

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-117

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Gastro-entérologie et Hépatologie)

par

Marion DOUILLARD

Née le 30 Mars 1990 à ORLEANS

Présentée et soutenue publiquement le 2 Octobre 2018

**Infections de coulées de nécrose au cours des pancréatites
aigües nécrosantes : peut-on prédire l'échec du drainage
seul ?**

« Etude PANIC »

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Charlotte GARRET

A Monsieur le Professeur Emmanuel Coron, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et d'évaluer mon travail. Merci pour votre encadrement et votre enseignement tout au long de mon internat.

A Madame le Docteur Charlotte Garret, un énième merci Charlotte pour avoir accepté de travailler avec moi et m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci d'avoir été aussi présente, réactive, motivée et d'avoir su me rassurer au cours des nombreux moments de doutes. Travailler avec toi a été un plaisir et m'a permis d'apprendre beaucoup.

A Monsieur le Professeur Éric Frampas, merci d'être présent pour juger mon travail. Je vous remercie tout particulièrement pour votre implication pour la relecture des images de scanner, qui nous a été d'une aide précieuse.

A Monsieur le Professeur Jean Reignier, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et merci pour votre participation et votre encadrement au cours de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jérôme Gournay, merci d'être présent parmi mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre encadrement au cours de mon internat, en particulier pour votre enseignement de l'hépatologie.

A Monsieur le Docteur Nicolas Regenet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'apporter votre expertise à ce sujet multidisciplinaire.

A tous les médecins du service d'hépatogastroentérologie, aux côtés desquels j'ai tant appris.

A l'ensemble de l'équipe soignante du service d'hépatogastroentérologie, pour leur patience et leurs précieux conseils.

A tous mes co-internes, partenaires de cours d'anglais, de staffs, de gardes ... mais aussi, et surtout, de soirées mémorables !

A Arthur, mille mercis pour avoir relu mes scanners aussi rapidement et efficacement, pour m'avoir sauvée des galères de la salle A et pour ces vacances du mardi après-midi où j'ai découvert qu'il existe plus râleur que moi !

A Astrid, Paulo, Cath, Jérém et Raph, merci pour votre soutien indéfectible, notamment au cours de ce fameux périple à Brest ! Vous avez su me rendre la tâche plus facile à grande force de chocobons, milka et visite d'aquarium ! Merci de supporter mon pessimisme au quotidien et d'être des amis aussi chouettes.

A Maëva, mon binôme, ma partenaire, au boulot, au poney et pour tout le reste ! L'internat m'a permis de rencontrer une amie formidable, merci d'être toujours là et de me prouver chaque jour que dans la vie, rien n'est impossible.

A Mamie et Alain, merci d'être des grands-parents géniaux, je suis très fière d'être votre petite-fille.

A Maman, pour avoir su me transmettre ta volonté et pour m'avoir si souvent répété que le plus important, c'est de ne rien regretter. Merci d'être toujours présente pour moi.

A Papa, merci pour cette fierté dans tes yeux, qui m'a beaucoup aidée pour en arriver là, et pour ton soutien tout au long de ce marathon.

A Damien, ma formidable moitié, et de loin la plus belle rencontre que m'ait offert cet internat, merci pour tout.

Table des matières

INTRODUCTION	4
I - Epidémiologie et définitions	4
II - Complications de la pancréatite aigüe nécrosante.....	5
A - Collections pancréatiques et péri-pancréatiques	5
B - Infection de coulée de nécrose	5
III - Problématique et objectifs de l'étude	13
MATERIEL ET METHODES	15
I - Design de l'étude et population	15
II - Données recueillies	16
III – Définitions	17
A – Définition du diagnostic	17
B - Définition des données radiologiques	17
C - Définition des défaillances d'organes	18
IV - Modalités de drainage	19
V - Définition des deux groupes « succès » et « échec de drainage » et des facteurs prédictifs	20
VI - Statistiques	21
RESULTATS	22
I – Description des patients et de leur évolution clinique	22
II - Les résultats du nomogramme d'Holleman	25
III - Recherche de facteurs associés à l'échec du drainage	26
A - Analyse univariée	26
B – Analyse multivariée	29
IV – Antibiothérapie et résultats microbiologiques	30
A - Description de l'antibiothérapie	30
B - Description des résultats microbiologiques	31
C – Comparaison des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable ou non	33
D - Comparaison des patients en succès ou en échec du premier drainage	34
DISCUSSION	35
CONCLUSION	43
Liste des abréviations.....	44
Liste des illustrations	45
BIBLIOGRAPHIE	46

INTRODUCTION

I - Epidémiologie et définitions

La pancréatite aigüe (PA) est une pathologie fréquente. En effet, elle constitue actuellement l'une des principales causes d'hospitalisation en gastro-entérologie. (1–4) Son incidence dans les pays occidentaux varie de 13 à 45 pour 100 000 habitants par an et ne cesse d'augmenter depuis les dix dernières années. (2) L'alcool et les lithiases sont de loin les plus fréquentes causes de PA, elles représentent 80 % des étiologies. (1–3) La mortalité globale de la PA est estimée à 2 %. (1–4) Malgré les progrès thérapeutiques récents, elle peut atteindre jusqu'à 16 % pour les pancréatites aigües nécrosantes (PAN), voire 30 % en cas de complication telle que l'infection de coulée de nécrose (ICN). (2,4,5)

La classification d'Atlanta, révisée en 2012, définit deux formes de PA (pancréatite œdémato-interstitielle et PAN) ainsi que leurs complications. (6)

- La PA œdémato-interstitielle est la plus fréquente et représente environ 80 à 90 % des PA. Elle se caractérise par la survenue d'un œdème inflammatoire du parenchyme pancréatique, sans nécrose, et évolue le plus souvent favorablement en quelques jours, sans complication locale.
- La PAN concerne 5 à 10 % des patients. Elle est définie par l'apparition en quelques jours d'une nécrose au sein du tissu pancréatique et/ou péri-pancréatique, susceptible d'évoluer vers un certain nombre de complications telles que l'ICN.

Le pronostic des PAN est bien plus défavorable que celui des pancréatites œdémateuses, principalement en raison du risque de développer des complications locales, secondaires à la formation de collections nécrotiques. (2,6)

II - Complications de la pancréatite aigüe nécrosante

A - Collections pancréatiques et péri-pancréatiques

Selon la classification d'Atlanta révisée, il existe 2 types de collections pouvant compliquer l'évolution d'une PAN : la collection nécrotique aigüe et la nécrose organisée.

La collection nécrotique aigüe est une collection mal limitée, non encapsulée, composée de tissu nécrotique solide, semi-solide et liquide en proportions variables. Elle apparaît à la phase initiale, c'est-à-dire au cours des quatre premières semaines d'évolution de la PAN. La nécrose peut concerner le parenchyme pancréatique et/ou le tissu péri-pancréatique.

La nécrose organisée constitue l'évolution naturelle de la collection nécrotique aigüe. C'est une collection mature qui apparaît en général après quatre semaines d'évolution et qui est caractérisée par la présence de tissu nécrotique plus ou moins liquéfié, entouré par une paroi de tissu réactionnel bien définie et rehaussée.

Ces deux types de collections sont susceptibles de se surinfecter, constituant alors une ICN.
(6)

B - Infection de coulée de nécrose

L'ICN survient chez environ un tiers des patients atteints de PAN. C'est une complication particulièrement sévère, susceptible d'entraîner un état de sepsis voire des défaillances d'organes, avec un risque de décès pouvant s'élever jusqu'à 30 %. Elle constitue le principal facteur de risque de mortalité au cours des PAN. (5,7) L'ICN est rare au cours de la première semaine, elle survient le plus souvent après la deuxième semaine d'évolution de la PAN. (2) La physiopathologie de l'ICN n'est pas encore parfaitement démontrée mais plusieurs études suggèrent que la surinfection serait secondaire à une translocation de bactéries d'origine digestive au sein de la nécrose, survenant le plus souvent entre 7 et 14 jours après le début de la PAN. (7,8) Cette translocation bactérienne est favorisée par une dysfonction de la barrière digestive ayant pour conséquence une augmentation de la perméabilité

intestinale. (9) L'hypoperfusion splanchnique, l'hypovolémie et les phénomènes d'ischémie-reperfusion entraînent des lésions ischémiques de la muqueuse digestive et sont également incriminés dans cette hyperperméabilité. (9–11)

1. Germes impliqués dans l'ICN

La flore isolée dans la nécrose surinfectée est le reflet de la flore digestive des patients. (12) L'ICN est plurimicrobienne dans 50 à 65 % des cas selon les études considérées. (13–17) Les bactéries Gram négatif sont prédominantes (leur proportion varie de 50 % à 75 % des germes isolés). Les germes les plus souvent impliqués sont les entérobactéries avec en particulier *Escherichia Coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, mais aussi *Bacteroides spp* et *Pseudomonas aeruginosa*. Les bactéries Gram positif sont également présentes au cours des ICN en proportions variables dans la littérature (de 25% à 60 % environ), essentiellement représentées par les *Entérocoques* et les *Staphylocoques*. (13–17) Les germes fongiques sont également mis en évidences dans des proportions significatives, représentant jusqu'à 20 % des germes isolés au cours des ICN et sont représentés principalement par *Candida Albicans*. (15,18–20)

L'incidence des infections à germes multi-résistants est en augmentation dans les PAN compliquées d'ICN. Ce phénomène est probablement favorisé par l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre et par des durées d'hospitalisation prolongées, augmentant alors le risque d'infections nosocomiales. (21) Cependant, les données concernant le profil de résistance des germes impliqués dans les ICN sont encore limitées. Dans une étude publiée en 2014 analysant le profil de résistance des germes de 46 patients atteints d'ICN, la prévalence des ICN à germes multi-résistants atteignait 63%. Chez les patients infectés à germes multi-résistants, la durée de séjour était significativement plus longue, la durée d'antibioprophylaxie avait tendance à être plus longue et les infections polymicrobiennes étaient significativement plus fréquentes. En revanche le taux de bactériémie, d'infection fongique et la mortalité n'étaient pas différents de ceux retrouvés dans les infections à germes sensibles. (22)

2. Diagnostic de l'ICN

L'ICN doit être suspectée devant l'absence d'amélioration ou l'aggravation secondaire de l'état clinique et biologique du patient. Sur le plan clinique, elle peut se manifester par l'aggravation des douleurs abdominales, l'apparition d'une fièvre, voire d'une ou plusieurs défaillances d'organes et sur le plan biologique, par une majoration du syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose, une augmentation de la C - reactive protein (CRP) et de la procalcitonine. (23–28) Cependant, ces signes ne sont pas spécifiques de l'ICN et la distinction entre une nécrose pancréatique stérile ou infectée est souvent difficile.

Il existe actuellement deux moyens de faire la preuve diagnostique de l'ICN. Tout d'abord, la mise en évidence de bulles de gaz au sein de la nécrose sur le scanner abdomino-pelvien est un signe très spécifique d'ICN, cependant il n'est présent que dans 12 à 22 % des ICN prouvées. (23,29)

Le second moyen consiste à prélever du matériel nécrotique au sein d'une collection pancréatique ou péri-pancréatique afin de réaliser un examen bactériologique direct avec coloration de Gram suivi d'une mise en culture. Ce prélèvement peut être réalisé lors d'un examen dédié, sous la forme d'une aspiration de la nécrose par voie percutanée, guidée par imagerie (scanner ou échographie), aussi appelé « Fine Needle Aspiration (FNA) ». Actuellement, la ponction seule à visée diagnostique n'est plus recommandée en pratique courante car elle ne modifie pas la prise en charge thérapeutique. En effet, la décision d'une intervention de drainage de la nécrose doit reposer principalement sur l'aggravation clinico-biologique du patient, indépendamment du caractère prouvé ou simplement suspecté de l'ICN. (23,25,27,28)

Lorsqu'une ICN est suspectée, il est recommandé de multiplier les prélèvements microbiologiques avec réalisation d'hémocultures aérobie et anaérobie et prélèvements de la nécrose en cas d'intervention de drainage ou de nécorectomie, afin de documenter l'infection et d'adapter secondairement l'antibiothérapie. (23–28)

3. Prise en charge de l'ICN

a. Antibioprophylaxie

Dans la mesure où l'une des principales causes de mortalité des PAN est l'ICN, il a déjà été essayé de prévenir cette dernière par administration d'une antibiothérapie prophylactique. Cette question a été à l'origine d'une longue controverse en raison de résultats d'études discordants au cours des 30 dernières années. La majorité des études publiées avant 2004 avait montré un intérêt d'une antibioprophylaxie quant à la survie des patients. Cependant ces travaux comportaient des limites importantes en termes d'effectifs et de méthodologie. (30) Depuis une dizaine d'années, avec l'amélioration des études portant sur ce sujet, ces données ont changé. Deux essais contrôlés, randomisés, versus placebo, publiés en 2004 et 2007 n'ont montré aucun bénéfice de l'antibioprophylaxie en termes de surinfection de nécrose, de complications systémiques ou de mortalité. (31,32) Même si le choix de l'antibiothérapie pouvait être discuté, ces résultats ont permis de remettre en cause cette pratique. Par la suite, plusieurs méta-analyses ont confirmé l'absence de bénéfice de l'antibioprophylaxie en termes de mortalité et de survenue d'ICN. (33–35) Par ailleurs, il a été démontré que l'utilisation d'une antibioprophylaxie prolongée est associée à une augmentation significative des infections fongiques (36,37), des colites à *Clostridium difficile* (38) et de la sélection de germes résistants. (26,39) Compte-tenu de ces données, les sociétés savantes internationales recommandent de ne pas administrer d'antibioprophylaxie pour la prévention de l'ICN en cas de PAN. (23–28) L'antibiothérapie ne doit pas être débutée tant que l'infection n'est pas prouvée ou fortement suspectée. De même, l'administration systématique d'antifongiques à titre préventif n'est pas non plus recommandée. (23–27)

b. Antibiothérapie

En cas de suspicion d'ICN, les sociétés savantes recommandent, quand cela est possible, de réaliser un prélèvement de nécrose pour examen microbiologique afin d'adapter l'antibiothérapie, sans toutefois en retarder l'introduction. (23–28) Une antibiothérapie probabiliste, à large spectre doit ensuite être débutée sans attendre les résultats bactériologiques. Celle-ci sera secondairement adaptée aux germes mis en évidence et à

leur antibiogramme, ou arrêtée en cas de négativité des prélèvements. (23,28,40) L'antibiothérapie probabiliste initiale doit être adaptée aux germes communément retrouvés au cours des ICN, en tenant compte de l'écologie locale de l'établissement de soins. Il n'existe que très peu de données dans la littérature concernant la diffusion des antibiotiques au sein de la nécrose pancréatique (41–43), et aucune étude, à notre connaissance, nous permettant de préciser quelle antibiothérapie probabiliste serait la plus efficace pour le traitement des ICN, ni pendant quelle durée. Les recommandations déjà anciennes privilégiant les carbapénèmes, les quinolones et le métronidazole par voie intraveineuse comme antibiotiques de choix restent la référence. (2,23–26) Par ailleurs, quelques études ont rapporté un succès de l'antibiothérapie seule comme traitement des ICN. (44–47) Cependant il convient de rester prudent concernant la généralisation des résultats de ces études, dont les effectifs sont souvent faibles, ce qui ne permet pas à l'heure actuelle de recommander une antibiothérapie seule en pratique courante. (23–27) Selon les recommandations internationales, l'antibiothérapie ne peut être dissociée des interventions de drainage de la nécrose infectée. (25–28)

c. Interventions invasives

- [Approche en « step-up », le nouveau standard](#)

La prise en charge des ICN a considérablement évolué au cours des quinze dernières années. En effet, initialement, le gold standard du traitement de l'ICN reposait sur la nécrosectomie chirurgicale par laparotomie avec débridement extensif, réalisée de façon systématique et très précocement, dès le diagnostic. Cette stratégie était associée à une morbi-mortalité élevée avec un taux de décès pouvant atteindre 11 % à 39 % selon les séries. (48,49) A partir des années 2000, des progrès importants ont été réalisés, permettant de voir émerger de nouvelles techniques de drainage et de nécrosectomie, moins invasives. Le nombre d'études décrivant et comparant ces différentes techniques mini-invasives a considérablement augmenté et ces avancées ont conduit à une mise à jour des recommandations des sociétés savantes internationales en 2013, préconisant à présent une approche mini-invasive en « pas à pas », appelée « step-up approach », pour le traitement des ICN. (23–28) Cette approche consiste à traiter l'ICN suivant plusieurs étapes successives (de la moins invasive

vers la plus invasive), chaque palier thérapeutique n'étant franchi qu'en cas d'échec du traitement précédent. (50) La première étape est le drainage des collections nécrotiques, effectué soit par voie radiologique (percutané), soit par voie endoscopique (transpariétal). Ensuite, uniquement en cas d'absence d'amélioration clinico-biologique, une nécrosectomie doit être réalisée, idéalement selon une approche mini-invasive et après un délai minimal de 4 semaines d'évolution, une fois la nécrose liquéfiée et encapsulée. (51) Cette approche en « step-up » repose sur deux principes : d'une part, moins la technique de drainage est invasive, meilleurs sont les résultats en termes de morbi-mortalité ; et d'autre part, plus les interventions de nécrosectomie sont réalisées tardivement dans l'évolution de la PAN, plus elles sont efficaces. (50,52–55) Cette prise en charge a permis de réduire considérablement la morbi-mortalité induite par les ICN. (51,55)

- [Drainage radiologique](#)

Le drainage percutané par voie radiologique est la technique mini-invasive actuellement la plus utilisée car elle est facilement accessible et techniquement réalisable chez plus de 95 % des patients. (51,56) De plus, lorsqu'une nécrosectomie est indiquée secondairement, le drain percutané rétropéritonéal peut être utilisé comme guide pour le trajet de la chirurgie mini-invasive, permettant ainsi de réduire le risque de complication. (51,57,58) Lors du drainage, la voie d'abord rétropéritonéale est généralement préférée car elle permet d'éviter la contamination de la collection par des germes intrapéritonéaux. Une fois le drain en place, une irrigation importante doit être réalisée pluri-quotidiennement pour faciliter l'évacuation de la nécrose et éviter l'obstruction du drain. Enfin, après avoir réalisé un scanner de contrôle afin de s'assurer que la collection est affaissée, le drain est retiré lorsque la quantité de liquide drainé se tarit. (44,59,60) Le drainage percutané suffit à traiter environ 30 à 50 % des patients selon les études. (44,50,56,61) La complication la plus fréquente du drainage percutané est la formation de fistules pancréatico-cutanées, survenant chez environ 20 % des patients et parfois difficiles à traiter. (56,62)

- [Drainage et nécrosectomie endoscopique](#)

Le drainage par voie endoscopique consiste à réaliser, à l'aide d'un endoscope, sous vision directe ou sous guidage par écho-endoscopie, une ponction de la collection nécrotique par

voie transpariétale (transgastrique ou transduodénale), puis à placer une ou plusieurs prothèses plastiques en double queue de cochon entre la cavité nécrotique et la lumière digestive afin de permettre le drainage de la nécrose. (63–65) Cet abord endoscopique a pour principal avantage de drainer la nécrose par voie interne via la lumière digestive, permettant ainsi d'éviter les fistules externes. Cependant, cette technique requiert une anesthésie générale et ne permet de drainer que les collections situées à moins de 2 cm de la paroi gastroduodénale, ce qui peut en limiter les indications. (44) A l'heure actuelle, les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une technique de drainage (endoscopique ou radiologique) par rapport à l'autre. (66)

La nécrosectomie endoscopique repose sur les mêmes principes techniques que le drainage. (67) Après dilatation du trajet transpariétal, une prothèse métallique expansive est mise en place, puis la nécrosectomie proprement dite est réalisée par lavage et débridement mécanique de la nécrose en utilisant des pinces et des anses. (64,67–69) Classiquement, 3 à 6 sessions de nécrosectomie endoscopique espacées de 1 à 3 semaines sont nécessaires pour réséquer la totalité de la nécrose. (70,71) Le succès clinique est obtenu chez 75 % à 91% des patients, la mortalité globale s'élève à 5-10 % et la morbidité à 30-45 %. (64,70) Les complications les plus fréquentes sont l'hémorragie (12,6 %), la perforation (4,4 %) et l'embolie gazeuse (0,8 %). (69,70) Deux essais randomisés, contrôlés, récents ont comparé la nécrosectomie par voie endoscopique et par voie chirurgicale mini-invasive. (53,61) Le premier avait mis en évidence une supériorité de l'abord endoscopique concernant les marqueurs d'inflammation et les complications majeures. En revanche, le second, de plus grande ampleur, n'a pas permis de confirmer cette supériorité, les deux approches apportant des résultats similaires. Toutefois l'abord endoscopique permettait dans ces deux études de diminuer la fréquence des fistules pancréatiques et la durée d'hospitalisation. La principale limite de l'approche endoscopique reste la localisation de la collection nécrotique car elle ne permet pas d'accéder aux collections situées à distance de la paroi gastroduodénale. Ainsi, malgré les progrès importants réalisés concernant l'abord endoscopique, la chirurgie garde un rôle essentiel dans la prise en charge des ICN.

- [Nécrosectomie chirurgicale](#)

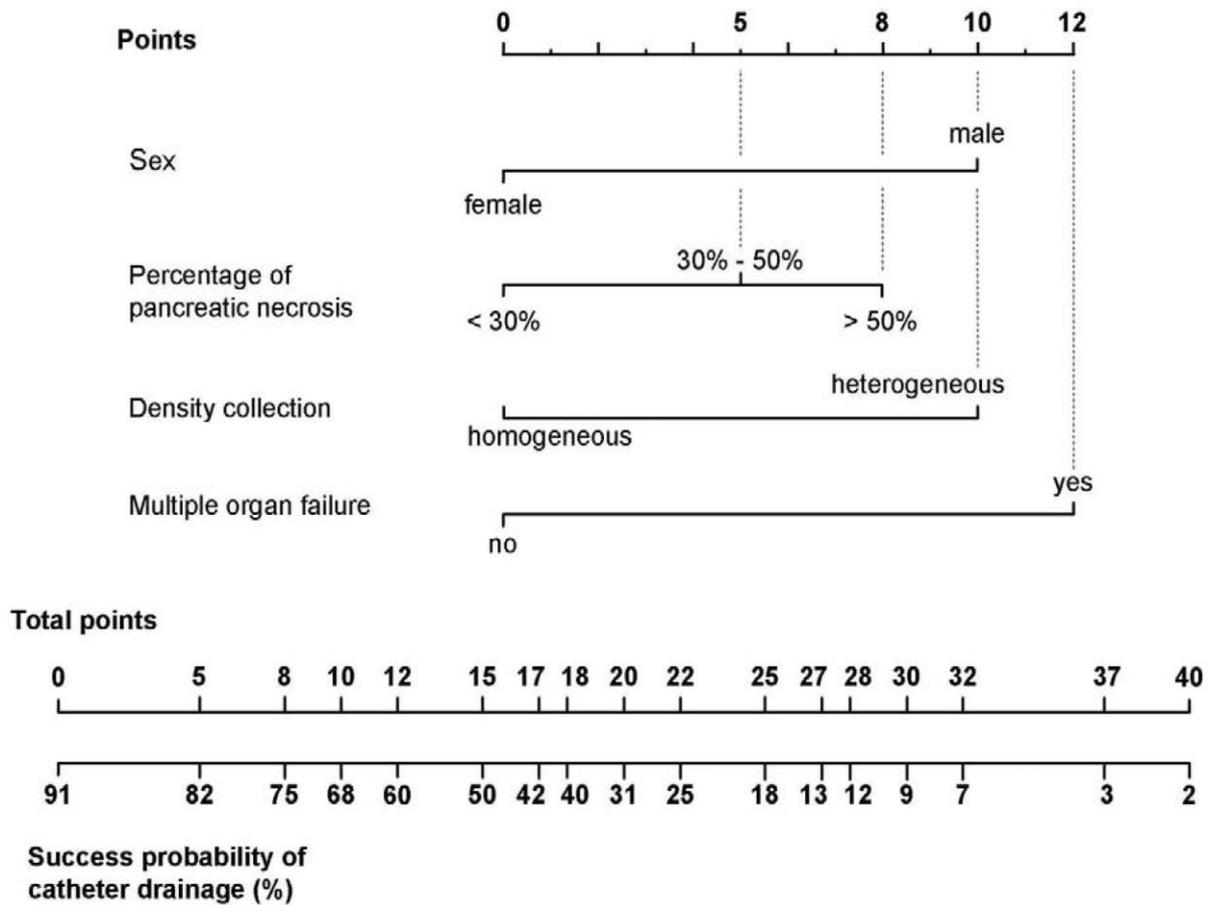
Les techniques de nécrosectomie chirurgicale ont également évolué considérablement ces dernières années, en particulier grâce au développement de techniques de moins en moins invasives. Historiquement, la nécrosectomie par laparotomie représentait le traitement standard de l'ICN, mais devant des taux de morbi-mortalité élevés, ses indications ont été réduites et sont dorénavant théoriquement limitées aux échecs des techniques mini-invasives. (28,50,51,72,73) Le développement de la laparoscopie a constitué la première étape vers un abord moins invasif, cependant, cette technique garde une approche péritonéale susceptible de majorer le risque infectieux. (74–77) Plus récemment, une technique chirurgicale encore moins invasive a été développée, appelée nécrosectomie par voie rétropéritonéale vidéo-assistée. Elle repose sur le principe que la nécrose peut être accessible par voie rétropéritonéale, en suivant le trajet des drains percutanés précédemment mis en place. Aussi efficace que les abords intrapéritonéaux, elle permet une nécrosectomie large et ne nécessite en général qu'une seule intervention. (58,78) Cette technique est associée à une plus faible morbidité (10 % à 30 %), et une diminution de la mortalité (15 %) en comparaison avec la nécrosectomie par laparotomie. (78–82) Cependant, la comparaison des différents abords chirurgicaux doit être prudente. En effet, les patients nécessitant une nécrosectomie par laparotomie précoce présentent souvent un tableau clinique plus sévère avec davantage de défaillances d'organes que les patients éligibles à des techniques mini-invasives différées.

III - Problématique et objectifs de l'étude

Bien que la stratégie en « step-up » ait permis d'améliorer le pronostic des patients développant une ICN au cours de la PAN, la mortalité reste élevée (entre 16 et 30 %) et parmi les patients ayant développé une ICN, 50 à 70 % des patients auront besoin d'une nécrosectomie complémentaire après le drainage percutané. (61) Or, le diagnostic d'échec de drainage percutané n'est pas toujours simple dans la pratique courante et ne fait l'objet d'aucune recommandation spécifique. Actuellement nous manquons d'outils prédictifs pour discriminer les patients qui auront besoin d'une nécrosectomie complémentaire de ceux pour qui le drainage sera suffisant. Ces données seraient pourtant cliniquement pertinentes puisqu'elles pourraient permettre d'optimiser les délais et les modalités de la prise en charge en « step-up ».

En 2016, une étude rétrospective néerlandaise a inclus 130 patients ayant eu un drainage pour une ICN prouvée ou suspectée. (83) L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs associés à l'échec de drainage seul, en essayant de construire à partir de ces facteurs un nomogramme. Le drainage était un succès chez 35 % des patients. En analyse multivariée, les facteurs associés à l'échec du drainage étaient le sexe masculin (Odds Ratio (OR) = 0,27 ; $p < 0,01$), la défaillance multiple d'organes (OR 0,15 ; $p < 0,01$), le pourcentage de nécrose pancréatique (OR 0,54 ; $p < 0,03$) et le caractère hétérogène de la collection au scanner (OR 0,21 ; $p < 0,01$). Un nomogramme prédictif basé sur ces quatre variables a ainsi été développé (figure 1), permettant de prédire le risque d'échec de drainage avec une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) de 0,76. En présence d'un seul facteur, la probabilité de succès du drainage était située entre 60 et 82 % ; en revanche, elle chutait à 2 % lorsque les 4 facteurs prédictifs d'échec étaient réunis. Le nomogramme ainsi établi pourrait avoir un intérêt à visée pronostique en pratique courante afin de déterminer quels patients sont à risque d'échec de drainage seul et pour lesquels une nécrosectomie complémentaire serait nécessaire.

Figure 1 : Nomogramme d'Hollemans prédictif d'échec du drainage



L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, à partir d'une cohorte rétrospective multicentrique, les performances du nomogramme d'Hollemans pour prédire le risque d'échec de drainage seul (et donc de nécessité d'une nécrosectomie) en cas d'ICN. Les objectifs secondaires sont d'étudier d'autres facteurs prédictifs d'échec de drainage, de décrire les germes mis en évidence et les modalités de l'antibiothérapie au cours des ICN.

MATERIEL ET METHODES

I - Design de l'étude et population

Cette étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, a été menée dans trois Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de la région Ouest (les CHU de Nantes, Rennes et Brest). A partir de la classification internationale des maladies (CIM-10), nous avons identifié l'ensemble des patients hospitalisés entre le 1^{er} Janvier 2012 et le 31 Décembre 2016, en unité de soins intensifs, en unité de soins continus, en réanimation médicale et chirurgicale, ayant été traités par drainage en première intention pour une ICN prouvée ou suspectée dans le cadre d'une PAN. Les données démographiques et clinico-biologiques des patients inclus ont été recueillies puis analysées par un praticien hospitalier et un interne (CG et MD). Pour chaque patient, le scanner réalisé avant le 1^{er} drainage a été relu en aveugle et de façon prospective par deux radiologues spécialisés en imagerie digestive (EF et AD).

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis à partir de ceux utilisés dans l'étude d'Holleman. (83) Les critères d'inclusion étaient :

- patients majeurs et ayant un diagnostic de PAN quelle qu'en soit l'étiologie,
- compliquée d'une ICN prouvée ou fortement suspectée,
- et traitée par drainage (radiologique ou endoscopique) en première intention

Les critères d'exclusion étaient :

- les patients mineurs ou sous tutelle,
- les diagnostics erronés de PAN,
- l'absence de coulée de nécrose,
- l'absence d'ICN suspectée ou prouvée,
- l'absence de geste de drainage en première intention ainsi que les ICN secondaires à une intervention

Les objectifs de l'étude ainsi que les définitions étaient déterminés à priori. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique du GNEDS (numéro d'enregistrement 2017-10-05) et déposé sur *clinicaltrials* (NCT03234166).

II - Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies : caractéristiques démographiques des patients, durée d'hospitalisation au CHU (une ré-hospitalisation dans les 10 jours suivant la sortie était considérée comme une poursuite de l'hospitalisation initiale), survenue de défaillances d'organes au cours des 48 premières heures d'évolution, puis au cours des 48 heures précédant le premier drainage, données radiologiques concernant le premier scanner (Computed Tomography Severity Index (CTSI), pourcentage et localisation de la nécrose ainsi que son degré d'encapsulation, homogénéité de la collection infectée, présence de bulles d'air dans la collection, présence d'une thrombose veineuse du système porte et splénomésaraïque), données biologiques précédant le premier drainage (leucocytose), modalités de prise en charge de l'ICN (modalités et délais des interventions de drainage et de nécrosectomie, type et durée de l'antibiothérapie avant et après drainage, utilisation d'antifongiques), données microbiologiques (résultats des cultures des prélèvements de nécrose et des hémocultures, présence de germes multi-résistants), données du nomogramme (sexe, pourcentage de nécrose, hétérogénéité de la collection infectée et présence d'une défaillance multi-viscérale), mortalité hospitalière.

III – Définitions

A – Définition du diagnostic

Une ICN prouvée était définie par la mise en évidence d'un germe dans les prélèvements de nécrose pancréatique ou péri-pancréatique ou par la présence de bulles de gaz dans une collection pancréatique sur le scanner.

Une ICN « fortement suspectée » était définie par l'aggravation clinique ou la présence d'un sepsis en l'absence d'autre infection, dans un contexte de PAN, et nécessitant une intervention (radiologique, endoscopique ou chirurgicale).

B - Définition des données radiologiques

Les données radiologiques suivantes ont été recueillies de façon prospective à partir du scanner précédant le drainage radiologique. Elles sont basées sur les données recueillies dans l'étude d'Holleman (83) et à partir des définitions de la classification d'Atlanta (6).

- **Score CTSI**

Tableau 1 : Score CTSI

Scanner	Points	Scanner après injection de produit de contraste	Points
Stade A : pancréas normal	0	Pas de nécrose pancréatique	0
Stade B : élargissement de la glande pancréatique	1	Nécrose < 30% du parenchyme	2
Stade C : infiltration de la graisse péri-pancréatique	2	Nécrose >30% et <50% du parenchyme	4
Stade D : collection unique	3	Nécrose >50% du parenchyme	6
Stade E : collections multiples ou présence de bulles d'air au sein d'une collection	4		

- **Evaluation de la nécrose**

Tableau 2 : Définitions des données radiologiques recueillies

Critère	Définition
Collection homogène	Collection composée d'une seule densité (liquidienne ou solide)
Collection hétérogène	Collection composée de plusieurs densités (liquidienne ou solide)
Nécrose pancréatique	Absence de rehaussement focale au sein du parenchyme pancréatique
Nécrose pancréatique centrale	Défaut de rehaussement du crochet et/ou du corps pancréatique avec rehaussement normal de la tête et de la queue sur au moins 3 cm
Nécrose pancréatique droite	Nécrose de la tête, sans atteinte des autres parties du parenchyme pancréatique
Nécrose pancréatique gauche	Nécrose de la queue et/ou du corps sans atteinte du crochet ni de la tête pancréatique
Nécrose pancréatique subtotale	Nécrose de l'ensemble des parties du parenchyme pancréatique
Nécrose pancréatique disséminée	Plages de nécrose disséminées dans le parenchyme pancréatique
Nécrose extra pancréatique	Collection péri-pancréatique hétérogène
Nécrose extra-pancréatique centrale	Nécrose intrapéritonéale et/ou sous-péritonéale et/ou retro-péritonéale
Nécrose extra-pancréatique droite	Nécrose retro-colique droite et/ou dans l'espace périrénal droit
Nécrose extra-pancréatique gauche	Nécrose dans l'espace péri-rénal gauche
Nécrose extra-pancréatique bilatérale	Nécrose péri-rénale bilatérale
Degré d'encapsulation de la nécrose	
1	Aucune paroi visible autour de la nécrose
2	Formation de quelques segments de paroi autour de la nécrose
3	Formation d'une paroi étendue autour de la nécrose
4	Paroi complète, nécrose totalement encapsulée
Collection liquidienne aigüe*	Collection uniquement liquidienne sans contenu solide, délimitée par les fascias rétro-péritonéaux, sans paroi
Pseudo-kyste*	Collection uniquement liquidienne sans contenu solide, entourée par une paroi bien définie
Collection nécrotique aigüe*	Collection à contenu au moins en partie solide, sans paroi
Nécrose encapsulée*	Collection à contenu au moins en partie solide, entourée par une paroi de tissu réactionnel

* Selon la classification d'Atlanta (6)

C - Définition des défaillances d'organes

Une défaillance d'organe était définie par un score supérieur ou égal à 2 du score de Marshall modifié, pour les systèmes cardiovasculaire, rénal et respiratoire. La défaillance multiple d'organes était définie par la présence d'une défaillance d'au moins deux systèmes d'organes.

Système	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301-400	201-300	101-200	</= 101
Rénal (créatinine en µmol/L)*	< 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Cardiovasculaire (pression sanguine systolique en 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 est estimée selon les données suivantes :

Oxygénothérapie (L/min)	FiO ₂
Air ambiant	21
2	25
4	30
6 à 8	40
9 à 10	50

* 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

IV - Modalités de drainage

En cas d'ICN suspectée ou diagnostiquée, le traitement réalisé en première intention consistait en un drainage radiologique ou endoscopique après la réalisation d'un scanner systématique. Une antibiothérapie probabiliste pouvait être instaurée avant le geste de drainage et la documentation bactériologique si l'état du patient était sévère et si le clinicien le jugeait nécessaire. Les modalités du drainage, notamment concernant le choix de l'abord percutané ou transgastrique, étaient soumises à l'accessibilité de la collection surinfectée ainsi qu'à la disponibilité des opérateurs et du plateau technique. En cas d'absence d'amélioration clinico-biologique après le premier drainage, une imagerie de contrôle de la collection drainée était réalisée. En fonction de cette imagerie, deux alternatives de prise en charge étaient possibles : soit un nouveau drainage lorsqu'une optimisation du drainage était jugée pertinente, soit une nécrosectomie (endoscopique et/ou chirurgicale). En cas d'échec du drainage malgré optimisation, une nécrosectomie était réalisée. Lorsque le traitement par drainage en première intention n'était pas réalisable en raison d'un état de choc réfractaire ou d'une autre indication chirurgicale, une

nécrosectomie chirurgicale était réalisée en première intention et le patient n'était pas inclus dans l'étude.

V - Définition des deux groupes « succès » et « échec de drainage » et des facteurs prédictifs

Comme dans l'étude d'Holleman (83), le succès du drainage était défini par la survie sans nécessité de nécrosectomie (endoscopique ou chirurgicale) complémentaire. Au contraire, l'échec du drainage était défini par la nécessité d'une nécrosectomie en complément du drainage et/ou par la survenue du décès.

Les paramètres suivants, définis à priori, ont été analysés pour évaluer leur caractère prédictif ou non de l'échec du drainage :

- Critères démographiques : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), étiologie de la PA
- Etat clinique initial : présence d'une défaillance d'organe unique (hémodynamique, respiratoire ou rénale), ou d'une défaillance multiple d'organes persistante pendant plus de 48h à partir de l'admission, score d'Indice de Gravité Simplifié II (IGSII)
- Sévérité de la PA dans les 24h précédant le premier drainage : défaillance d'organe unique (respiratoire, rénale ou hémodynamique), défaillance multiple d'organes, leucocytose
- Critères morphologiques des collections nécrotiques sur le scanner : localisation de la nécrose (pancréatique ou extra-pancréatique), pourcentage de la nécrose, CTSI, homogénéité, étendue et degré d'encapsulation de la collection nécrotique, présence d'une thrombose ou d'un laminement du système veineux splénomésaraïque
- Critères de drainage : délai entre le diagnostic et le premier drainage, modalité du premier drainage, réalisation ou non d'un second drainage
- Critères de prise en charge avant le drainage : administration d'une antibiothérapie avant le premier drainage et sa durée

- Critères microbiologiques : mise en évidence d'un germe au sein de la collection, mise en évidence de levures, présence d'une bactériémie

VI - Statistiques

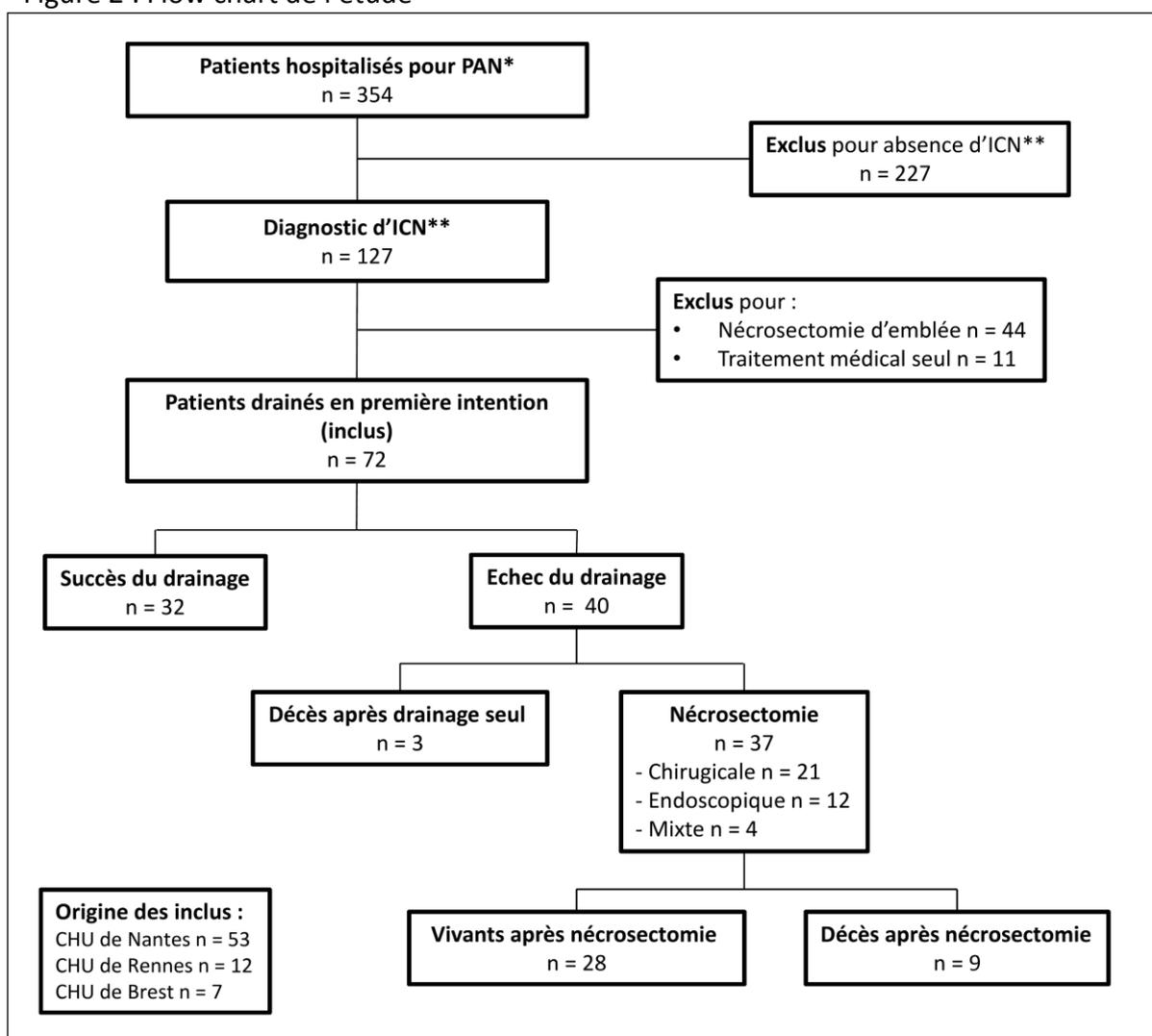
L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS version 9.4. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et pourcentages, les variables continues ont été exprimées en moyennes avec écart type en cas de distribution normale et en médianes avec écart interquartile, 25-75eme percentiles, en cas de distribution non-normale. La comparaison des caractéristiques entre les groupes « succès du drainage » et « échec du drainage » a été réalisée à l'aide d'un test de Student pour les variables quantitatives et d'un test du Chi2 pour les variables qualitatives sur toutes les données disponibles. La recherche des facteurs prédictifs de l'échec de drainage a été réalisée à l'aide d'une régression logistique. Les facteurs ayant un effet potentiel (p -valeur $<0,20$) ont été sélectionnés avec une régression logistique univariée. Un modèle multivarié a ensuite été construit à partir de ces variables par méthode pas à pas ascendante. Les courbes ROC des facteurs prédictifs de l'échec de drainage ont été tracées puis l'aire sous la courbe (AUC) a été calculée. Les résultats ont été présentés avec des odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%. Le risque alpha a été fixé à 0,05.

RESULTATS

I – Description des patients et de leur évolution clinique

Les dossiers de 354 patients hospitalisés pour PAN en réanimation ou soins intensifs de gastro-entérologie de 3 CHU ont été examinés. Une ICN était prouvée ou suspectée chez 127 patients (35,8 %) parmi lesquels 72 patients (56,6 %) remplissaient les critères d'inclusion. Le flow chart de l'étude est détaillé sur la figure 2.

Figure 2 : Flow chart de l'étude



*PAN : Pancréatite Aigüe Nécrosante

**ICN : Infection de Coulée de Nécrose

Les caractéristiques démographiques, clinico-biologiques et radiologiques des patients à l'admission, ainsi que les complications survenues pendant l'hospitalisation sont détaillées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population à l'admission et au cours du suivi

	Total, n=72
Age , années – moyenne (écart type)	57,4 (± 14,8)
IMC* , kg/m ² – moyenne (écart type)	27,9 (± 6,5)
Sexe masculin , nombre (%)	58 (80,5)
Étiologies , nombre (%)	
Alcool	25 (34,7)
Biliaire	23 (31,9)
Autre**	24 (33,3)
CTSI*** , moyenne (écart type)	6,6 (± 2,5)
IGS II[§] , médiane [IQR ^Ω]	36 [23,5-48,5]
Défaillance d'organe (DO) au cours des 48 premières heures , nombre (%)	
DO unique	6 (8,3)
DO multiple	12 (16,6)
Défaillance respiratoire	17 (23,6)
Défaillance hémodynamique	11 (15,2)
Défaillance rénale	8 (11,1)
Défaillance d'organe (DO) au cours des 24h précédant le drainage , nombre (%)	
DO unique	16 (22,2)
DO multiple	17 (23,6)
Défaillance respiratoire	29 (40,2)
Défaillance hémodynamique	15 (20,8)
Défaillance rénale	9 (12,5)
Leucocytose pré-drainage , /mm ³ - moyenne (écart type)	15483,9 (± 6719,3)
Modalités du drainage	
Délai diagnostic - drainage, jours - médiane [IQR ^Ω]	21,0 [12,0-29,0]
Drainage par voie radiologique, nombre (%)	52 (72,2)
Drainage par voie endoscopique, nombre (%)	20 (27,7)
Antibiothérapie pré-drainage [#] , nombre (%)	41 (60,2)
Durée de l'antibiothérapie ^α , jours - médiane [IQR ^Ω]	6 [3-10]
Résultats des prélèvements microbiologiques	
Bactériémie, nombre (%)	39 (54,1)
Présence de levure dans la nécrose, nombre (%)	13 (18,0)
Présence de germes multi-résistants dans la nécrose, nombre (%)	24 (33,3)
Complications	
Thrombose veineuse digestive ^π , nombre (%)	19 (28,7)
Veine digestive laminée ^π , nombre (%)	37 (56,0)
Complication hémorragique, nombre (%)	14 (19,4)
Perforation digestive, nombre (%)	8 (11,1)
Ischémie digestive, nombre (%)	5 (6,9)
Durée moyenne de séjour , jours - médiane [IQR ^Ω]	70 [43,0 - 98,8]
Décès , nombre (%)	12 (16,6)

*IMC : Indice de Masse Corporelle, données manquantes pour 5 patients

**Autres : iatrogène, traumatique, post-CPRE, médicamenteuse, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, idiopathique.
***CTSI sur le scanner réalisé à l'admission : Computed Tomography Severity Index, score mesuré sur le premier scanner, compris entre 0 et 10, données manquantes pour 13 patients
§ IGS II : Indice de Gravité Simplifié II calculé dans les 24h suivant l'admission, données manquantes pour 24 patients
Ω IQR : écart interquartile
Antibiothérapie au cours des 48h précédant le premier drainage, données manquantes pour 4 patients
α Durée de l'antibiothérapie précédant le premier drainage
⌘ Incluant : veine splénique, veine porte, veine mésentérique supérieure et tronc splénomésaraïque, données manquantes pour 6 patients

Le premier drainage était réalisé par voie percutanée sous contrôle radiologique chez 52 patients (72,2 %) et par voie endoscopique chez 20 patients (27,7 %). Le délai médian entre le diagnostic de PAN et le premier drainage était de 21 jours [IQR 12-29]. Le nombre médian de drainages réalisés était de 2 [IQR 1-3] par patient. La durée médiane entre le premier drainage et la seconde intervention était de 12 jours (IQR 7-16). Le délai médian entre le diagnostic et la première nécrosectomie était de 44 jours [IQR 36-60]. En moyenne, 2,5 (± 2,2) séances de nécrosectomie endoscopique étaient réalisées. Au cours des 24h précédant le drainage, 33 patients (45,8 %) présentaient au moins une défaillance d'organe.

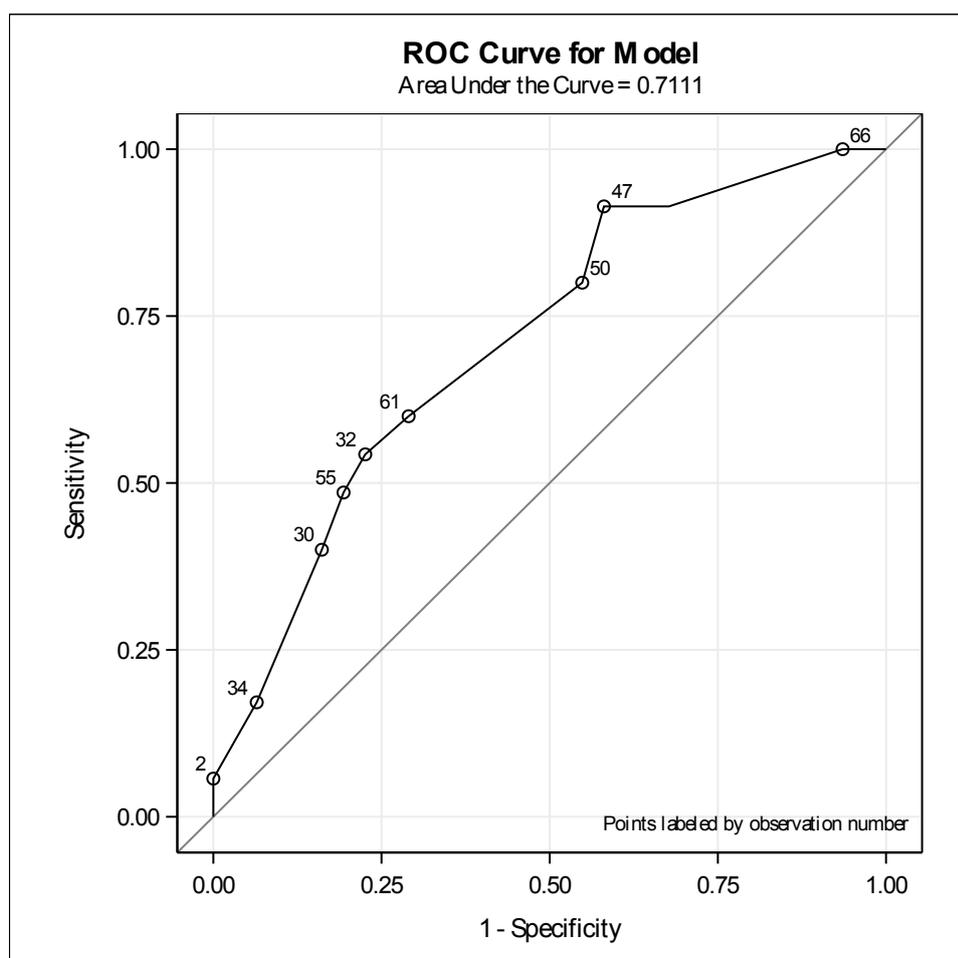
La durée moyenne de séjour était significativement prolongée en cas d'échec du drainage (88,5 jours [IQR 61-114] versus 53 jours [IQR 36,5-70,5], $p=0,001$).

Le taux de mortalité globale au cours de l'hospitalisation était de 16,6 %. L'ensemble des décès étaient liés à la PA, 4 patients (33,3 %) sont décédés dans les suites d'une ischémie mésentérique documentée, 5 patients (41,6 %) dans un contexte de choc réfractaire avec défaillance multiviscérale et 3 patients (25 %) au cours d'un choc hémorragique réfractaire.

II - Les résultats du nomogramme d'Hollemans

Le nomogramme permettait de prédire l'échec du drainage avec une courbe ROC ayant une aire sous la courbe de 0,71 [IC 95% : 0,58 – 0,83] (figure 3). L'augmentation du score du nomogramme était significativement associée à un risque d'échec du drainage (OR 1,12 ; IC95% : 1,04 – 1,21 ; $p=0,002$). Pour les patients ayant un score ≤ 8 , le taux de succès du drainage seul était de 100%, tandis que pour les patients ayant un score égal à 40, le taux d'échec était de 100 %.

Figure 3 : Courbe ROC du nomogramme d'Hollemans dans notre population



III - Recherche de facteurs associés à l'échec du drainage

A - Analyse univariée

L'analyse univariée des facteurs potentiellement prédictifs d'échec du drainage est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5 : Analyse univariée des facteurs prédictifs d'échec du drainage

	Succès du drainage, n= 32	Echec du drainage, n= 40	OR bruts [IC 95%]	p
Données à l'admission				
Age , années – moyenne (écart type)	55,8 (± 15,6)	58 (±14,3)	1,01 [0,98-1,04]	0,53
IMC* , kg/m ² – moyenne (écart type)	25,8 (± 4,6)	29,6 (± 7,4)	1,11 [1,01-1,22]	0,02
Sexe masculin , nombre (%)	26 (81,2)	32 (80,0)	1,08 [0,33-3,52]	0,89
Étiologies , nombre (%)				
Alcool	12 (37,5)	13 (32,5)		
Biliaire	10 (31,2)	13 (32,5)		0,98
Autre**	10 (31,2)	14 (35)		
CTSI à l'admission*** , moyenne (écart type)	6,12 (± 2,4)	7,1 (± 2,4)		
IGS II[§] , médiane [IQR ^Ω]	24 [16-46]	39 [34-51]	1,05 [1,01-1,10]	0,02
Défaillance d'organe (DO) au cours des 48 premières heures , nombre (%)				
DO unique	2 (6,2)	4 (10,0)	1,71 [0,29-10,0]	0,54
DO multiple	4 (12,5)	8 (20,0)	1,81 [0,49-6,66]	0,37
Défaillance respiratoire	5 (15,6)	12 (30,0)	2,40 [0,74-7,75]	0,14
Défaillance hémodynamique	3 (9,3)	8 (20,0)	2,49 [0,60-10,32]	0,2
Défaillance rénale	3 (9,3)	5 (12,5)	1,38 [0,30-6,27]	0,67
Données pré-drainage				
Défaillance d'organe (DO) au cours des 24h précédant le drainage[€] , nombre (%)				
DO unique	5 (15,6)	11 (28,2)	2,12 [0,65-6,92]	0,21
DO multiple	5 (15,6)	12 (30,7)	2,40 [0,74-7,75]	0,14
Défaillance respiratoire	7 (21,8)	22 (56,4)	4,62 [1,62-13,21]	0,004
Défaillance hémodynamique	5 (15,6)	10 (25,6)	1,86 [0,56-6,15]	0,30
Défaillance rénale	3 (9,3)	6 (15,3)	1,76 [0,40-7,67]	0,45
Leucocytose pré-drainage[€] , /mm ³ - moyenne (écart type)	1447 (± 6224,5)	16309,7 (± 7071,2)	1,00 [1,00-1,00]	0,25
Données radiologiques (pré-drainage)^ζ				
CTSI pré-drainage*** - moyenne (écart type)	6,1 (± 2,2)	7,2 (± 2,6)	1,20 [0,98-1,48]	0,07

Pourcentage de Nécrose Pancréatique (NP), nombre (%)				
NP <30%	20 (64,5)	16 (45,7)	0,46 [0,17-1,25]	0,12
NP >30 et <50 %	6 (19,3)	5 (14,9)	0,69 [0,19-2,55]	0,58
NP >50 %	5 (16,1)	14 (40,0)	3,47 [1,07-11,19]	0,03
Localisation de la NP, nombre (%)				
NP centrale	11 (35,4)	24 (68,5)	3,97 [1,42-11,05]	0,008
NP droite	9 (29,0)	17 (48,5)	2,31 [0,83-6,40]	0,10
NP gauche	14 (45,1)	12 (34,2)	0,63 [0,23-1,71]	0,36
NP subtotale	3 (9,6)	10 (28,5)	3,73 [0,92-15,11]	0,06
NP disséminée	1 (3,2)	2 (5,7)	1,82 [0,16-21,08]	0,63
Localisation de la Nécrose Extra-Pancréatique (NEP), nombre (%)				
NEP centrale	30 (96,7)	34 (97,1)	1,13 [0,07-18,9]	0,93
NEP droite	7 (22,5)	11 (31,4)	1,57 [0,52-4,74]	0,42
NEP gauche	17 (54,8)	21 (60,0)	1,24 [0,46-3,29]	0,67
NEP bilatérale	2 (6,45)	8 (22,8)	4,30 [0,84-22,05]	0,08
Degré d'encapsulation de la nécrose, nombre (%)				
Aucun encapsulement	1 (3,2)	8 (22,8)		0,25
Encapsulement minime	11 (35,4)	9 (25,7)		
Encapsulement modéré	15 (48,3)	14 (40,0)		
Encapsulement complet	4 (12,9)	4 (11,4)		
Collection homogène, nombre (%)	13 (41,9)	8 (22,8)		
Collection inhomogène, nombre (%)	18 (58,0)	27 (77,1)	2,44 [0,84-7,06]	0,10
Bulles d'air dans la nécrose, nombre (%)	6 (19,3)	8 (22,8)	1,23 [0,38-4,06]	0,72
Thrombose veineuse digestive[¤], nombre (%)	9 (29,0)	10 (28,5)	0,98 [0,34-2,84]	0,96
Veine digestive laminée[¤], nombre (%)	14 (45,1)	23 (65,7)	2,33 [0,86-6,29]	0,09
Modalités du drainage				
Délai diagnostique - drainage, jours - médiane [IQR ^Ω]	24,5 [15,0-35,5]	18,5 [9,5-25,0]	1,04 [1,00-1,07]	0,06
Drainage par voie radiologique, nombre (%)	26 (81,2)	26 (65)		
Drainage par voie endoscopique, nombre (%)	6 (18,7)	14 (35,0)	2,33 [0,78-7,01]	0,13
Antibiothérapie pré-drainage [#] , nombre (%)	20 (64,5)	21 (56,7)	0,72 [0,27-1,93]	0,51
Durée de l'antibiothérapie ^α , jours - médiane (IQR ^Ω)	6,5 [3,5-13,5]	5 [2-6]	0,90 [0,81-1,01]	0,07

*IMC : Indice de Masse Corporelle, données manquantes pour 5 patients

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

***CTSI : Computed Tomography Severity Index, score mesuré sur le premier scanner, compris entre 0 et 10, données manquantes pour 13 patients.

§ IGS II : Indice de Gravité Simplifié II calculé dans les 24h suivant l'admission, données manquantes pour 24 patients

Ω IQR : écart interquartile

¤ Incluant : veine splénique, veine porte, veine mésentérique supérieure et tronc splénomésaraïque, données manquantes pour 6 patients (dont 1 dans le groupe succès et 5 dans le groupe échec)

Antibiothérapie au cours des 48h précédant le premier drainage, données manquantes pour 4 patients (dont 1 dans le groupe succès et 3 dans le groupe échec)

α Durée de l'antibiothérapie précédant le premier drainage

ε Données manquantes pour 1 patient, € données manquantes pour 3 patients, ζ données manquantes pour 6 patients (dont 1 dans le groupe succès et 5 dans le groupe échec)

Les facteurs prédictifs significatifs d'échec du drainage concernant les données cliniques en analyse univariée étaient l'IMC (OR 1,11 ; IC95% : 1,01-1,22 ; p=0,02), l'IGSII (OR 1,05 ; IC95% : 1,01-1,10 ; p=0,02) et la présence d'une défaillance respiratoire 24 heures avant le premier drainage (OR 4,62 ; IC95% : 1,62-13,21 ; p=0,04). Concernant les données radiologiques recueillies sur le scanner précédant le drainage, le CTSI moyen était de 6,6 (\pm 2,4). La présence de bulles d'air dans la collection était constatée seulement chez 14 patients (21,1 %) et n'était pas différente entre les groupes. En analyse univariée, le risque d'échec de drainage était significativement corrélé au pourcentage de nécrose pancréatique (OR 3,47 ; IC95% : 1,07-11,19 ; p=0,03) et à la localisation de la nécrose pancréatique (localisation centrale (OR 3,97 ; IC95% : 1,42-11,05 ; p=0,008). En revanche, le degré d'encapsulation de la nécrose n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

B – Analyse multivariée

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'échec de drainage

	Total, n=72	Succès du drainage, n= 32	Echec du drainage, n= 40	OR ajustés [IC 95%]	p
Age , années – moyenne (écart type)	57,4 (±14,8)	55,8 (± 15,6)	58 (±14,3)	1 [0,96-1,05]	0,89
Sexe masculin , nombre (%)	58 (80,5)	26 (81,2)	32 (80,0)	3,24 [0,51-20,73]	0,21
IMC* , kg/m ² – moyenne (écart type)	27,9 (±6,5)	25,8 (± 4,6)	29,6 (±7,4)	1,14 [1,01-1,29]	0,02
Homogénéité de la collection , nombre (%)					
Collection homogène	21 (31,8)	13 (41,4)	8 (22,8)		
Collection hétérogène	45 (68,1)	18 (58,0)	27 (77,1)	18,84 [2,02-175,86]	0,01
Défaillance respiratoire[£] , nombre (%)	29 (40,8)	7 (21,8)	22 (56,4)	16,76 [1,94-144,4]	0,01

* IMC : Indice de Masse Corporelle

£ Défaillance respiratoire au cours des 24h précédant le premier drainage

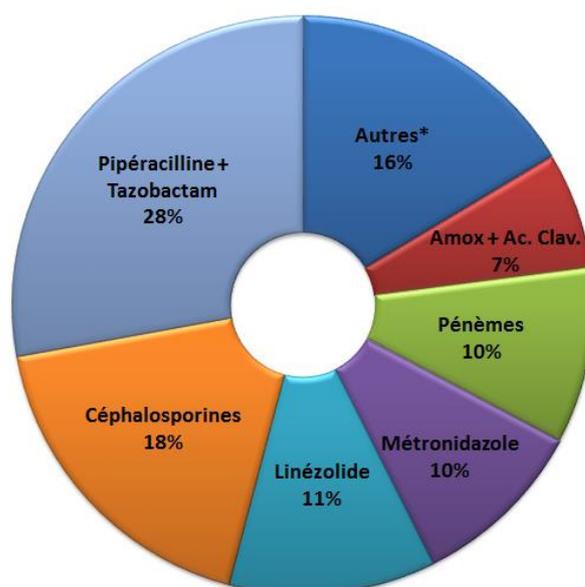
Les facteurs associés à l'échec du drainage de façon indépendante étaient l'IMC (OR 1,14 ; IC95% : 1,01-1,29 ; p=0,02), le caractère hétérogène de la collection drainée sur les données du scanner pré-drainage (OR 18,84 ; IC95% : 2,02-175,86 ; p=0,01) et la présence d'une défaillance respiratoire au cours des 24h précédant le drainage (OR 16,76 ; IC95% : 1,94-144,4 ; p=0,01) (Tableau 6).

IV – Antibiothérapie et résultats microbiologiques

A - Description de l'antibiothérapie

Parmi notre population, 41 patients (60,2 %) recevaient une antibiothérapie au cours des 48 heures précédant le premier drainage, dont les modalités sont détaillées sur la figure 4. La durée médiane de l'antibiothérapie administrée avant drainage était de 6 jours [IQR 3-10]. L'antibiothérapie était modifiée après le premier drainage chez 51 patients (75,0 %).

Figure 4 : Antibiothérapie probabiliste administrée avant le premier drainage

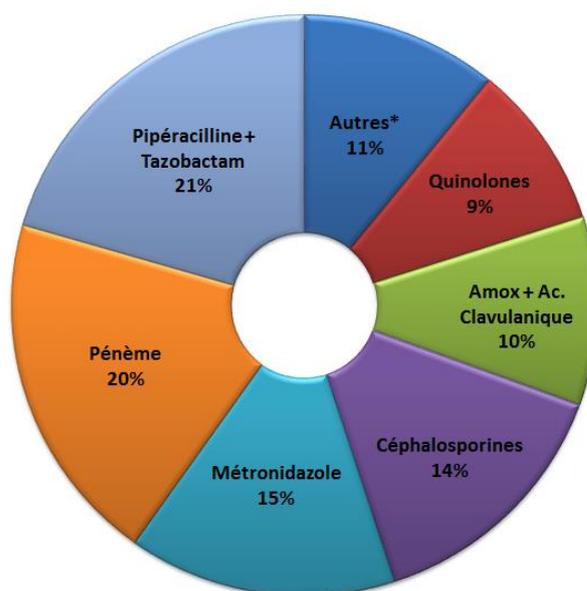


*Autre : Orbénine, Erythromycine, Colimycine, Vancomycine, Sulfaméthoxazole, Quinolones, Amoxicilline, Aminocyclitol

Au total, la durée médiane globale de l'antibiothérapie était de 47 jours [IQR 28-77], elle était comparable entre les deux groupes. Enfin, la durée médiane de l'antibiothérapie après la dernière intervention (drainage ou nécrosectomie) était de 21 jours [IQR 9-35].

Les patients recevaient en moyenne 4,5 (\pm 2,4) lignes d'antibiotiques différents au cours de leur prise en charge. Les différents types d'antibiotiques administrés sont détaillés sur la figure 5.

Figure 5 : Antibiotiques utilisés au cours du traitement de l'ICN



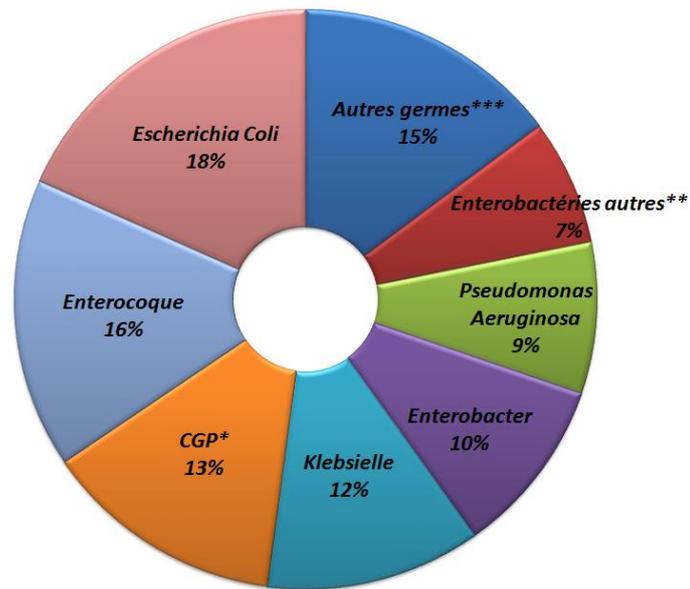
*Autres : Linézolide, Sulfaméthoxazole, Vancomycine, Amoxicilline, Cloxacilline, Aminosides

Par ailleurs, 19 patients (26,3 %) ont reçu un traitement antifongique (de type Fluconazole ou Ecchinocandine) durant leur hospitalisation, dont 5 (15,6 %) dans le groupe « succès du drainage » et 14 (35 %) dans le groupe « échec ».

B - Description des résultats microbiologiques

L'ICN était polymicrobienne dans 70,6 % des cas. Les bactéries à Gram négatif représentaient 71 % des germes mis en évidence et les bactéries à Gram positif, 29 %. Les germes les plus fréquemment identifiés étaient l'*Escherichia Coli* et l'*Enterocoque*. La répartition des différents germes mis en évidence est représentée sur la figure 6.

Figure 6 : Germes mis en évidence sur les prélèvements microbiologiques de la nécrose



* CGP : cocci gram positif de type *Staphylocoque* et *Streptocoque*

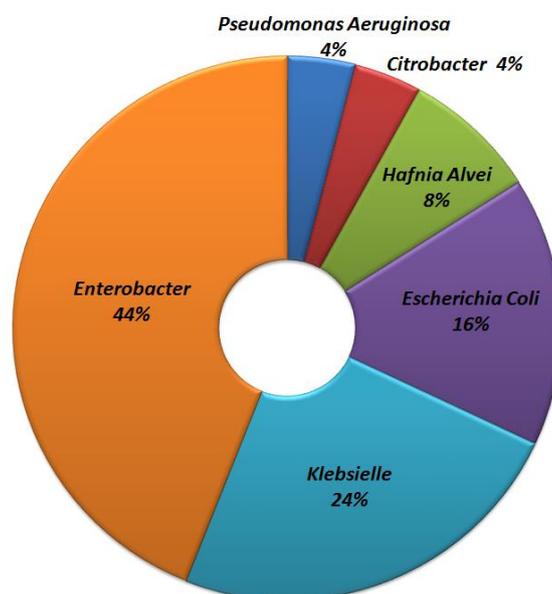
**Entérobactéries autres : *Hafnia alvei*, *Serratia*, *Citrobacter*

***Autres germes : *Stenotrophomonas*, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Haemophilus*, *Sutterella*

Trente pour cent des prélèvements ont permis de mettre en évidence un germe alors que celui-ci était sensible à l'antibiothérapie instaurée préalablement au drainage. A l'inverse, chez 12 patients (17,5%), aucun germe n'était mis en évidence après le premier drainage alors même qu'ils ne recevaient pas d'antibiothérapie.

Le taux d'ICN à germes multi-résistants atteignait 33,3 % dans notre population. La répartition des germes multi-résistants mis en évidence sur la culture des prélèvements de nécrose est illustrée sur la figure 7.

Figure 7 : Répartition des différents types de germes multi-résistants



C – Comparaison des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable ou non

Tableau 7 : Comparaison des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable au drainage ou non

	Total, n = 68	Antibiothérapie avant drainage*, n = 41	Pas d'antibiothérapie avant drainage*, n = 27	p
Identification d'un germe dans la nécrose, nombre (%)	55 (80,8)	30 (73,1)	25 (92,5)	0,04
Bactériémie, nombre (%)	38 (55,8)	24 (58,5)	14 (51,8)	0,58
Germe multi-résistant, nombre (%)	23 (33,8)	13 (31,7)	10 (37,0)	0,64

Chez les patients traités par antibiotiques durant les 48h précédant le drainage, on parvenait significativement moins souvent à identifier un germe dans la nécrose en comparaison avec les patients non traités (p=0,04). En revanche, les taux de bactériémie et d'infection à germes multi-résistants n'étaient pas significativement différents selon que les patients recevaient une antibiothérapie préalable au drainage ou non (Tableau 7).

D - Comparaison des patients en succès ou en échec du premier drainage

Tableau 8 : Comparaison des patients en succès ou en échec du drainage

	Total, n=72	Succès du drainage, n= 32	Echec du drainage, n= 40	P
Mise en évidence d'un germe, nombre (%)	58 (80,5)	24 (75,0)	34 (85,0)	-
Bactériémie, nombre (%)	39 (54,1)	18 (56,2)	21 (52,5)	0,75
Présence de levure dans la nécrose, nombre (%)	13 (18,0)	5 (15,6)	8 (20,0)	0,63
Présence de germes multi-résistants dans la nécrose, nombre (%)	24 (33,3)	7 (21,8)	17 (42,5)	0,06
Antibiothérapie pré-drainage*, nombre (%)	41 (60,2)	20 (64 ,5)	21 (56,7)	0,51
Lignes d'antibiotiques, nombre (écart type)	4,5 (± 2,4)	3,5 (± 1,9)	5,3 (± 2,5)	0,001

*Antibiothérapie au cours des 48h précédant le premier drainage, données manquantes pour 4 patients (dont 1 dans le groupe succès et 3 dans le groupe échec)

L'ICN était prouvée par la mise en évidence d'un germe au sein de la nécrose chez 58 patients (80,5 %). En revanche, les cultures sont restées stériles chez 14 patients (19,4 %), dont huit appartenant au groupe « succès du drainage » et six au groupe « échec ».

Trente-neuf patients (54,1 %) ont présenté une bactériémie au cours de leur hospitalisation, ce taux était comparable dans les deux groupes (Tableau 8). La bactériémie était polymicrobienne dans 30,7 % des cas, avec une prédominance de *Staphylocoques* (36 %) et d'*Escherichia Coli* (21 %). Des levures (de type *Candida Albicans* et *Candida Glabrata*) étaient mises en évidence sur les prélèvements de nécrose chez 13 patients (18,0 %), et ce de façon comparable entre les deux groupes (Tableau 8). Les germes multi-résistants avaient tendance à être plus fréquents en cas d'échec du drainage (42,5 % vs 21,8 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative (p=0,06) (Tableau 8).

Enfin, la durée de l'antibiothérapie préalable au drainage n'était pas associée au succès du drainage en analyse multivariée. En revanche, le nombre de lignes d'antibiotiques utilisées était significativement plus important en cas d'échec de drainage (5,3 ± 2,5) qu'en cas de succès (3,5 ± 1,9), (p=0.001). (Tableau 8)

DISCUSSION

L'ensemble des recommandations internationales préconise une prise en charge mini-invasive des ICN selon une approche en « step-up », en débutant par un drainage des collections infectées. (24,27,28,50) Ce drainage peut suffire à traiter l'ICN chez 30 à 50 % des patients, évitant ainsi une nécrosectomie invasive. (50,61) Tout l'enjeu actuel est de déterminer quels patients auront besoin d'une nécrosectomie complémentaire, afin d'optimiser leur prise en charge interventionnelle. En effet, chez les patients ayant de grandes probabilités de succès du drainage, il pourrait être pertinent de prendre le temps d'optimiser le drainage (augmenter la taille, le nombre de drains et les rinçages par exemple) avant d'envisager une nécrosectomie. A l'inverse, la nécrosectomie pourrait être proposée plus précocement en cas de faibles probabilités de succès du drainage, ce qui pourrait également permettre de réduire la durée globale du traitement antibiotique.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances du nomogramme d'Holleman (83) pour prédire le risque d'échec de drainage seul en cas d'ICN prouvée ou suspectée. Dans notre série, les performances du nomogramme étaient comparables à celles décrites dans l'étude néerlandaise. En effet, nous avons mis en évidence une capacité de prédiction de l'échec du drainage avec une aire sous la courbe ROC de 0,71 [IC95% : 0,58 – 0,83], versus 0,76 dans l'étude initiale. De plus, l'augmentation du score du nomogramme était bien corrélée au risque d'échec du drainage dans notre étude (OR 1,12 ; IC95% : 1,04 – 1,21 ; p=0,002). Ces résultats sont encourageants et renforcent l'idée que ce nomogramme peut être un outil pour prédire les chances de succès du drainage ou au contraire la probabilité de devoir recourir à une nécrosectomie complémentaire. Le score prédit efficacement l'échec ou le succès du drainage lorsque les valeurs sont extrêmes. Ainsi, lorsqu'aucun facteur péjoratif n'est présent (correspondant à un score de zéro point), les chances de succès du drainage atteignent 91% dans l'étude d'Holleman et 100 % dans notre étude, et au contraire, quand les quatre facteurs péjoratifs sont présents (correspondant à un score de 40 points), la probabilité de succès du drainage chute à 2 % dans l'étude d'Holleman et 0 % dans notre étude. (83)

Ce nomogramme a été construit à partir de 4 facteurs prédictifs d'échec de drainage mis en évidence dans l'étude néerlandaise (83) : le sexe masculin, la défaillance multiple d'organes précédant le drainage, l'hétérogénéité de la collection drainée et le pourcentage de nécrose pancréatique. Parmi ces facteurs, seule l'hétérogénéité de la collection était retrouvée comme facteur prédictif indépendant dans notre étude (OR 18,84 ; IC95% : 2,02-175,86 ; $p=0,01$). Par ailleurs, nous avons identifié deux autres facteurs indépendamment associés au risque d'échec du drainage dans notre série : l'IMC (OR 1,14 ; IC95% : 1,01-1,29, $p=0,02$) et la défaillance respiratoire au cours des 24h précédant le drainage (OR 16,76 ; IC95% : 1,94-144,4, $p=0,01$). Ces facteurs, s'ils étaient intégrés au nomogramme, pourraient permettre d'en affiner les performances.

La présence d'une défaillance multiple d'organe au cours des 24 heures précédant le drainage n'était pas significativement associée à l'échec du drainage en analyse univariée dans notre étude, contrairement à l'étude néerlandaise. (83) En revanche, nous avons mis en évidence que le facteur « défaillance respiratoire avant drainage » était indépendamment corrélée au risque d'échec du drainage. Jusqu'à présent, seuls les facteurs « défaillance unique d'organe » et « défaillance multiple d'organe » avaient été analysés dans les études, sans prendre en compte chaque type de défaillance (hémodynamique, rénale ou respiratoire) indépendamment. La défaillance multiple d'organe précédant le drainage a déjà été identifiée dans plusieurs travaux (83–86) comme étant un facteur prédictif indépendant d'échec du drainage. En effet, étant associée à la sévérité de la PA et à la mortalité, la présence d'une défaillance d'organe (à fortiori lorsqu'elle est multiple) témoigne d'une pathologie plus sévère pour laquelle le drainage pourrait ne pas être suffisant et pour laquelle une prise en charge rapidement plus invasive par nécrosectomie pourrait être nécessaire. La défaillance respiratoire dans la PA est corrélée à la gravité de la PA et est souvent liée à des phénomènes lésionnels inflammatoires entraînant un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA). (87,88) L'association d'une défaillance respiratoire dans les 24h précédant le drainage peut être associée à la sévérité de la maladie et à la sévérité du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) et donc être corrélée au risque d'échec de drainage seul. Devant les résultats de notre travail, il serait intéressant d'évaluer spécifiquement la défaillance respiratoire dans des études ultérieures afin de déterminer si

elle permet de prédire plus efficacement l'échec du drainage.

Dans l'étude d'Holleman, l'IMC n'était pas significativement corrélé au risque d'échec de drainage alors qu'il était significatif en analyse multivariée dans notre étude. Plusieurs études antérieures ont déjà démontré que l'IMC était associé à la sévérité de la maladie et à la mortalité (89,90). Dans notre étude, la mortalité était plus élevée en cas d'échec de drainage, ce qui peut expliquer l'association entre IMC et échec de drainage. De plus, l'obésité pourrait augmenter le risque d'échec du drainage en raison des difficultés techniques potentielles au cours de la mise en place du drain puis de son maintien. Ce facteur devra être évalué dans d'autres travaux afin de confirmer nos constatations.

De la même façon que dans notre étude, le caractère hétérogène de la collection a été identifié comme facteur prédictif indépendant d'échec du drainage dans deux autres études récentes.(83,84) Une collection hétérogène apparaît au scanner sous la forme d'une collection contenant plusieurs densités différentes. Cet aspect témoigne le plus souvent de la persistance de débris nécrotiques solides au sein de la collection. Or ces débris sont difficiles à évacuer par le drainage seul et peuvent constituer un facteur de persistance du sepsis et de nécessité d'une nécrosectomie complémentaire. Le succès du drainage peut donc être compromis en cas de collection à contenu majoritairement solide. D'autres auteurs ont cherché à évaluer la densité de la collection au scanner de manière quantitative. (85,91,92) L'hypothèse était que la densité moyenne de la collection reflète la proportion de contenu solide (densité élevée) et liquide (densité basse), donc plus la densité moyenne est élevée, plus la collection risque d'être difficile à drainer. Trois études (85,91,92) ont confirmé cette hypothèse en démontrant que l'augmentation de la densité de la collection est indépendamment corrélée à l'échec du drainage. Ainsi, une densité spontanée inférieure à 20 UH est significativement associée au succès, tandis qu'une densité supérieure à 30 UH est corrélée à l'échec du drainage. L'évaluation de l'hétérogénéité et de la densité moyenne de la collection infectée pourrait donc constituer, à l'avenir, une donnée radiologique à prendre en compte de manière plus systématique sur le scanner pré-drainage, avec réalisation d'acquisitions sans injection de produit de contraste.

Le pourcentage de nécrose a été identifié dans plusieurs travaux récents comme un facteur associé à l'échec de drainage. (83,84,86) Dans notre série, la présence d'une nécrose

pancréatique supérieure à 50 % était effectivement associée à une augmentation du risque d'échec du drainage en analyse univariée (OR 3,47 ; IC95% : 1,07-11,19 ; p=0,03), cependant ce facteur n'était plus significatif après ajustement. Cela pourrait être expliqué par un manque de puissance lié à un trop faible effectif de patients. De plus, dans notre population, la proportion de patients présentant une NP supérieure à 50 % était discrètement plus importante que dans l'étude néerlandaise (28.7 % versus 21 %), ce qui pourrait également influencer les résultats. Cependant, dans l'étude néerlandaise, les patients présentant uniquement ce facteur péjoratif « nécrose pancréatique supérieure à 50 % » gardaient encore 75 % de chances de succès du drainage. (83) Il semblerait donc que le succès du drainage soit davantage influencé par le caractère solide ou liquide de la nécrose que par son étendue et qu'il faille donc davantage tenir compte du degré d'hétérogénéité de la collection que du volume de nécrose pancréatique.

Concernant le sexe masculin, qui était un facteur prédictif d'échec de drainage dans l'étude néerlandaise, il n'a pas été identifié comme facteur significatif dans notre série. Il faut préciser que notre population comptait 80 % d'hommes contre seulement 66 % dans l'étude initiale ; cette différence de répartition entre les sexes pourrait expliquer nos résultats. (83) Par ailleurs, notre étude a pu manquer de puissance concernant ce paramètre en raison de notre effectif plus réduit, mais elle reflète une population de la vie « réelle » et non une population d'étude prospective. En dehors de l'étude néerlandaise, le sexe masculin n'avait jamais été identifié comme facteur prédictif d'échec de drainage. (84–86)

Dans notre étude, le drainage était suffisant pour traiter efficacement l'ICN chez 32 patients (soit 44,4 %) de succès. Ce taux de succès du drainage est similaire à ceux décrits dans la littérature (entre 30 et 50 % selon les études). (61,83,84) Le drainage était réalisé en moyenne 3 semaines (21 jours [IQR 12-29]) après le diagnostic de PAN, soit une semaine de moins que dans l'étude néerlandaise (28 jours en moyenne) (83), notre délai était cependant comparable à ceux présentés dans les autres travaux (entre 12 et 47 jours en moyenne). (84–86) Le délai médian entre le diagnostic et la première nécrosectomie était de 44 jours [IQR 36-60] dans notre étude, il était similaire à celui décrit dans l'étude néerlandaise (43 jours). Les sociétés savantes internationales préconisent d'attendre si possible 4 à 6 semaines avant de réaliser la nécrosectomie lorsqu'elle est nécessaire, le temps que la

nécrose soit liquéfiée. (24,27,28) En revanche, le délai optimal de réalisation du drainage est encore mal défini. L'augmentation du délai de réalisation du drainage par rapport au diagnostic de PAN n'était pas associée au succès du drainage dans notre série, ni dans les autres travaux publiés à ce sujet. (83–86,91) Cela suggère qu'il n'est peut-être pas nécessaire de retarder le drainage lors de la prise en charge d'une ICN. D'autres études évaluant le délai optimal de réalisation du drainage seront nécessaires afin de préciser ces données.

Dans notre série, le taux de mortalité atteignait 16,6 % (12 patients) et était globalement comparable à celui observé dans les publications précédentes, notamment dans l'étude TENSION (taux de mortalité de 15,3 %) (61) et dans l'étude néerlandaise (taux de mortalité de 20 %). (83) Parmi les 12 patients décédés, 3 avaient été traités uniquement par drainage, ce qui représente un taux de décès de 8.5 % chez les patients traités par drainage seul. Ces 3 patients présentaient une défaillance d'organe et 2 d'entre eux, une défaillance respiratoire avant le drainage. Neuf patients sont décédés après une nécrosectomie complémentaire, parmi lesquels 6 patients avaient une défaillance respiratoire avant le drainage (dont 5 patients présentant également une défaillance multi-viscérale). Ces données vont dans le sens de ce qui a déjà été décrit dans la littérature, à savoir que les défaillances d'organes sont un des principaux facteurs de risque de mortalité chez les patients ayant une ICN. (93) Le taux de mortalité chez les patients traités par drainage seul est évalué à 17.4 % dans la littérature (56), mais il peut atteindre 45 à 55 % chez ceux ayant une défaillance multiple d'organes. (94) Dans une étude récente (93), les patients traités par drainage seul présentaient moins souvent une défaillance multiple d'organes que ceux traités par drainage et nécrosectomie (12,5% versus 57,1%). En revanche, pour les patients présentant une défaillance multiple d'organes, le taux de mortalité était plus bas dans le groupe drainage et nécrosectomie que dans le groupe drainage seul (16,7 % versus 25 %). Ces données suggèrent que pour les patients multi-défaillants, une prise en charge invasive par nécrosectomie devrait être rapidement envisagée en cas d'échec du drainage et privilégiée par rapport à une optimisation du drainage.

Alors que de nombreuses études ont démontré l'absence d'intérêt de l'antibioprophylaxie dans la prévention des ICN (33–35), il n'existe que très peu de données concernant l'antibiothérapie curative administrée au cours des ICN, ses modalités et sa durée. Dans

notre étude, 60,2 % des patients recevaient une antibiothérapie probabiliste avant le drainage depuis en moyenne 6 jours. Le fait de recevoir une antibiothérapie probabiliste et la durée de cette antibiothérapie n'étaient associés ni au succès ni à l'échec du drainage. De même, les taux de bactériémie et d'infection à germes multi-résistants n'étaient pas significativement différents selon que les patients recevaient une antibiothérapie au préalable ou pas. En revanche, chez les patients traités par antibiotiques durant les 48h précédant le drainage, on parvenait significativement moins souvent à identifier un germe dans la nécrose en comparaison avec les patients non traités ($p=0,04$). En moyenne, les patients recevaient 4 à 5 types d'antibiotiques différents au cours du traitement de leur ICN, dont 41% d'antibiotiques à large spectre (type Pipéracilline-Tazobactam et Pénèmes). L'antibiothérapie durait 6 à 7 semaines au total et jusqu'à 3 semaines après la dernière intervention de drainage ou nécrosectomie. Le drainage retardé d'une ICN pourrait être associé à une augmentation de la durée de l'antibiothérapie. L'intérêt d'identifier les patients à risque d'échec de drainage seul pourrait être de réaliser une nécrosectomie plus précocement et donc de diminuer la durée totale d'antibiothérapie. A l'ère de la rationalisation de l'utilisation des antibiotiques, ces données sont intéressantes, d'autant que l'on ignore encore la part d'efficacité des antibiotiques dans la résolution de l'ICN. Il n'existe pas de recommandation sur la durée d'antibiothérapie dans cette indication et de futures études prospectives sont donc nécessaires concernant cet aspect de la prise en charge des ICN.

Ce travail nous a également permis de décrire l'écologie locale des germes impliqués aux cours des ICN. Nos résultats sont globalement similaires aux données de la littérature. (47,95,96) L'ICN était polymicrobienne dans 70,6 % des cas. Les germes les plus fréquemment mis en évidence sur les prélèvements de nécrose étaient *Escherichia Coli* et *Enterocoque*. Le taux de bactériémie atteignait 54,1% dans notre série avec une prédominance de *Staphylocoques* (36%) et d'*Escherichia Coli* (21 %). La présence d'une bactériémie n'était pas associée à l'échec du drainage, ni à l'administration d'une antibiothérapie probabiliste préalable au drainage. Le taux d'ICN à germes multi-résistants atteignait 33,3 % dans notre population, ce taux est globalement inférieur à celui décrit dans la littérature (52 à 63 % selon les études). (95,97,98) Cela pourrait être expliqué tout

d'abord par l'écologie française qui est moins pourvoyeuse d'infections multi-résistantes mais également par l'absence d'utilisation d'antibioprophylaxie, qui est l'un des facteurs de risque identifié d'infection à germes multi-résistants. (16) Les germes multi-résistants les plus fréquemment retrouvés étaient *Enterobacter*, *Klebsielle* et *Escherichia Coli*, alors que les études précédentes décrivaient une prédominance de *Staphylocoques aureus* résistants à la Méricilline. (84,95,97,98) Dans notre série, ces germes avaient tendance à être plus fréquents en cas d'échec du drainage (42,5 % vs 21,8 %) mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0,06$), peut-être par manque de puissance. Enfin, 18% des patients présentaient une infection à levure (de type *Candida Albicans* et *Candida Glabrata*). Ce taux était comparable entre les deux groupes et correspondait aux taux décrits dans la littérature (jusqu'à 20 % des germes isolés). (20,99) Par ailleurs, 30 % des prélèvements de nécrose ont permis de mettre en évidence un germe alors même que celui-ci était sensible à l'antibiothérapie probabiliste instaurée préalablement au drainage. Ceci conforte l'idée que l'antibiothérapie n'est pas suffisante pour stériliser l'ICN et qu'un drainage complémentaire est nécessaire.

Les points forts de notre étude résident dans son aspect multicentrique, conduite dans 3 CHU du grand Ouest, ayant permis la constitution d'une cohorte représentative. De plus, la relecture des scanner pré-drainage a été réalisée par des radiologues spécialistes de l'imagerie digestive, en aveugle, permettant une évaluation de qualité des données d'imagerie.

Cependant notre étude comporte un certain nombre de limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective, susceptible de comporter des biais en lien avec sa méthodologie. Les facteurs potentiellement prédictifs d'échec de drainage étudiés étaient, de fait, limités par leur disponibilité au sein des dossiers. Ainsi, nous n'avons pas pu recueillir de manière exhaustive les données concernant la taille des drains, le type d'alimentation administrée ou encore le score IGSII pour l'ensemble des patients. De plus, la densité spontanée moyenne de la collection n'a pas pu être mesurée car la majorité des scanners effectués avant le drainage ne comportait pas d'acquisition sans injection de produit de contraste. Il est possible que d'autres paramètres non disponibles dans notre base de données puissent également constituer des facteurs prédictifs. Ensuite les modalités de prise en charge

globale des patients n'étaient pas standardisées et ne faisaient pas l'objet d'un protocole défini à priori, notamment concernant la taille des drains et leurs modalités d'entretien, la nature et le délai de l'antibiothérapie. Cela a pu induire plusieurs biais, d'autant que le choix de la modalité de drainage était laissé à la discrétion des cliniciens en fonction des disponibilités matérielles et logistiques. Par ailleurs, les performances prédictives du nomogramme étudié dans cette étude sont valables pour une certaine stratégie de drainage. Cependant cette stratégie est susceptible d'être modifiée à l'avenir en fonction des progrès techniques et des futures études. Par exemple, l'utilisation de drains plus larges, associés à une démarche plus systématique d'augmentation de la taille du drain pourrait conduire à augmenter le taux de succès du drainage. Pour finir, notre effectif était relativement faible en comparaison avec celui de l'étude néerlandaise (72 patients versus 130), cependant il fait partie des plus importants en comparaison avec les différentes publications sur ce sujet. (84–86,93)

CONCLUSION

Les résultats de notre étude confirment qu'il est possible de prédire l'échec du drainage et la nécessité d'une nécrosectomie dans le traitement des ICN en utilisant le nomogramme d'Holleman, et ce avec une aire sous la courbe ROC de 0,71. Ce nomogramme est basé sur les quatre facteurs prédictifs, que sont le sexe masculin, le pourcentage de nécrose pancréatique, l'hétérogénéité de la collection drainée et la défaillance multiple d'organes précédant le drainage. Parmi ces facteurs, le caractère hétérogène de la collection a été identifié comme étant prédictif indépendant de l'échec de drainage et semble être le paramètre le plus robuste. A l'avenir, il serait pertinent d'évaluer de manière plus systématique le degré d'homogénéité ainsi que la densité de la collection sur le scanner pré-drainage et de valider ces données dans des études prospectives de grande ampleur. Les défaillances d'organes constituent également un facteur prédictif important, en particulier la défaillance respiratoire précédant le drainage, qui semble être plus efficace que le caractère multi-défaillant pour prédire l'échec du drainage. La durée de l'antibiothérapie était longue et n'était pas associée au risque d'échec de drainage seul. L'identification des patients à risque d'échec de drainage seul pourrait permettre la réalisation d'une nécrosectomie plus précoce et ainsi de diminuer la durée totale de l'antibiothérapie. Ces résultats nécessiteront d'être confirmés dans de futures études prospectives.

Liste des abréviations

CGP : Cocci Gram Positif

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM-10 : Classification des maladies

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique

CRP : C - reactive protein

CTSI : Computed Tomography Severity Index

DO : Défaillance d'Organes

FiO2 : Fraction inspirée en oxygène

FNA : Fine Needle Aspiration

Fr : French

ICN : Infection de Coulée de Nécrose

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : Interquartile Range

NP : Nécrose Pancréatique

OR : Odds Ratio

PA : Pancréatite Aigüe

PaO2 : Pression partielle en oxygène

PAN : Pancréatite Aigüe Nécrosante

ROC : Receiver Operating Characteristic ou caractéristiques de performance

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

UH : Unités Hounsfield

Liste des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Score CTSI

Tableau 2 : Définitions des données radiologiques recueillies

Tableau 3 : Score de Marshall modifié

Tableau 4 : Caractéristiques de la population à l'admission et au cours du suivi

Tableau 5 : Analyse univariée des facteurs prédictifs d'échec du drainage

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'échec de drainage

Tableau 7 : Comparaison des patients ayant reçu une antibiothérapie préalable au drainage ou non

Tableau 8 : Comparaison des patients en succès ou en échec du drainage

Figures

Figure 1 : Nomogramme d'Holleman prédictif d'échec du drainage

Figure 2 : Flow chart de l'étude

Figure 3 : Courbe ROC du nomogramme d'Holleman dans notre population

Figure 4 : Antibiothérapie probabiliste administrée avant le premier drainage

Figure 5 : Antibiotiques utilisés au cours du traitement de l'ICN

Figure 6 : Germes mis en évidence sur les prélèvements microbiologiques de la nécrose

Figure 7 : Répartition des différents types de germes multi-résistants

BIBLIOGRAPHIE

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):85-96.
2. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW, éditeur. New England Journal of Medicine*. 17 nov 2016;375(20):1972-81.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. juin 2013;144(6):1252-61.
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*. avr 2002;24(3):223-7.
5. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. sept 2010;139(3):813-20.
6. 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*. janv 2013;62(1):102-11.
7. Brown LA, Hore TA, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. déc 2014;14(6):436-43.
8. 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 Suppl:S46-51.
9. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, Woods Ignatoski KM, Teitelbaum DH. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery*. avr 2015;157(4):732-42.
10. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg*. mars 2009;96(3):267-73.
11. Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. janv 2003;7(1):26-35; discussion 35-36.
12. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology*. août 1986;91(2):433-8.

13. Tsui N, Zhao E, Li Z, Miao B, Cui Y, Shen Y, et al. Microbiological findings in secondary infection of severe acute pancreatitis: a retrospective clinical study. *Pancreas*. juill 2009;38(5):499-502.
14. Noor MT, Radhakrishna Y, Kochhar R, Ray P, Wig JD, Sinha SK, et al. Bacteriology of infection in severe acute pancreatitis. *JOP*. 5 janv 2011;12(1):19-25.
15. Negm AA, Poos H, Kruck E, Vonberg R-P, Domagk D, Madisch A, et al. Microbiologic analysis of peri-pancreatic fluid collected during EUS in patients with pancreatitis: impact on antibiotic therapy. *Gastrointest Endosc*. août 2013;78(2):303-11.
16. Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis - impact on organ failure and mortality. *Pancreatology*. déc 2014;14(6):444-9.
17. Garg PK, Khanna S, Bohidar NP, Kapil A, Tandon RK. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2001;16(9):1055-9.
18. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. nov 2000;232(5):619-26.
19. Su M-S, Lin M-H, Zhao Q-H, Liu Z-W, He L, Jia N. Clinical study of distribution and drug resistance of pathogens in patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J*. mai 2012;125(10):1772-6.
20. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Intra-abdominal fungal infections complicating acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol*. juill 2011;106(7):1188-92.
21. De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. *Arch Surg*. déc 2004;139(12):1371-5.
22. Lee H-S, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo D-W, Kim M-H, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. déc 2014;14(6):450-3.
23. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
24. Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis*. juill 2015;47(7):532-43.

25. 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 Hepatobiliary Pancreat Sci.* juin 2015;22(6):405-32.
26. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* avr 2016;59(2):128-40.
27. Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R, Khor C, Lau J, Wang H-P, et al. Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis. Part 2: Endoscopic management: Asian consensus on endoscopic management of WON. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* sept 2016;31(9):1555-65.
28. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* mars 2018;154(4):1096-101.
29. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics.* oct 2014;34(5):1218-39.
30. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* janv 2001;22(1):28-31.
31. 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 trial. *Gastroenterology.* avr 2004;126(4):997-1004.
32. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg.* mai 2007;245(5):674-83.
33. Bai Y, Gao J, Zou D-W, Li Z-S. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* janv 2008;103(1):104-10.
34. Jiang K, Huang W, Yang X-N, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 21 janv 2012;18(3):279-84.
35. 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.

36. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. Characteristics of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* mars 2002;26(3):372-6.
37. Gloor B, Müller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg.* mai 2001;136(5):592-6.
38. Haran JP, Hayward G, Skinner S, Merritt C, Hoaglin DC, Hibberd PL, et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med.* oct 2014;32(10):1195-9.
39. Uchil RR, Kohli GS, Katekhaye VM, Swami OC. Strategies to combat antimicrobial resistance. *J Clin Diagn Res.* juill 2014;8(7):ME01-04.
40. De Waele JJ, Rello J, Anzueto A, Moreno R, Lipman J, Sakr Y, et al. Infections and use of antibiotics in patients admitted for severe acute pancreatitis: data from the EPIC II study. *Surg Infect (Larchmt).* août 2014;15(4):394-8.
41. González-López J, Macías-García F, Lariño-Noia J, Domínguez-Muñoz JE. Theoretical approach to local infusion of antibiotics for infected pancreatic necrosis. *Pancreatology.* oct 2016;16(5):719-25.
42. Schubert S, Dalhoff A. Activity of moxifloxacin, imipenem, and ertapenem against *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, and *Bacteroides fragilis* in monocultures and mixed cultures in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model simulating concentrations in the human pancreas. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6434-6.
43. 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.
44. 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.
45. Runzi M, Niebel W, Goebell H, Gerken G, Layer P. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses. *Pancreas.* avr 2005;30(3):195-9.
46. Oláh A, Belágyi T, Bartek P, Pohárnok L, Romics L. Alternative treatment modalities of infected pancreatic necrosis. *Hepatogastroenterology.* août 2006;53(70):603-7.
47. 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* déc 2010;8(12):1089-1094.e2.

48. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut*. mars 2005;54(3):426-36.
49. Rau B, Bothe A, Beger HG. Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics and outcome in a 19-year, single-center series. *Surgery*. juill 2005;138(1):28-39.
50. 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. *New England Journal of Medicine*. 22 avr 2010;362(16):1491-502.
51. 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.
52. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg*. déc 2007;142(12):1194-201.
53. 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.
54. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*. févr 1997;173(2):71-5.
55. Hartwig W, Maksan S-M, Foitzik T, Schmidt J, Herfarth C, Klar E. Reduction in mortality with delayed surgical therapy of severe pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. juin 2002;6(3):481-7.
56. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery*. janv 2011;98(1):18-27.
57. 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.
58. van Santvoort HC, Besselink MGH, Horvath KD, Sinanan MN, Bollen TL, van Ramshorst B, et al. Videoscopic assisted retroperitoneal debridement in infected necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):156-9.
59. Carter R. Percutaneous management of necrotizing pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2007;9(3):235-9.
60. Segal D, Morteale KJ, Banks PA, Silverman SG. Acute necrotizing pancreatitis: role of CT-guided percutaneous catheter drainage. *Abdom Imaging*. juin 2007;32(3):351-61.

61. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 6 janv 2018;391(10115):51-8.
62. Lee JK, Kwak KK, Park JK, Yoon WJ, Lee SH, Ryu JK, et al. The Efficacy of Nonsurgical Treatment of Infected Pancreatic Necrosis: *Pancreas*. mai 2007;34(4):399-404.
63. Bang JY, Wilcox CM, Trevino J, Ramesh J, Peter S, Hasan M, et al. Factors impacting treatment outcomes in the endoscopic management of walled-off pancreatic necrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. nov 2013;28(11):1725-32.
64. Varadarajulu S, Bang JY, Phadnis MA, Christein JD, Wilcox CM. Endoscopic transmural drainage of peripancreatic fluid collections: outcomes and predictors of treatment success in 211 consecutive patients. *J Gastrointest Surg*. nov 2011;15(11):2080-8.
65. Bang JY, Hawes R, Bartolucci A, Varadarajulu S. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections: a systematic review. *Dig Endosc*. mai 2015;27(4):486-98.
66. Ross AS, Irani S, Gan SI, Rocha F, Siegal J, Fotoohi M, et al. Dual-modality drainage of infected and symptomatic walled-off pancreatic necrosis: long-term clinical outcomes. *Gastrointest Endosc*. juin 2014;79(6):929-35.
67. Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, Zeuzem S, Caspary WF. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet*. 19 août 2000;356(9230):653-5.
68. Haghshenasskashani A, Laurence JM, Kwan V, Johnston E, Hollands MJ, Richardson AJ, et al. Endoscopic necrosectomy of pancreatic necrosis: a systematic review. *Surg Endosc*. déc 2011;25(12):3724-30.
69. 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. *Gastrointestinal Endoscopy*. avr 2011;73(4):718-26.
70. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, Isayama H, Itoi T, Hisai H, et al. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy*. août 2013;45(8):627-34.
71. Siddiqui AA, Kowalski TE, Loren DE, Khalid A, Soomro A, Mazhar SM, et al. Fully covered self-expanding metal stents versus lumen-apposing fully covered self-expanding metal stent versus plastic stents for endoscopic drainage of pancreatic walled-off necrosis: clinical outcomes and success. *Gastrointest Endosc*. avr 2017;85(4):758-65.

72. 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.
73. 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.
74. Parekh D. Laparoscopic-assisted pancreatic necrosectomy: A new surgical option for treatment of severe necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* sept 2006;141(9):895-902; discussion 902-903.
75. Zhu JF, Fan XH, Zhang XH. Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis. *Surg Endosc.* févr 2001;15(2):146-8.
76. Zhou Z-G, Zheng Y-C, Shu Y, Hu W-M, Tian B-L, Li Q-S, et al. Laparoscopic management of severe acute pancreatitis. *Pancreas.* oct 2003;27(3):e46-50.
77. Horvath KD, Kao LS, Wherry KL, Pellegrini CA, Sinanan MN. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg Endosc.* oct 2001;15(10):1221-5.
78. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch Surg.* sept 2010;145(9):817-25.
79. Carter CR, McKay CJ, Imrie CW. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann Surg.* août 2000;232(2):175-80.
80. Horvath K, Brody F, Davis B, Vitale G, Burtin P, Waschke KA, et al. Minimally invasive management of pancreatic disease: SAGES and SSAT pancreas symposium, Ft. Lauderdale, Florida, April 2005. *Surg Endosc.* mars 2007;21(3):367-72.
81. Bucher P, Pugin F, Morel P. Minimally invasive necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* mars 2008;36(2):113-9.
82. 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.
83. 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.
84. Li A, Cao F, Li J, Fang Y, Wang X, Liu D, et al. Step-up mini-invasive surgery for infected pancreatic necrosis: Results from prospective cohort study. *Pancreatology.* juill 2016;16(4):508-14.

85. Ji L, Wang G, Li L, Li Y-L, Hu J-S, Zhang G-Q, et al. Risk Factors for the Need of Surgical Necrosectomy After Percutaneous Catheter Drainage in the Management of Infection Secondary to Necrotizing Pancreatitis. *Pancreas*. avr 2018;47(4):436-43.
86. Cao X, Cao F, Li A, Gao X, Wang X-H, Liu D-G, et al. Predictive factors of pancreatic necrosectomy following percutaneous catheter drainage as a primary treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis. *Exp Ther Med*. nov 2017;14(5):4397-404.
87. Zhao X, Huang W, Li J, Liu Y, Wan M, Xue G, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas*. janv 2016;45(1):58-63.
88. Zhou M-T, Chen C-S, Chen B-C, Zhang Q-Y, Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 7 mai 2010;16(17):2094-9.
89. 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*. 2006;6(3):206-9.
90. Wang S, Li S, Feng Q, Feng X, Xu L, Zhao Q. Overweight is an additional prognostic factor in acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2011;11(2):92-8.
91. Guo Q, Li A, Hu W. Predictive factors for successful ultrasound-guided percutaneous drainage in necrotizing pancreatitis. *Surg Endosc*. 2016;30(7):2929-34.
92. Tong Z, Li W, Yu W, Geng Y, Ke L, Nie Y, et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis: is it always the first choice for all patients? *Pancreas*. mars 2012;41(2):302-5.
93. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann Surg*. juin 2014;259(6):1201-7.
94. Rocha FG, Benoit E, Zinner MJ, Whang EE, Banks PA, Ashley SW, et al. Impact of radiologic intervention on mortality in necrotizing pancreatitis: the role of organ failure. *Arch Surg*. mars 2009;144(3):261-5.
95. Moka P, Goswami P, Kapil A, Xess I, Sreenivas V, Saraya A. Impact of Antibiotic-Resistant Bacterial and Fungal Infections in Outcome of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. avr 2018;47(4):489-94.
96. Sahar N, Kozarek RA, Kanji ZS, Chihara S, Gan SI, Irani S, et al. The microbiology of infected pancreatic necrosis in the era of minimally invasive therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 19 avr 2018;
97. De Waele JJ, Vogelaers D, Hoste E, Blot S, Colardyn F. Emergence of antibiotic resistance in infected pancreatic necrosis. *Arch Surg*. déc 2004;139(12):1371-5.

98. Lee H-S, Lee SK, Park DH, Lee SS, Seo D-W, Kim M-H, et al. Emergence of multidrug resistant infection in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. déc 2014;14(6):450-3.
 99. Schwender BJ, Gordon SR, Gardner TB. Risk Factors for the Development of Intra-Abdominal Fungal Infections in Acute Pancreatitis: *Pancreas*. juill 2015;44(5):805-7.
-

Serment médical

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 : DOUILLARD Marion

TITRE DE THESE : Infections de coulées de nécrose au cours des pancréatites aiguës nécrosantes : peut-on prédire l'échec du drainage seul ? « Etude PANIC »

RESUMÉ :

Introduction : L'infection de coulée de nécrose (ICN) est une complication grave de la pancréatite aiguë nécrosante. Le drainage seul ne suffit à traiter l'ICN que dans 30 à 50 % des cas. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer les performances du nomogramme d'Holleman¹ pour prédire le risque d'échec de drainage seul en cas d'ICN et de chercher d'autres facteurs prédictifs. **Matériel et Méthodes** : Les données de patients hospitalisés entre 2012 et 2016 dans les Centres Hospitaliers Universitaires de Nantes, Rennes et Brest pour une ICN traitée par drainage en première intention ont été recueillies. **Résultats** : 72 patients ont été inclus dans l'étude. Le traitement par drainage était un succès dans 44,4%. Le nomogramme permettait de prédire l'échec du drainage avec une aire sous la courbe ROC de 0,71. Les facteurs prédictifs d'échec de drainage en analyse multivariée étaient l'indice de masse corporelle (IMC) (OR 1,14 ; IC95% : 1,01-1,29 ; p=0,02), le caractère hétérogène de la collection (OR 18,84 ; IC95% : 2,02-175,86 ; p=0,01) et la défaillance respiratoire dans les 24h précédant le drainage (OR 16,76 ; IC95% : 1,94-144,4 ; p=0,01). **Conclusion** : Le nomogramme permet de prédire l'échec du drainage dans le traitement de l'ICN avec une aire sous la courbe ROC de 0,71. Les facteurs prédictifs d'échec étaient l'IMC, l'hétérogénéité de la collection et la défaillance respiratoire dans les 24h précédant le drainage. L'identification précoce des patients à risque d'échec de drainage seul permettrait une amélioration de leur prise en charge et une diminution de la durée d'antibiothérapie.

¹ 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

MOTS-CLES

Pancréatite aiguë

Infection de coulée de nécrose

Drainage radiologique / endoscopique

Nécrosectomie endoscopique / chirurgicale

Facteurs prédictifs d'échec du drainage

Nomogramme d'Holleman