

Mémoire de fin d'études présenté en vue de l'obtention du
Diplôme de Master en Médecine

« Prise en charge de la pancréatite aigüe à l'Hôpital
Erasme. Concordance avec les recommandations
européennes 2018. »

Promotrice : Pr DELHAYE Myriam

Université Libre de Bruxelles
Faculté de Médecine
Année académique 2017-2018



REMERCIEMENTS

Je souhaite avant tout à exprimer ma profonde gratitude à ma promotrice de mémoire, le Pr DELHAYE Myriam, qui a su me guider dans mon travail. Je la remercie tout particulièrement pour sa disponibilité, ses encouragements et la qualité de ses conseils.

Je remercie également l'ensemble du corps professoral de l'Université Libre de Bruxelles pour la richesse et la qualité de leur enseignement.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance à mes amis et collègues pour leur soutien moral, intellectuel et tous les bons moments passés ensemble.

Je tiens à remercier toute ma famille pour leur amour et leur soutien constant et sans qui, rien n'aurait été possible.

Je remercie enfin tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué, de loin ou de près, à la réalisation de ce travail et qui n'ont pu être cités.

Table des matières

Table des illustrations.....	3
Liste des tableaux.....	4
Liste des abréviations.....	5
RESUME.....	6
INTRODUCTION.....	7
MATERIEL ET METHODES.....	10
Méthodologie de la recherche bibliographique.....	10
Méthodologie de la recherche scientifique.....	10
RESULTATS.....	12
Incidence des cas de PA modérées à sévères.....	13
Caractéristiques de la population étudiée.....	13
Etiologies de la pancréatite aigüe.....	15
Critères de sélection des PA modérées à sévères.....	15
Mortalité.....	17
Imagerie aux urgences et lors des premières 72h après l'admission.....	17
Imagerie de 72h à 4 semaines post-admission.....	19
Imagerie au-delà de la 4 ^{ème} semaine après l'admission.....	21
Antibiothérapie.....	22
Support nutritionnel.....	23
Pancréatite aigüe biliaire modérée à sévère.....	25
Traitement invasif.....	25
DISCUSSION.....	27
Imagerie.....	27
Antibiothérapie.....	29
Support nutritionnel.....	29
Pancréatite aigüe biliaire modérée à sévère.....	31
Traitement invasif.....	31
Limites de l'étude.....	32
Perspectives.....	34
CONCLUSION.....	35
Bibliographie.....	36

Table des illustrations

<i>Figure 1</i> : Processus de sélection des patients	12
<i>Figure 2</i> : Incidence des cas de PA modérées à sévères	13
<i>Figure 3</i> : Proportions des patients présentant les différents critères de sélection	14
<i>Figure 4</i> : Etiologies des PA modérées à sévères	15
<i>Figure 5</i> : Survie en fonction de la durée d'hospitalisation	16
<i>Figure 6</i> : Imagerie à l'admission et lors des 1 ^{ères} 72h post-admission	16
<i>Figure 7</i> : Réalisation du CT scan abdominal (cohorte globale)	18
<i>Figure 8</i> : Réalisation de l'IRM abdominale (cohorte globale)	18
<i>Figure 9</i> : Principales indications de l'imagerie de 72h à 4 semaines après l'admission	20
<i>Figure 10</i> : Principales indications de l'imagerie au-delà de 4 semaines post-admission.....	21
<i>Figure 11</i> : Indications de l'antibiothérapie	22
<i>Figure 12</i> : Antibiothérapie de 1 ^{er} choix : proportions des différents types.....	23
<i>Figure 13</i> : Indications du traitement invasif	24
<i>Figure 14</i> : Proportions des différents types de procédures invasives.....	26

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion définis pour l'étude.....	11
Tableau 2 : Critères d'exclusion définis pour l'étude	11
Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée	13
Tableau 4 : Comparaison de l'imagerie entre 72h à 4 semaines post-admission et de l'imagerie au-delà de 4 semaines post-admission	19
Tableau 5 : Rares indications de l'imagerie entre 72h et 4 semaines après l'admission	20
Tableau 6 : Rares indications de l'imagerie au-delà de la 4 ^{ème} semaine après l'admission	21
Tableau 7 : Types de support nutritionnel.....	23
Tableau 8 : Comparaison des patients avec et sans traitement invasif.....	26
Tableau 9 : Recommandations de l'ESGE sur l'imagerie après 72h post-admission (9).....	28
Tableau 10 : Recommandations de l'ESGE concernant l'antibiothérapie (9)	28
Tableau 11 : Recommandations de l'ESGE concernant le support nutritionnel (9).....	28
Tableau 12 : Recommandations de l'ESGE concernant la PA biliaire (9)	30
Tableau 13 : Recommandations de l'ESGE sur le traitement invasif (9).....	30
Tableau 14 : Proposition d'éléments à figurer dans le dossier d'hospitalisation	33

Liste des abréviations

APA : American Pancreatic Association

BISAP : Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

CT scan : Computed tomography scan

CTSI : Computed tomography severity index

DBC : Determinant-Based Classification

CPE : Cholangiopancreatographie endoscopique

ESGE : European society of gastro-intestinal endoscopy - Société européenne d'endoscopie digestive

IAP : International Association of Pancreatology

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Max : Maximum

Min : Minimum

PA : Pancréatite aigüe

RAC : Revised Atlanta Classification - Classification Révisée d'Atlanta

SEB : Sphinctérotomie endoscopique biliaire

SIRS : Systemic inflammatory response syndrome – Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SNG : Sonde naso-gastrique

SNJ : Sonde naso-jéjunale

T0 : Date du début des douleurs

USI : Unité de soins intensifs

RESUME

Introduction : La pancréatite aigüe est une pathologie ayant fait l'objet de nombreuses études, mais dont le taux de mortalité associée à la forme sévère reste élevé. Ainsi, des recommandations européennes sur la prise en charge de la pancréatite aigüe nécrosante ont été publiées en Avril 2018. Le but de notre étude est de déterminer la position de l'hôpital Erasme vis-à-vis de ces recommandations et de mettre en évidence les points sur lesquels il serait intéressant d'agir dans le cas où un écart trop important par rapport à celles-ci serait observé.

Méthodes : Les données concernant les différents aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques ainsi que la mortalité en fin d'hospitalisation des patients admis durant les cinq dernières années pour une prise en charge de pancréatite aigüe modérée à sévère ont été récoltées, analysées puis comparées aux recommandations européennes 2018.

Résultats : 52 patients ont été inclus, le ratio homme/femme était de 1.6. La mortalité globale était de 17,3%. Les étiologies biliaire (52%) et éthylique (19%) étaient les plus fréquentes. 86% des patients ont bénéficié d'une imagerie endéans les 72h de leur admission. Les principales indications de l'antibiothérapie étaient la pyrexie, le sepsis persistant/choc septique et l'infection de la nécrose. 20 patients ont bénéficié d'un support nutritionnel, principalement par sonde naso-jéjunale (65%). 27 patients avaient une pancréatite aigüe d'origine biliaire, parmi lesquels 20 patients ont bénéficié d'une cholangiopancréatographie endoscopique. 12 patients ont bénéficié d'un traitement invasif, l'approche endoscopique était proposée systématiquement en premier choix.

Conclusion : Globalement, la prise en charge de la pancréatite aigüe modérée à sévère à l'hôpital Erasme ne s'écarte pas de manière importante des recommandations 2018 de l'ESGE. Toutefois, l'imagerie à la phase initiale devrait faire l'objet d'une meilleure utilisation. Par ailleurs, une analyse plus détaillée de certains aspects n'ayant pas été investigués en profondeur, en particulier l'antibiothérapie et l'épidémiologie de la flore bactérienne, est souhaitable.

INTRODUCTION

La pancréatite aigüe (PA) est définie comme une inflammation aigüe du pancréas (1). Son incidence annuelle est estimée entre 13-45/100.000 habitants aux Etats-Unis, où elle constitue la cause la plus fréquente d'hospitalisation parmi les pathologies digestives (2).

Durant ces dernières années, on observe une augmentation de son incidence, qui serait liée en partie à l'augmentation de l'obésité, facteur de risque de formation des lithiases biliaires (2).

Dans 80% des cas, la PA est bénigne et associée à une faible morbidité et à une mortalité nulle, alors que dans 20% des cas, la PA est sévère, nécrosante et associée à une morbidité et une mortalité importante (3) pouvant atteindre les 30% (4).

La mortalité augmente avec l'âge, les comorbidités et la sévérité de la maladie. Elle est la plus élevée en cas de défaillance d'organes et d'infection de nécrose qui sont des facteurs indépendants et équivalents prédictifs de mortalité dans la PA (5). La mortalité globale est quant à elle estimée à 2%(6) .

Les étiologies les plus fréquentes de la PA, sont liées à la migration de lithiase biliaire (40%) et à la consommation excessive d'alcool (30%). Les autres causes sont plus rares et incluent l'hypertriglycémie (2-5%), les médicaments (<5%), la cholangiopancréatographie endoscopique (5-10%), l'origine auto-immunitaire (<1%), les traumatismes pancréatiques (<1%) et les causes infectieuses (<1%) entre autres (6). Environ 10% des patients développent une pancréatite idiopathique, dont l'étiologie restera inconnue (1).

Durant les deux dernières décennies, de nombreuses recommandations concernant la prise en charge de la PA ont été édictées et publiées afin d'optimiser et d'homogénéiser les pratiques médicales (7).

Une revue systématique de la littérature ayant évalué 30 recommandations publiées de 1988 à 2008 sur la prise en charge de la PA, a permis de démontrer que, bien que nombreuses, elles étaient très variables au niveau de leur qualité. Les recommandations de haute qualité étaient celles développées par des professionnels de la santé et reprenant des tables, un résumé des recommandations, une évaluation du niveau des preuves et des objectifs basée sur l'évidence (8).

Parmi les nombreuses recommandations publiées depuis 1988, celles publiées en 2013 dans la revue *Pancreatology* sont le résultat d'une conférence multidisciplinaire et multinationale organisée à l'initiative de l'International Association of Pancreatology (IAP) et de l'American Pancreatic Association (APA) (4).

Depuis lors, de nouvelles études ont été publiées dans le domaine, apportant des informations susceptibles de modifier la prise en charge de cette pathologie. C'est dans ce cadre que de nouvelles recommandations relatives à la prise en charge de la PA nécrosante ont été publiées dans la revue *Endoscopy* en Avril 2018, à l'initiative de la société européenne d'endoscopie digestive (ESGE)(9).

Leur but est d'aborder toutes les questions majeures concernant la prise en charge globale de la PA nécrosante, les rôles de la radiologie, de l'endoscopie et de la chirurgie dans les stratégies thérapeutiques, et les modalités techniques de la nécrosectomie endoscopique (9).

Ces nouvelles recommandations se basent sur les données les plus récentes de la littérature et remplissent les critères de qualité mentionnés plus haut (8). Elles permettent d'une part de confirmer ce qui avait déjà été acquis et validé par les nombreuses études antérieures, mais surtout d'apporter des précisions sur certains aspects de la prise en charge de la PA nécrosante qui faisaient encore l'objet de controverses, comme par exemple la place de l'antibiothérapie, de l'imagerie, le rôle des traitements invasifs ou encore le support nutritionnel.

Nous avons évalué les différents aspects cliniques, radiologiques, thérapeutiques ainsi que la mortalité en fin d'hospitalisation des patients pris en charge à l'hôpital Erasme pour une PA modérée à sévère.

Le but de notre étude est de déterminer la position de l'hôpital Erasme vis-à-vis des recommandations récemment publiées par l'ESGE et de mettre en évidence les points sur lesquels il serait intéressant d'agir dans le cas où un écart trop important serait mis en évidence.

MATERIEL ET METHODES

L'approbation du comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Erasme-ULB a été obtenue pour le protocole de cette étude (P2018/133 - NA).

Méthodologie de la recherche bibliographique

Pour notre documentation bibliographique, nous avons consulté la base de données Medline/PubMed et celle de la Cochrane collaboration.

Les équations de recherche utilisées associaient le terme de “acute pancreatitis” avec celui de “guidelines”, “infected necrosis”, “organ failure”, “epidemiology”, “imaging”, “antibiotics”, “nutritional support”, ...

La sélection des articles les plus pertinents s'est faite après avoir pris connaissance du résumé disponible (“abstract”).

Méthodologie de la recherche scientifique

Design de l'étude : il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée à partir de la revue des dossiers de patients admis et pris en charge à l'hôpital Erasme pour une pancréatite aiguë (PA) modérée à sévère telle que définie dans le tableau 1. L'étude a porté sur les cinq dernières années, du 01/01/2013 au 31/12/2017.

Collecte des données : Sur base du registre prospectif du service de gastro-entérologie médicale, nous avons retenu les patients pour lesquels un diagnostic de PA était mentionné. Ensuite, nous avons appliqué les critères d'inclusion et d'exclusion et retenu les patients qui respectaient l'ensemble des critères, constituant ainsi notre cohorte finale. Les données récoltées ont été analysées, puis comparées aux recommandations proposées par l'ESGE.

Traitement statistique : Une analyse statistique descriptive a été réalisée afin d'établir la proportion des patients ayant bénéficié de différents types de traitements ou d'examens. Après vérification de la normalité de la distribution de notre population (test de Shapiro-Wilk et de D'Agostino-Pearson), les tests de Mann-Withney, du Khi carré et

le test exact de Fischer ont été appliqués lorsqu'ils étaient indiqués. Pour ce faire, nous avons utilisé le programme Microsoft Excel ainsi que le logiciel Graphpad Prism version 7.0.

Tableau 1 : Critères d'inclusion définis pour l'étude

- Premier diagnostic de pancréatite aigüe modérée à sévère définie par au moins un des critères suivants : une nécrose du parenchyme pancréatique $\geq 30\%$ et/ou un séjour aux soins intensifs et/ou une durée d'hospitalisation ≥ 10 jours
- Age compris entre 18 et 99 ans
- Sexe masculin ou féminin.

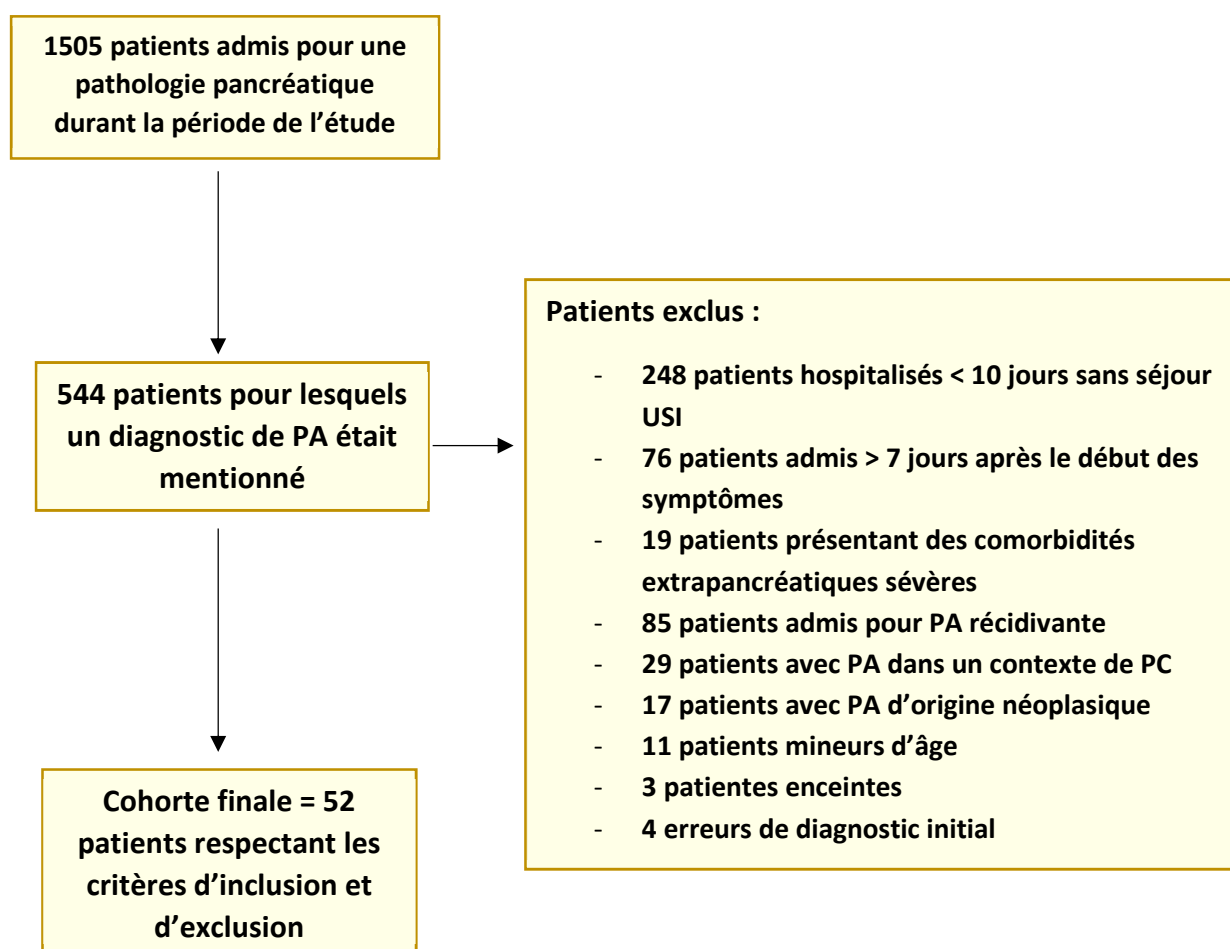
Tableau 2 : Critères d'exclusion définis pour l'étude

- Age < 18 ans
- Pancréatite aigüe récidivante
- Pousée de pancréatite aigüe dans un contexte de pancréatite chronique
- Pousée de pancréatite aigüe associée à une néoplasie
- Femmes enceintes
- Admission à l'hôpital Erasme plus de 7 jours après le début des symptômes
- Transfert d'un patient vers un autre hôpital pour la poursuite de la prise en charge, soit une prise en charge incomplète à l'hôpital Erasme.

NB : Les patients présentant une durée d'hospitalisation ≥ 10 jours et/ou un séjour à l'USI, justifiés par la présence de comorbidités extrapancréatiques sévères, ont été exclus lorsque la PA était décrite comme bénigne et d'évolution clinico-biologique favorable.

RESULTATS

Le registre prospectif des patients admis dans le service de gastro-entérologie médicale pour une pathologie pancréatique, quelle qu'en soit l'origine, entre le 01/01/2013 et le 31/12/2017, comportait au total 1505 patients, dont 544 patients (36%) pour lesquels un diagnostic de PA était mentionné. La figure 1 reprend les différentes étapes de la sélection des patients.



USI : Unité de soins intensifs

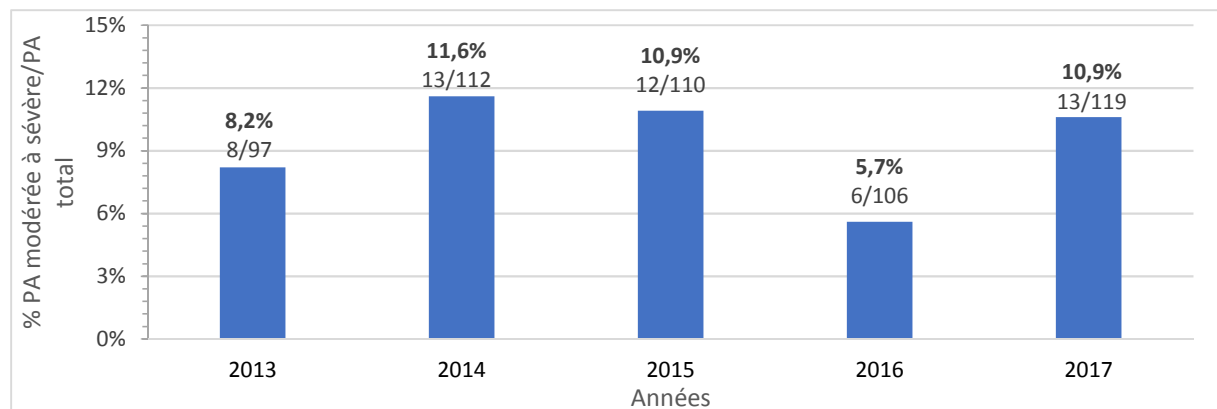
PA : Pancréatite aiguë

PC : Pancréatite chronique

Figure 1 : Processus de sélection des patients

Incidence des cas de PA modérées à sévères

La figure 2 montre que la distribution annuelle des cas de PA modérées à sévères varie entre 5.7% (en 2016) et 11.6% (en 2014).



NB : Les différences observées ne sont pas statistiquement significatives ($p=0.41$).

Figure 2 : Incidence des cas de PA modérées à sévères

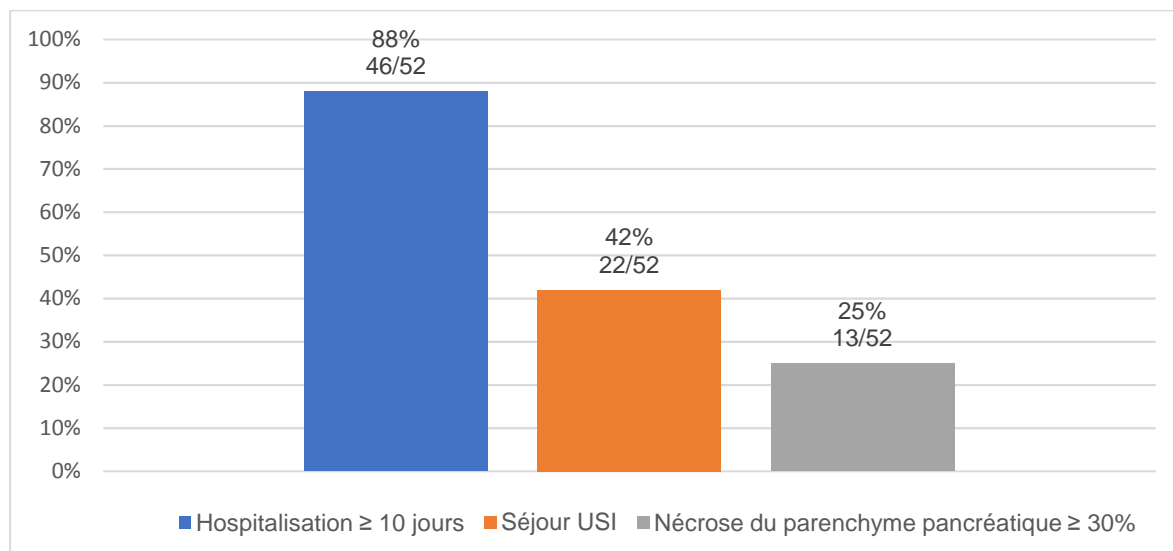
Caractéristiques de la population étudiée

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58 ans, avec 38% de femmes (20 patients) et 62% d'hommes (32 patients). La durée médiane d'hospitalisation était de 13 jours pour la cohorte globale (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée

Âge			
Moyenne \pm Ecart-type	58 \pm 16 ans		
Sexe : nombre (%)			
Homme	32 (62)		
Femme	20 (38)		
Etiologies : nombre (%)			
Biliaire	27 (52)		
Alcool	10 (19)		
Autres	15 (29)		
Mortalité globale : nombre (%)			
9 (17)			
Durée d'hospitalisation (jours)			
	A	B	C
Médiane	13	13	7
Intervalle interquartile	(10-21)	(11-20)	(6-71)
Délai médian entre T0 et admission* (jours)			
Médiane			
2			
Intervalle interquartile			
(1-2.25)			

A : Cohorte globale (n=52) B : Survivants (n=43) C : Patients décédés (n=9) T0 : date du début des douleurs. * : n=10 PA non prises en considération (7 PA post-CPE et 3 patients avec date du début des douleurs imprécise)



NB : La proportion des patients avec une nécrose < 30% n'a pas été déterminée.

Figure 3 : Proportions des patients présentant les différents critères de sélection

Etiologies de la pancréatite aigüe

L'étiologie biliaire était la plus fréquente avec 27 patients (52%) atteints (figure 4), suivie par l'origine éthylique (10 patients, soit 19%), les PA post-CPE (7 patients, soit 13%), l'hypertriglycémie (2 patients, soit 4%) et l'origine post-chirurgicale (1 patient, soit 2%). Toutefois, l'étiologie est restée indéterminée dans 10% des cas (5 patients), malgré un bilan étiologique extensif.

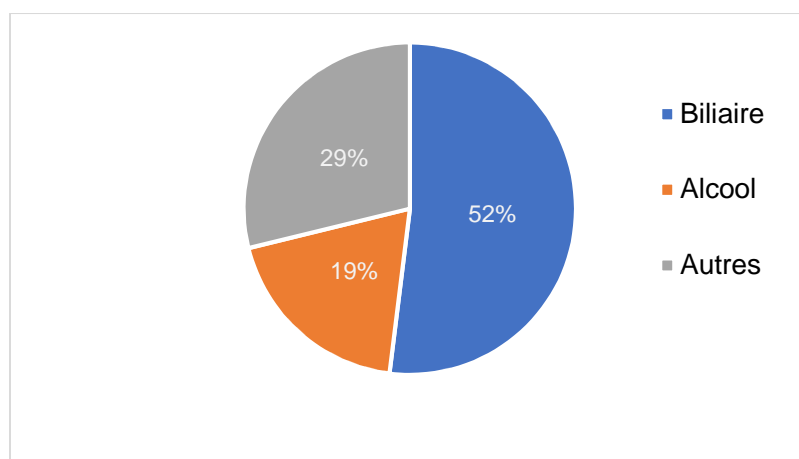
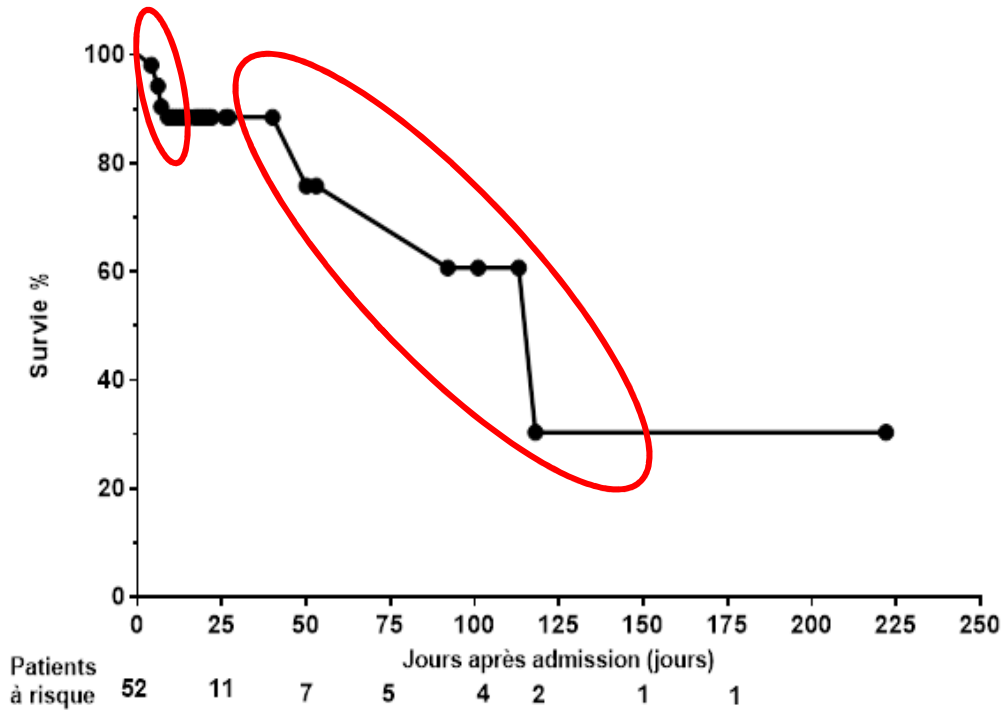


Figure 4 : Etiologies des PA modérées à sévères

Critères de sélection des PA modérées à sévères

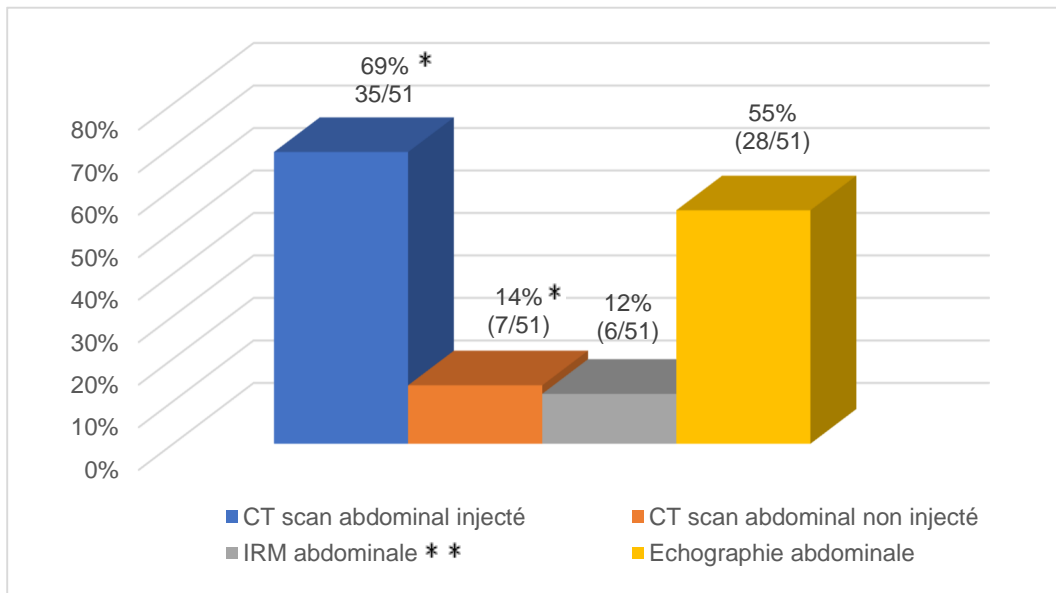
Dans notre cohorte, 13 patients (25 %) présentait une nécrose du parenchyme pancréatique $\geq 30\%$, dont 10 (77%) ont développé une infection de la nécrose. Trois patients avec une nécrose $< 30\%$ ont développé une infection de la nécrose justifiant une antibiothérapie et/ou un traitement invasif. Au total, 13 patients sur 52 (25%) ont développé une infection de nécrose. Parmi ces derniers, quatre sont décédés (31%).

Sur les 52 patients, 22 patients (42%) ont nécessité un séjour à l'USI, alors que 46 patients sont restés hospitalisés au moins 10 jours (figure 3).



NB : Les patients à risque sont définis comme des patients toujours hospitalisés.

Figure 5 : Survie en fonction de la durée d'hospitalisation



NB : L'analyse a été réalisée pour 51 patients, car les données n'ont pas pu être recueillies chez un patient admis plus de 72h après un séjour dans un autre hôpital. *Réalisation soit d'un CT injecté, soit d'un CT non injecté, pas d'association entre les deux pour un même patient. ** Seuls 4 patients avaient bénéficié à la fois d'un CT scan et d'une IRM endéans les 72 heures post-admission.

Figure 6 : Imagerie à l'admission et lors des 1^{ères} 72h post-admission

Mortalité

La mortalité globale était de 17.3% (9 patients décédés). Deux sous-groupes de patients, dont la différence de mortalité est statistiquement significative (p-valeur=0.0017), ont été identifiés :

- Un groupe à faible risque, comprenant 26 patients pour lesquels le seul critère de sélection était une durée d'hospitalisation ≥ 10 jours, dont la mortalité est nulle.
- Un groupe à risque plus élevé regroupant les patients n'appartenant pas au groupe précédent, dont la mortalité est estimée à 34.6%. On distingue :
 - o Six patients admis directement aux soins intensifs et qui décèdent endéans les 10 premiers jours.
 - o Six patients remplissant nos trois critères de sélection, dont la mortalité était de 33.3% (2 décès survenus à J50 et J118).
 - o Un patient décédé à J92 (92^{ème} jour d'hospitalisation).

La courbe de survie représentée sur la figure 5 montre deux pentes de mortalité : une mortalité importante et précoce (6 patients) survenant pendant les 10 premiers jours d'hospitalisation et une mortalité tardive (3 patients) apparaissant après la 4^{ème} semaine.

Imagerie aux urgences et lors des premières 72h après l'admission

L'imagerie abdominale réalisée chez 44 patients (86%) correspondait soit à un CT scan injecté (n=35) ou non injecté (n=7), une IRM (n=6) et/ou une échographie abdominale (n=28) (figure 6).

Sur les 27 patients dont l'étiologie de la PA était biliaire, 18 patients (67%) ont bénéficié d'une échographie à la phase initiale. Sur les 9 patients (33%) n'ayant pas eu d'échographie, seul un patient avait un antécédent de cholécystectomie. Ainsi, 8 patients (30%) dont l'origine de la PA était biliaire n'ont pas bénéficié de cet examen, alors qu'ils n'avaient pas d'antécédent de cholécystectomie.

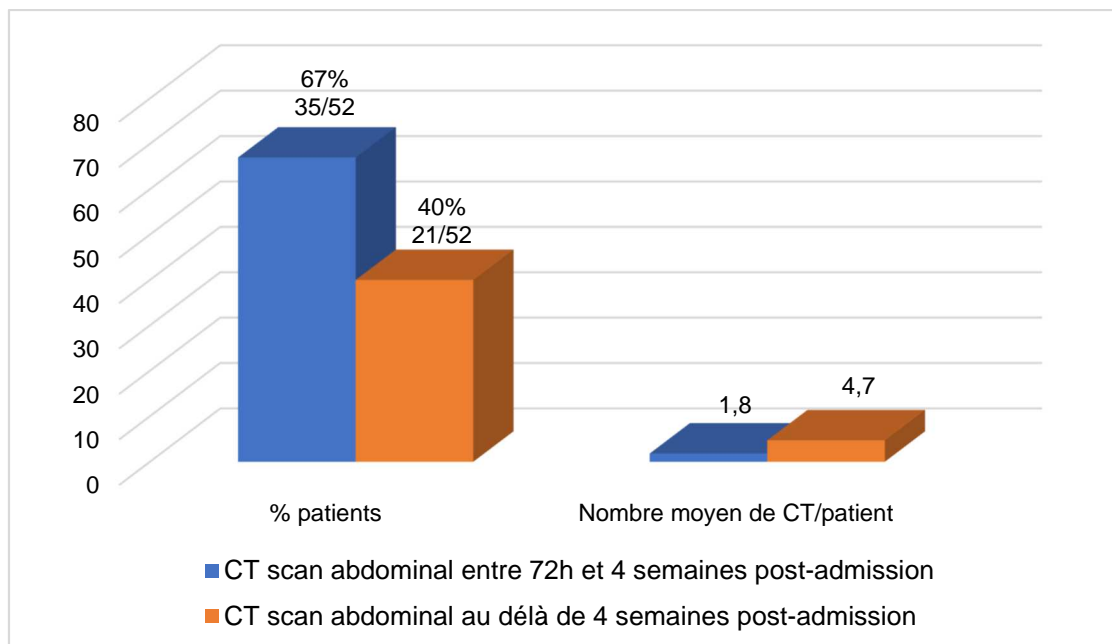


Figure 7 : Réalisation du CT scan abdominal (cohorte globale)

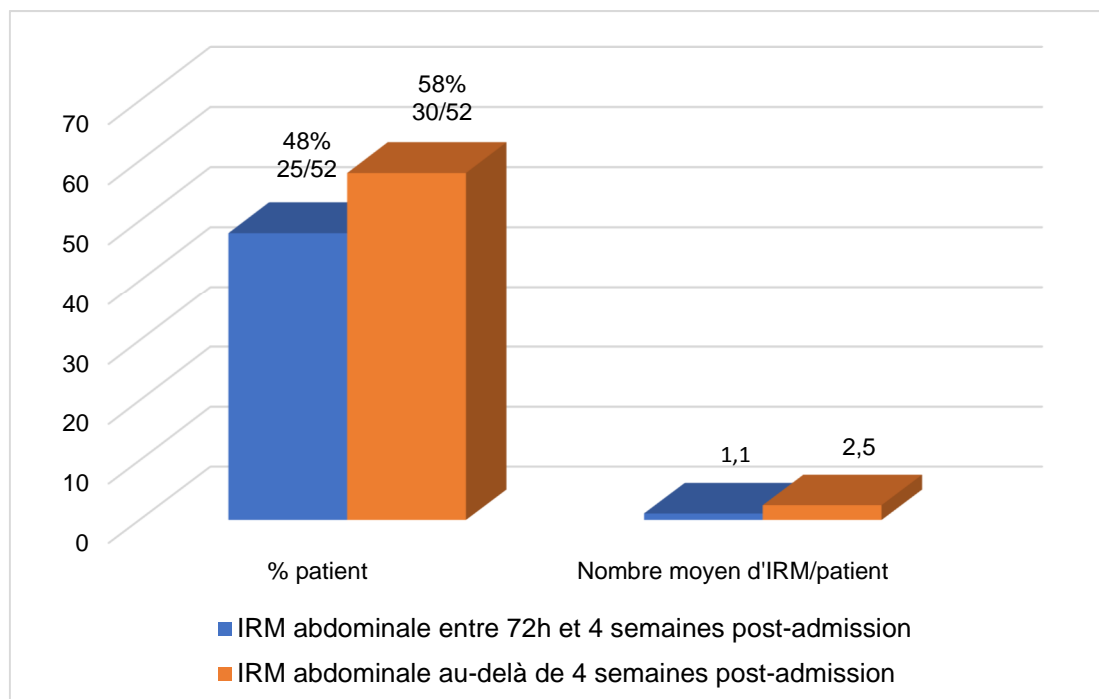


Figure 8 : Réalisation de l'IRM abdominale (cohorte globale)

Imagerie de 72h à 4 semaines post-admission

Durant cette période, 35 patients (67%) ont bénéficié d'un CT scan abdominal, avec en moyenne 1.8 CT/patient et 25 patients (48%) ont bénéficié d'une IRM abdominale, avec en moyenne 1.1 IRM/patient.

Le CT scan est plus souvent réalisé que l'IRM durant la période de 72h à 4 semaines post-admission (35/42=83% vs 25/42=60%), alors qu'au-delà de la 4^{ème} semaine post-admission, on observe une utilisation plus fréquente de l'IRM par rapport au CT scan (30/36=83% vs 21/36=58% respectivement) (tableau 4). Néanmoins, quel que soit le type d'examen réalisé, le nombre d'examens est plus important après la 4^{ème} semaine (figures 7 et 8).

Tableau 4 : Comparaison de l'imagerie entre 72h à 4 semaines post-admission et de l'imagerie au-delà de 4 semaines post-admission

	Imagerie entre 72h et 4 semaines après admission	Imagerie au-delà de 4 semaines post-admission
Total des patients avec imagerie (CT et/ou IRM)	42	36
Patients sans imagerie	10	16
IRM + CT scan	18	15
CT scan seul	17	6
IRM seule	7	15
Nombre total CT scan	63	98
Nombre moyen de CT scan par patient	1.8	4.7
Nombre de CT scan le plus élevé pour un patient	7	16
Nombre total IRM	28	75
Nombre moyen d'IRM par patient	1.1	2.5
Nombre d'IRM abdominale le plus élevé pour un patient	2	11

Parmi les 91 examens d'imagerie réalisés entre 72h et 4 semaines après l'admission, les principales indications consistaient en un suivi des complications locales, une dégradation clinique et une (suspicion d') infection (figure 9).

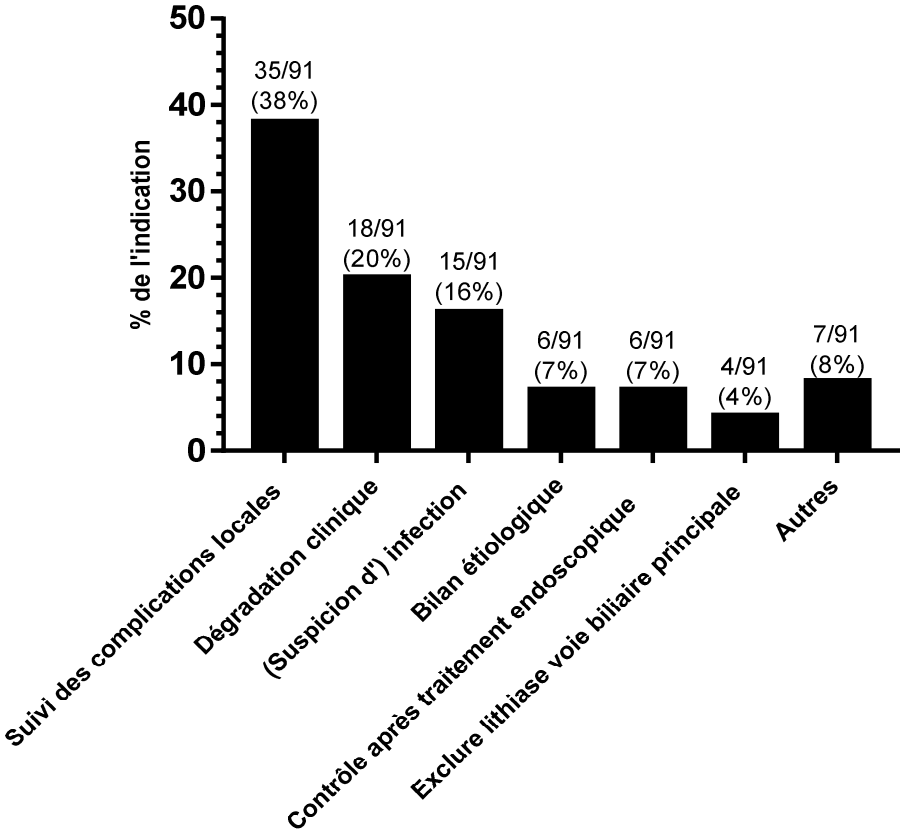


Figure 9 : Principales indications de l'imagerie de 72h à 4 semaines après l'admission

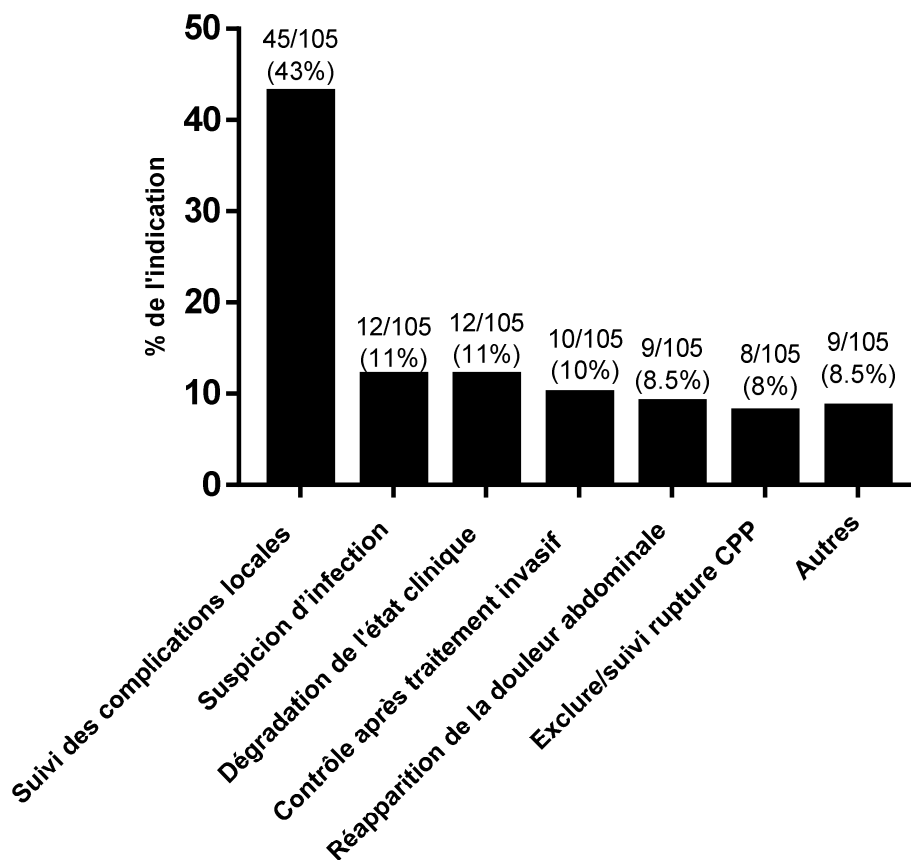
Les autres indications d'examens d'imagerie sont peu fréquentes et n'ont été posées qu'une seule fois chacune (tableau 5).

Tableau 5 : Rares indications de l'imagerie entre 72h et 4 semaines après l'admission

Exclure hémorragie	Syndrome du compartiment abdominal
Exclure perforation intestinale	Exclure occlusion intestinale
Exclure rupture du canal pancréatique principal	Exclure cholécystite
Exclure thrombose veineuse aigüe	

Imagerie au-delà de la 4^{ème} semaine après l'admission

Durant cette période, 21 patients (40%) ont réalisé un CT scan abdominal, avec en moyenne 4.7 CT scan par patient. De même, 30 patients (58%) ont bénéficié d'une IRM abdominale avec en moyenne 2.5 IRM par patient (figures 7 et 8). A nouveau, comme le montre la figure 10, le suivi des complications locales, la suspicion d'infection et la dégradation clinique représentaient jusqu'à deux tiers des indications d'examen d'imagerie (69/105=66%). Les autres indications étaient peu fréquentes (tableau 6).



CPP : canal pancréatique principal

Figure 10 : Principales indications de l'imagerie au-delà de 4 semaines post-admission

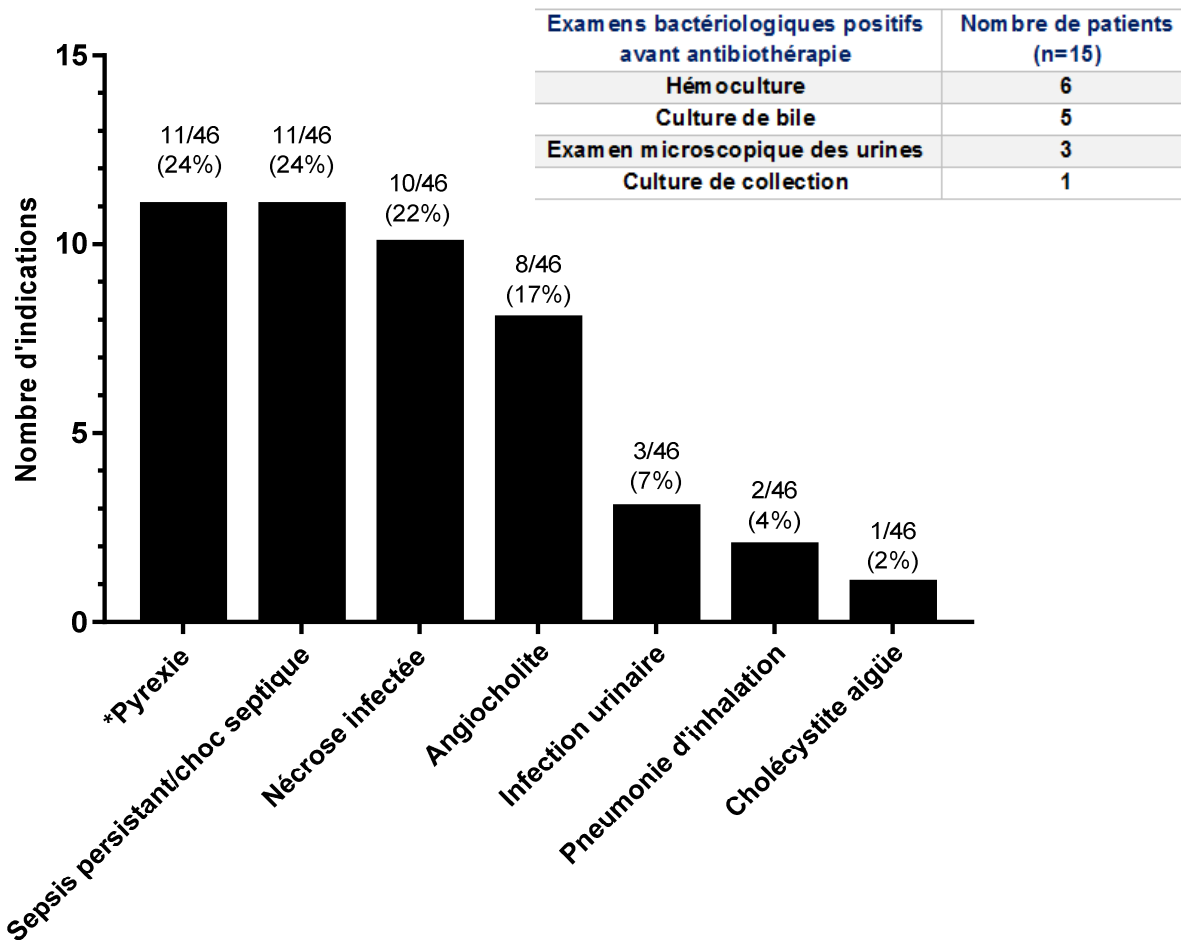
Tableau 6 : Rares indications de l'imagerie au-delà de la 4^{ème} semaine après l'admission

Exclure lithiase enclavée (n=3)	Exclure thrombose veineuse aiguë (n =1)
Exclure ischémie mésentérique (n=1)	Exclure périviscérite (n=1)
Exclure saignement actif (n=3)	

Antibiothérapie

Indications de l'antibiothérapie :

Une antibiothérapie a été administrée à 39 patients (75%) pendant une durée médiane de 9 jours (min-max : 2-95), avec un délai médian de 4.5 jours (min-max : 1-24) par rapport au début des douleurs (T0) (figure 11). Elle a été initiée chez 24 patients (62%) sans connaissance préalable des résultats des prélèvements bactériologiques ou avant documentation bactériologique, alors que 15 patients (38%) ont été traités sur base des résultats bactériologiques disponibles.



NB : * : La pyrexie représentait une indication d'antibiothérapie dans les conditions suivantes : en cas de persistance et/ou associée à une majoration du syndrome inflammatoire et/ou à une dégradation de l'état clinique. Aucune antibiothérapie prophylactique n'a été administrée.

Figure 11 : Indications de l'antibiothérapie

Premier choix de l'antibiothérapie :

Pour plus de 75% des patients, l'Augmentin et le Tazocin représentaient le premier choix de l'antibiothérapie (figure 12).

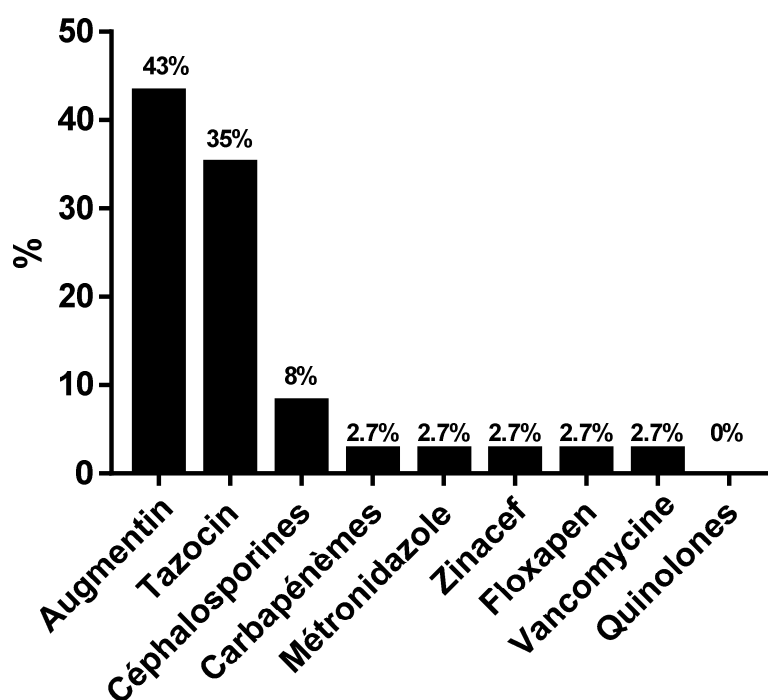


Figure 12 : Antibiothérapie de 1^{er} choix : proportions des différents types

Support nutritionnel

Au total, 20 patients (38%) ont bénéficié d'un support nutritionnel instauré après une durée médiane de 5 jours par rapport au T0. A l'issue de leur hospitalisation, l'ensemble des patients ayant survécu s'alimentait par voie orale.

Tableau 7 : Types de support nutritionnel

Types de support nutritionnel	Nombre de patients (%)	Durée médiane (min-max) (jours)
Sonde naso-gastrique	7 (35%)	11 (2-114)
Sonde naso-jéjunale	13 (65%)	17 (3-90)
Nutrition parentérale	6 (30%)	22 ¹ (1-84)

¹ Cette donnée a été calculée pour 5 patients, car elle n'a pas pu être recueillie chez un patient.

Min : minimum max : maximum

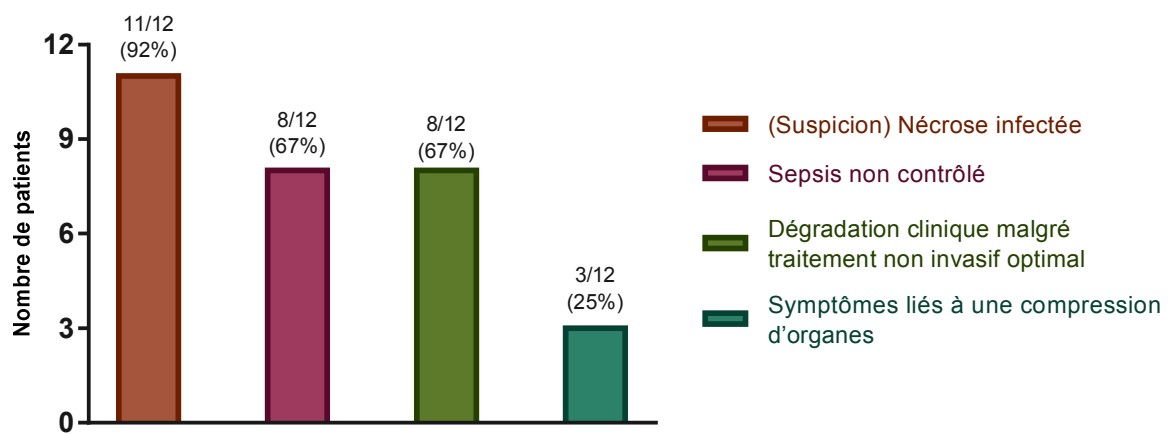


Figure 13 : Indications du traitement invasif

Cinq patients ont bénéficié d'au moins deux types de support nutritionnel différents :

- Un patient a bénéficié des 3 types de support nutritionnel,
- Un patient a bénéficié à la fois d'une SNG et d'une SNJ et
- Trois patients ont reçu à la fois une SNJ et une nutrition parentérale

Pancréatite aigüe biliaire modérée à sévère

Sur les 27 patients pour lesquels un diagnostic de PA biliaire a été retenu, 20 patients (74%) ont bénéficié d'une CPE. Le délai médian entre la CPE et le T0 était de 6.5 jours (min-max : 1-77).

En excluant les deux patients dont les CPE ont été réalisées à J41 et J77 par rapport au T0 respectivement pour récurrence de douleur abdominale et sepsis persistant, le délai médian de la CPE par rapport au T0 passe à 5.5 jours (min-max : 1-12)

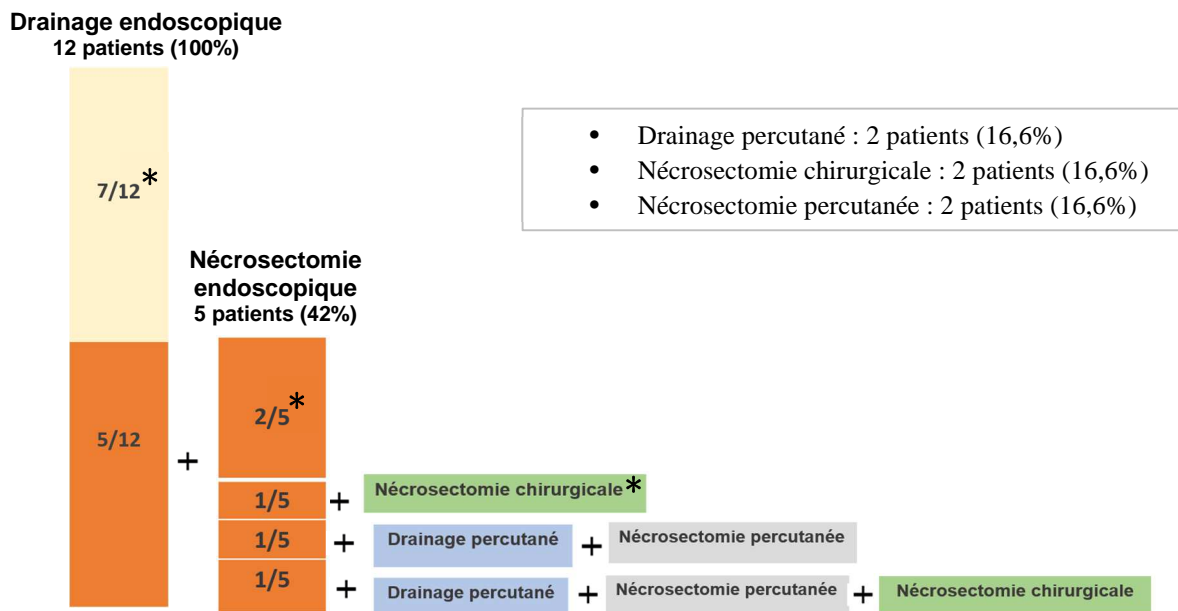
La principale indication de la CPE retrouvée pour 17 patients (85%) correspondait à un tableau d'obstruction biliaire éventuellement associée à une pyrexie. Les 3 autres patients ont bénéficié d'une CPE respectivement pour sepsis persistant, réapparition de douleur abdominale et pour une évolution clinique défavorable.

Traitement invasif

12 patients (23% de notre cohorte), parmi lesquels 3 sont décédés, ont bénéficié d'un traitement invasif réalisé après un délai médian de 19 jours (min-max : 5-60) par rapport au T0. Aucun traitement invasif n'a été réalisé pour 40 patients, comprenant les 6 décès précoces.

La figure 13 représente les différentes indications du traitement invasif, dont la plus prévalente est (la suspicion) l'infection de la nécrose.

La figure 14 montre que le drainage endoscopique a été réalisé en première intention chez l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un traitement invasif. Le drainage par voie chirurgicale n'a été réalisé chez aucun patient.



Une nécrosectomie a été nécessaire pour 5 patients (42%), par voie endoscopique seule pour 2 patients et associée à la voie chirurgicale et à un drainage percutané dans 1 et 2 cas respectivement. Un complément par nécrosectomie percutanée a été nécessaire par la suite dans 2 cas, suivi d'une nécrosectomie chirurgicale dans le dernier cas. *: indique les patients décédés.

Figure 14 : Proportions des différents types de procédures invasives

La comparaison entre le groupe des patients ayant bénéficié d'un traitement invasif et ceux qui n'en ont pas bénéficié montre une différence statistiquement significative pour la durée d'hospitalisation, mais il n'y a pas de différence significative pour la mortalité.

Tableau 8 : Comparaison des patients avec et sans traitement invasif

	Traitement invasif (n=12)	Absence de traitement invasif (n=40)
Décès (n)	3	6*
Survie (n)	9	34
Mortalité	25%	15%
	→ Différence de mortalité statistiquement non significative (p=0.41)	
Durée d'hospitalisation (jrs)		
Médiane	45	11
(Min-max)	(13-222)	(4-53)
	→ Différence statistiquement significative (p<0.0001)	

n : nombre de patients * : 6 décès précoces jrs : jours Min : minimum Max : maximum

DISCUSSION

Nous avons sélectionné les patients présentant une PA “modérée à sévère” sur base de critères arbitraires associant la nécrose du parenchyme pancréatique $\geq 30\%$ (10) et/ou le séjour aux soins intensifs (11) et/ou une durée d’hospitalisation prolongée. De cette façon, nous avons collecté 52 patients, représentant environ 10% de toutes les PA hospitalisées pendant une période de 5 ans dans le service de gastro-entérologie de l’hôpital Erasme.

La mortalité globale observée était de 17.3% en accord avec les données de la littérature pour les PA sévères (6). Deux pics de mortalité ont été mis en évidence, l’un au cours de la première semaine et l’autre après 4 semaines d’évolution(12).

La prévalence de l’infection de nécrose (n=13, soit 25%) et la mortalité associée (n=4, soit 31%) concordaient avec les données d’une étude précédente (5), où elles étaient de 21% et de 32% respectivement.

Imagerie

A l’admission, un CT scan abdominal avec injection de contraste devrait être réalisé uniquement lorsqu’il existe une incertitude diagnostique(9) ou pour exclure des diagnostics alternatifs (perforation abdominale,...)(1). En effet, l’imagerie précoce dans la PA n’influence pas l’évolution clinique(13). Dans notre série, 42 patients (82%) ont bénéficié d’un CT scan endéans les 72 premières heures post-admission, celui-ci n’étant pas justifié dans la majorité des cas.

L’échographie abdominale à l’admission a un rôle limité dans l’évaluation de la PA (extension de la nécrose, recherche des complications locales,...) (14), mais elle joue un rôle important dans la mise au point étiologique en excluant l’origine biliaire et devrait donc être réalisée chez tous les patients non cholécystectomisés (9). Cependant, 30% de nos patients avec une PA biliaire, sans antécédent de cholécystectomie, n’ont pas bénéficié de cet examen durant la phase initiale.

Tableau 9 : Recommandations de l'ESGE sur l'imagerie après 72h post-admission (9)

- Une imagerie abdominale devrait être réalisée durant la première semaine (à partir de 72 heures après l'apparition des symptômes) chez les patients avec une probabilité de PA sévère, lorsqu'il n'y a pas de réponse au traitement conservateur, et lors de la 2^{ème} à la 4^{ème} semaine, pour rechercher et évaluer les complications locales.
- Une imagerie abdominale devrait être réalisée après la 4^{ème} semaine, afin de planifier la prise en charge, de suivre la réponse au traitement et lorsqu'un traitement invasif est envisagé.

Tableau 10 : Recommandations de l'ESGE concernant l'antibiothérapie (9)

- La prophylaxie antibiotique est déconseillée dans la prévention des complications infectieuses de la PA nécrosante.
- En cas de suspicion ou d'infection de la nécrose, l'utilisation d'antibiotiques ayant un spectre d'activité efficace sur les bactéries de la flore intestinale et une bonne pénétration pancréatique (carbapénèmes, quinolones, métronidazole, hautes doses de céphalosporines), est recommandée en prenant soin d'adapter l'antibiothérapie aux résultats des cultures et de l'antibiogramme si disponibles.

Tableau 11 : Recommandations de l'ESGE concernant le support nutritionnel (9)

- L'ESGE recommande une alimentation entérale chez tous les patients présentant une probabilité de pancréatite aiguë sévère en cas d'intolérance à l'alimentation orale après 72 heures.
- L'ESGE suggère d'initier la nutrition entérale via un tube nasogastrique, sauf chez les patients présentant une instabilité hémodynamique, et de passer à la voie naso-jéjunale chez les patients présentant une intolérance digestive.
- La nutrition parentérale peut être débutée en cas d'intolérance digestive persistante à l'alimentation entérale par sonde ou si les objectifs ne sont pas atteints sur le plan calorique.

Dans notre étude, les indications de l'imagerie durant la période de 72 h à 4 semaines après l'admission pour 42 patients (81%) et pour 38 patients (73%) au cours de la période au-delà de 4 semaines après l'admission, sont relativement similaires et concordent avec les recommandations européennes mentionnées dans le tableau 9. En effet, les principales indications d'imagerie étaient le suivi des complications locales, la dégradation clinique, la suspicion d'infection, mais aussi le suivi après un traitement invasif.

Antibiothérapie

Au sein de notre cohorte, l'utilisation de l'Augmentin (43%) et du Tazocin (35%) était prédominante et constituait une antibiothérapie empirique adéquate au vu des principales indications. Il faut néanmoins souligner que l'antibiothérapie a été instaurée dans près de 2/3 des cas sans connaissance préalable des résultats bactériologiques. Concernant la durée de l'antibiothérapie, il est recommandé arbitrairement de poursuivre l'antibiothérapie aussi longtemps que la source d'infection n'est pas tarie(9).

Support nutritionnel

Le support nutritionnel reste certainement le traitement le mieux étudié et le plus efficace de la PA, car c'est le seul ayant montré un bénéfice certain en termes de mortalité(15). Parmi les 20 patients (38%) de notre cohorte ayant nécessité l'instauration d'un support nutritionnel, on peut constater que l'alimentation entérale par sonde naso-jéjunale (65%) a été préférentiellement utilisée par rapport à celle par sonde naso-gastrique (35%). Toutefois, plusieurs études n'ont pas trouvé de différence significative concernant l'utilisation de l'une ou l'autre voie d'alimentation entérale en termes de tolérance ou de complications(9).

Tableau 12 : Recommandations de l'ESGE concernant la PA biliaire (9)

- Une CPE associée à un drainage biliaire doit être réalisée en urgence (≤ 24 heures) en cas de pancréatite biliaire aiguë associée à une angiocholite. En cas d'obstruction biliaire persistante, elle doit être réalisée endéans les 72h.
- Elle est déconseillée en cas de pancréatite biliaire aiguë sans angiocholite, ni obstruction persistante des voies biliaires.

Tableau 13 : Recommandations de l'ESGE sur le traitement invasif (9)

- Un traitement invasif devrait être réalisé chez les patients présentant une pancréatite aiguë nécrosante associée à :
 - Une nécrose infectée, cliniquement suspectée ou prouvée
 - Une défaillance d'organes persistante ou une dégradation de l'état clinique persistant pendant plusieurs semaines
 - Une nécrose stérile, après l'échec du traitement conservateur et en cas de signes et symptômes de compression des organes adjacents ou de douleur persistante se manifestant tardivement dans l'évolution de la maladie.
- Le délai avant traitement devrait être postposé autant que possible à plus de 4 semaines par rapport au T0
- La prise en charge doit être individualisée, en tenant compte de toutes les données disponibles (cliniques, radiologiques et biologiques) et de l'expertise de l'équipe locale.

Pancréatite aiguë biliaire modérée à sévère

La prise en charge de la PA biliaire dans notre série correspond globalement aux recommandations (tableau 12), sauf en ce qui concerne le délai entre la CPE et le T0 qui est prolongé de 48h par rapport à ce qui est recommandé (5 jours vs 72h). Toutefois, cette différence correspond au délai médian entre le T0 et l'admission aux urgences. Il faut aussi noter que le diagnostic d'angiocholite associée à une PA sévère est parfois difficile, la douleur et la pyrexie pouvant être liées aussi bien à la PA qu'à l'angiocholite. Seuls l'ictère et la cholestase peuvent être attribués plus spécifiquement à l'angiocholite.

Traitement invasif

Les principales indications pour la réalisation du traitement invasif sont reprises sur la figure 13 et correspondent globalement à celles proposées par les recommandations de l'ESGE (tableau 10).

Traditionnellement, la PA nécrosante était prise en charge chirurgicalement par une laparotomie réalisée précocement, mais cette procédure était grevée d'un haut taux de mortalité(16). Actuellement, la stratégie de traitement implique le plus souvent une approche graduelle, du traitement le moins invasif au traitement le plus invasif, en fonction de l'évolution clinique du patient. Une approche endoscopique (drainage endoscopique suivi de nécrosectomie endoscopique si nécessaire) et une approche chirurgicale (drainage percutané, suivi d'une chirurgie mini-invasive si nécessaire) ont été récemment comparées (17). Il n'y a pas de différence significative entre les deux approches en termes de mortalité, mais l'approche endoscopique est associée à une durée d'hospitalisation plus courte et à un taux plus faible de fistules pancréatiques(17). Le choix entre les deux approches devrait prendre en compte la localisation de la nécrose et l'extension de la nécrose ainsi que l'expertise de l'équipe locale (9). Bien qu'une association avec les autres traitements invasifs (drainage percutané, nécrosectomie chirurgicale) reste possible, l'approche endoscopique demeurerait néanmoins systématique en première intention dans notre étude et était suffisante dans 58% des cas (7/12).

Limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limitations. La première est l'absence d'utilisation d'un système reconnu de classification de la sévérité de la PA, à savoir la Classification d'Atlanta de 2012 (RAC) (12) ou la Determinant-Based Classification (DBC)(18).

Dans la classification d'Atlanta de 2012, la défaillance d'organe(s) persistant plus de 48 heures est le critère de sévérité définissant une PA sévère. Néanmoins, c'est pour des raisons pratiques, en particulier la difficulté de retrouver rétrospectivement ce critère de sévérité, que nous avons défini des critères "de sélection", correspondant en réalité à des facteurs associés à des formes modérées à sévères de pancréatite aigüe. Il s'agit de la nécrose du parenchyme pancréatique $\geq 30\%$ (10) et le séjour aux soins intensifs(11). A titre d'exemple, la défaillance d'organe(s) persistante ($> 48h$) n'a pas pu être retenue comme critère de sélection, car la récolte de cette donnée aurait été aléatoire, vu que ce statut du patient n'est pas repris systématiquement dans les dossiers. En outre, les patients atteints de PA légère sont généralement admis pour une durée d'hospitalisation de 3 à 7 jours suivant l'apparition de la maladie (19). Cette observation suggère que les patients hospitalisés pendant plus de 10 jours présentent une maladie plus grave.

La période de récolte des données a été définie à partir de l'année 2013, car elle fait suite à des avancées importantes dans le domaine de la prise en charge de la PA, en particulier suite à la publication de la Classification d'Atlanta de 2012 (12) et la publication des recommandations IAP/APA en 2013(4).

Par ailleurs, malgré l'abondance des données récoltées, certaines zones d'imprécision persistent : l'absence de distinction entre les indications de l'IRM et du CT scan pour les deux périodes s'étendant au-delà de 72h après l'admission, le nombre de nécrosectomies pour chaque patient, une analyse plus approfondie de l'antibiothérapie et de la flore bactérienne entre autres. Ces limitations sont à considérer lors de la réalisation d'études cliniques ultérieures portant sur le sujet.

Proposition d'éléments importants à mentionner dans le rapport d'un patient admis pour la prise en charge d'une pancréatite aigüe

A l'admission du patient

- Etiologie de la PA + date du début des douleurs (T0)
- PA récidivante : oui/non
- Prédiction de la sévérité :
 - o SIRS à l'admission : oui/non
 - o Score BISAP à l'admission ≥ 2 : oui/non
 - o Si CT scan abdominal : valeur CTSI (Contact téléphonique avec le radiologue si nécessaire)
- Défaillance d'organe(s) : oui/non
 - o Transitoire/persistante
 - o Unique/multiple
- Echographie abdominale : oui/non
- Statut post-cholecystectomie : oui/non

A la sortie d'hospitalisation dans la conclusion du rapport

1°) Description de la PA

- Etiologie de la PA + date du début des douleurs (T0)
- Sévérité de la PA selon la Classification d'Atlanta de 2012
- Nécrose du parenchyme pancréatique (+ étendue)
- Si PA biliaire : réalisation CPE avec SEB (oui/non) + rendez-vous en chirurgie pour éventuelle cholécystectomie

2°) Antibiothérapie : oui/non

- Pour chaque type : Indications + durée
- Préciser les résultats des cultures et de l'antibiogramme

3°) Support nutritionnel

- Alimentation orale : reprise par rapport au T0
- Alimentation entérale par sonde naso-gastrique : durée + indication
- Alimentation entérale par sonde naso-jéjunale : durée + indication
- Alimentation par voie parentérale : totale/support + durée + indication

4°) Traitement invasif

- Types : Drainage endoscopique et/ou percutané \pm nécrosectomie endoscopique et/ou percutanée et/ou chirurgicale
- Indication pour chaque traitement

PA : Pancréatite aigüe SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

BISAP : Bedside index for severity in acute pancreatitis CTSI : computed tomography severity index

CPE : Cholangiopancreatographie endoscopique SEB : sphinctérotomie endoscopique biliaire

Tableau 14 : Proposition d'éléments à figurer dans le dossier d'hospitalisation

Perspectives

Au vu de la difficulté à collecter les données pour l'étude, car certains éléments, parfois importants, ne sont pas mentionnés, nous proposons un modèle (tableau 14) reprenant les éléments qui devraient idéalement figurer dans le dossier d'hospitalisation d'un patient admis pour la prise en charge d'une PA.

En outre, partant du constat que 30% des PA biliaires, sans antécédent de cholécystectomie, n'ont pas bénéficié d'une échographie abdominale durant la phase initiale et dans un souci de mise à jour continue des connaissances, la mise en place d'un système de formation continue annuelle, destiné à tous, éventuellement sous la forme d'un séminaire, est souhaitable afin de sensibiliser à l'importance de la prise en charge adaptée du patient dès son arrivée aux urgences.

CONCLUSION

Globalement, la prise en charge de la pancréatite aigüe modérée à sévère à l'hôpital Erasme ne s'écarte pas de manière importante des recommandations 2018 de l'ESGE. Toutefois, l'imagerie à la phase initiale devrait faire l'objet d'une meilleure utilisation. Par ailleurs, une analyse plus détaillée de certains aspects n'ayant pas été investigués en profondeur, en particulier l'antibiothérapie et l'épidémiologie de la flore bactérienne, est souhaitable.

Bibliographie

1. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 12 août 2014;349:g4859.
2. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. juin 2013;144(6):1252-61.
3. Frossard J-L, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. 12 janv 2008;371(9607):143-52.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
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. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 17 nov 2016;375(20):1972-81.
7. Rebours V, Lévy P, Bretagne J-F, Bommelaer G, Hammel P, Ruszniewski P. Do guidelines influence medical practice? Changes in management of acute pancreatitis 7 years after the publication of the French guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. févr 2012;24(2):143-8.
8. Loveday BPT, Srinivasa S, Vather R, Mittal A, Petrov MS, Phillips ARJ, et al. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1466-76.
9. Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. mai 2018;50(5):524-46.
10. Mortele KJ, Wiesner W, Intriére L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol*. nov 2004;183(5):1261-5.
11. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 18 avr 2018. doi: 10.1097/SLA.0000000000002766
12. 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.

13. Jin DX, McNabb-Baltar JY, Suleiman SL, Wu BU, Khorasani R, Bollen TL, et al. Early Abdominal Imaging Remains Over-Utilized in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2894-9.
14. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, et al. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* oct 2014;34(5):1218-39.
15. Krishnan K. Nutritional management of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2017;33(2):102-106.
16. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut.* 2017;66(11):2024-32.
17. 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 Lond Engl.* 06 jan 2018;391(10115):51-8.
18. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, Lévy P, Maraví-Poma E, Petrov MS, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* déc 2012;256(6):875-80.
19. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl.* 4 juill 2015;386(9988):85-96.