

Pancréatites aiguës nécrosantes

Remy Gauzit

AP-HP

CHU Jean Verdier- Bondy

Pancréatites aiguës

- **Gravité variable :**
Guérison spontanée → défaillance multiviscérale
- **Etiologies multiples**
- **Mécanismes physiopathologiques "obscurs"**
- **Deux types :**
 - **P. aiguë interstitielle (œdémateuse)**
 - **P. aiguë nécrosante (nécrotico-hémorragique)**
- **Prise en charge mal codifiée**
- **Existence de controverses (hétérogénéité des séries publiées)**
- **Traitement avant tout symptomatique suivant :**
 - **la gravité**
 - **la survenue de complications**
- **Formes les plus graves = consommation +++ de ressources et de temps**

Epidémiologie des PA

- **USA : 108 000 hospitalisations/an**
2 250 décès/an
4 % douleurs abdominales hospitalisées
- **GB : 251/million (x10 entre 1960 et 1980)**
- **France : 220/million**
- **Globalement : ↗ incidence**
 - **meilleure sensibilité diagnostique ?**
 - **↗ consommation d'alcool ?**
 - **VIH (incidence 4 à 22 %)**

Epidémiologie des PAN

- PAN = 10 à 25 % des PA
- Mortalité PA 10 %
PAN 25 à 60 %
42 % non reconnues avant autopsie (*Wilson GUT 1988*)

60 % des décès dans les 15^{ers} jours
< 8 jours : défaillance respi > infection
> 8 jours : infection ↗ ↗

Renner DigDis Sci 1985, Baron NEJM 1999
Conf Consensus Gastroenterol Clin Biol 2001

Etiologie des PA

Obstruction

Lithiase biliaire

Tumeurs du pancréas, ampullome, malformation : pancréas *divisum*, diverticule

Corps étranger obstruant la papille, douve de chine, ascaridiase

Toxique et médicamenteuse

Alcool éthylique, méthylrique

Médicamenteuses (Pancréatix : centre de pharmacovigilance de St Antoine)

Insecticides organo phosphorés, venin de scorpion

Traumatique

Métabolique

Hypercalcémie (hyperparathyroïdie), hyperlipidémie type I et IV

Infection

Virus : oreillons, hépatites, rubéole, adénovirus, CMV, HIV, varicelle

Bactéries : légionelle, mycoplasme, *Campylobacter jejuni*

Parasites : ascaris, paludisme

Vasculaires

Ischémie, état de choc, malformation, vascularites

Iatrogènes

Cathétérisme endoscopique, sphinctérotomie, postopératoires

Hypothermie

Idiopathiques

Etiologie des PA

- **En fait :**

- **Lithiase biliaire** **45 %**
- **Intoxication alcoolique** **35 %**
(2/3 à 3/4 aux USA)
- **Causes diverses** **10 %**
(hypertriglycémie, hypercalcémie +++)
- **Idiopathique** **10 %**

Physiopathologie des PA

- Mécanismes → nécroses glandulaires = ?
 - perturbation du métabolisme cellulaire
 - activation enzymatique
- Données expérimentales et ana-path :
 - Théorie canalaire
 - Théorie acineuse
 - Association des deux

Théories reposant sur des perturbations du métabolisme cellulaire et une activation enzymatique avec hyperstimulation du pancréas

Physiopathologie des PA

- **Théorie canalaire** : expliquerait la "cascade" des formes lithiasiques (par reflux)

agent inducteur intra-canaire sous pression



↗ perméabilité aux enzymes pancréatiques



**Diffusion interstitielle
(Oedème - inflammation - nécrose)**



Retentissement sur micro circulation



Extension II des lésions aux acini

Physiopathologie des PA

- **Théorie acineuse :**
 - 1) **Coalescence enzymes inactifs + lyzosomes**
→ activation enzymatique et lyse cellulaire
 - 2) **Dépassement des mécanismes de défense du pancréas :**
 - **↘ concentration de l'inhibiteur physio de la trypsine (choc, intoxication, alcool,...)**
 - **trypsinogène → trypsine en grande quantité**
 - **activation massive des enzymes pancréatiques**

Physiopathologie des PA

- Ischémie du pancréas = P. oedémateuse → PAN
- Devenir des C. Acineuses après stimulation :
IMPREVISIBLE
 - formes mineures localisées
 - formes les plus graves
 - extension +++ de la nécrose
 - relargage systémique et/ou péritonéal
(enzymes, cytokines, radicaux libres, TNF α ...)
 - ⇒ risque d'évolution vers un SDMV

Effets tissulaires des enzymes pancréatiques

- **Phospholipase A2 : propriétés cytolytiques**
→ altération du surfactant pulmonaire
- **Elastase : dégradation des fibres élastiques**
→ altération vasculaire-hémorragie
- **Trypsine : activation du complément des kinines**
→ rôle dans CIVD, choc, ins. rénale aiguë
- **Kallicreine : relargage bradykinine et kallidine**
→ instabilité hémodynamique
- **Lipase : dégradation des tissus adipeux**
→ nécrose péripancrétique

Physiopathologie des PA alcooliques

- **Mécanismes très mal connus**
- **Généralement : poussée PA après intoxic chronique prolongée**
- **Autres facteurs déclenchant probables ?
(Seuls 5 % des éthyliques chroniques → PA)**
- **Le + souvent PA sur lésions de pancréatite chronique**
- **Rôle de l'hypertriglycéridémie ?**

Physiopathologie des PA lithiasiques

- **Très mal connue**
- **Théorie des OPIE (1901) :**
 - **reflux biliaire par obstruction de l'ampoule de Vater**
 - **aucune confirmation expérimentale**
- **Autre théorie :**
 - Obstruction transitoire du Wirsung (sans reflux)**
 - ↓
 - lésion des cellules acinaires d'emblée**

Démarche diagnostique

① **Faire le diagnostic positif + recherche étiologique**

② **Evaluation de la sévérité**

Importance +++ de la gravité initiale

③ **Recherche de complications**

➔ **Développement de très nombreux scores et index de gravité et recherche de facteurs de risque d'infection, de mortalité...**

- clinique
- biologique
- clinico-biologique
- radiologique

Démarche diagnostic

- ⇒ Importance de l'évaluation initiale de la gravité
- ① Appréciation du risque de complications potentielles
Recherche d'éléments prédictifs d'un SDMV
- ② Suivi de l'évolution des patients
- ③ Comparaison et stratification des patients
- ④ Comparaison des résultats entre plusieurs équipes
- ⑤ Comparaison des résultats de traitements différents
- ⑥ Sélection de patients "homogènes" pour les essais thérapeutiques

Signes cliniques : pas de spécificité

Douleurs abdominales	95 %
Nausées/vomissements	80 %
Fièvre	75 %
Défense abdominale	70 %
Distension abdominale	65 %
Tachycardie	65 %
Ileus	50 %
Ictère	30 %
Dyspnée	20 %
Choc	15 %
Désorientation/confusion	10 à 20 %

Diagnostic biologique

- Amylasémie : sensibilité et spécificité médiocres
 - pancréatite histologique sans hyperamylasémie
 - toute ischémie du pancréas → hyperamylasémie
- Lipasémie : spécificité (96 %) et sensibilité (94 %)
 - normalisation + tardive que l'amylasémie (diagnostic possible 48 h après le début de la PA)
 - seuil retenu : > 3 à 4 X N
- Trypsinogène, iso enzyme de l'amylase, élastase, phospholipase A2... → pas de supériorité
- Intérêt de la recherche de trypsinogène de type 2 par bandelette U (résultat en 5 min) pour éliminer une PA (VPP = 99 %)

Apport de l'imagerie médicale

Rôle +++

- 1) Diagnostic (confirmation, recherche étiologique)**
- 2) Gravité/pronostic**
- 3) Prélèvements microbiologiques**
- 4) Suivi de l'évolution loco-régionale**

Echographie

Méthode de référence d'exploration des voies biliaires

- lithiase vésiculaire spécificité 100 %, sensibilité 67 %**
- lithiase du cholédoque : sensibilité ↘**

Aide au diagnostic de PA : opérateur dépendant
limitée par les gaz digestifs

Apport de l'imagerie médicale

TDM avec injection de produits iodés

- **Identification des zones ne prenant pas le contraste (territoires nécrosés ou à risque de nécrose)**

Prédiction de nécrose : VPP = 92 %

- **TDM trop précoce → risque de sous estimation des lésions (complètes en 72 à 96 h)**
- **Mesures de l'extension extra pancréatique**
- **Repérages des complications locales**
- **Ponction à visée bactériologique**

Apport de l'imagerie médicale

Indications de la TDM

- En urgence à la période initiale
 - Diagnostic clinique et biologique incertain
 - PA sévère avec signes de choc
- > 48 à 72 h d'évolution
 - Ranson >3 ou APACHE II > 8
 - Absence d'amélioration et/ou dégradation clinique (recherche infection de nécrose par ponction +++)

« CT Severity Index » ou score de Balthazar

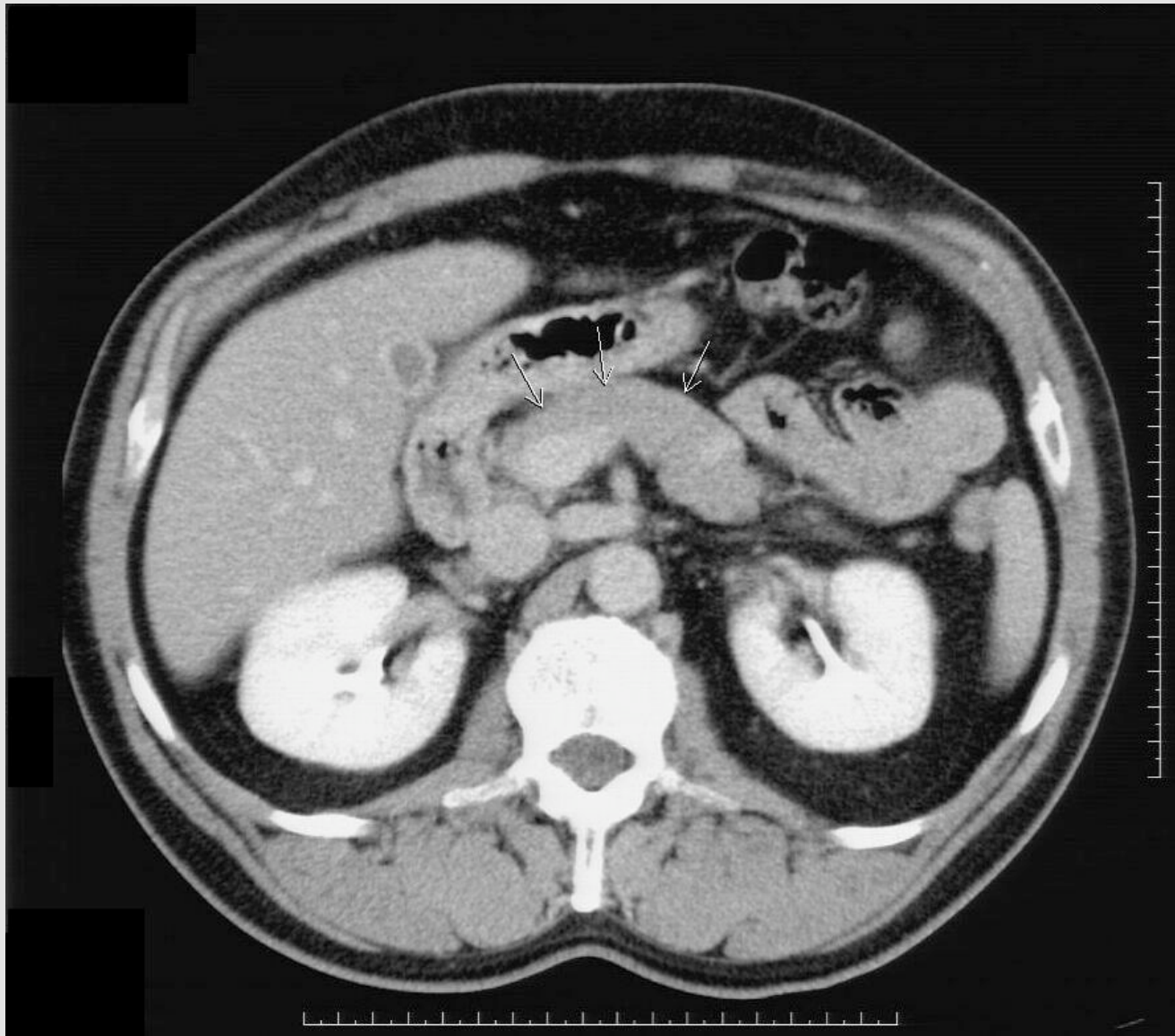
	Sévérité	Mobidité	Mortalité
Score TDM de Ranson			
A = pancréas normal	0	0	
B = élargissement local ou diffus du pancréas	1 pt	0	
C = infla. limitée au pancréas ou à la graisse	2 pts	7 %	
D = collection extrapancréatique	3 pts	42 %	
E = plusieurs collections, gaz	4 pts	60 %	
Etendue de la nécrose			
0	0	12 %	
30 %	2 pts	40 %	
30-50 %	4 pts	75 %	
> 50 %	6 pts	100%	
Index de sévérité global			
	0-3 pts	8 %	3 %
	4-6 pts	35 %	6 %
	7-10 pts	92 %	17 %

- **D'autres éléments, ne rentrant pas dans le score de Balthazar, ont également une valeur pronostique :**
 - existence d'une ascite
 - présence d'épanchements pleuraux
- ***Kemppainen Br J Surg 1996***

Analyse de 161 TDM initiales (2,9 j/début symptômes)

 - nécrose caudale → bon pronostic, peu de complications
 - nécrose de la tête ou diffuse → mauvais pronostic

Le site initial de la nécrose est un meilleur indicateur prédictif que la mesure de l'étendue de la nécrose
Le site de la nécrose devrait faire partie des scores pronostiques.

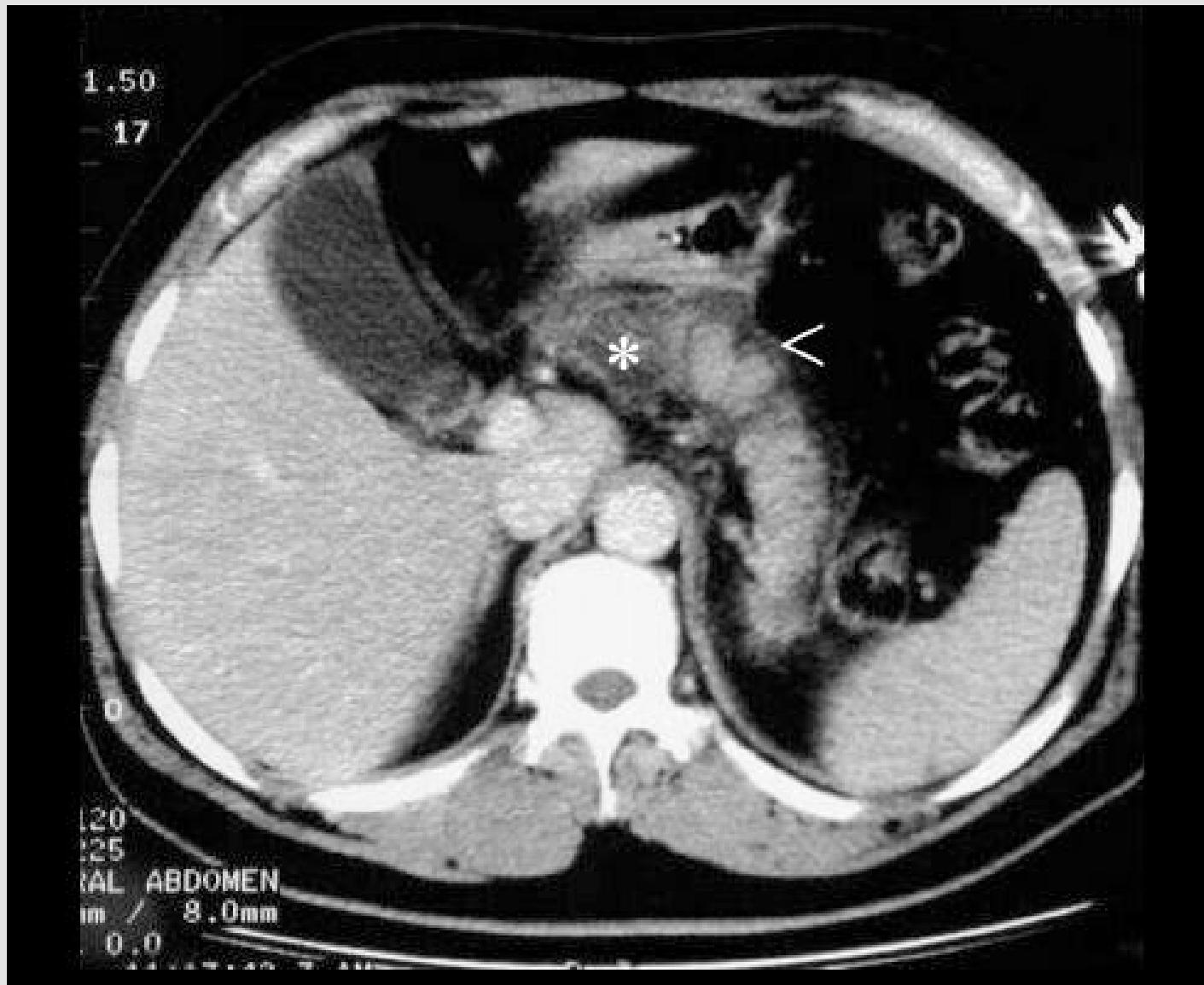


Pancréas normal

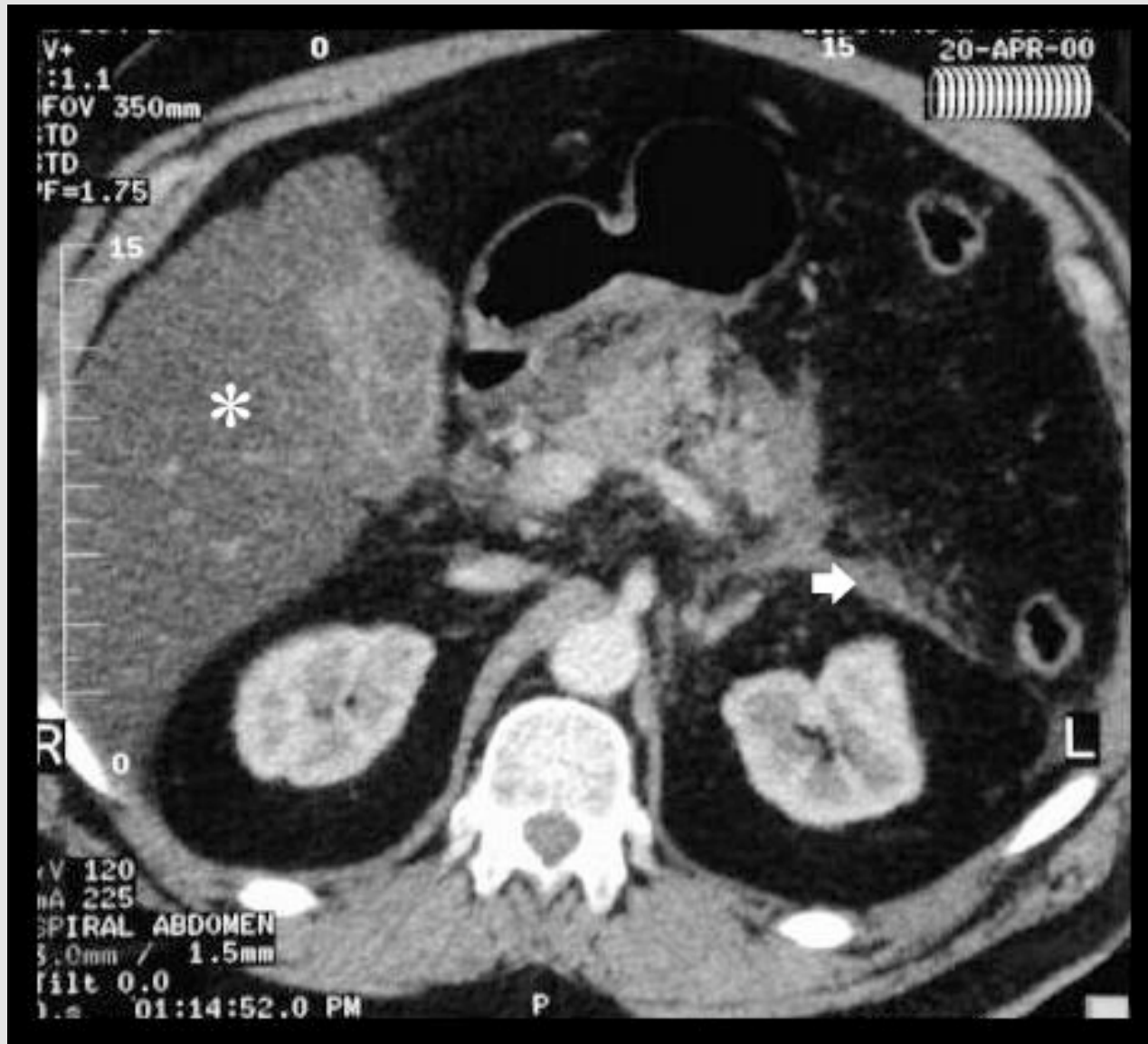


Pancréas augmenté de volume

*** Coulée s'étendant vers l'espace para-rénal antérieur gauche**

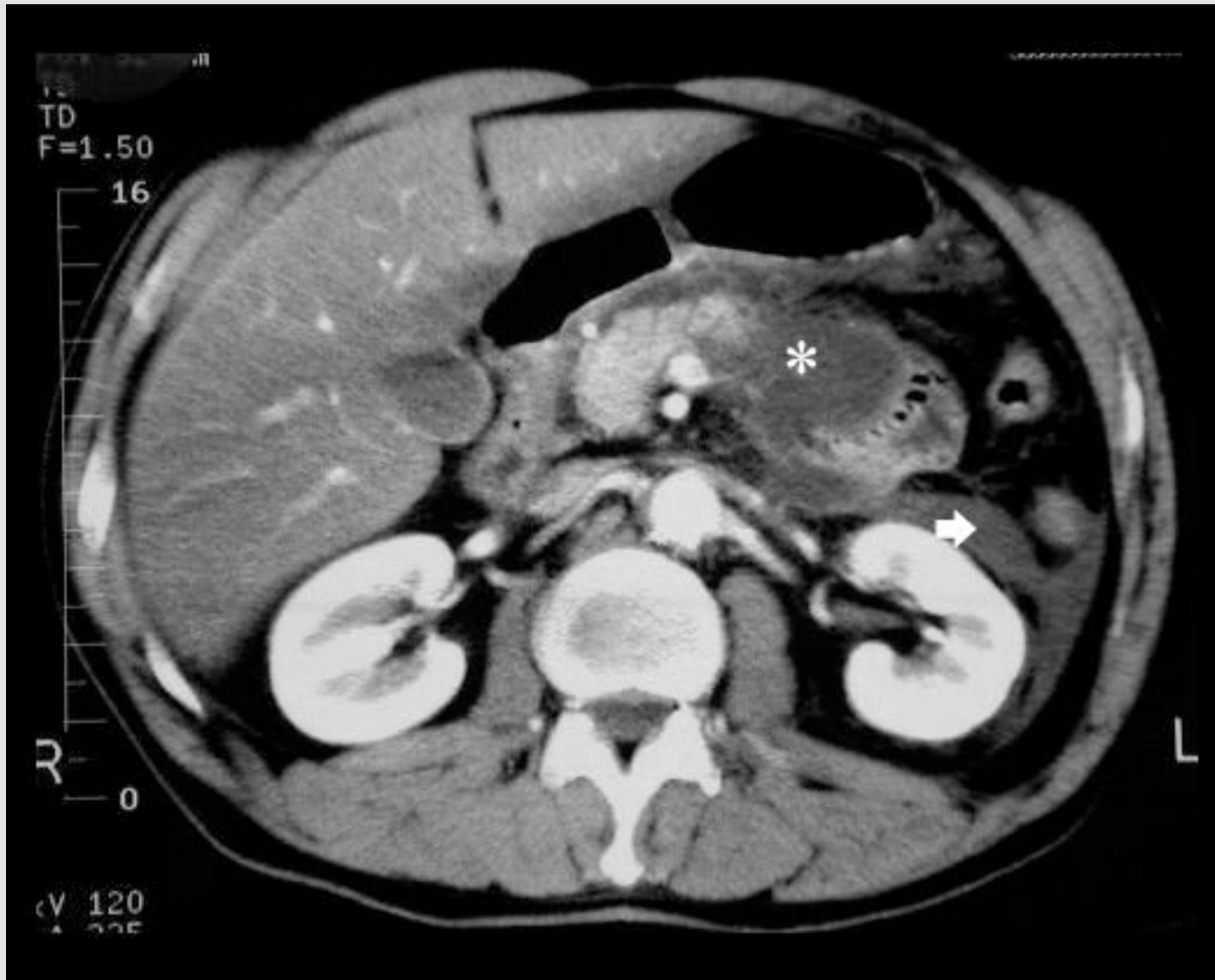


< Lame d'épanchement péri-pancréatique
*** Hypodensité de la tête pancréatique**



*** Stéatose (étoile).**

➡ Coulée s'étendant vers l'espace para-rénal antérieur gauche



➡Coulée

* Hypodensité du corps pancréatique témoin de nécrose

Produits iodés et PA

- ***FOITZIK Gastroenterology 1994***
PA chez le rat
Produits iodés ⇒ ↗ score de nécrose et ↗ mortalité
- ***SCHMIDT Ann Surg 1995***
PA chez le rat
Produits contraste ⇒ altération de la microcirculation
- ***KALSER Dig Dis Sci 1995***
PA chez l'opossum
Pas d'aggravation
- ***MAC MENAMIN Am J Gastroenterol 1996***
Etude rétrospective
Produit contraste ⇒ ↗ durée clinique de la PA
(douleurs abdominales et reprise alimentaire)
Conclusion hâtive (biais méthodologique)

IRM et PA

- ***GUIBAUD Radiology 1995***

Diagnostic des microcalculs cholédociens (1mm Ø)
(sensibilité de 93 %)

- ***WERNER Ann Surg 1998***

PA expérimental chez le rat

Injection GD-DTPA pas d'effet sur :

- micro circulation
- lésions acinaires

- ***MORGAN 1997 Radiology 1997***

Diagnostic des collections : IRM = TDM > échographie

Intérêt : caractère non drainable
(présence de débris > 1 cm Ø)

Scores et critères clinico-biologiques de gravité

Recherche de facteurs de risque de décès
Evaluation de la gravité initial
Prédiction du risque infectieux

- **Scores de Ranson et de Blamey**
 - Morbidité et mortalité corrélées aux scores

score 1 à 2	mortalité < 2 %
(même si infection de nécrose)	
score 3 à 4	mortalité 15 %
score 5 à 6	mortalité 40 %
score > 6	mortalité 98 %
 - Performances comparables :
sensibilité 80 et 60 %, spécificité 80 et 90 %
VPP 38 et 60 %, VPN 92 et 86 %

Scores et critères clinico-biologiques de gravité

- **Scores de Ranson et de Blamey**

Nombreux inconvénients

- évaluation tardive de la gravité à 48 h
- établissement de façon historique sur des PAN alcooliques (74 %) chez des pts inclus dans un protocole chirurgical
- paramètres difficiles à obtenir en urgence (LDH) ou à évaluer (séquestration liquidienne)
- utilisation rétrospective impossible si données manquantes
- interférences avec les traitements (Ht, déficit en base, apports liquidiens...)
- exclusion des pts opérés en urgence
- valeur pronostique bonne aux extrémités (<2 et >6), alors que majorité des pts se situe entre 3 et 5

Scores et critères clinico-biologiques de gravité

- **Scores non spécifiques : IGS II et APACHE II**
 - permettent évaluation au jour le jour
 - prédiction mortalité $\approx$ scores spécifiques
 - APACHE II validé sur un grand nombre de pts permet d'éliminer :
 - une forme grave si < 10 à 24 h
 - un décès si ne dépasse pas 10 dans les 3^{ers} jours

Evaluation biologique de la gravité

- **CRP en routine pour certains**
(pic > 210 mg/l ou ↗ > 150 mg/l entre J1 et J4)
prédiction de la sévérité : VPP 60 %, VPN 90 %
ascension souvent retardée (limites cliniques +++)
- **IL6 plus précoce de 24 à 48 heures**
- **Protéine associée à la pancréatite (PAP)**
- **Phospholipase A2 (PLA₂)**
- **Elastase sérique des polynucléaires**
- **Peptide activé du trypsinogène (TAP) : intérêt+++ ?**
- **Néoptérine**
- **TNF**
- **Procalcitonine, IL8, IL1: prédiction d'infection de nécrose**

Evaluation de la gravité

- **Conclusion de la conférence de consensus 2001 :**
 - pas de score, ni d'indice, ni de marqueur performant
 - aucun élément d'évaluation n'est à lui seul suffisant pour prédire la gravité d'une PA
 - pendant les 48^{ères} heures : recherche d'une défaillance d'organe +++
- **Avenir : association de plusieurs scores ?**

Complications des PAN

**Séparation arbitraire : médicales et chirurgicales
ou locales et systémiques
ou précoces et tardives**

- **Complications précoces : 1ère semaine**
 - défaillances viscérale = passage systémique des toxines (ins circulatoire, rénale, respiratoire, voire CIVD)
 - chirurgicales liées à l'extension de la nécrose

Pb chirurgicaux et médicaux souvent intriqués :
⇒ défaillance d'organe ⇒ recherche complication chir.
- **Complications tardives > 7 jours**
 - conséquences de la nécrose sur les tissus de voisinage de l'infection de nécrose
 - faux kystes (8 %) à partir de 2-3 mois (risque infection ++)

SDMV et PAN

Fait tout la gravité des PAN

- **Classiquement**

SDMV précoce

origine toxique

SDMV > 7 jours

infection

- **Réalité clinique moins schématique
(infection précoce)**
- **Relation infection/SDMV variable dans la
littérature**

Infection de nécrose

- Littérature difficile à interpréter
(data = hôpitaux de référence → surestimation)
- Infection de nécrose : 40 à 60 % des PAN
 - 50 % avant 15 jours
 - 20 % avant 7 jours
- Association avec une mortalité élevée (60 à 70 %)
- Trois localisations possibles
 - nécrose pancréatique
 - coulées extra-pancréatiques
 - ascite réactionnelle

Infection de nécrose

- **Nombreuses voies de contamination**
 - **hématogène et biliaire**
 - **translocation bactérienne depuis le colon et les lymphatiques pancréatiques**
 - **par contiguïté (ischémie/nécrose digestive)**
 - **post chirurgie (quasi systématique)**

Rau Br J Surg 1998, Widdison Br J Surg 1993

SDMV et infection de nécrose

- *Beger GUT 1987*

Relation +++ infection/survenue SDMV

	Nécrose infectée	Nécrose stérile
Hypoxémie	54 %	29 %
Ins. Rénale	39 %	23 %
Choc	18 %	7 %
H. digestive	12 %	3 %

SDMV et infection de nécrose

- *Tenner Gastroenterology 1997*

SDMV dans 50 % des PAN

nécrose infectée 50 % des cas

nécrose stérile 50 % des cas

En pratique, ponction sous TDM :

- dès l'admission si défaillance(s) d'organe(s)
- devant toute aggravation

Diagnostic de l'infection de nécrose

- Clinique et biologie : pas de spécificité
- Ponction percutanée sous TDM
 - permet diagnostic dans 94 % des cas
 - si toutes les collections visibles sont ponctionnées :

sensibilité	100 %
spécificité	98 %

Gerzof Gastroenterology 1987

Microbiologie des surinfections pancréatiques

- **Variations +++ dans la littérature**
**Publications le plus souvent inhomogène,
difficilement comparable entre elles**
 - **ponction sous TDM (nécrose, abcès,
pseudokyste ...)**
 - **découverte opératoire**
 - **infection après chirurgie d'une nécrose
initialement stérile**
 - **patients ayant déjà reçu une ABT...**

Microbiologie des surinfections pancréatiques

- Reflet de la flore digestive
- Prélèvements polymicrobiens : 13 à 60 %
 - *E. coli* 30 à 50 %
 - *Staphylococcus sp* 2 à 57 %
 - entérocoques 5 à 40 %
 - *Pseudomonas sp* 0 à 20 %
 - anaérobies 4 à 15 %
 - *Candida sp* 4 à 20 %

Montravers Gastroenterol Clin Biol 2001

Microbiologie des surinfections pancréatiques

- Infections polymicrobiennes :
 - abcès > nécrose
 - entérocoques fréquents
- Ecologie différente si surinfection postop
- Profil de résistance le plus svt inconnu
- Modifications écologie (*candida sp*, CG +...) et profil de résistance si ABT préventive ?

Traitement des PAN

- Existence de nombreuses stratégies +++
- Peu d'études prospectives, randomisées, problèmes méthodologiques +++)
- Existence de controverses
 - Antibioprophylaxie et DDS
 - Place et indication de la chirurgie et de la CPRE
 - Traitements médicamenteux spécifiques
 - Alimentation entérale vs alimentation parentérale

Traitement des PAN

Avant tout symptomatique

- ① Mise au repos du pancréas
- ② Pallier l'insuffisance pancréatique
- ③ Correction des désordres métaboliques
- ④ Assurer l'analgésie
- ⑤ Prévenir et traiter les défaillances d'organes (SDRA, choc, CIVD, insuffisance rénale...)
- ⑥ Diagnostic et traitement des complications

Antibiotiques et pancréas

- **Concentrations différentes : pancréas sain, tissu inflammatoire, nécrose, abcès, ascite, pseudokyste...**
- **Modifications PK et PD : hypovolémie, 3^{ème} secteur, hypoprotidémie, ins rénale, conditions locales (pH, débris cellulaires, coque fibreuse...)**

Antibiotiques et pancréas

- **Foitzik GUT 1997**

Concentrations *in situ* des AB variables en fonction des modifications morphologiques :

- du pancréas (inflammation, œdème, nécrose)
- de la microcirculation

Imipénème

concentrations ↗ en phase d'œdème

↘ avec apparition de la nécrose

céfotaxime

concentrations basse en phase d'œdème

tendance à ↗ avec la régression de l'œdème

Antibiotiques et pancréas

**Données expérimentales et cliniques
(malgré des difficultés méthodologiques +++)**



**3 classes AB suivant
pénétration dans la nécrose**

Groupe A : concentrations basses < CMI

Aminosides, aminopénicillines, CG1

Groupe B : concentrations individuelles variables

Mezlocilline, pipéracilline, CG 3 (céfotaxime +++)

Groupe C : concentrations élevées > CMI

**Imipénème, fluoroquinolones, céfopérazone,
imidazolés, fluconazole**

PAN et ABT préventive ?

- **Débat existant depuis 30 ans**
- **Modèles expérimentaux → bénéfice**
- **Etudes cliniques initiales (amoxicilline, CG1) : aucun bénéfice**
- **Controverse +++ depuis 1993**

Pederzoli *Surg Gynecol Obstet 1993*

Etude multicentrique, randomisée, ouverte

- **74 PAN; Ranson 3,7; nécrose à la TDM**

Imipénème (500 mg/8h) pdt 14 j

vs

groupe contrôle

**↘ surinfection de nécrose
(12 % vs 30 %, $p < 0,001$)**

Pederzoli *Surg Gynecol Obstet 1993*

MAIS :

- gravité différente entre les 2 groupes
- contrôle : infect. non pancréatiques → ABT
- pas de différence en termes de mortalité
ni de défaillances d'organes

Saïno *Lancet* 1995

Etude multicentrique, randomisée, ouverte

- **60 PAN de gravité variable +++**

**Céfuroxime (1,5 g/8h) → guérison (14 j max)
vs
groupe contrôle**

**↘ significative de la mortalité et des
épisodes infectieux (IU et ILC +++)**

Saïno *Lancet* 1995

MAIS :

- **Pas de différence :**
 - % infection de nécrose
 - DMS
 - indications opératoires/drainage
- **20pts/30 groupe céfuroxime, 23pts/30 contrôle**
 - ABT pour infection intercurrente
 - vancomycine + imipénème + fluconazole
(évolution défavorable)
- **Choix du céfuroxime ?**
- **Isolement des staphylocoques ↗
(contamination des prélèvements ?)**

Schwarz *Dtsch Med Wochenschr* 1997

Etude randomisée, ouverte

- **26 PAN de gravité modérée et variable**

Ofloxacine + métronidazole pdt 14 j

VS

groupe contrôle

Pas de différence sur :

- % d'infections de nécrose
- la mortalité

**Amélioration clinique groupe ABT + rapide
(jugée sur évolution APACHE II)**

Delcenserie *Pancreas* 1996

Etude randomisée, ouverte

- **23 PAN alcooliques, score TDM > C**
Ceftazidime + AMK + métronidazole pdt 10 j

Tendance à ↘ des décès (1/11 vs 3/12 pts)

↘ significative :

- **infection de nécrose**
- **choc septique**

HO *Arch Surg* 1997

Etude rétrospective

- Pas d'ABT n = 50 (1982-1989)
ABT variable à la carte n = 55 (1990-1992)
Imipénème pdt 28 j n = 75 (1993-1996)
(500 mg/8 h)

- Infection de nécrose :
76 % → 45 % (p = 0,03) → 27 % (p = 0,04)
- ↘ non significative de la mortalité

Bassi *Gastroenterology* 1998

Etude multicentrique, randomisée, ouverte

- **60 PAN (effectif théorique : 50 par groupe)
nécrose pancréatique > 50 %du pancréas**

ABT pendant 14 jours

- péfloxacine (400 mg/12h)

VS

- imipénème (500 mg/12/h)

Bassi *Gastroenterology* 1998

Pas de différence sur la mortalité

Groupe imipénème :

- ➤ infections pancréatiques (10% vs 34%, $p < 0,05$)
- ➤ autres infections (20% vs 44%, $p < 0,059$)

MAIS

Les auteurs concluent à la supériorité de l'imipénème, alors que :

- l'hypothèse de départ est une équivalence
- pas de différence sur la mortalité (critère de jugement principal)

Golub *J Gastrointest Surg* 1998

Méta-analyse regroupant toutes les études prospectives

« la mortalité pourrait être réduite de manière significative dans le sous-groupe des patients développant des formes sévères de PAN et recevant des AB à large spectre »

Nordback *J Gastrointest Surg* 2001

Etude monocentrique, randomisée, ouverte

- 90 PAN, Ranson 3 [1-6], nécrose à la TDM**

Imipénème (1 g/8h) pdt ?

vs

groupe contrôle

Indication opératoire 8 % vs 42 % (p=0,003)

Mortalité 8 % vs 15 % (NS)

Durée séjour survivants non différente

Nordback *J Gastrointest Surg* 2001

MAIS

- 32/ 90 pts exclus
- Indication opératoire posée par 2 experts sur :
 - diagnostic d'infection de nécrose
fièvre
➤ CRP et GB
absence d 'infection intercurrente
 - pas de documentation microbiologique
(3 ponction sous TDM sur 16 pts « infectés »)
➔ Réalité de l'infection de nécrose ?

Nordback *J Gastrointest Surg* 2001

MAIS

- Dans groupe contrôle, si « infection » :
chirurgie tardive après 5 j de traitement
d'épreuve (imipénème)!!!
(5 pts « infectés »/14 infectes seront opérés)

→ Réalité de l'infection de nécrose ?

- AB pour infection extrapancréatique :

groupe imipénème	18%
contrôle	20%

Howard *J Am Coll Surg* 2002

- Comparaison rétrospective historique
- 34 PAN sans ATB préventive 1977-1992
61 PAN imipénème (14 j) 1993-2001
- Groupes comparables (étiologie, gravité...)
- Groupe ATB
 - ↘ significative durée hospitalisation
 - ↘ non significative mortalité
 - modifications microbiologie infect. II de nécrose
BGN 26 % vs 56 %, $p = 0,005$
CG+ 52 % vs 23 %, $p = 0,009$
sans ↗ résistances aux β -lactamines
sans ↗ infections fongique

DDS : alternative ?

Luiten *Ann Surg* 1995

Etude multicentrique, randomisée, ouverte

- **102 PAN, peu grave**

Colistine + norfloxacin + amphotericin B

**↘ infection nécrose
(↘ BGN sans ↗ CG+)
↘ mortalité à 15 j**

MAIS

- **↘ décès uniquement sous groupe PAN graves (défini à postériori)**
- **Céfotaxime IV dans groupe contrôle**
- **Profil de résistance des germes isolés ?**

PAN : faut-il une ABT préventive ?

- Depuis 1996, 6 revues de la littérature
 - Réponses divergentes
 - Tous les auteurs s'accordent pour conclure que les données disponibles sont insuffisantes pour en faire un « gold standart »

Barie Am J Surg 1996

Foxx-Orenstein Gastroenterologist 1997

Ratschko Gastroenterol Clin North AM 1999

Baron NEJM 1999

Schmid GUT 1999

Wyncoll Intensive Care Med 1999

PAN : faut-il une ABT préventive ?

- ***American Society of gastroenterology 1997***
« raisonnable » si formes sévères (non définies)
- ***Conférence expert britannique 1998***
formes les plus sévères (non définies)
durée de traitement ?
- ***Consensus espagnol 1997***
toute nécrose prouvée → imipénème pdt 15 j
- ***Consensus allemand 1999***
formes sévères avec nécrose prouvée
(critères gravité définis)
- ***Consensus français 2001***
aucune indication (données insuffisantes)

Biais méthodologiques des études scientifiques

- **Poids de l'industrie pharmaceutique +++**
- **Censure des comités de lecture**
- **Autocensure des auteurs**

Non publication des résultats négatifs

PAN et ABT préventive

- **Critiques et difficultés méthodologiques**
 - Hypothèse formulée = supériorité ou équivalence ?
 - Critère principal de jugement : $\searrow$ mortalité
 - Aucune étude en double aveugle
 - Echantillons le plus souvent de taille insuffisante
($\searrow$ de 50 %, de la mortalité, si estimée à 30 % $\rightarrow$ 188 pts)
 - Inhomogénéité des séries en terme de gravité
 - Aucune données sur les concentrations AB chez les patients opérés

PAN et ABT préventive

- **Critiques et difficultés méthodologiques**
 - **Durée du traitement 8 à 15 j : justificatif ?**
 - **Manque de données microbiologiques :**
 - pas de prélèvements initiaux négatifs**
 - qualité des prélèvements (anaérobies +++)**
 - manque de profil de résistance**
 - **Problème identique pour infect. extrapancréatiques**

Complexité des études
Manque de clarté des données

PAN et ABT préventive

**Résultats difficiles à analyser
Comparaison des travaux impossible
Niveau de preuve/bon sens clinique ?
→ interprétation prudente +++**



**Quelle est la population réellement étudiée ?
Quelle est la validité du résultat ?
Ou se situe mon patient ?**

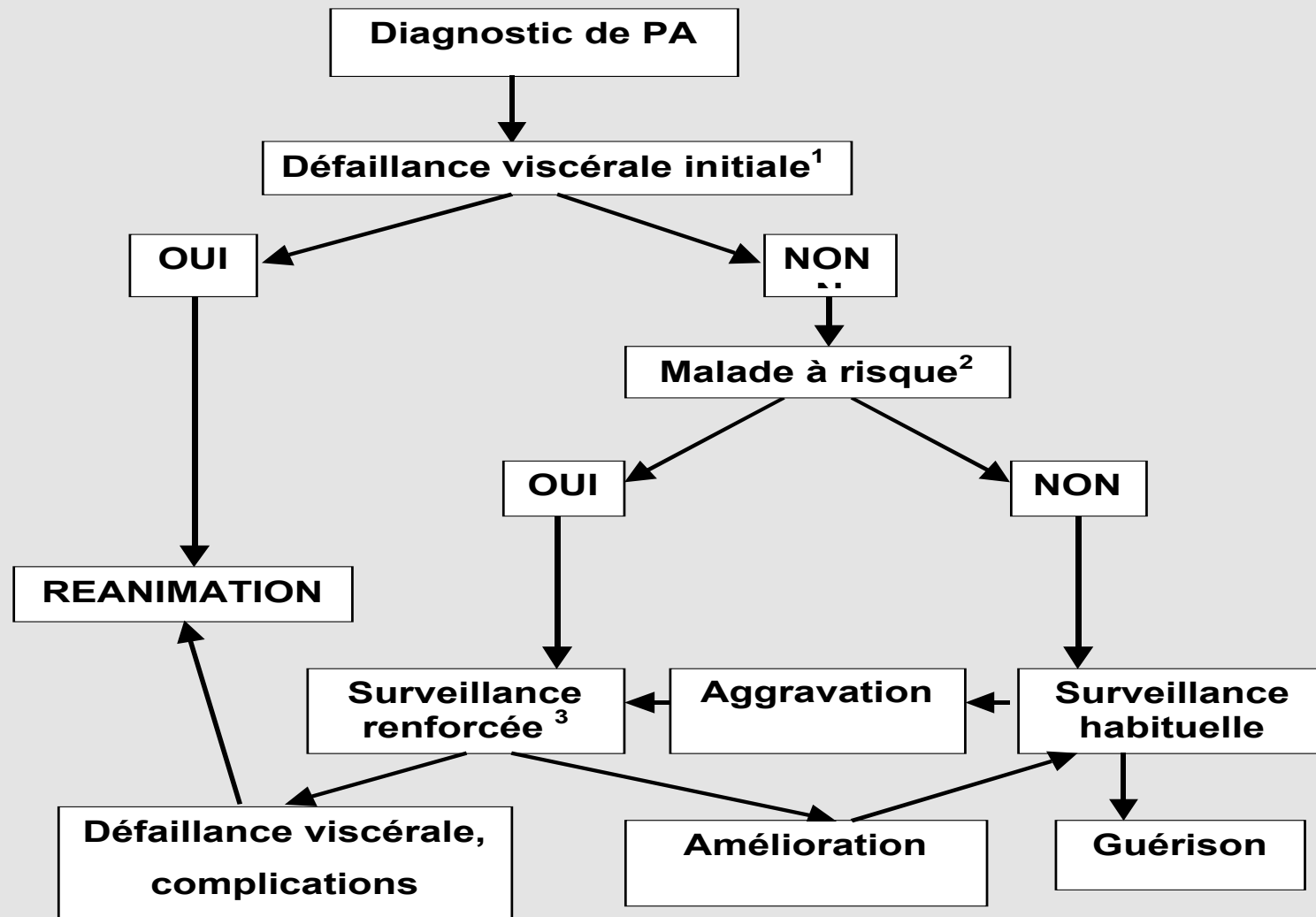
Conclusion

- Une $\searrow$ de la mortalité paraît possible (tendance non significative) pour les PAN les plus graves (qui restent à définir)
- Choix du traitement, posologie et durée restent à définir
- Pas d'évaluation des conséquences écologiques
Changement de la « donne » ?
 - $\searrow$ *E. coli*, $\nearrow$ CG + et *Candida sp*
 - $\nearrow$ surinfections pancréatiques, infections extrapancréatiques à BMR

Conclusion

- Problèmes méthodologiques +++
- Définition d'un stade minimal de gravité ou un gain réel existerait
- Risque identique selon l'étiologie ?
- Choix d'autres critères de jugement
- Si ↘ mortalité : liée aux infections de nécrose ou aux autres IN ?

- Instauration ATB préventive dans les PAN est un choix hypothétique reposant plus sur des croyances que sur des preuves scientifiques
- Seules indications à la phase initiale : angiocholite et choc septique = ATB curative



Défaillance viscérales : créatinine > 170 $\mu\text{mol/L}$, TA < 90 mmHg, PaO₂ < 60 mmHg, Glasgow < 13, plaquettes < 80 000/mm³

Patient à risque : terrain (obésité, insuffrénale chronique, > 80 ans, tares viscérales), Ranson ou Imrie > 3, index sévérité TDM ≥ 4

Traitement des PAN

- **Sonde gastrique**

- **Analgesie**

Problème souvent difficile

- **Antisécrétoires**

Glucagon, calcitonine, anti H2, antihistaminiques, anticholinergiques = 0

- **SMS et Octréodide**

Aucun argument pour une utilisation

- **Inhibiteurs de protéases (aprotinine -gabéxate)**

Aucun argument pour une utilisation

- **Inhibit. du F. d'activation plaquettaire (lexipafant)**

Aucun argument pour une utilisation

Conf Consensus Gastroenterol Clin Biol 2001

Wyncoll Int Care Med 1999, Baron NEJM 1999

Traitement des PAN

Parentérale vs entérale

Classiquement : AP = standard, AE = CI

- PA modérée non compliquée :
 - pas de support alimentaire
 - alimentation orale J2 ou J3
(si lipasémie $<3 \times N \rightarrow$ récurrences douloureuses rares)
- PA compliquées et graves :
 - lutte contre l'hypercatabolisme
 - alimentation entérale à J2 ou J3
 - $\searrow$ risques ischémie digestive, translocation bactérienne et complications infectieuses
 - relais AP si échec AE
 - si chirurgie : jéjunostomie ou tube naso-jéjunal

Conf Consensus Gastroenterol Clin Biol 2001

Wyncoll Int Care Med 1999, Baron NEJM 1999

Stratégie chirurgicale

- **PA bénignes**

Pas de place pour la chirurgie en urgence

- **PAN**

Nécrose stérile : nécrosectomie → surmortalité

Nécrose infectée:

- **indication opératoire obligatoire et urgente +++**
- **ATB curative indispensable**
- **possibilités de drainages percutanés**

Traitement d'une PA biliaire en urgence

- **PA peu et moyennement sévères**
Traitement de la lithiase (risque de récurrence)
 - pdt l'hospitalisation
 - MAIS à distance (bilan biologique N)
- **PAN sévères**
Chirurgie biliaire précoce (laparo ou coelio)
→ surmortalité par infection de la nécrose
- **CPRE + SE**
 - OUI si angiocholite et/ou ictère obstructif
 - NON si PA peu grave avec évolution favorable
 - Pas de consensus si PA grave : SE possible mais avant 72 h d'évolution
+ équipe performante
 - PA < 12 h : évolution imprévisible
→ aucune recommandation possible

Et après...

**Très peu de données sur les fonctions
pancréatiques post PA**

- ***MITCHELL Scan J Gastroenterology 1983***

Evaluation à 12-18 mois

Fonction exocrine N = 16 %

Ins. exocrine sévère = 6 %

- ***BOZKURT Hepatogastroenterology 1995***

Ins. exocrine mineure ou modérée = 78 %

Et après...

TSIOTOS Br J Surg 1998

- **44 PAN traitées par nécrosectomie (infection nécrose)**
 - diabète (n = 11), stéatorrhées (n = 6), les deux (n = 5)
 - évolution : diabète vers aggravation
stéatorrhées vers amélioration
 - douleurs persistantes (n=6), recrudescence PA (n=2)
- **Evolution vers insuffisance pancréatique semble être corrélée avec :**
 - **APACHE II > 14 à l'admission**
 - **étendue de la nécrose**
 - diabète si > 52 %
 - stéatorrhée si > 66 %