

Pancréatites aiguës sévères : quoi de neuf en 2007 ?

**Rémy Gauzit
Réanimation St Jean
Hôtel Dieu- Paris V**



- **Acute pancreatitis**

Limite : 5 ans → 3 574 ref

1 mois → 43 ref

- **Necrotizing pancreatitis**

Limite : 5 ans → 686 ref

Pancréatites aiguës

- **Gravité variable : guérison spontanée → SDMV**
- **Conférence d'Atlanta 1992**
 - **Pancréatite aiguë (PA) : réaction inflammatoire aiguë du pancréas**
 - **PA sévère (PAS) : PA avec défaillance d'organe et/ ou complications : nécrose, abcès, pseudo kyste**
 - **PA modérée (mild) : PA avec dysfonction d'organe minime et évolution simple, 75 à 80% des PA**

Pancréatites aiguës

- **Etiologies multiples**
- **Mécanismes physiopathologiques "obscur"**
- **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**

Pancréatites : épidémiologie

- **Incidence française : 22/100 000**
- **60% homme, Age médian : 54 ans**
- **40% formes nécrosantes**
- **30% hospitalisés en réanimation**
- **DMS : 17, 5 jours.**
- **10% des malades opérés**
- **Mortalité globale : 3.7%**
 - **1^{ère} semaine (30-40 %) : intensité de la réaction inflammatoire (SDMV)**
 - **> 2^{ème} semaine : complications infectieuses**

Conférence de consensus 2001

Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality

Michael J Goldacre, Stephen E Roberts



Jun 2004

Table 2 Case fatality rates per 100 patients, adjusted for age groups and sex, with odds ratios for the case fatality rates derived through logistic regression analysis, at 0-29 days and 30-364 days after hospital admission for acute pancreatitis, 1963-74, 1975-86, and 1987-98

Time period	No of admissions	No of deaths	0-29 days		30-364 days		
			Case fatality rate (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	No of deaths	Case fatality rate (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
1963-74	396	55	14.2 (9.9 to 18.4)	1.00	25	5.6 (3.3 to 8.0)	1.00
1975-86	1934	156	7.6 (6.4 to 8.8)	0.48 (0.34 to 0.68)	105	5.1 (4.2 to 6.1)	0.88 (0.56 to 1.41)
1987-98	2982	193	6.7 (5.7 to 7.7)	0.41 (0.29 to 0.58)	146	5.1 (4.3 to 5.9)	0.87 (0.55 to 1.37)
1963-98 (total)	5312	404	7.6 (6.9 to 8.4)		276	5.2 (4.6 to 5.8)	

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, méthylique

Médicamenteuses (Pancréatox : 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 : legionelle, mycoplasme, Campylobacter jejuni

Parasites : ascaris, paludisme

Vasculaires

Ischémie, état de choc, malformation, vascularites

Iatrogènes

Cathétérisme endoscopique, sphinctérotomie, postopératoires

Hypothermie

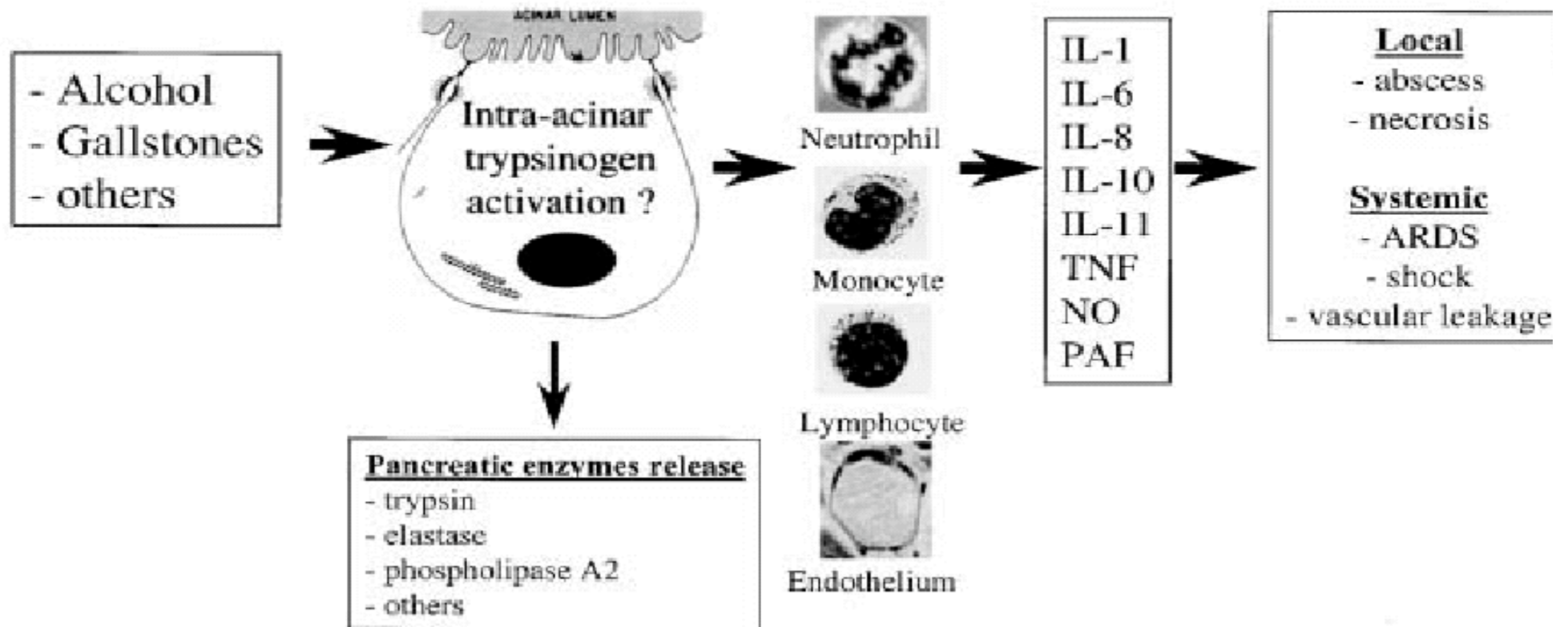
Idiopathiques

Etiologie des PA

- **En fait :**

- **Lithiase biliaire** **45 %**
- **Intoxication alcoolique** **35 %**
- **Causes diverses** **10 %**
(hypertriglycémie, hypercalcémie +++)
- **Idiopathique** **10 %**

Trigger mechanisms → Acinar cell injury → Cell activation → Release of mediators → Consequences

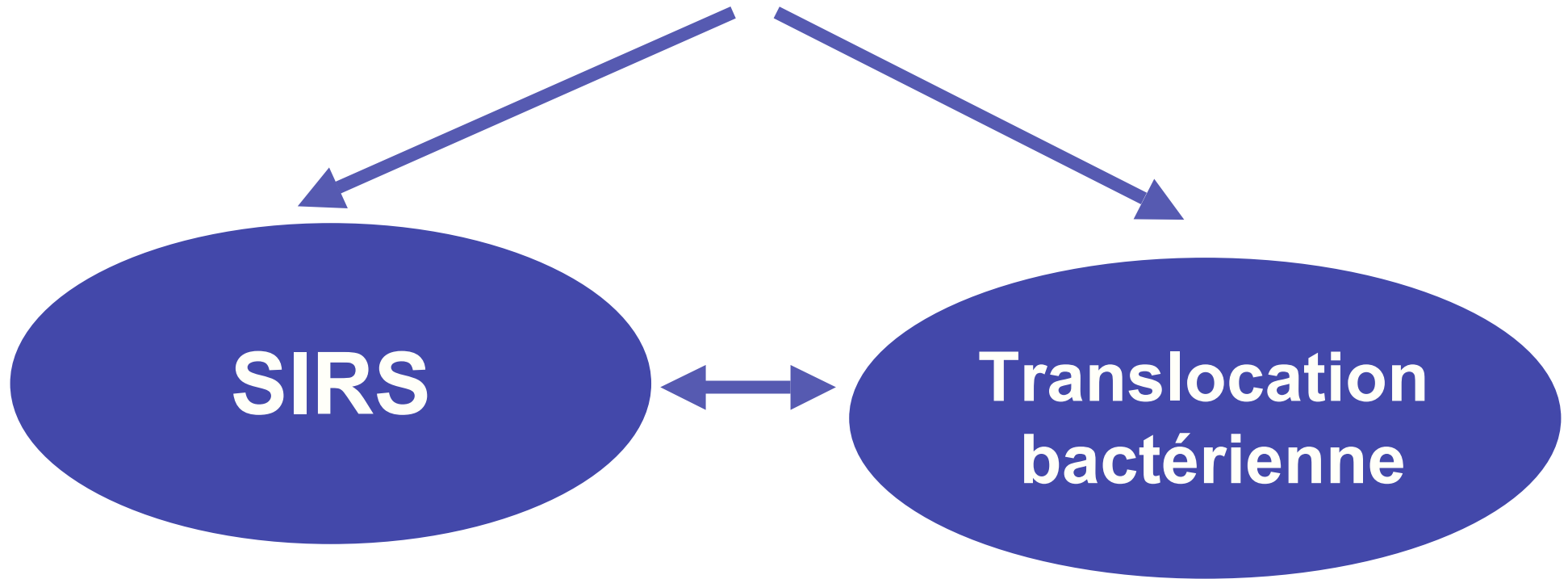


Frossard AJRCCM 2001

Diagnostic

- **Association :**
 - **Douleurs abdominales**
 - **Lipase > 3 N (sensibilité 94 %, spécificité 96 %)**
- **Trypsinogène, iso enzyme de l'amylase, élastase, phospholipase A2... → pas de supériorité**
- **Trypsinogène de type 2 dans les urines :**
(bandelette U : résultats en 5 min)
Si négatif : élimine une PA (VPP 99 %)

Mécanismes de sévérité



Évaluation gravité

- **Orientation initiale des patients**
- **Définir le « niveau de surveillance »/évolution prédite**
- **Stratification homogène des patients**

- **La gravité ne se résume pas au diagnostic de nécrose**
- **Elle dépend du terrain sous-jacent
des def viscérales associées**
- **Evaluation :**
 - **scores biocliniques spécifiques ou généralistes**
 - **marqueurs biologiques**
 - **marqueurs morphologiques**

Critères clinique de gravité

- Age > 70 ans
- Comorbidités associées
- Obésité : BMI > 30
Martinez Pancreatology 2004
- Epanchement pleural
Talamani Am J Surg 1999

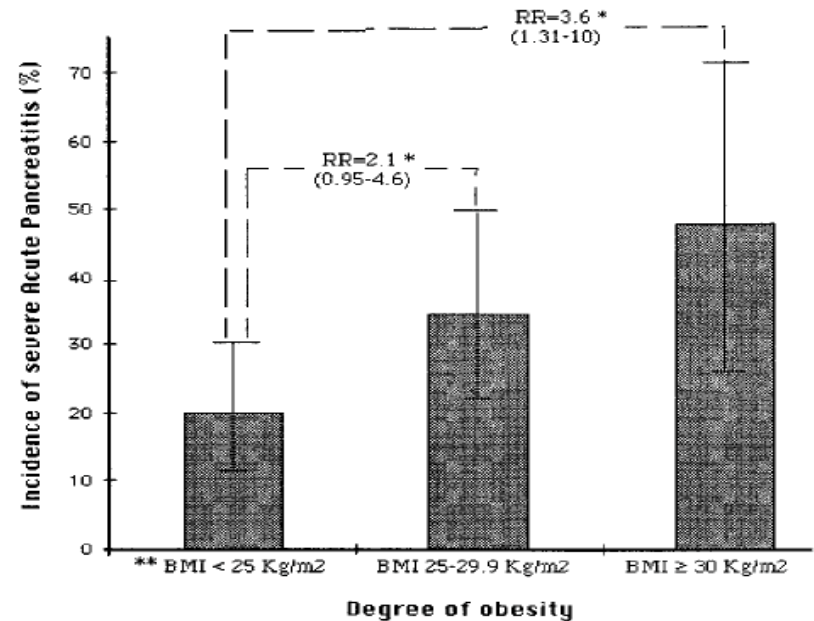
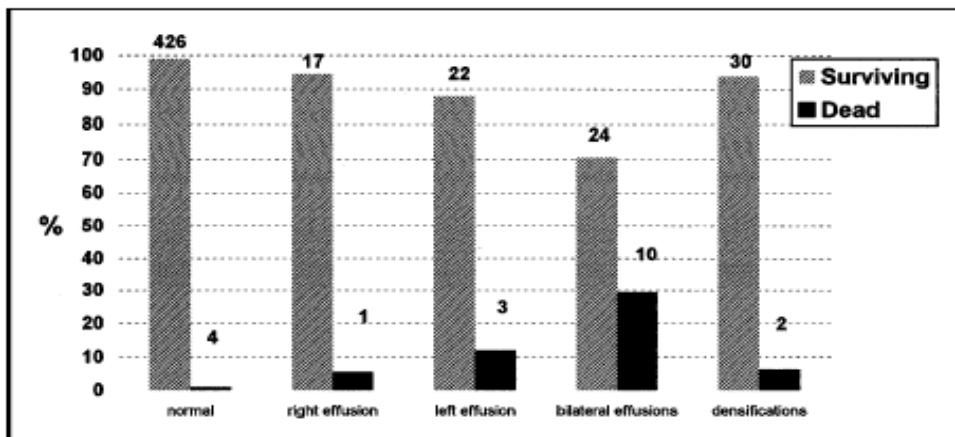


FIG. 1. Risk for the development of severe acute pancreatitis according to the degree of obesity. *RR = relative risk (95% Confidence interval); **BMI = body mass index.



Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis

Jose Manuel Hidalgo Rosas, MD,^a Salvador Navarro Soto, MD,^a Javier Serra Aracil, MD,^a Pere Rebas Cladera, MD,^a Raquel Hernandez Borlan, MD,^b Antonia Vazquez Sanchez, MD,^c Felip Bory Ros, MD,^{c,d} and Luis Grande Posa, MD,^{c,e} Barcelona, Spain

Table VI. Sensitivity, specificity and positive predictive value of analyzed variables and IAP ≥ 14

<i>IAP ≥ 14</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>+ve predictive value</i>
Death	83%	82%	42%
intra-abdominal collections	78%	86%	83%
+ve culture (collections)	83%	82%	42%
Vasoactive drugs	80%	89%	67%
+ve blood culture	58%	85%	58%
Total parenteral nutrition	62%	88%	67%
Need of operative intervention	88%	86%	58%
SIRS	75%	91%	75%
MOF	86%	84%	50%

IAP, Intra-abdominal pressure; *MOF*, multiple organ failure; *SIRS*, systemic inflammatory response syndrome; +ve, positive.

Marqueurs biologiques de gravité

En pratique

- **CRP**

Synthèse induite par IL-6

Controverse sur son intérêt

- « triage » initial des pts (cinétique décalée de 24 h)
- prédiction de nécrose (> 150 mg/l)
- appréciation du risque évolutif

- **PCT**

Très nombreuses données contradictoires

Muller GUT 2000

Kylanpaa CCM 2001

Ammori pancreas 2003

Frasquet Br J Surg 2003

Pindak Hepatogastroenterology 2003

Modrau Am J Gastroenterol 2005

Purkayastha World J Surg 2006

Matull J Clin Pathol 2006

Procalcitonin	24-36	Differentiates sterile and infected pancreatic necrosis	++
---------------	-------	---	----

Definition of abbreviations: CRP = C-reactive protein; HGF = hepatocyte growth factor; ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1.

Frossard AJRCCM 2001

Scores spécifique vs scores généralistes

- **Scores spécifiques (Ranson, Imrie, Glasgow, Blamey)**
 - difficiles à évaluer si données manquantes
 - nécessitent 48 h d'évolution
 - interférences avec les traitements
 - valeurs pronostiques bonnes aux extrémités (<2 et >6), alors que majorité des pts se situe entre 3 et 5

Scores spécifique vs scores généralistes

- **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 nbre de pts**
permet d'éliminer :
 - une forme grave si < 8 à 24 h**
 - un décès si ne dépasse pas 10 dans les 3j**

UK guidelines for the management of acute pancreatitis - 2005 -



Table 2 Features that may predict a severe attack, present within 48 hours of admission to hospital

Initial assessment	Clinical impression of severity Body mass index >30 Pleural effusion on chest radiograph APACHE II score >8
24 h after admission	Clinical impression of severity APACHE II score >8 Glasgow score 3 or more Persisting organ failure, especially if multiple C reactive protein >150 mg/l
48 h after admission	Clinical impression of severity Glasgow score 3 or more C reactive protein >150 mg/l Persisting organ failure for 48 h Multiple or progressive organ failure

Modified from the World Association guidelines.³

Place de la TDM

TDM avec injection de produit de contraste

- **Permet de confirmer le diagnostic si doute (en pratique quasiment toujours fait !!!)**
- **48 à 72 h après début des signes cliniques si Ranson > 3 ou APACHE II > 8**
- **A tout moment si : absence d'amélioration et/ou dégradation**

Conférence de consensus 2001

Nathens CCM 2004

UK guidelines GUT 2005

Whitcomb NEJM 2006

« CT Severity Index » ou score de Balthazar

Sévérité Morbidité Mortalité

Score TDM de Ranson

- Eléments pronostiques ne rentrant pas dans le score de Balthazar :
 - ascite
 - épanchement pleural
 - site de la nécrose (caudale vs tête ou diffuse)

Kamppainen Br J Surg 1996

- Produits iodés et PA

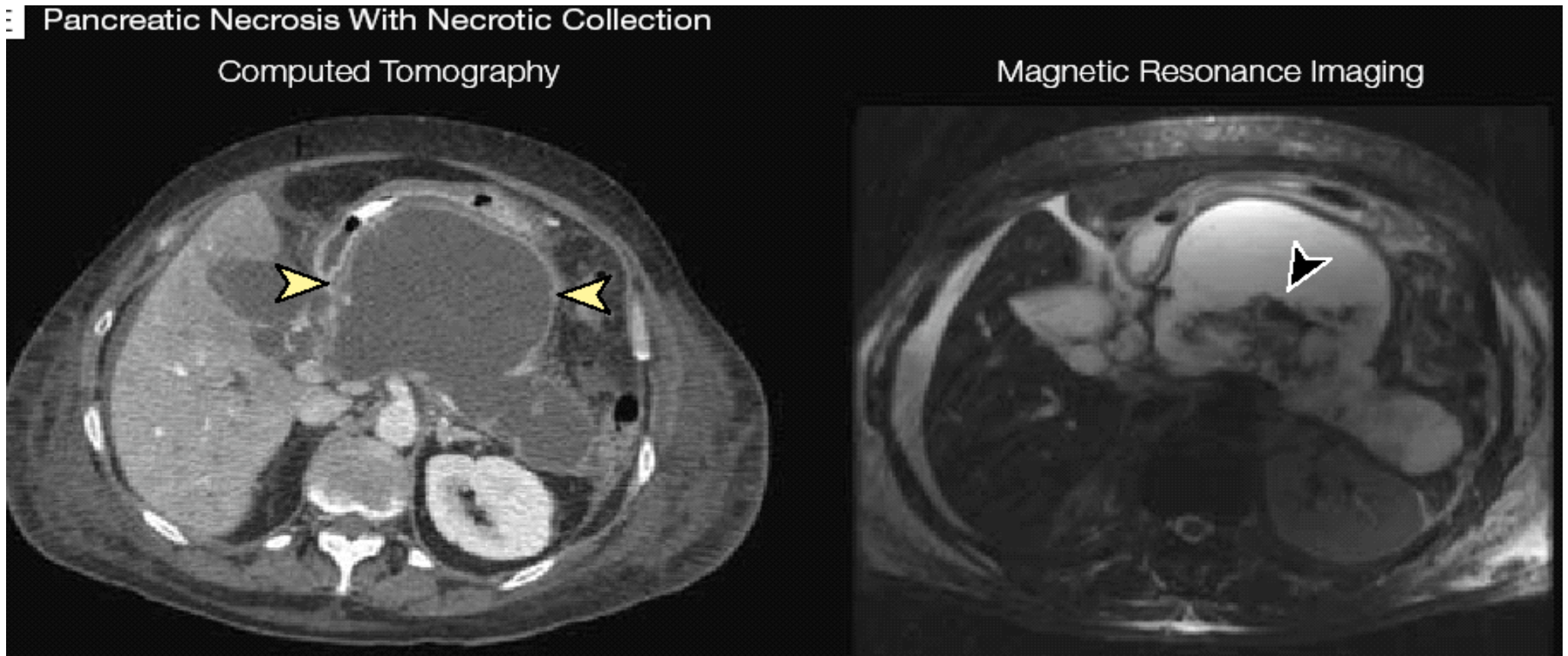
50-50 %	4 pts	75 %
> 50 %	6 pts	100 %

Index de sévérité global

0-3 pts	8 %	3 %
4-6 pts	35 %	6 %
7-10 pts	92 %	17 %

IRM et PA

- **Diagnostic morphologique proche du TDM**
- **Précise mieux la nature des coulées**

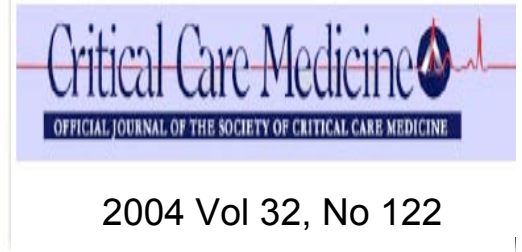


IRM et PA

- **Diagnostic morphologique proche du TDM**
- **Précise mieux la nature des coulées**
- **Plus performante pour diagnostic de lithiase**
- **Produit de contraste non néphrotoxique**
- **Peu pratique, peu disponible**

Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis

Avery B. Nathens, MD, PhD; J. Randall Curtis, MD, MPH; Richard J. Beale, MBBS; Deborah J. Cook, MD; Rui P. Moreno, MD, PhD; Jacques-Andre Romand, MD, FCCM; Shawn J. Skerrett, MD; Renee D. Stapleton, MD; Lorraine B. Ware, MD; Carl S. Waldmann, MD



Question 1: When should the patient admitted with acute pancreatitis be monitored in an ICU ?

- **Critères classiques d'admission en réanimation**
- **Patients à risque de décompensation rapide**
 - patients âgés
 - BMI > 30
 - nécessité d'une réhydratation initiale massive
 - score de Balthazar > 3
- **CRP, PCT : intérêt limité**

Prise en charge des PA

- **Aucun traitement spécifique**
- **Antisécrétoire**
 - Jeûne
 - Aspiration gastrique continue
 - Atropine
 - I P P
 - Anti H₂
 - Glucagon
 - Calcitonin
 - Somatostatine
 - Somatostatine
- **Inhibiteurs des sérine protéases (gabéxate - aprotinine)**
- **Inhibiteurs de l'ADP. d'activation des plaquettes (lexipafant)**
- **Antioxydant (vit C, sélénium, n-acétylcysteine)**

Faut-il traiter une cause biliaire en urgence ?

- **PA peu et moyennement sévère**
Risque de récurrence → traitement pdt le séjour
MAIS à distance (normalisation biologie)
- **PAN sévères**
Chirurgie biliaire précoce (laparo ou coelio)
→ surmortalité par infection de la nécrose
- **CPRE + SE systématique associée**
 - **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

*Conférence de consensus 2001
Nathens CCM 2004
UK guidelines 2005*

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis (Review)

Ayub K, 2005



Fig. 1. Comparison 01 Early ERCP+/-ES versus Conservative Mx

01.01 Mortality stratified by severity of GAP

Review: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis
 Comparison: 01 Early ERCP+/-ES versus Conservative Mx
 Outcome: 01 Mortality stratified by severity of GAP

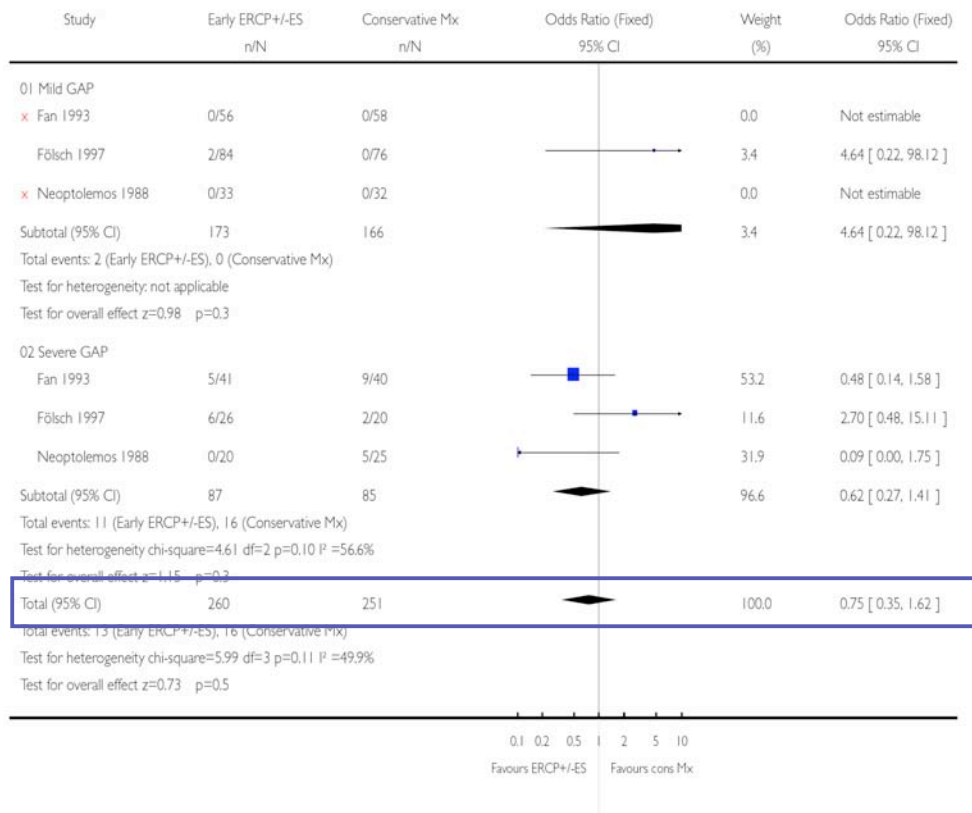
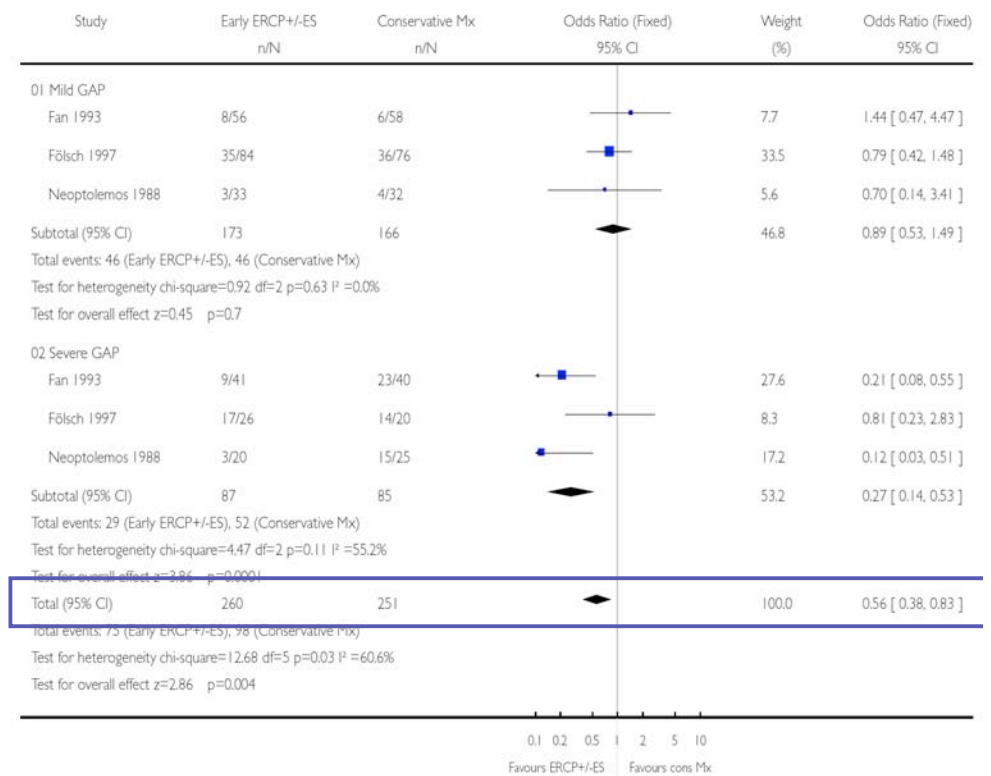


Fig. 2. Comparison 01 Early ERCP+/-ES versus Conservative Mx

01.02 Complications stratified by severity of GAP

Review: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis
 Comparison: 01 Early ERCP+/-ES versus Conservative Mx
 Outcome: 02 Complications stratified by severity of GAP



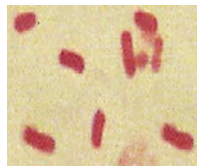
Faut-il une antibioprophylaxie ?

- **Débat vieux de 30 ans**
- **Forme nécrosante : risque infectieux 20 à 50 %**
- **Mortalité si nécrose stérile 5 - 10 %**
si nécrose infectée 20- 30 %
- **Infection responsable de 80 % de décès**

- **Buts : diminution infection de nécrose**
gestes interventionnels
défaillances d'organe
durée de séjour
mortalité

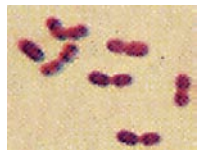
Microbiologie des surinfections de nécrose

- Reflet de la flore digestive
- Prélèvements polymicrobiens : 13 à 60 %



- *E. coli* 30 à 50 %

- *Pseudomonas sp* 0 à 20 %



- *Staphylococcus sp* 2 à 57 %

- entérocoques 5 à 40 %



- anaérobies 4 à 15 %



- *Candida sp* 4 à 20 %

Antibiotiques et pancréas

Données expérimentales et cliniques



**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

Faut-il une antibioprophylaxie ?

- 5 études randomisées dont 3 vs placebo ont relancé le débat

Pederzoli Surg Gyn Obstet 1993

Saino Lancet 1995

Delcenserie Pancreas 19996

Schwartz Dtsch Med Wochenschr 1997

Nordback J Gastroenterol Surg 2001

- Diminution infection de nécrose
Tendance à la diminution mortalité
- MAIS problèmes méthodologiques +++

Faut-il une antibioprophylaxie ?

- **Malgré ces biais :**

- *American Society of gastroenterology 1997*
- *Conférence d'experts britannique 1998*
- *Consensus espagnol 1997*
- *Consensus allemand 1999*
- *Recommandations japonnaises 2002*
- *Conférence d'experts internationaux 2004*
- *Revue Cochrane 2005*

→ Recommandation de prophylaxie

(toute nécrose prouvée, formes sévères ou potentiellement sévères)

- **Recommandation largement suivie**

> 90 % des chirurgiens et médecins anglo-saxons

Aly dig Surg 2002

Powell Br J Surg 1999

Faut-il une antibioprophylaxie ?

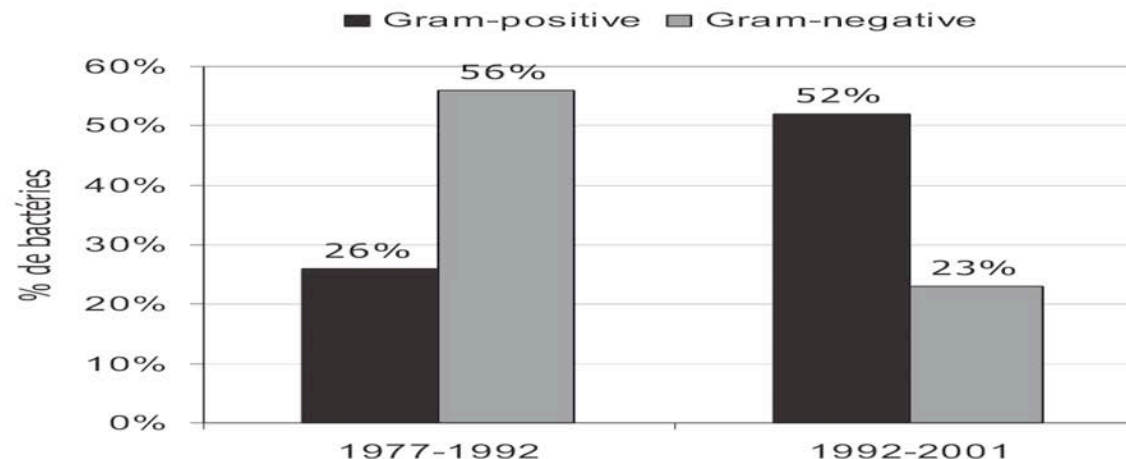
- **Consensus français 2001**

Aucune indication

- Données insuffisantes

- Nature des molécule à utiliser (imipénème, FQ)
molécules « majeures » (2ème ou 3ème intention)
risques écologiques +++

- ↗ infections à CG + et fongiques



Prophylactic Antibiotic Treatment in Patients With Predicted Severe Acute Pancreatitis: A Placebo-Controlled, Double-Blind Trial

Isenmann 2004; 126: 997

Table 4. Complications and Hospital Course of 114 Patients With Predicted Severe Acute Pancreatitis and 76 Patients With Necrotizing Pancreatitis

	Intention-to-treat analysis, 114 patients		Necrotizing pancreatitis, 76 patients	
	Ciprofloxacin/metronidazole, 58 patients	Placebo, 56 patients	Ciprofloxacin/metronidazole, 41 patients	Placebo, 35 patients
Pulmonary insufficiency (%)	n = 26 (45)	n = 25 (45) ^a	n = 21 (51)	n = 21 (60)
Renal insufficiency (%)	n = 7 (12)	n = 8 (14) ^a	n = 7 (17)	n = 7 (20)
Shock (%)	n = 5 (9)	n = 7 (13) ^a	n = 5 (12)	n = 7 (20)
SIRS (%)	n = 31 (53)	n = 24 (43) ^a	n = 24 (59)	n = 18 (51)
Clinical Severity Score, <i>points</i> (median, minimum-maximum)	1 (0–4)	1 (0–4) ^a	1 (0–4)	2 (0–4)
Mortality (%)	n = 3 (5)	n = 4 (7)	n = 3 (7)	n = 4 (11)
Surgical treatment (%)	n = 10 (17)	n = 6 (11)	n = 10 (24)	n = 6 (19)
ICU stay, <i>days</i> (median, minimum-maximum)	8 (0–103)	6 (0–80) ^a	10 (0–103)	7 (0–80)
Hospitalization, <i>days</i> (median, minimum-maximum)	21 (7–237)	18 (3–129)	22 (10–237)	23 (3–129)
Extrapancreatic infections (%)	n = 13 (22)	n = 13 (23)	n = 12 (29)	n = 12 (34)
Infected pancreatic necrosis (%)	n = 7 (12)	n = 5 (9)	n = 7 (17)	n = 5 (14)

Prophylaxie n'est plus recommandée pas les guidelines UK et US

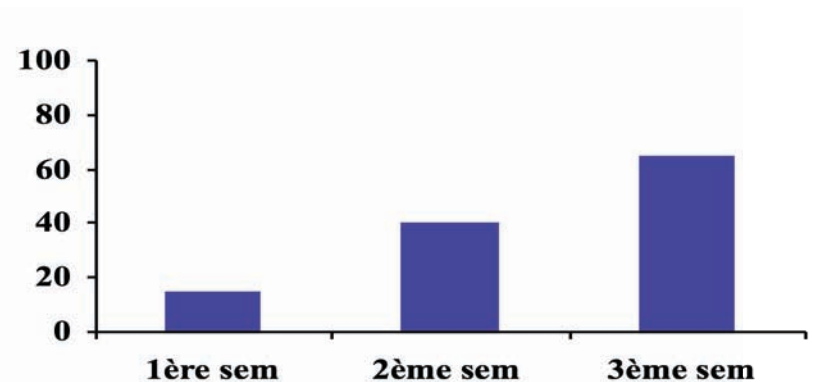
*UK guidelines GUT 2005
Nathens CCM 2004*

Question restant ouverte : faut-il prescrire des AB chez les patients qui se dégradent ?

Diagnostic d'infection de la nécrose

- 30 à 50 % des PA avec nécrose
- Corrélée à l'extension de la nécrose
- 80 % de la mortalité des PA

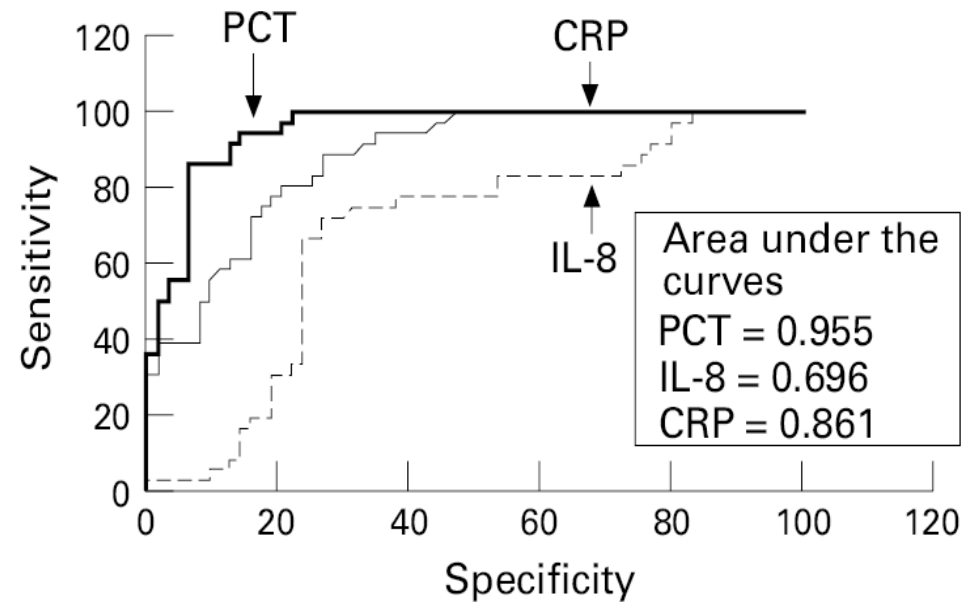
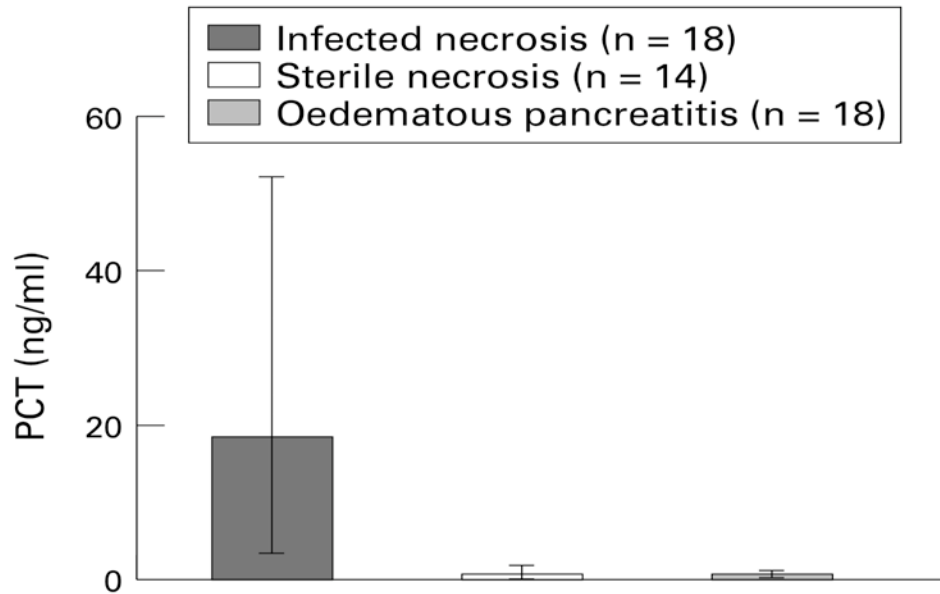
- Fréquence de survenue



- Translocation bactérienne

- Ponction sous TDM
Si toutes les collections sont ponctionnées
Sensibilité > 90 %
Spécificité \cong 98 %

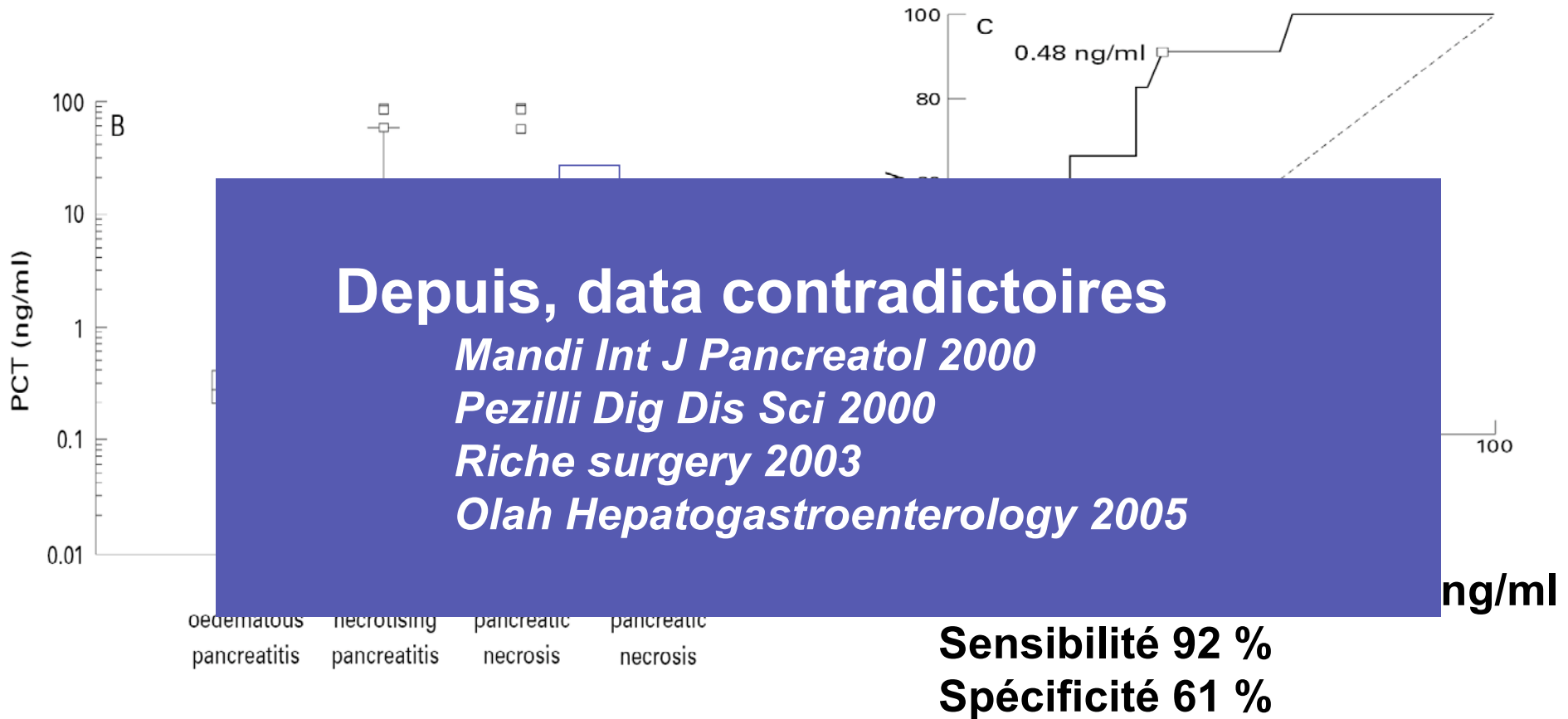
PCT : marqueur infection nécrose ?



Avec valeur seuil de: 1.8 ng/ml
Sensibilité 94 %
Spécificité 91 %

Rau GUT 1997

PCT : marqueur infection nécrose ?



Muller GUT 2000

Alimentation : quand et comment ?



La vérité médicale est toujours relative et a une durée de vie limitée

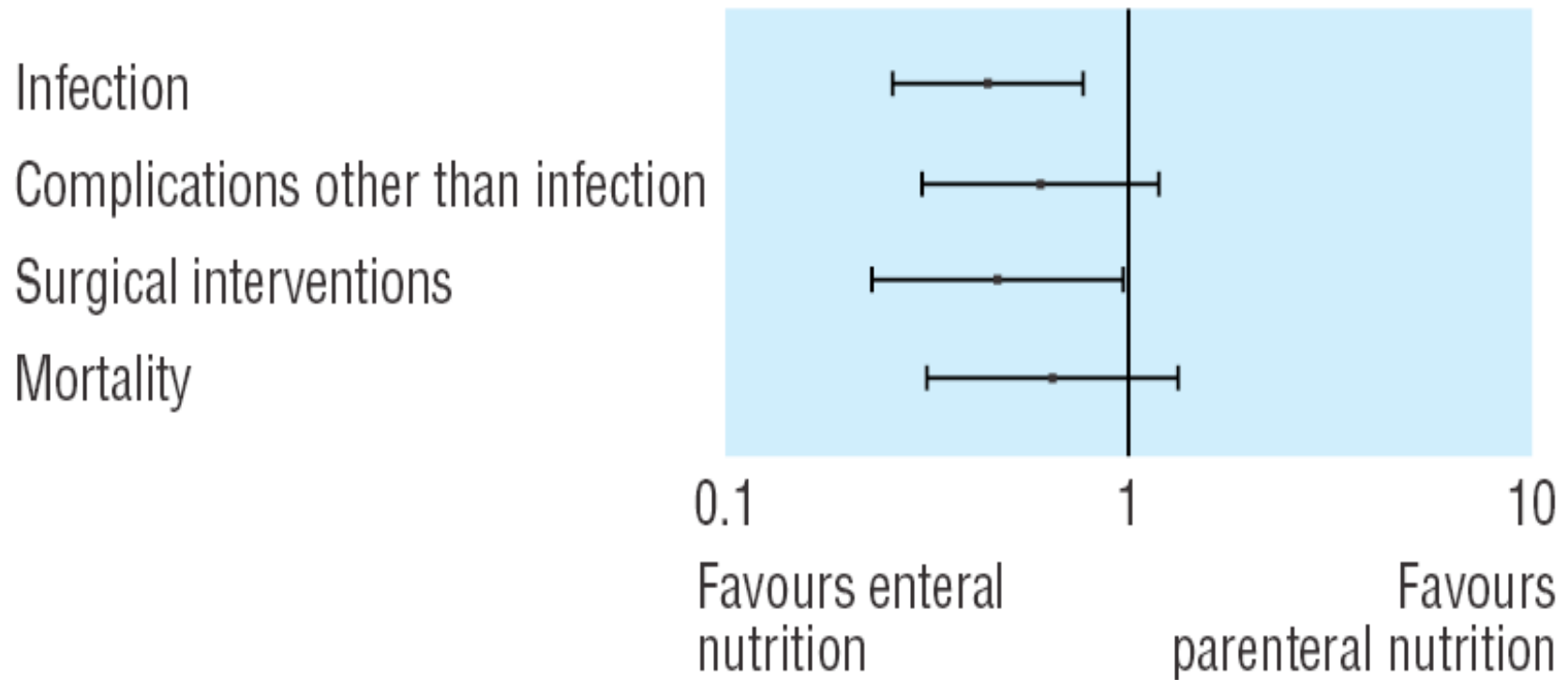
**Beaucoup de chemin parcouru
du jeûne total + parentérale**



**à la nécessité d'une nutrition entérale
précoce et exclusive**

Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis

Paul E Marik, Gary P Zaloga



EN FAVEUR ENTERALE :

- **↘ risques infectieux (RR : 0,46, p<0.001)**
- **↘ durée hospitalisation de 4 jours (p<0.001)**
- **↘ nombre complications/malade (0.55 vs 1.35)**
- **↘ plus rapide de la CRP**
- **↘ meilleur contrôle glycémique**
- **↘ durée de la nutrition artificielle**
- **↘ coût de 5 à 7 fois**
- **Pas d'effet sur la mortalité**

A Randomized Study of Early Nasogastric *versus* Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis

F. C. Eatock, M.D., F.R.C.S., P. Chong, M.B., Ch.B., F.R.C.S., N. Menezes, M.B., Ch.B., F.R.C.S., L. Murray, B.Sc., C. J. McKay, M.D., F.R.C.S., C. R. Carter, M.D., F.R.C.S., and C. W. Imrie, M.B., Ch.B., B.Sc., F.R.C.S.
Lister Department of Surgery and Department of Nutrition and Dietetics, Glasgow Royal Infirmary, Alexandra Parade, Glasgow, Scotland

2005; 100: 432

50 PA sévères

Sonde NG : 27 pts

Sonde NJ : 23 pts

Table 2. Demographics and Onset to Feeding

	NG Feed	NJ Feed
Median Age (interquartile range [IQR])	63 (47–74)	58 (48–64)
Sex (M:F)	14:13	12:10
Feeding start—hours from onset of pain (IQR)	72 (24–72)	72 (24–72)
Interval to full rate—hours after feeding commenced (IQR)	36 (24–36)	36 (24–36)

Alimentation : quand et comment ?



- **PA modérée : pas de support alimentaire
alimentation orale (J2-J4)**
- **PA sévère = entérale**
 - **le plus tôt possible passée la phase de réanimation initiale (J2-J3)**
 - **tube naso-gastrique possible et effectif dans plus de 80 % des cas**
si chirurgie : jéjunostomie
 - **parentérale uniquement si échec (6-8 j)**
 - **contrôle « strict » de la glycémie**
 - **immunonutrition pas d'argument**
 - **probiotiques ?**

Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis

A. Oláh, T. Belágyi, Á. Issekutz, M. E. Gamal and S. Bengmark*

Table 3 Infective complications of acute pancreatitis

	Control group (<i>n</i> = 23)	Lactobacillus group (<i>n</i> = 22)
Systemic inflammatory response syndrome	6	11
Multiple organ failure	2	2
Positive aspiration culture	7	1*
Positive blood culture	4	1
Pancreatic abscess	3	0
Infected necrosis	4	1
Chest infection	2	2
Antibiotic therapy	9	4
Septic complication requiring operation	7	1*
Death	2	1

**P* < 0.05 versus control (χ^2 test)

Quels sont les indications opératoires ?

- **Pas de chirurgie si nécrose stérile**
Risques iatrogénique, hémorragique +++
Nécrose « vue » = nécrose infectée
- **Nécrose infectée = chirurgie**
Abord large
Exploration maximale
Nécrosectomie - débridement à la demande
Drainages efficaces mais non traumatiques
Drainages actifs prolongés
- **Drainage percutanée**
Nécrose : plus de 50 % de chirurgie secondaire
Indications : abcès, pseudokystes

Indications chirurgicales

1^{ère} intention → **Nécrose infectée**

2^{nde} intention → **Abcès**
→ **Pseudokystes**

Autres indications → **Abdomen chirurgical**
→ **Séquelles**
→ **Cholécystectomie**