Keefe GE. Injury research in the genomic era. *The Lancet.* juin 2004;363(9426):2076-83.
11. Wu BU, Conwell DL. Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* avr 2010;12(2):83-90.
12. Bacteriology of Infection in Severe Acute Pancreatitis NOOR 01.2011 J PANCREAS.docx.
13. Cacopardo B, Pinzone MR, Berretta S, Fisichella R, Di Vita M, Zanghi G, et al. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surg.* 2013;13(Suppl 2):S50.

14. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, Valente R, Stigliano S, Piciocchi M, et al. Role of the Gut Barrier in Acute Pancreatitis: *J Clin Gastroenterol*. oct 2012;46:S46-51.
15. Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. *JOP J Pancreas*. 2015;16(2):125-135.
16. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. juill 2013;13(4):e1-15.
17. Zeng YB, Zhan XB, Guo XR, Zhang HG, Chen Y, Cai QC, et al. Risk factors for pancreatic infection in patients with severe acute pancreatitis: An analysis of 163 cases: Risk factors for pancreatic infection. *J Dig Dis*. juill 2014;15(7):377-85.
18. Ji L, Lv J-C, Song Z-F, Jiang M-T, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. août 2016;15(4):428-33.
19. Li J-Y, Yu T, Chen G-C, Yuan Y-H, Zhong W, Zhao L-N, et al. Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(6):e64926.
20. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg*. févr 2008;247(2):294-9.
21. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, Block S, Büchler null. Results of surgical treatment of necrotizing pancreatitis. *World J Surg*. déc 1985;9(6):972-9.
22. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. août 1986;91(2):433-8.
23. Kochhar R, Noor MT, Wig J. Fungal infections in severe acute pancreatitis: Fungal infections and acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. juin 2011;26(6):952-9.
24. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric Venous Thrombosis in Patients With Acute Pancreatitis Is Associated With Pancreatic Necrosis and Usually Has a Benign Course. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mai 2014;12(5):854-62.
25. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic venous thrombosis and pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(6):924-931.
26. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB*. déc 2011;13(12):839-45.
27. Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of Splanchnic Vein Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1-23.

28. Zhou J, Ke L, Tong Z, Li G, Li W, Li N, et al. Risk Factors and Outcome of Splanchnic venous thrombosis in Patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res.* janv 2015;135(1):68-72.
29. Mallick IH, Winslet MC. Vascular complications of pancreatitis. *Jop.* 2004;5(5):328–37.
30. Lukash WM. Complications of acute pancreatitis. Unusual sequelae in 100 cases. *Arch Surg Chic Ill* 1960. juin 1967;94(6):848-52.
31. Aldridge MC, Francis ND, Glazer G, Dudley HA. Colonic complications of severe acute pancreatitis. *Br J Surg.* avr 1989;76(4):362-7.
32. Bouillot JL, Alexandre JH, Vuong NP. Colonic involvement in acute necrotizing pancreatitis: results of surgical treatment. *World J Surg.* févr 1989;13(1):84-87; discussion 87.
33. Adams DB, Davis BR, Anderson MC. Colonic complications of pancreatitis. *Am Surg.* janv 1994;60(1):44-9.
34. Ravindra KV, Sikora SS, Kumar A, Kapoor VK, Saxena R, Kaushik SP. Colonic necrosis is an adverse prognostic factor in pancreatic necrosis. *Br J Surg.* janv 1995;82(1):109-10.
35. Oláh A, Pardavi G, Lukácsy A, Varga G, Mátrai T. [Colonic complications associated with acute necrotizing pancreatitis]. *Orv Hetil.* 12 juin 1994;135(24):1297-300.
36. Meyer W, Kraus D, Gebhardt C. [Colon necrosis as a complication of necrotizing pancreatitis]. *Langenbecks Arch Chir.* 1990;375(5):289-94.
37. Negro P, D'Amore L, Saputelli A, Talarico C, Scaccia M, Tuscano D, et al. Colonic lesions in pancreatitis. *Ann Ital Chir.* avr 1995;66(2):223-31.
38. Borie D, Frileux P, Tiret E, Hannoun L, Simon R, Ollivier JM, et al. [Colonic complications of acute necrotizing pancreatitis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 21 mars 1992;21(11):519-23.
39. Hirota M, Inoue K, Kimura Y, Mizumoto T, Kuwata K, Ohmuraya M, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia and its associated intestinal gangrene in acute pancreatitis. *Pancreatology.* janv 2003;3(4):316-22.
40. Takahashi Y, Fukushima J, Fukusato T, Shiga J, Tanaka F, Imamura T, et al. Prevalence of ischemic enterocolitis in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2 sept 2005;40(8):827-32.
41. The Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* juill 2013;39(7):1190-206.
42. Chen H, Li F, Sun J-B, Jia J-G. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2008;14(22):3541-8.

43. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, de Madaria E, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis. *Pancreatology*. juill 2006;6(3):206-9.
44. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. nov 2009;7(11):1247-51.
45. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. avr 2012;107(4):612-9.
46. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF, Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2010;10(5):523-35.
47. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. *Gut*. juin 1998;42 Suppl 2:S1-13.
48. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. mars 1999;27(3):633-8.
49. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. oct 2008;6(10):1070-6.
50. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2012;41(6):827-834.
51. Beyer G, Mayerle J, Simon P, Lerch MM. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Pancreapedia Exocrine Pancreas Knowl Base [Internet]*. 2016 [cité 11 déc 2016]; Disponible sur: <http://www.pancreapedia.org/reviews/fluid-resuscitation-in-acute-pancreatitis>
52. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. août 2011;9(8):710-717.e1.
53. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 12 juill 2012;367(2):124-34.
54. Mole DJ, Hall A, McKeown D, Garden OJ, Parks RW. Detailed fluid resuscitation profiles in patients with severe acute pancreatitis. *HPB*. janv 2011;13(1):51-8.
55. Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial1 ☆. *Gastroenterology*. avr 2004;126(4):997-1004.

56. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* mars 2011;46(3):261-70.
57. Jiang K. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(3):279.
58. Bradley EL. Antibiotics in acute pancreatitis. Current status and future directions. *Am J Surg.* nov 1989;158(5):472-477; discussion 477-478.
59. Büchler M, Malfertheiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology.* déc 1992;103(6):1902-8.
60. Brattström C, Malmborg AS, Tydén G. Penetration of ciprofloxacin and ofloxacin into human allograft pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother.* août 1988;22(2):213-9.
61. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S, Falconi M, Bonora A, Abbas H, et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1994;38(4):830-6.
62. Shrikhande S, Friess H, Issenegger C, Martignoni ME, Yong H, Gloor B, et al. Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2000;44(9):2569-71.
63. Veber B, al. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. In: *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* Elsevier Masson; 2004. p. 1020–1026.
64. Petrov MS, Loveday BPT, Pylypchuk RD, McIlroy K, Phillips ARJ, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg.* nov 2009;96(11):1243-52.
65. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* mars 2009;101(6):787-93.
66. Sun J-K, Mu X-W, Li W-Q, Tong Z-H, Li J, Zheng S-Y. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 14 févr 2013;19(6):917-22.
67. Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas.* mai 2013;42(4):640-6.
68. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 20 nov 2014;371(21):1983-93.
69. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg.* 2006;23(5-6):336-344; discussion 344-345.

70. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;(1):CD002837.
71. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MGH, van der Heijden GJMG, Windsor JA, Gooszen HG. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg Chic Ill 1960.* nov 2008;143(11):1111-7.
72. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology.* oct 2011;141(4):1254-63.
73. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1491-1502.
74. Chang Y-C, Tsai H-M, Lin X-Z, Chang C-H, Chuang JP. No Debridement Is Necessary for Symptomatic or Infected Acute Necrotizing Pancreatitis: Delayed, Mini-Retroperitoneal Drainage for Acute Necrotizing Pancreatitis Without Debridement and Irrigation. *Dig Dis Sci.* août 2006;51(8):1388-95.
75. Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg.* 2013;257(4):737-750.
76. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ali UA, van Goor H, et al. Predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Surg.* 2016;263(4):787-792.
77. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2002;2(6):565-73.
78. Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *The Lancet.* août 2000;356(9230):653-5.
79. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Juergensen C, Will U, Gerlach R, et al. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut.* 2009;58(9):1260-1266.
80. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg Chic Ill 1960.* déc 2007;142(12):1194-201.
81. Connor S, Alexakis N, Raraty MGT, Ghaneh P, Evans J, Hughes M, et al. Early and late complications after pancreatic necrosectomy. *Surgery.* mai 2005;137(5):499-505.
82. Raraty MGT, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, et al. Minimal Access Retroperitoneal Pancreatic Necrosectomy: Improvement in Morbidity and Mortality With a Less Invasive Approach. *Ann Surg.* mai 2010;251(5):787-93.

83. Gomatos IP, Halloran CM, Ghaneh P, Raraty MGT, Polydoros F, Evans JC, et al. Outcomes From Minimal Access Retroperitoneal and Open Pancreatic Necrosectomy in 394 Patients With Necrotizing Pancreatitis: *Ann Surg.* mai 2016;263(5):992-1001.
84. Seewald S, Ang TL, Richter H, Teng KYK, Zhong Y, Groth S, et al. Long-term results after endoscopic drainage and necrosectomy of symptomatic pancreatic fluid collections. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* janv 2012;24(1):36-41.
85. Hollemans RA, Bollen TL, van Brunschot S, Bakker OJ, Ahmed Ali U, van Goor H, et al. Predicting Success of Catheter Drainage in Infected Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg.* avr 2016;263(4):787-92.
86. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* janv 2011;98(1):18-27.
87. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW, éditeur. N Engl J Med.* 17 nov 2016;375(20):1972-81.
88. Gardner TB, Coelho-Prabhu N, Gordon SR, Gelrud A, Maple JT, Papachristou GI, et al. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series. *Gastrointest Endosc.* avr 2011;73(4):718-26.
89. van Brunschot S, Fockens P, Bakker OJ, Besselink MG, Voermans RP, Poley J-W, et al. Endoscopic transluminal necrosectomy in necrotising pancreatitis: a systematic review. *Surg Endosc.* mai 2014;28(5):1425-38.
90. van Brunschot S, van Grinsven J, Voermans RP, Bakker OJ, Besselink MGH, Boermeester MA, et al. Transluminal endoscopic step-up approach versus minimally invasive surgical step-up approach in patients with infected necrotising pancreatitis (TENSION trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN09186711]. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:161.
91. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 14 mars 2012;307(10):1053-61.
92. Zerem E, Imamović G, Sušić A, Haračić B. Step-up approach to infected necrotising pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* juin 2011;43(6):478-83.
93. Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R, Khor C, Lau J, Wang H-P, et al. The Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis Part1: Epidemiology, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 4 avr 2016;
94. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 1 avr 2016;59(2):128-40.

95. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2015;22(6):405-32.
96. Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *Med Kaunas Lith.* 2006;42(6):441-9.
97. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut.* déc 1997;41(6):832-40.
98. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* mars 2000;26 Suppl 2:S159-164.
99. Riché FC, Cholley BP, Laisné M-JC, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery.* mars 2003;133(3):257-62.
100. Banks PA, Freeman ML, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* oct 2006;101(10):2379-400.
101. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1274–1279.
102. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2011;11(2):92-8.
103. Johnson CD. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 1 sept 2004;53(9):1340-4.
104. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event. *Jop.* 2005;6(5):438–444.
105. REZZOUG A. Prise en charge des pancréatites Bilan diagnostique et utilisation des antibiotiques. [cité 4 mars 2017]; Disponible sur: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/220.pdf>
106. Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas.* nov 2003;27(4):e79-83.
107. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-Abdominal Fungal Infections Complicating Acute Pancreatitis: A Review. *Am J Gastroenterol.* juill 2011;106(7):1188-92.
108. Arlt A, Erhart W, Schafmayer C, Held H-C, Hampe J. Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis. *Viszeralmedizin.* 2014;30(5):2-2.

109. Aloia T, Solomkin J, Fink AS, Nussbaum MS, Bjornson S, Bell RH, et al. Candida in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg.* oct 1994;60(10):793-6.
110. Liu H, Li W, Wang X, Li J, Yu W. Early Gut Mucosal Dysfunction in Patients With Acute Pancreatitis: *Pancreas.* mars 2008;36(2):192-6.
111. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun.* févr 1979;23(2):403-11.
112. Runkel NS, Moody FG, Smith GS, Rodriguez LF, LaRocco MT, Miller TA. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res.* juill 1991;51(1):18-23.
113. Zhou J, Ke L, Yang D, Chen Y, Li G, Tong Z, et al. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis. *Pancreatol.* nov 2016;16(6):973-8.
114. Gonzelez HJ, Sahay SJ, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *HPB.* déc 2011;13(12):860-4.
115. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV, Vege SS. Splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: a single-center experience. *Pancreas.* 2013;42(8):1251–1254.
116. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology.* janv 2010;51(1):210-8.
117. Kumar A, Sharma P, Arora A. Review article: portal vein obstruction - epidemiology, pathogenesis, natural history, prognosis and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* févr 2015;41(3):276-92.
118. Tang S-H. Repeated pancreatitis-induced splenic vein thrombosis leads to intractable gastric variceal bleeding: A case report and review. *World J Clin Cases.* 2015;3(10):920.
119. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary Conservative Treatment Results in Mortality Comparable to Surgery in Patients With Infected Pancreatic Necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* déc 2010;8(12):1089-1094.e2.
120. Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of Conservative Treatment, Without Necrosectomy, for Infected Pancreatic Necrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* févr 2013;144(2):333-340.e2.
121. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* avr 2001;22(3):274-8.

SERMENT MEDICAL

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

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

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

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

NOM / PRÉNOM : Péron Matthieu

TITRE DE THÈSE :

Morbidité et mortalité des patients admis pour Pancréatite aiguë en réanimation et en soins intensifs : Résultats d'une cohorte de 148 patients hospitalisés entre 2012 et 2015.

« Etude PancRéa »

RÉSUMÉ :

Introduction : La Pancréatite Aiguë Sévère (PAS) est associée à une morbi-mortalité importante. Les objectifs de cette étude étaient d'identifier des facteurs de risque d'Infection de Nécrose Pancréatique (INP), et de décrire la prise en charge et l'histoire naturelle de la PAS. **Matériel et Méthodes** : Nous avons rétrospectivement recueilli les données des patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs (USI) entre 2012 et 2015 au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes pour PAS. **Résultats** : 148 patients ont été inclus dans l'étude. La mortalité globale était de 17% et était significativement associée à l'Indice de Masse corporelle, au score CTSI (Computed Tomography Severity Index) et aux Défaillances d'Organes (DO). L'INP est survenue chez 43% des patients. La mortalité tardive (>8 jours) était plus élevée dans le groupe INP (14,3% vs 3,6%, $p<0,01$). En analyse multivariée, les facteurs associés à l'INP étaient la thrombose/laminement du réseau veineux spléno-mésentérico-porte (TSMP) (OR 6,0 [2,42-14,90], $p<0,001$) et les DO (OR=5,72 [1,06-30,9], $p=0,04$). **Conclusion**: L'INP est survenue chez 43% des patients admis en USI pour PAS, la mortalité tardive (>8 jours) était plus importante en cas d'INP, et les facteurs d'INP identifiés étaient les DO et la TSMP.

MOTS-CLES

Pancréatite aiguë sévère
Infection de nécrose pancréatique
Thrombose spléno-mésentérico-porte
Ischémie mésentérique non occlusive
Stratégie step-up
Drainage radiologique / endoscopique / chirurgical
Nécrosectomie endoscopique / chirurgicale
Unité de soins intensifs
Défaillance d'organe