

Pancréatite aiguë : prise en charge à la phase initiale

 **Vinciane REBOURS**

 Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, DMU DIGEST - Hôpital BEAUJON, APHP, 100 boulevard du Général-Leclerc - 92110 Clichy (France)

 vinciane.rebours@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évaluer la gravité de la pancréatite aiguë
- Connaître le traitement à la phase initiale selon la gravité
- Savoir mener l'enquête étiologique
- Connaître les prises en charge spécifiques en fonction de l'étiologie

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt dans le cadre de l'écriture de sa présentation

MOTS-CLÉS

Pancréatite aiguë ; Prise en charge ; Nécrose pancréatique

ABRÉVIATIONS

pancréatite aiguë (PA) ; syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) ; C Reactive Protein (CRP) ; index scanographique de sévérité (CSTI) ; pancréatite chronique (PC) ; lipoprotéine lipase (LPL)

Introduction

À l'échelle mondiale, la pancréatite aiguë (PA) a touché plus de 17 millions de personnes en 2013, ce qui en fait la 35^e maladie la plus répandue dans le monde. Aux États-Unis, on estime que l'incidence est environ 40/100 000 personnes, correspondant à plus de 130 000 nouveaux cas par an (1). En 2012, la PA a été identifiée comme la première cause d'hospitalisation pour maladies gastro-intestinales aux États-Unis, coûtant environ 2,6 milliards de dollars en coûts d'hospitalisation, de même c'est la première cause d'admission pour urgence abdominale en Europe et aux États-Unis (1, 3). La mortalité globale, toutes formes confondues, est de 1 % mais varie de 30 à 40 % en cas de PA nécrosantes. Même si 80 % des PA sont bénignes, il est recommandé d'hospitaliser de manière systématique toute pancréatite afin d'évaluer leur sévérité potentielle.

La consommation chronique d'alcool ou une origine biliaire sont les deux grandes causes prédominantes en Occident et représenteraient près de 80 % des causes de PA. Cependant cette approche est réductrice, l'évolution des connaissances suggère un processus plus complexe mettant en jeu des interactions entre génétique, environnement et agents pancréato-toxiques.

Diagnostic positif de pancréatite aiguë

Le diagnostic de PA repose sur l'association d'une élévation de la lipasémie supérieure à 3 fois la norme supérieure et de douleurs abdominales pancréatiques typiques. En cas de prise en charge retardée (soit > 48 h après le début des douleurs), la lipasémie peut s'être normalisée. Le diagnostic ne doit pas être remis en cause en cas de douleur typique pancréatique. Afin de confirmer le diagnostic, une scanographie pancréatique peut être réalisée pour mettre en évidence des anomalies morphologiques typiques (4).

Évaluation de la gravité d'une pancréatite aiguë

Les PA sont classées en 3 catégories [Classification d'Atlanta de 2012 (5)] selon leur niveau de gravité :

1. PA bénigne (80 % des cas) : pas de défaillance d'organe, pas de complications locales
2. PA modérément sévère : défaillance d'organe transitoire < 48 h ou présence de complications locales
3. PA sévère : défaillance d'organe simple ou multiple > 48 heures

L'évaluation de la gravité d'une PA est avant tout clinique

Le terrain, les facteurs de risque de PA sévère sont :

- Âge > 70 ans
- Obésité : Index de masse corporelle > 30 kg/m²
- Insuffisance d'organe pré existante, notamment insuffisance rénale chronique
- Dénutrition
- Immunodépression : diabète, corticothérapie au long cours...

Signes locaux :

- Ecchymoses pariétales
- Distension abdominale majeure : iléus réflexe, séquestration liquidienne > 2 litres
- Ascite et épanchements pleuraux

Signes généraux, chercher une défaillance d'organe :

- Hémodynamique : PAM < 65 mmHg
- Pulmonaire : PaO₂ < 60 mmHg ; Sat O₂ < 92 %
- Neurologique : Score de Glasgow < 13
- Rénale : Anurie ou chute de la clairance de la créatinémie

De nombreux scores clinico-biologiques ont été proposés. En pratique courante, ils n'ont aucun intérêt et ne sont pas utilisés. On recherche uniquement, **la présence d'un SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique**, c'est à dire la présence de 2 critères au minimum parmi :

- Température < 36 C ou > 38° C
- Fréquence cardiaque > 90/min
- Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO₂ < 32 mmHg
- Leucocytose > 12 000/mm³, < 4 000/mm³

Au cours du suivi, **le dosage de la C Reactive Protein (CRP) à H48** peut avoir une valeur prédictive de sévérité. Si le taux de CRP < 150 mg/L, la valeur prédictive négative est de 94 %. Une concentration > 300 mg/l n'influence pas le pronostic, mais doit faire rechercher une complication locale (5).

Score modifié de Balthazar ou index scanographique de sévérité (CSTI)

La scanographie (sans et avec injection de produit de contraste) est l'examen de référence dans l'évaluation morphologique de la gravité. Les signes de gravité reposent sur l'évaluation de l'inflammation et de la nécrose de la glande. Elle ne doit être réalisée qu'entre la 48^e et la 72^e heure après le début des symptômes pour ne pas sous-évaluer les lésions. (Tableau ci-dessous)

Prise en charge à la phase initiale

En cas de pancréatite aiguë bénigne (80 % des cas)

Par définition, il n'y a pas de critères de gravité clinique (pas de défaillance d'organe), biologique ou radiologique (absence de nécrose). La prise en charge est simple pour ces patients. Une hospitalisation en secteur conventionnel est suffisante. La prise en charge consiste :

- à la mise à jeun tant que les douleurs persistent ;
- une hydratation standard pour couvrir les besoins liés au jeun ;
- des antalgiques adaptés aux douleurs, antalgiques pouvant varier des paliers 1 à 3.

Une reprise de l'alimentation est recommandée dès que possible, c'est-à-dire dès l'arrêt des douleurs. Il n'y a pas lieu de monitorer la lipasémie ou d'attendre un retour à la norme. La reprise de l'alimentation doit être progressive en quelques jours. Il n'y a pas d'intérêt à maintenir un régime sans graisses pendant plusieurs jours. Un régime standard et équilibré est recommandé dès la disparition des douleurs.

De nombreux essais randomisés [dont le dernier, étude Waterfall, 2022, NEJM (7)] ont confirmé l'absence de bénéfice clinique d'une hyperhydratation agressive en cas de PA bénigne : cela ne permet pas de diminuer la mortalité (déjà quasi nulle) ou les complications loco-régionales. Au contraire, il y avait plus d'effets secondaires à type de surcharge hydrique dans le groupe de patients avec hyperhydratation.

En cas de pancréatite aiguë, modérément sévère ou sévère (20 % des cas)

Par définition, le patient présente une défaillance d'organes transitoire ou permanente. Sa prise en charge requiert une hospitalisation en unité de soins continus, voire en réanimation, selon la gravité clinique et biologique.

Selon les défaillances, la prise en charge peut nécessiter :

- une assistance respiratoire avec ventilation mécanique ou oxygénothérapie simple selon l'état du patient ;
- une hydratation dite agressive dès les premières heures pour lutter contre l'hypovolémie. Le type de soluté à privilégier est le Ringer Lactate avec perfusion de bolus pendant les premières heures, puis perfusion intraveineuse pendant 24 heures dont le débit est adapté, selon les paramètres hémodynamiques du patient. Les objectifs cliniques sont une pression artérielle moyenne > 65 mm Hg et un taux de lactate sérique < 2 mmol/L.

Inflammation pancréatique et péri-pancréatique	Nécrose pancréatique
Grade A : Pancréas normal (0 pt)	Pas de nécrose (0 pt)
Grade B : Élargissement focal ou diffus (1 pt)	Nécrose ≤ 30 % (2 pts)
Grade C : Pancréas hétérogène et densification de la graisse péri-pancréatique (2 pts)	Nécrose 30-50 % (4 pts)
Grade D : Coulée péri pancréatique unique (3 pts)	Nécrose > 50 % (6 pts)
Grade E : Coulées multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée (4 pts)	

Les valeurs de l'index vont de 0 à 10 points. Si le score est < 3, le risque de mortalité est nul et de morbidité de 4 %. Si le score est > 7, le risque de mortalité est de 17 % et de morbidité, 92 % (6).

Un apport nutritionnel doit être mis en place dès le J1 de la prise en charge pour lutter contre la dénutrition et la translocation bactérienne, source d'infection de nécrose survenant 2 à 3 semaines en médiane après le début des douleurs. L'apport nutritionnel doit se faire de façon exclusive par le tube digestif, soit per os si l'état clinique du patient le permet et si l'objectif calorique est atteint, soit par la pose d'une sonde de nutrition entérale en site gastrique (8).

Il n'y a aucune indication à une antibiothérapie prophylactique pour limiter le risque de surinfection de nécrose à distance. De même, il n'y a aucune indication à l'usage de probiotiques à visée prophylactique (9-10).

Savoir mener l'enquête étiologique

La recherche de la cause de la PA est dépendante de la présence de lésions préexistantes de pancréatite chronique (PC), de l'âge et du terrain du patient, de ses antécédents pancréatiques personnels ou familiaux. Dans les pays occidentaux, les causes de PA sont dominées par l'intoxication alcoolique chronique (40 %) et une origine biliaire (40 %). Cependant des études récentes occidentales suggèrent un processus plus complexe mettant en jeu des interactions entre génétique, environnement et pancréato-toxiques. Il existe des facteurs de susceptibilité, notamment génétiques, expliquant que seuls 5 % des alcooliques chroniques présenteront au cours de leur vie une pancréatopathie.

Une origine alcoolique

Elle peut être retenue en cas d'intoxication prolongée (en moyenne > 10 ans) et importante (en moyenne > 50 g/jour). Il faut savoir ne pas conclure trop rapidement à une origine alcoolique, notamment en cas :

- de tableaux atypiques : consommation < 50 g/j depuis moins de 10 ans ;
- de PA sur pancréatite chronique alcoolique ancienne asymptomatique depuis de nombreuses années. Il faut chercher une cause surajoutée, et notamment l'apparition d'une tumeur.
- en cas de survenue tardive d'une première PA au cours d'une intoxication alcoolique ancienne toujours asymptomatique, il faut savoir chercher une origine tumorale.
- en cas de PA précoce au cours d'une intoxication alcoolique chronique récente. Il faut chercher des facteurs favorisants associés : génétiques, tabagisme actif important, variation anatomique canalaire, tumeur bénigne (ou non) kystique (ou non).

Maladie lithiasique

Une origine biliaire doit être évoquée systématiquement et doit toujours être écartée avant de chercher une cause plus rare. Des tests hépatiques (transaminases, enzymes de la cholestase et bilirubinémie) doivent être pratiqués dès l'admission, ainsi qu'une échographie des voies biliaires et de la vésicule biliaire. La présence d'une cytolyse dans les 48 h après le début des douleurs, doit faire évoquer le diagnostic jusqu'à preuve du contraire. Si l'échographie ne permet pas de mettre en évidence une lithiasie ou du sludge vésiculaire,

une échoendoscopie doit être pratiquée rapidement afin de confirmer le diagnostic.

Tumeur pancréatique maligne ou bénigne, solide ou kystique

Si la PA n'est pas biliaire ou alcoolique, une origine tumorale doit être traquée, notamment chez les patients ayant un âge > 40 ans. On rappelle que 10 % des adénocarcinomes du pancréas se révèlent par une PA dans les 2 ans précédents le diagnostic de cancer. Il faut donc répéter les examens d'imagerie à distance des phénomènes inflammatoires et ne pas s'arrêter aux données de la scanographie faite à H72. Il est recommandé de refaire TDM, IRM et échoendoscopie (EUS) à 1 mois (11).

Causes rares de PA

Les causes non alcoolique, non biliaire et non tumorale de PA peuvent être dues à des processus inflammatoires chroniques d'origine diverse : auto immune, dysmétabolique (hypercalcémie et hypertriglycéridémie), obstructive canalaire sur malformation, génétiques, d'origine biliaire secondaire à une bile lithogène (LPAC syndrome), toxique médicamenteuse, iatrogène post CPRE, en lien avec une dysfonction du sphincter d'Oddi.

Ces causes sont à évoquer selon l'âge du patient, le terrain, les antécédents personnels et familiaux. Un bilan d'imagerie complet par TDM, IRM et EUS permet d'éliminer une large partie de ces diagnostics.

Connaître les prises en charge spécifiques en phase aiguë en fonction de la cause : 2 situations à connaître

PA biliaire

- Toutes les recommandations d'experts préconisent la réalisation de la cholécystectomie au cours de la même hospitalisation, ce geste ne doit en aucun cas être différé. L'essai PONCHO a clairement démontré le risque de récurrence de complication biliaire ou de mortalité > 17 % dans les 4 semaines qui suivent la réalimentation si l'intervention n'a pas été effectuée (12).
- Depuis les essais cliniques APEC-1 et 2, il est confirmé qu'il n'y a aucune indication à une sphinctérotomie d'urgence en cas de PA biliaire afin de limiter le risque de morbidité ou mortalité à distance. La seule indication à une sphinctérotomie en urgence est une angiocholite confirmée sur calcul enclavé dans les voies biliaires (13-14).

PA sur hypertriglycéridémie

La prise en charge ne diffère pas d'une pancréatite aiguë de toute autre cause. Il faut être attentif au taux de triglycérides dans les premières 48 heures et s'assurer de la normalisation du taux sérique. Il a été proposé différents procédés pour accélérer le retour à la norme, notamment en favorisant la libération de la lipoprotéine lipase (LPL). Ainsi, il a été suggéré, soit une héparinothérapie afin de recruter la LPL sur la surface des cellules endothéliales, soit une bithérapie

(glucose et insulinothérapie) afin de mobiliser la LPL synthétisée par les cellules musculaires et le tissu adipeux. Ces deux attitudes ne sont pas validées et très débattues. Il n'y a pas de recommandations d'experts qui les recommandent.

Quelle est la place de la plasmaphérese ?

Les séries publiées sont hétérogènes et les effectifs de petites tailles. Dans les formes graves de pancréatite avec

défaillances d'organes multiples, les échanges plasmatiques montreraient un bénéfice clinique en cas de taux de triglycérides sériques toujours > 5 mmol/L après 48-72 heures (15). La place de la plasmaphérese reste très limitée, voire exceptionnelle, car la demi-vie des chylomicrons et des VLDL étant de moins d'une heure, cela permet une normalisation du taux de triglycérides en quelques heures.

Références

1. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
2. Park A, Latif SU, Shah AU, *et al.* Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:316-322.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144:1252-1261.
4. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/ APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 13 (2013) e1-e15.
5. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-11.
6. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*, 1994, 193 : 297-306.
7. de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, *et al.* Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):989-1000.
8. O'Keefe SJ, McClave SA. Feeding the injured pancreas. *Gastroenterology*. 2005 Sep; 129(3):1129-30.
9. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD002941.
10. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, *et al.* Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
11. J Kirkegård, D Cronin-Fenton, U Heide-Jørgensen, FV Mortensen. Acute Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Nationwide Matched-Cohort Study in Denmark. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1729-1736.
12. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, van Brunschot S, *et al.* Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1261-1268.
13. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, Anten MGF, Bollen TL, da Costa DW, *et al.* Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 18;396(10245):167-176.
14. Hallensleben ND, Stassen PMC, Schepers NJ, Besselink MG, Anten MGF, Bakker OJ, *et al.* Patient selection for urgent endoscopic retrograde cholangio-pancreatography by endoscopic ultrasound in predicted severe acute biliary pancreatitis (APEC-2): a multicentre prospective study. *Gut*. 2023 Aug;72(8):1534-1542.
15. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol*. 2015 Jul-Aug;15(4):313-20.

5

Les cinq points forts

- Les pancréatites aiguës sont classées en 3 catégories selon leur niveau de gravité : bénigne, modérément sévère ou sévère.
- Le scanner abdominal avec injection de produit de contraste, réalisé 72 à 96 heures après le début des douleurs, est l'examen de référence pour évaluer la gravité par le score CTSI.
- Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est le facteur clinico-biologique prédictif de sévérité à rechercher.
- Après exclusion d'une origine biliaire ou alcoolique, une cause tumorale doit être scrupuleusement recherchée, particulièrement chez les patients âgés de plus de 40 ans.
- Au cours d'une pancréatite biliaire non sévère, la cholécystectomie doit être effectuée au cours de la même hospitalisation et en aucun cas être différée.