



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt de l'insertion d'une prothèse biliaire couverte au cours du traitement endoscopique d'une angiocholite lithiasique

Sophie-Caroline Sacleux

► **To cite this version:**

Sophie-Caroline Sacleux. Évaluation de l'intérêt de l'insertion d'une prothèse biliaire couverte au cours du traitement endoscopique d'une angiocholite lithiasique. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01381424

HAL Id: dumas-01381424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01381424>

Submitted on 14 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen
Année 2016

Thèse pour le Doctorat de Médecine

(Diplôme d'état)

Par

Sophie-Caroline Sacleux

Née le 26 février 1989 à Evreux

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016

**Evaluation de l'intérêt de l'insertion
d'une prothèse biliaire couverte au
cours du traitement endoscopique
d'une angiocholite lithiasique**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Pierre Michel

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Raied Alhameedi

Membres du jury : Monsieur le Professeur Guillaume Savoye

Monsieur le Professeur Frédéric Di Fiore

Monsieur le Docteur Stéphane Leclaire

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre jusque 01/11/15</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfán DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>sumombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>sumombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>sumombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie

Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mr Thierry **WABLE**

UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZ	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS-MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL**

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mme Lucille **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation *SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération datant du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre Michel,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre accueil dans le service et pour votre pédagogie au cours de mon internat. Merci de m'avoir enseigné l'oncologie digestive, et toute l'empathie et l'humanité qu'elle nécessite, même si je n'ai pas choisi cette voie. Merci de m'avoir laissée la liberté de me former à la Réanimation sans chercher à m'en détourner et pour tous vos conseils. Merci d'avoir été présent tout au long de ces quatre années d'internat, même dans les moments de doute.

Veillez trouver ici la marque de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Ducrotté,

Merci pour vos précieux conseils et votre relecture attentive. Votre bienveillance et votre disponibilité malgré les difficultés rencontrées ces dernières semaines ont été indispensables à l'achèvement de ce travail.

Je vous remercie pour vos enseignements et votre accompagnement tout au long de mon cursus d'interne.

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici la marque de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Guillaume Savoye,

Je vous remercie pour tout ce que j'ai appris à vos côtés, en particulier en matière de maladies inflammatoires de l'intestin. Votre savoir (parfois un peu intimidant) et votre humour font de vous un modèle pour moi depuis l'externat, même si certaines de vos blagues restent incomprises. Merci de votre disponibilité et de votre aide au cours de mes années d'internat.

Veillez trouver la marque de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Frédéric Di Fiore,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury un peu à la dernière minute. Merci de votre disponibilité et des enseignements apportés lors de mon internat.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez trouver la marque de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Raied Alhameedi,

Tu m'as fait l'honneur de m'accompagner pour ce travail dont tu as eu l'idée. Merci pour ta gentillesse, ton aide et ta présence ces derniers mois. Cela a été un véritable plaisir de travailler à tes côtés et je te remercie de m'avoir fait confiance pour mener à bien ce travail. Tes conseils professionnels m'ont permis d'aller au bout de mes choix. Et merci pour ton soutien et ton aide (et notre selfie) aux JFHOD 2016 pour mon premier poster.

Trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Stéphane Lecleire,

Tu m'as fait l'honneur de débiter et de terminer ce travail avec moi malgré ton départ du CHU. Merci pour ta relecture et tes conseils avisés. C'était un grand plaisir de travailler avec toi, avec sérieux et bienveillance et surtout avec toujours un petit mot d'encouragement à la fin de nos échanges.

Merci pour tes enseignements lors de mon semestre d'endoscopie. Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Trouve ici la marque de ma sincère gratitude.

A tous les médecins du service d'Hépatogastro-Entérologie du CHU de Rouen que j'ai rencontré au cours de ces quatre années d'internat : le Dr Gorla, le Dr Antonietti, le Dr Riachi, le Dr Montialoux, le Dr Gangloff, le Dr Armengol-Debeir, le Dr Iwanicki-Caron, le Dr Sefrioui, le Dr Aubry, le Dr Thomassin, le Dr Charpentier, le Dr Melchior, le Dr A. Di Fiore et le Pr Di Fiore. Vous avez tous participé par vos enseignements, vos conseils et votre accompagnement à mon parcours d'interne.

Merci à tous les anciens et anciennes internes qui sont maintenant chef ici ou ailleurs :

En particulier à Caroline, qui a ouvert la voie des gastro-entérologues réanimateurs à Rouen (merci !) et avec qui j'ai travaillé avec grand plaisir au cours de ce semestre.

Et à Coralie, pour notre semestre d'endoscopie passé ensemble dont je garde un excellent souvenir.

Mais aussi à Paul, Fanny, Charline, Lucie et Alix avec qui j'ai eu le plaisir de partager ces années d'internat et qui ont partagé leurs connaissances avec moi.

Merci à tous les internes actuels d'Hépatogastro-entérologie :

A Mélanie, parce que sans toi l'internat aurait été tellement différent, parce que tu es maintenant une amie et non pas seulement une collègue.

A mes co-internes de promotion : Laura, Mathilde et Julien. Je vous souhaite beaucoup de bonheur (personnel et professionnel) après l'internat.

A tous les internes avec qui j'ai discuté des diagnostics, partagé des anecdotes et fait la fête aux journées de DES (ou en dehors) : Simon, Sabrina, Sofya, Marie, Marion, Julien, Gwendoline, Cyril, Charlotte, Pierre et les plus jeunes.

A l'ensemble des membres du service de gastroentérologie du CHU (mais également des autres services dans lesquels j'ai eu l'occasion de passer en tant qu'interne) dont les infirmières, aides-soignantes, ASH, cadres, attaché(e)s de recherche, secrétaires, diététiciennes, psychologues.

Merci à tous les membres des services dans lesquels j'ai travaillé au cours de mon internat :

Au service de Réanimation de Dieppe, vous m'avez donné l'envie de faire de la Réanimation.

Au service de Gastro-entérologie à l'Hôpital Jacques Monod au Havre, où j'ai appris une autre façon de pratiquer cette spécialité. Pour votre gentillesse et votre motivation.

Au service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen, à l'équipe médicale et paramédicale pour leur gentillesse et leur accueil.

Merci à tout l'équipe des Maladies de l'Appareil Digestif du CHRU de Lille qui m'a accueillie à bras ouvert dans son service :

A Mr le Professeur Philippe Mathurin, pour vos conseils professionnels que je n'oublierai pas, vos enseignements et votre rigueur. Pour votre patience et bienveillance envers moi. Mon stage dans votre service m'a permis d'évoluer et de m'épanouir professionnellement. Je vous remercie de la confiance que vous avez placée en moi lors de ce semestre.

Au Dr Florent Artru, pour tout ce que tu m'as appris et pour m'avoir donné confiance en moi. Merci pour ton grain de folie et tes conseils bienveillants qui ont fait de ce stage un vrai bonheur. Merci aussi pour le déguisement.

A tous les médecins du service, en particulier au Dr Guillaume Lassailly et au Pr Alexandre Louvet qui m'ont enseigné l'hépatologie.

Merci à Pauline, avec qui j'ai beaucoup partagé lors de ce semestre. Garde ton enthousiasme et ta volonté.

Merci aux internes de service : à Ilan (le colocataire idéal), à Marion & Claire (forever), à Charles & Yasmina, à Clémentine et Pierre qui m'ont permis de progresser en endoscopie et à tous les autres : Massih, Julien et Elise, que j'aurai le plaisir de retrouver aux prochaines journées de DES et peut-être plus tard.

Merci à tous les internes avec lesquels j'ai travaillé :

A Lydian, Antoine, Audrey, Adèle et Baptiste en Réanimation à Dieppe, pour ce stage plein de bonne humeur

A Zoé, Benjamin, Yann, Andréa, Déborah et Fred, et à nouveau Audrey en Réanimation au CHU

Merci tous les amis que me suis fait au cours de l'internat :

A Jasmine, parce que notre semestre au Havre reste un de mes plus beaux souvenirs, pour nos soirées, nos discussions et tout le reste.

A Delphine, à ta bonne humeur inépuisable.

A Kevin, Sofiène et Gilles, les colocataires de l'amour

A Philippine, Géraldine, Cécile, Olivia, Charles, Laura, Julie

Merci à compagnons d'externat :

A Thibaut, pour ton amitié, ta loyauté et tes ordonnances de lunettes,

A Nicolas, avec qui j'ai fait le meilleur et le pire, bonne chance pour ta nouvelle vie à Chamonix,

A Maxime, parce que même si tu es parti loin, on se retrouvera au prochain semestre.

A ma famille,

A mes parents, sans qui mon rêve de devenir médecin ne se serait jamais réalisé.

Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel, dans le meilleur comme dans le pire. Mille mercis.

A mon grand frère, Jean-Guillaume, pour ta douceur, ta confiance, ton soutien éternel.

A mon frère, François-Xavier, pour tous nos beaux souvenirs d'enfance, pour ton enthousiasme et ton soutien, pour ta bonne humeur,

A ma belle-sœur Morgane, pour ton amitié,

A mon futur neveu que j'attends avec impatience.

A mes grands-parents,

A Isabelle et Georges, qui ne sont plus là mais qui toujours veillent sur nous,

A Lucette et Jules, qui ne peuvent pas être là mais à qui je pense très fort.

A Louis, pour m'avoir soutenue au cours de ces derniers mois, même dans les épreuves. Pour ta patience, ta bienveillance, tes conseils et surtout ton amour. Ces quelques mots ne suffisent pas à décrire ma gratitude et mon amour.

A Catherine et Christophe Hennart, pour leur accueil chaleureux, leur gentillesse et leur soutien.

A tous mes amis,

A Lucie, mon amie depuis bientôt 10 ans. Parce qu'on ne s'est jamais quittées bien longtemps, parce qu'on a grandi ensemble, parce qu'on se retrouve bientôt à Paris. Merci pour ton écoute et ta compréhension. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Pierre-Antoine.

A Anne, pour notre amitié depuis presque toujours. A notre trio.

A Loïc, pour ta confiance, ton enthousiasme et ton écoute.

A Andy, parce que malgré tes voyages aux quatre coins de la planète, tu es toujours là. Pour nos soirées endiablées à Bruxelles.

A toute la bande d'Evreux :

A Alexandre et Daphnée, à la belle Romane. Soyez heureux.

A Guillaume, Xavier, Julien, Gwendal,

A Paul et Elodie,

Merci pour votre soutien, votre écoute, votre compréhension. Merci aussi pour toutes ces folles soirées rouennaises.

RESUME

Introduction : La sphinctérotomie endoscopique associée à l'extraction de calculs de la voie biliaire principale est le traitement de référence des angiocholites lithiasiques. Les prothèses biliaires sont principalement utilisées dans les pathologies cancéreuses en cas de sténoses de la voie biliaire principale. Dans le cadre de l'angiocholite lithiasique sévère, la clairance biliaire rapide (et par conséquent le drainage de la bile infectée) constitue un enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique chez des patients âgés.

Objectifs de l'étude : Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité à court terme de la pose d'une prothèse biliaire métallique auto-expansible associée à une sphinctérotomie endoscopique pour le traitement de l'angiocholite sévère.

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement puis prospectivement les malades ayant bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire métallique auto-expansible extractible lors d'une CPRE pratiquée pour le traitement d'une angiocholite lithiasique. La pose de cette prothèse était décidée lors du geste en cas de pus biliaire, de calcul résiduel non extractible ou de saignement de la voie biliaire principale. Un groupe contrôle de patients ayant bénéficié d'une sphinctérotomie endoscopique pour angiocholite aiguë lithiasique a été constitué. Nous avons évalué l'évolution de la bilirubine, de la cholestase et du syndrome inflammatoire à J0, J1 et J3 du geste. Nous avons également évalué le nombre et les complications liées au geste et à la prothèse.

Résultats : Au total, 70 patients ont été inclus dans chaque groupe. Les groupes étaient comparables, l'index moyen de comorbidités de Charlson était plus élevé dans le groupe prothèse. Nous avons observé une diminution significativement plus rapide entre J0 et J1 du taux de bilirubine dans le groupe prothèse en comparaison au groupe contrôle : $41\mu\text{mol/L}$ contre $27\mu\text{mol/L}$, $p=0,029$. Cette différence était également observée entre J0 et J3 : 55 vs $27\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Le taux de complication post-CPRE était de 18,6% dans le groupe prothèse et de 14,3% dans le groupe contrôle, sans différence significative. Toutefois, notait un taux de réaction pancréatique plus élevé dans le groupe prothèse (11% vs 1%, $p=0,016$). Le taux de récurrence dans le groupe prothèse était de 11,4% contre 21,4% dans le groupe contrôle ($p=0,110$).

Conclusion : La pose de prothèse biliaire métallique couverte dans le cadre d'une angiocholite aiguë lithiasique permet une clairance biliaire plus rapide sans augmenter la morbi-mortalité des patients. Elle réduirait les récurrences de maladie lithiasique à distance et pourrait prévenir l'apparition d'hémorragie post-sphinctérotomie.

Mots clés : angiocholite aiguë lithiasique – sphinctérotomie endoscopique – prothèse biliaire métallique couverte – bilirubinémie – pancréatite post-CPRE

LISTES DES ABBREVIATIONS

CPRE : Cholangiographie Rétrograde Per-Endoscopique

VBP : Voie Biliaire Principale

BSEP : Bile Salt Export Pump

CKK : Cholécystokinine

ABCB 4: ATP-Binding Cassette de type 4

MDR 3: MultiDrug Resistant 3

LPAC: Low-Phospholipds-Associated Cholelithiasis

BGN: Bacille Gram Négatif

SARM : Staphylococcus aureus multi-résistant

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} génération

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SE: Sphinctérotomie Endoscopique

RR : Risque Relatif

IC : Intervalle de Confiance

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

TABLE DES MATIERES

I- INTRODUCTION	25
II- REVUE DE LA LITTERATURE	27
II-1. Définitions	27
II-2. Epidémiologie	28
a) Population.....	28
b) Mortalité.....	28
II-3. Physiopathologie.....	29
a) Types de calculs	29
b) Formation des calculs cholestéroliques	29
c) Formation des calculs pigmentaires.....	34
d) Facteurs favorisants	35
e) Facteurs génétiques	37
II-4. Présentation clinique.....	38
a) Clinique	38
b) Complications de l'angiocholite.....	38
c) Critères de gravité	40
d) Facteurs pronostiques	40
II-5. Thérapeutique.....	41
a) Antibiothérapie.....	41
b) Procédure endoscopique.....	42
c) Cholécystectomie & cholangiographie per-opératoire	45
d) Stratégies thérapeutiques	46
II-7. Prothèses biliaires endoscopiques	49
a) Description.....	50
b) Prothèses plastiques.....	51
c) Prothèses métalliques	53
d) Dans la maladie lithiasique	55
III-ETUDE	56
III-1. Objectifs	57

III-2. Matériels et Méthodes	58
a) Patients	58
b) Procédure endoscopique	60
c) Recueil de données	61
d) Critères de jugement	62
e) Analyses statistiques	62
IV- RESULTATS	64
IV-1. Données initiales	64
IV-2. Evolution immédiate	67
IV-3. Evolution à distance.....	75
V-DISCUSSION.....	78
VI-CONCLUSION.....	90
VII-PERSPECTIVES	91
BIBLIOGRAPHIE	92
ANNEXES	107

I-INTRODUCTION

L'angiocholite aiguë est une infection du contenu de la voie biliaire principale (VBP) secondaire à une obstruction de celle-ci, soit par un calcul, soit par une sténose (tumorale ou bénigne). Le drainage de la voie biliaire principale au cours de l'angiocholite aiguë, associé à une antibiothérapie efficace, constitue un enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique comme dans tout phénomène septique avec présence d'un inoculum bactérien important. Le drainage biliaire rapide est d'autant plus important dans un contexte de défaillance hémodynamique.

Le drainage biliaire endoscopique dans l'angiocholite d'origine lithiasique consiste en une sphinctérotomie associée à une ablation de calcul au moyen le plus souvent d'une sonde à ballonnet au cours d'une cholangiographie rétrograde per endoscopique (CPRE). Elle est suivie, en l'absence de contre-indication, d'une cholécystectomie dite « à froid » (1, 2). Un succès de la procédure endoscopique est obtenu dans 80 à 95% des cas (3). Cette stratégie dite « en deux temps » s'oppose à la stratégie « en un temps » qui consiste en une prise en charge chirurgicale unique par cholécystectomie avec extraction de calcul de la voie biliaire principale par voie transcystique ou par voie transcholédocienne (2). La vacuité de la VBP est alors vérifiée au moyen d'une cholangiographie per-opératoire.

Il n'existe pas de différence significative en termes d'efficacité (3), de morbidité ou de mortalité entre les deux techniques. Une stratégie « endoscopique seule » peut être employée chez les sujets âgés présentant des comorbidités empêchant une prise en charge chirurgicale ou limitant les possibilités d'anesthésie générale.

Les prothèses biliaires, plastiques ou métalliques, auto-expansibles, sont des dispositifs pouvant être mis en place dans la voie biliaire principale lors d'une CPRE. Ces prothèses sont simples d'utilisation, peu coûteuses et efficaces. Développées pour le traitement des sténoses dans le cadre des pathologies néoplasiques de la VBP dans les années 1980, elles sont actuellement utilisées dans diverses indications bénignes (fuite biliaire, hémobilie, sténose fibreuse ou inflammatoire).

Peu d'informations sont disponibles sur ces stents dans le cadre de la pathologie lithiasique bénigne, notamment dans l'angiocholite aiguë sur calcul de la VBP.

En 1998, les travaux de Chan *et al.* (4) ont montré que la pose d'une prothèse biliaire réduisait la taille des calculs biliaires de la VBP et facilitait leur extraction lors d'une future endoscopie.

Des travaux indiquent que la prothèse agirait par friction sur les calculs en les fragmentant, réduisant leur taille et faciliterait le drainage de la voie biliaire principale (micro-calculs, bile purulente). En 2016, Hartery *et al.* ont montré sur une cohorte restrospective l'intérêt de la pose d'une prothèse biliaire métallique en cas de difficultés d'extraction avec un succès dans 82% des cas après une médiane de 8 semaines de stenting (5).

Dans le cadre de l'angiocholite aiguë sévère, où l'urgence est donc le drainage de la bile infectée, ces prothèses pourraient accélérer le processus de clairance biliaire et permettre l'extraction de micro-calculs résiduels de la voie biliaire principale. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude publiée dans la littérature à ce sujet.

Le but de cette étude était d'évaluer les résultats de la pose d'une endoprothèse biliaire en association à une sphinctérotomie endoscopique dans le cadre d'une angiocholite lithiasique sévère sur la clairance biliaire en comparaison avec une cohorte de

malades ayant bénéficié d'un traitement standard de l'angiocholite lithiasique sévère par CPRE.

II- REVUE DE LA LITTERATURE

DEFINITIONS

La maladie lithiasique biliaire est définie par la présence d'un ou de calculs de cholestérol dans la bile au sein de la vésicule biliaire (6). On distingue le calcul biliaire symptomatique qui correspond à la colique hépatique et le calcul biliaire compliqué qui correspond à la cholécystite aiguë, la pancréatite aiguë et l'angiocholite biliaire.

La colique hépatique reflète la migration transitoire d'un calcul au sein de la voie biliaire principale sans obstruction de celle-ci. Elle se traduit cliniquement par une douleur de l'hypochondre droit brutale et intense, de résolution spontanée.

La cholécystite aiguë est une infection de la vésicule biliaire compliquant la migration d'un calcul biliaire dans le canal cystique et l'obstruction de celui-ci. La clinique est marquée par une douleur de l'hypochondre droit associée à une fièvre sans ictère.

L'angiocholite aiguë est la conséquence d'une migration lithiasique compliquée d'une obstruction de la voie biliaire principale. A l'examen, on observe un ictère fébrile associé à une douleur.

Enfin, une pancréatite aiguë est définie par l'apparition d'une douleur épigastrique transfixiante associée à une élévation de la lipase > 3 fois la normale, due à la migration du calcul en regard de la papille.

EPIDEMIOLOGIE

a) Population

La fréquence de la lithiase biliaire en Occident est environ de 10 à 20% dans des séries échographiques européennes et nord-américaines (7,8). Cette prévalence est plus élevée chez les Indiens d'Amérique du Sud (environ 30%) et plus faible en Afrique (< 5%). On estime qu'en France 5 millions de personnes ont des calculs biliaires, soit une prévalence d'environ 80 000 par million. L'incidence est d'environ 2 000 nouveaux cas par an. Quatre-vingt mille cholécystectomies sont effectuées chaque année en France (500 000 aux Etats-Unis). (6,7,8) La fréquence augmente avec l'âge et atteindrait 50 à 60% après 60ans (8).

Dix à 18 % des patients traités par une cholécystectomie pour lithiase ont une lithiase de la VBP, cette prévalence évolue en fonction de l'âge ; elle est de 14 % chez les patients de moins de 70 ans et de 32 % au-delà de 70 ans. La fréquence de l'angiocholite aiguë est d'environ 1% et 10% des angiocholites sont considérées comme graves (c'est-à-dire compliquées choc septique ou de sepsis sévère) (9).

b) Mortalité

Bien que moins fréquente que la pancréatite aiguë ou que la cholécystite, l'angiocholite a une morbi-mortalité plus importante. Dans les années 70, la mortalité était supérieure à 50% des cas. Depuis, les progrès médicaux, notamment endoscopiques, ont permis de réduire cette mortalité à environ 10% dans les années 2000-2010. (9, 10)

PHYSIOPATHOLOGIE

a) Types de calculs

Il existe 2 types de calculs biliaires : les calculs cholestéroliques et les calculs pigmentaires. Les calculs cholestéroliques représentent la majorité des calculs responsables d'angiocholite : environ 80% dans la littérature (11).

Les calculs cholestéroliques peuvent être purs ou, plus fréquemment, mixtes c'est-à-dire pigmentaires et cholestéroliques avec une majorité de cristaux de cholestérol (> 50%).

Les calculs pigmentaires sont formés soit de polymères de sels de bilirubine non conjuguée (calculs noirs) soit de bilirubinate de calcium (calculs bruns).

b) Lithogénèse cholestérolique (6, 11, 12, 13)

La bile est composée de 3 éléments : le cholestérol, les phospholipides (dans 95% des cas des diacylphosphatidylcholines ou lécithines) et les acides biliaires. Les acides biliaires sont produits à partir du cholestérol par 7 α -hydroxylation dans l'hépatocyte. Les phospholipides et le cholestérol sont insolubles en solution aqueuse. Le cholestérol peut néanmoins être solubilisé en fonction des proportions d'acides biliaires et de phospholipides présentes.

En 1968, Admirand et Small ont réalisé un diagramme triangulaire (12) représentant la solubilisation du cholestérol selon les proportions en pourcentage de chacun des 3 composants de la bile (Image 1).

La composition normale de la bile est représentée par un point unique situé à l'intersection des pourcentages des trois constituants dans l'échantillon. Lorsque la composition est située dans la zone dite micellaire, le cholestérol est en solution. Lorsque la composition est située hors de cette zone, la bile est dite sursaturée en

cholestérol et le cholestérol excédentaire est solubilisé dans des vésicules phospholipidiques.

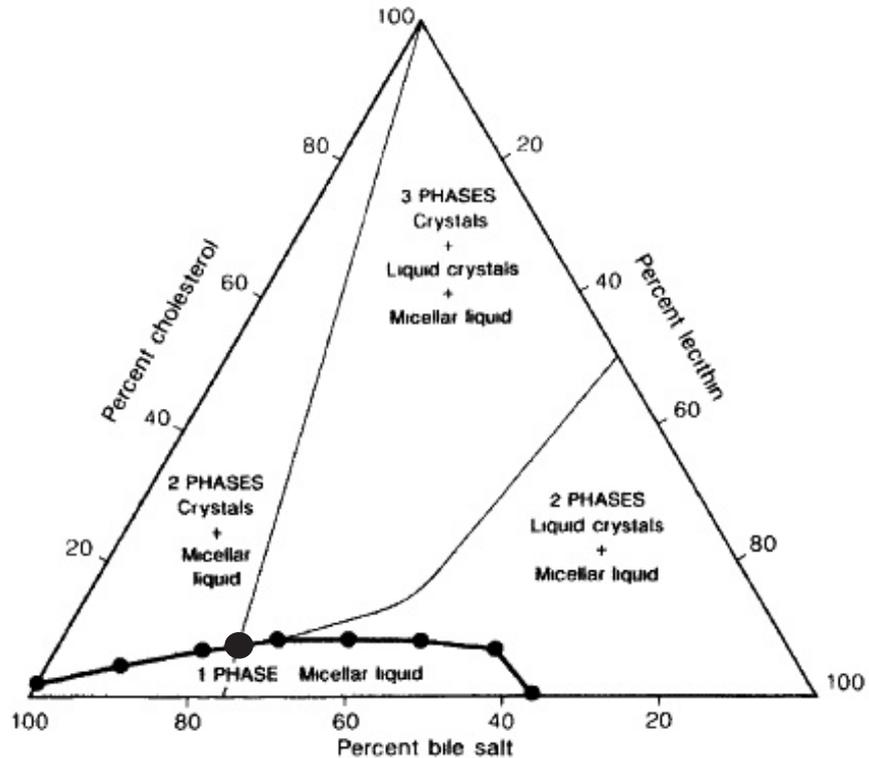


Image 1 : Diagramme d'Admirand et de Small (12)

En zone micellaire, les acides biliaires forment, avec le cholestérol et les phospholipides, des agrégats polymoléculaires ou micelles (Image 2), dans lesquelles la partie hydrophobe des molécules se place au centre et la partie hydrophile à la périphérie, vers l'eau. Ces structures sont thermodynamiquement stables.

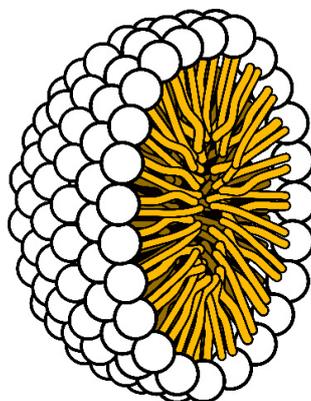
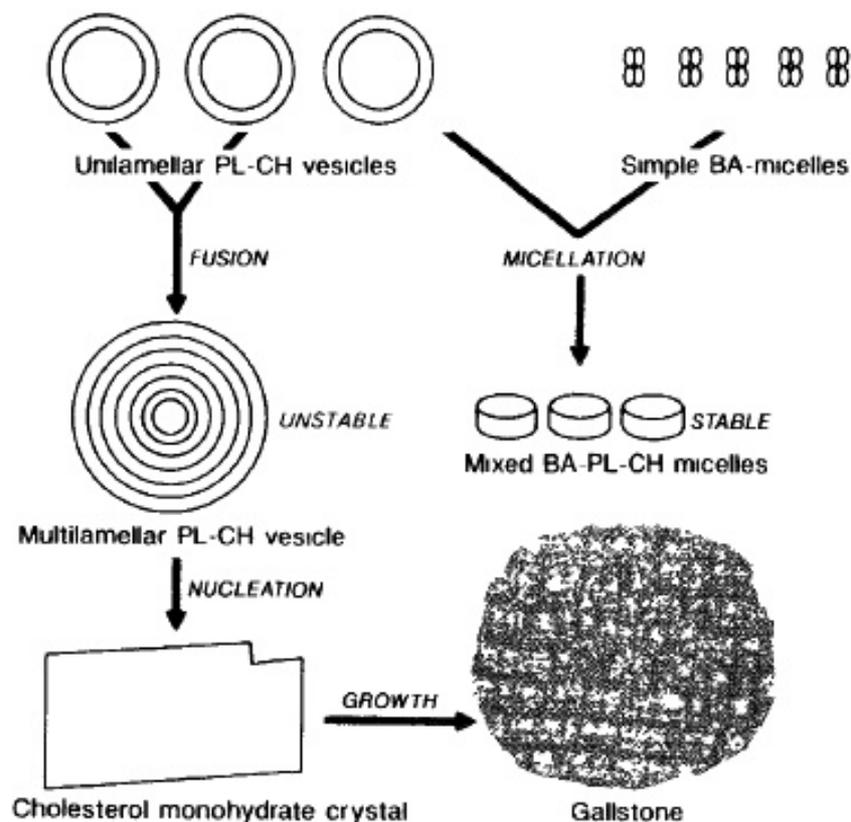


Image 2. Micelle de phospholipides, de cholestérol et d'acides biliaires

En dehors de la zone micellaire, le cholestérol et les phospholipides sont sécrétés dans la bile par l'hépatocyte sous forme de vésicules unilamellaires de 40 à 80nm dont la paroi est constituée d'une bi-couche de phospholipides contenant du cholestérol. Ces vésicules sont, contrairement aux micelles, thermodynamiquement instables et peuvent être transformées pendant leur transport dans les voies biliaires et à l'intérieur de la vésicule en micelles mixtes stables par les acides biliaires (Image 3). Les micelles mixtes sont des disques de bi-couches de phospholipides et de cholestérol entourés d'une couche d'acides biliaires. Les acides biliaires orientent leur pôle hydrophobe vers la bi-couche de phospholipides et de cholestérol et leur pôle hydrophile vers la phase aqueuse.



PL = phospholipid; CH = cholesterol; BA = bile acid.

Image 3 : transport du cholestérol au sein des voies biliaires (13)

S'il y a, dans la bile, plus de molécules de cholestérol que ne peuvent en incorporer les micelles mixtes, il y a sursaturation de la bile en cholestérol et formation de vésicules multi-lamellaires riches en cholestérol, également appelé cristaux liquides (Image 3).

Ces vésicules multi-lamellaires thermodynamiquement instables, peuvent, par déshydratation de la bile, précipiter en cristaux de cholestérol monohydratés : ce processus est appelé nucléation. Ces cristaux de cholestérol vont alors s'agréger pour former les calculs de cholestérol (Image 3).

La formation de calculs de cholestérol résulte de 3 anomalies combinées : la sursaturation en cholestérol, la précipitation du cholestérol ou nucléation et la stase dans la vésicule biliaire.

La sursaturation en cholestérol indique une augmentation du taux de cholestérol dans la bile en proportion par rapport aux autres composants. Elle peut résulter d'une hypersécrétion de cholestérol (situation la plus fréquente), d'une hyposécrétion d'acides biliaires ou de la combinaison de ces 2 phénomènes.

L'hypersécrétion de cholestérol peut être due à une augmentation dans le sang du taux cholestérol endogène (via les lipoprotéines de faible densité) et/ou exogène (via les chylomicrons). Par ailleurs, une faible activité de 7 α -hydroxylation, étape limitante de la conversion du cholestérol en acide biliaire, peut également élever la concentration biliaire en cholestérol (12, 14). Enfin, la composition du pool d'acide biliaires circulant au sein du cycle entéro-hépatique jouerait un rôle dans l'hypersécrétion de cholestérol. Le cycle entéro-hépatique désigne la circulation des acides biliaires depuis l'hépatocyte jusqu'à la lumière de l'intestin grêle où ils sont réabsorbés par les entérocytes et ramenés au foie par le système porte. L'acide

désoxycholique stimulerait la sécrétion biliaire de cholestérol de façon plus importante comparée l'acide chénodésoxycholique et à l'acide cholique (13-15).

L'hyposécrétion d'acides biliaires est souvent la conséquence d'une anomalie de transport des acides biliaires de l'hépatocyte. Les transporteurs d'acides biliaires sont des glycoprotéines présentes à la surface des hépatocytes, le plus connu étant le BSEP ou « Bile Salt Export Pump »

Le mucus est composé de glycoprotéines appelées mucines, de sel et d'eau, et est sécrété dans la vésicule biliaire. Il adhère à de nombreuses surfaces épithéliales et agit comme une barrière contre les substances nocives mais également comme lubrifiant naturel. De nombreuses études suggèrent que l'altération de ce mucus au sein de la vésicule biliaire, notamment par la modification du type de mucines présentes, favoriserait la nucléation, et plus particulièrement en présence d'une bile sursaturée (17-20). Ce phénomène serait influencé par une inflammation chronique de la vésicule biliaire entraînant un auto-entretien de la formation de calculs.

Plus récemment, des études suggèrent un rôle du microbiote dans la lithogénèse (21, 22). En effet, il a été constaté une dysbiose biliaire et digestive chez les patients atteints d'une maladie lithiasique, avec une diversité moindre comparée à la population générale.

Enfin, la stase biliaire, provoquée par l'hypomotilité de la vésicule biliaire, serait le dernier pré-requis à la formation de calculs cholestéroliques (13, 23). En effet, la bile, produite par les hépatocytes est transportée le long de la voie biliaire principale jusqu'à la vésicule biliaire. Au moment du repas, la vésicule biliaire se contracte et déverse son contenu dans le duodénum en regard de la papille. La présence de bile au niveau du tube digestif facilite l'absorption des lipides (ainsi que des vitamines liposolubles comme la vitamine K) et limite la prolifération bactérienne intestinale. La vidange de la

vésicule biliaire est activée par la libération dans le duodénum d'une protéine appelé la cholécystokinine (CKK), elle-même stimulée par la présence de lipides dans l'intestin. Un déficit en CKK (quantitatif ou qualitatif) pourrait expliquer cette hypomotilité. Par ailleurs, la composition du mucus influencerait également sur la motilité de la vésicule. (20)

L'hypomotilité de la vésicule biliaire est significativement liée à la formation de calculs cholestéroliques, avec notamment des anomalies du muscle lisse de la vésicule biliaire, et peut être influencée par de nombreuses pathologies liées à la maladie lithiasique comme le diabète ou l'obésité (13, 22-25). Néanmoins, ce phénomène peut être à la fois la cause ou la conséquence de la lithogénèse.

c) Lithogénèse pigmentaire (26)

Les calculs pigmentaires sont représentés par 2 types de calculs : brun et noirs.

Les calculs bruns, formés dans les voies biliaires, sont composés principalement de sels de calcium associée à de la bilirubine non conjuguée, du cholestérol et des protéines. Ils sont généralement associés à une pathologie infectieuse (parasitaires ou bactériennes) des voies biliaires. La formation du calcul résulterait de la production par l'agent infectieux d'une phospholipase A, d'une hydrolase d'acide biliaire ou d'une α -glucuronidase augmentant le taux de bilirubine non conjuguée et d'acides palmitiques au sein des voies biliaires, qui, au contact du calcium, formerait un calcul.

Les calculs noirs sont composés de calcium bilirubinate et se forment, contrairement aux calculs bruns, en milieu stérile. Physiologiquement, la bilirubine libre (ou non conjuguée) libérée lors de la lyse de l'hémoglobine est conjuguée dans les hépatocytes et excrétée dans la bile. La bilirubine non conjuguée est peu soluble en milieu aqueux. En cas d'excrétion biliaire de bilirubine non conjuguée, la précipitation

du calcium bilirubinate forme des calculs noirs. De ce fait, l'hémolyse chronique (comme dans la maladie de Gilbert, la drépanocytose ou la sphérocytose héréditaire) favorise la formation de calculs pigmentaires noirs dans les voies biliaires (27).

d) Facteurs de risques de calculs cholestéroliques (13, 29, 30)

Les principaux facteurs de risque de maladie lithiasique cholestérolique sont l'âge, le sexe féminin, la prise d'œstrogènes, la parité et le syndrome dysmétabolique (obésité, diabète de type 2, sédentarité, dyslipidémie) (29, 30).

Les calculs biliaires sont rares avant l'âge de 10 ans et la prévalence, ainsi que l'incidence, augmentent avec l'âge. L'incidence augmente de 1 à 3% tous les ans (29, 31). En effet, la saturation biliaire en cholestérol augmente avec l'âge tandis que la quantité d'acides biliaires diminue, provoquant une sursaturation en cholestérol. Une modification de l'activité 7 α -hydroxylase serait le mécanisme en cause (12, 32).

Entre 50 et 60 ans, la prévalence est d'environ 10% chez l'homme et de 20% chez la femme (33). Cette différence s'explique probablement par des facteurs hormonaux. En effet, on observe une prévalence des calculs biliaires plus importantes chez les femmes enceintes et les patients recevant un traitement hormonal substitutif par œstrogènes.

Les œstrogènes stimulent les récepteurs hépatiques aux lipoprotéines, augmentant l'absorption hépatique de cholestérol et son excrétion biliaire et provoquant donc une sursaturation de la bile en cholestérol. De plus, les œstrogènes activent l'HMG-CoA réductase impliquée dans la synthèse endogène de cholestérol. Enfin, ils inhibent la synthèse d'acide chénodésoxycholique, probablement par inhibition de la 12 α -hydroxylation du précurseur des acides biliaires primaires. La 12 α -hydroxylation est l'étape de la formation des acides biliaires déterminant si l'acide biliaire formé sera l'acide cholique ou de l'acide désoxycholique (12, 34). Le rapport acide cholique/acide

désoxycholique est plus élevé chez les patientes enceintes ou prenant des œstrogènes, ce qui favorise probablement la sursaturation en cholestérol.

L'hypercholestérolémie et l'obésité sont également des facteurs de risques identifiés de lithiases cholestéroliques. On l'explique tout simplement par l'excrétion accrue de cholestérol dans la bile du fait d'une quantité accrue de cholestérol arrivant à l'hépatocyte (d'origine endogène ou exogène) (12, 35). Cette hypothèse semble confirmée par le fait que les lithiases biliaires sont rares chez les végétariens (36).

Les patients porteurs d'une maladie de Crohn opérée présentent une altération du cycle entéro-hépatique (par réduction de la surface d'intestin grêle fonctionnelle, par défaut de motricité intestinale ou par dysfonction primaire de l'absorption des sels biliaires par les entérocytes) ainsi qu'une dysbiose, qui favoriserait les calculs biliaires (13).

Paradoxalement, une perte de poids rapide est également un facteur de risque de lithiase biliaire. Le mécanisme physiopathologique est mal connu mais il serait en rapport avec une mobilisation excessive des lipides et avec un cycle entéro-hépatique perturbé.

Enfin, le diabète de type 2, l'obésité, et en général l'insulino-résistance, et la nutrition parentérale exclusive sont associés à une hypomotilité de la vésicule biliaire expliquant probablement la formation de calculs cholestéroliques plus fréquente. L'hypothèse d'une régulation de la CKK par l'insuline pourrait expliquer l'association hypomotilité/insulino-résistance. Une autre hypothèse serait que le muscle lisse de la vésicule biliaire serait affecté par le biais d'une neuropathie diabétique (par analogie avec les anomalies du système urinaire ou la gastroparésie par exemple) (37).

e) Facteurs génétiques influençant la lithogénèse (38, 39)

Ces dernières années, de nombreuses études ont mis en évidence une susceptibilité génétique à la lithiase biliaire.

La mutation génétique la plus connue et la plus étudiée est la mutation du gène ABCB4 (ATP-Binding Cassette de type 4) codant pour la protéine MDR3 (MultiDrug Resistant 3) transporteur des phospholipides de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte. Ces mutations entraînent un défaut de sécrétion de phospholipides dans la bile. A ce jour, 3 pathologies hépatobiliaires sont associées à cette mutation : la cholestase intrafamiliale hépatique progressive de type 3 ou, le LPAC-syndrome (« Low-Phospholipids-Associated Cholelithiasis Syndrome) et la cholestase intra-hépatique gravidique. La diminution de la concentration biliaires en phospholipides entraîne une sursaturation en cholestérol, expliquant la formation de calculs, et empêche la solubilisation des acides biliaires qui ont un effet détergent sur les voies biliaires. Le LPAC-syndrome est une pathologie peu fréquente, évoquée en cas de début des symptômes avant 40 ans, de lithiase intra-hépatique en « aspect de comète » et de récurrence après une cholécystectomie. (38-41).

D'autres mutations de transporteurs biliaires ont été identifiées : les mutations des transporteurs canaliculaires du cholestérol comme l'hétérodimère ABCG5/G8 (44) ou les mutations du transporteur de sels biliaires BSEP ou ABCB11 (45). L'expression de ces transporteurs est régulée par des récepteurs nucléaires comme le farnesoid-X receptor qui stimule l'expression d'ABCB4 and ABCB11 tandis que le liver-X receptor (LXR) stimule l'expression d'ABCG5 and ABCG8 (46).

Des anomalies génétiques d'autres éléments de la lithogénèse ont également été identifiées telles que les anomalies du cytochrome p 450 7A1 qui régule l'activité cholestérol 7 α -hydroxylase (47), les anomalies du récepteur A à la CKK A impliquées

dans l'hypomotilité de la vésicule biliaire (48) ou encore les anomalies des gènes *muc* qui codent pour les mucines biliaires (49), sans que l'on ait clairement mis en évidence leur rôle et leur pathogénicité.

PRESENTATON CLINIQUE

a) Clinique de l'angiocholite

On définit traditionnellement les angiocholites cliniquement par la triade de Charcot (douleur de l'hypochondre droit, fièvre, ictère) associée à une hyperleucocytose, une cholestase et une hyperbilirubinémie. Néanmoins, certaines données indiquent que la triade de Charcot aurait, malgré une spécificité élevée (95,6%), une faible sensibilité (26,4%) (50). On estime que 90% des patients présentant une angiocholite ont de la fièvre mais seuls 60 à 70% présentaient un ictère clinique. La douleur quant à elle peut manquer fréquemment (notamment chez le sujet âgé) ou au contraire être le seul signe clinique. Les présentations atypiques telles qu'une détresse respiratoire, un choc septique ou une confusion sont plus fréquentes chez les sujets âgés et en cas d'étiologie maligne. Ainsi, il faut considérer le diagnostic d'angiocholite devant toute infection quels que soit les signes cliniques associés.

b) Complications de l'angiocholite

Les complications de l'angiocholite sont essentiellement liées au syndrome infectieux associé à cette pathologie. Dans ce contexte, la septicémie est bien évidemment la complication la plus fréquente de l'angiocholite. Les infections du tractus biliaire compliquées de septicémie représentent 8 à 20% des bactériémies chez la personne âgée et en serait la deuxième cause après les infections du tractus urinaire (51, 52).

La bile est normalement stérile mais elle peut être contaminée après le passage d'un calcul, la pose d'une endoprothèse, lors d'une sphinctérotomie ou par voie portale en

cas de translocation bactérienne. Les germes retrouvés au cours de ces septicémies sont donc des germes de la flore commensale digestive. Parmi eux, les plus fréquemment identifiés sont les Bacilles Gram Négatif (89% des germes retrouvés), avec *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumonia*, *Pseudomonas Aeruginosa*, et les Coccis Gram Positifs, avec en tête les Entérocoques (52). On observe un fort taux de septicémie à germe multiples dans les infections du tractus biliaires (environ 20%). Dans l'étude de Lee et al., les germes identifiés sur biliculture et sur les hémocultures sont globalement comparables exception faite du *Pseudomonas Aeruginosa* et pour *Citrobacter*, qui sont retrouvés dans la bile et pas dans le sang. Dans le cadre d'une infection biliaire nosocomiale, on peut retrouver du *Pseudomonas Aeruginosa*, du *Staphylococcus aureus* multi-résistant (SARM) et des BGN productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) (52, 53).

En 2013, une étude rétrospective portant sur 1024 angiocholites, étudiant 447 hémocultures, a retrouvé les mêmes données : prédominance d'Entérocoque (25%), d'*Escherichia Coli* (18%) et de Klebsielle (14%). Par ailleurs, on observait dans cette étude une incidence significativement plus élevée d'Entérocoque [74% vs. 89 60% ; $p= 0,011$] et de BGN [25% vs. 11% ; $p= 0,001$] dans le groupe de patients présentant une angiocholite sur endoprothèse biliaire en place par rapport au groupe sans endoprothèse. En particulier, on retrouvait plus de *Pseudomonas Aeruginosa* [16% vs. 8% ; $p=0,027$] et d'*Enterococcus faecium* [36% vs. 23% ; $p= 0,013$] dans le groupe endoprothèse biliaire (54).

L'angiocholite peut également se compliquer d'abcès hépatique. L'abcès peut même être le mode de révélation de l'angiocholite avec la découverte à l'imagerie d'une obstruction de la voie biliaire par un calcul. Les abcès hépatiques sur angiocholite apparaissent souvent dans des contextes particuliers tels d'une maladie de Caroli, des

calculs intra-hépatiques ou une cholangite ischémique. Cette complication indique systématiquement un drainage des voies biliaires. En cas d'abcès hépatique, il convient donc de rechercher de manière systématique une angiocholite, même en l'absence de dilatation franche des voies biliaires (55).

Enfin, les infections du tractus biliaire, notamment les angiocholites sévères, peuvent être létales, comme sus-décrit, dans 10 à 20% des cas (9, 51).

c) Critères de gravité

Les recommandations de Tokyo, éditées en 2013 (TG13), détaillent les critères de gravité des angiocholites aiguës (50). Elles définissent 3 stades de gravité : le grade III (sévère) qui regroupe les patients présentant au moins une défaillance d'organe, le grade II (modéré) qui inclue des critères clinico-biologiques et le grade I (léger). Ces critères sont présentés en annexe dans le Tableau 1. Ces critères permettent une évaluation dès le diagnostic afin d'orienter les patients vers la structure de soins adaptée et permettent d'adapter le timing du drainage biliaire. Néanmoins, ils nécessitent une validation prospective car peu d'étude ont validé ces critères de gravité.

d) Facteurs pronostiques

En 2007, Lee et al. (51) a étudié prospectivement les facteurs pronostiques des infections du tractus biliaire (cholécystite et angiocholite aiguë) chez 145 patients. Les facteurs suivants étaient associés à une mortalité plus élevée à 30 jours : insuffisance rénale aiguë, choc septique, sténose tumorale, hyperbilirubinémie conjuguée, score de Charlson ≥ 6 . Le score de Charlson est décrit dans l'Annexe 2. Ces facteurs sont ceux déjà décrits précédemment dans la littérature (56-58). Néanmoins, en comparaison à d'autres infections (pulmonaire, urinaire par exemple), les infections biliaires étaient associées à une meilleure survie à court terme après ajustement à

l'âge, la sévérité clinique et les comorbidités associées mais le résultat n'était pas significatif ($p= 0,218$).

THERAPEUTIQUE

a) Antibiothérapie

Le diagnostic d'angiocholite aiguë lithiasique justifie une antibiothérapie systémique, notamment devant le risque de septicémie, d'abcès hépatique voire de décès, comme précédemment décrit. Etant donné la prédominance d'infections à germes digestifs, l'antibiothérapie probabiliste doit cibler les BGN et les entérocoques. Le choix de l'antibiothérapie doit également prendre en compte la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'antibiotique, l'écologie bactérienne locale, l'historique des antibiothérapies récentes, les fonctions rénale et hépatique ainsi que les allergies du patient. Les auteurs du TG13 (59) recommandent d'adapter l'antibiothérapie à la sévérité du tableau et au caractère communautaire ou nosocomial de l'infection. Ainsi, on choisira plutôt une monothérapie par céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) type Cefotaxime ou Ceftriaxone pour les infections non sévères tandis qu'on préférera un association C3G/Métronidazole ou Piperacilline/Tazobactam et Métronidazole en première intention dans le cadre d'une infection sévères. En cas de choc septique, l'adjonction d'un aminoside est recommandée selon les guidelines internationales de la Surviving Sepsis Campaign afin de cibler le *Pseudomonas Aeruginosa* (60). Le choix de l'antibiothérapie selon les guidelines de Tokyo est résumé dans l'Annexe 3.

En ce qui concerne les quinolones, l'AFSSAPS et la SPILF ont déconseillé leur utilisation s'ils ont été prescrits 3 à 6 mois auparavant, en raison du risque de résistance possible (recommandations émises pour les infections des voies urinaires et respiratoires basses) (61).

L'antibiothérapie sera adaptée secondairement à l'antibiogramme si un germe est identifié. Néanmoins, on note que la positivité des hémocultures en cas d'angiocholite aiguë varie de 21 à 71 % (61).

La durée de l'antibiothérapie recommandée actuellement est de 5 à 7 jours en cas d'angiocholite non compliquée, selon la sévérité de l'infection. Si une septicémie est diagnostiquée, la durée de l'antibiothérapie recommandée est de 14 jours. Cependant, des durées de moins de cinq jours ne semblent pas associées à un moins bon contrôle de l'infection, ni à des récurrences plus fréquentes dans le suivi évolutif à plusieurs mois. Les durées de traitement n'ont pas été évaluées par études prospectives et il existe très peu de données solides sur ce point.

La pénétration biliaire des antibiotiques supposés avoir une bonne excrétion biliaire peut être diminuée voire abolie en cas d'obstruction biliaire, et elle ne sera restaurée progressivement qu'après la levée de l'obstacle. L'intérêt de l'antibiothérapie réside alors dans la prévention des bactériémies (61).

b) Procédure endoscopique

Selon les recommandations de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), le drainage biliaire et l'antibiothérapie sont les éléments essentiels de la prise en charge de l'angiocholite. Le traitement endoscopique de la lithiase de la voie biliaire consiste en une sphinctérotomie du calcul au cours d'une CPRE sous anesthésie générale. La sphinctérotomie permet l'évacuation spontanée ou instrumentale (au ballonnet par exemple) du ou des calculs biliaires. Elle permet également le passage de drain ou de prothèses. Une précoupe peut être effectuée à l'aide d'un sphinctérotome : il s'agit d'une section courte et progressive (3 à 5 mm) de l'orifice papillaire vers l'infundibulum dans la direction présumée de la voie biliaire.

Cette incision s'effectue plan par plan (62). Cette technique de précoupe a tendance à disparaître au profit de l'infundibulotomie, qui consiste en une section directe de l'infundibulum par un couteau-aiguille (63). Cette dernière technique permet de s'affranchir du risque de pancréatite aiguë, évalué à 15% environ pour la précoupe classique qui est réalisée à partir de la papille. Elle expose en revanche à la perforation digestive dans des mains non expertes, notamment en rétropéritonéal. L'infundibulotomie doit être réservée aux échecs de cathétérisme standard de la VBP, mais ne doit pas être réalisée trop tard pour éviter les traumatismes de la papille et les pancréatites aiguës pouvant en résulter.

Le taux d'échec de la sphinctérotomie endoscopique pour l'évacuation d'un calcul de la voie biliaire principale est de l'ordre de 5% à 10% et doit être évité au maximum compte tenu des complications potentielles portées par cette procédure (64). Il arrive également qu'une CPRE soit réalisée, avec les éventuelles complications que cela implique, alors même qu'il n'est pas retrouvé de calcul dans le voie biliaire principal. Le taux de ces « CPRE blanches » varie de 15 à 25% (65).

Les principales complications de cette procédure sont l'hémorragie (complication la plus fréquente, généralement peu sévère et désormais traitée relativement facilement par poudre hémostatique et pose de prothèse biliaire couverte pour les hémorragies post-sphinctérotomie), la pancréatite aiguë et la perforation (duodénale en péritoine libre ou rétropéritonéale). L'apparition d'une pancréatite aiguë post-CPRE est corrélée à un certain nombre de facteurs de risques et notamment : le sexe féminin, un antécédent de pancréatite aiguë, le temps de procédure, la réalisation d'une précoupe et l'injection de produit de contraste dans le canal de Wirsung (66). La fréquence globale des complications est de l'ordre de 10 %, la fréquence de complications sévères étant réduite à environ 2% (67). La mortalité représente environ 1% des CPRE

réalisée pour une angiocholite. A distance, on peut observer une sténose de la papille, une récurrence des calculs, une angiocholite ou une cholécystite aiguë. La prévalence de cette dernière complication est de l'ordre de 5 à 10 % (3). Il n'existe pas de surrisque de cholangiocarcinome chez les patients ayant bénéficié d'une sphinctérotomie par rapport à la population générale (68, 69).

L'alternative à la sphinctérotomie consiste en une dilatation du sphincter d'Oddi, ou sphinctéroclase, au ballonnet endoscopique de 6, 8 ou 10mm de diamètre selon la taille de la voie biliaire. Le but de cette procédure est de préserver la fonction du sphincter d'Oddi. En effet, la fonction sphinctérienne pourrait récupérer après la dilatation (1). Les bénéfices cliniques de la préservation sphinctérienne sont débattus. Théoriquement, la dilatation, présenterait l'avantage d'un taux d'hémorragie et de perforation moindre qu'avec CPRE. Néanmoins, la dilatation est associée à un risque plus élevé de pancréatite aiguë post-CPRE (7.4% versus 4.3%) (70). Les taux de succès sont comparables dans la plupart des méta-analyses : 94.3% pour la sphinctérotomie versus 96.5% pour la dilatation, sans différence significative. Le taux global de complications est similaire dans les deux procédures (10.5% versus 10.3%) (71).

Dans une méta-analyse du groupe Cochrane (72) datant de 2006 qui étudiait 15 travaux regroupant 1768 patients, les auteurs concluaient à une efficacité moindre du ballonnet par rapport à la sphinctérotomie pour l'extraction de calcul (Risque Relatif (RR)= 0,90, Intervalle de Confiance (IC) 95% [0,84-0,97]), un recours plus fréquent à la lithotripsie mécanique (RR=1,34, IC 95% [1,08-1,66]) et un taux plus élevé de pancréatite aiguë post-CPRE (RR=1,98, IC 95% [1,35-2,90]).

Des équipes cherchent actuellement à développer l'extraction de calcul sans sphinctérotomie. En 2015, Jun et al. (73) ont proposé la pose transitoire d'une prothèse

biliaire métallique non convertie en laissant la portion distale du stent en place dans le duodénum, permettant ainsi l'extraction des calculs à la Dormia tout en préservant le sphincter d'Oddi. Cette étude n'était qu'une étude de faisabilité et comportait de nombreux biais : caractère observationnel, non randomisé avec un effectif faible (10 patients), voie biliaire peu dilatée, faible quantité de calcul par patient. Ce travail reste néanmoins prometteur : chez 9 patients, l'extraction de calcul a pu être réalisée sans lithotripsie mécanique et 1 patient a eu besoin d'une lithotripsie mécanique.

En conclusion, si le patient ne présente pas de risque hémorragique majeur, la procédure de choix reste la sphinctérotomie car elle rend plus facile l'extraction de calcul dans la voie biliaire principale (1).

c) Cholécystectomie & cholangiographie per-opératoire

Une cholécystectomie en prévention d'une récurrence de migration de calcul doit être systématiquement proposée chez tous les patients qui présentent une angiocholite aiguë selon les différentes recommandations édictées ces dernières années (59, 61).

L'exploration de la voie biliaire principale avec une éventuelle extraction de calcul par voie transcystique ou trancholédocienne au cours de l'intervention chirurgicale ou cholangiographie per-opératoire est devenue techniquement faisable il y a environ 20 ans (74). Elle implique une injection de produit de contraste directement dans le canal cystique ou le cholédoque et permet l'extraction de calcul au moyen d'un ballonnet, d'une lithotripsie mécanique ou à la Dormia, associée ou non à une sphinctérotomie (Image 4).



Image 4 : Cholangiographie per-opératoire

La prise en charge chirurgicale présente l'avantage de ne pas altérer l'anatomie du sphincter mais aussi bien évidemment de n'effectuer qu'une seule anesthésie générale. Néanmoins, un risque accru de fuite biliaire et de sténose de la voie biliaire principale a été décrit dans les suites de cette procédure (75).

d) Stratégies thérapeutiques

1° Choix du traitement d'une lithiase de la voie biliaire principale

Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées aux malades ayant une lithiase de la VBP symptomatique : un traitement « tout chirurgical » ou une chirurgie par cholécystectomie réalisée à froid après un traitement endoscopique, habituellement une SE.

En 2006, Clayton et al. ont réalisé une méta-analyse étudiant les deux stratégies (CPRE vs chirurgie seule). Sur 1357 patients (76), il n'y avait pas de différence significative concernant l'efficacité de la clairance biliaire (OR= 0, 85 IC 95% [0,64-

1,12], $p= 0,250$), la mortalité ($RR= 1,79$ IC 95% [0,66-4,83] $p= 0,250$), la morbidité ($RR= 0,89$ IC 95% [0,71-1,14], $p= 0,350$) et la nécessité de procédure complémentaire ($OR= 1,37$ IC 95% [0,82-2,29], $p= 0,230$). Les auteurs de l'étude concluaient qu'il n'y avait aucune différence d'efficacité entre les deux techniques, laissant le choix aux praticiens en fonction des possibilités de chaque centre.

La revue Cochrane de 2013 comparant le traitement chirurgical au traitement endoscopique de la lithiase de la voie biliaire principale (77) sur la période de 1950 à 2013, comparait 16 études randomisées, ce qui représentait un total de 1758 patients. 8 essais (737 patients au total) comparaient la chirurgie par laparotomie et la CPRE, 5 études (621 patients) comparaient la chirurgie par voie coelioscopique à la CPRE pré-opératoire et 2 études comparaient (166 patients) comparaient la chirurgie par voie coelioscopique à la CPRE post-opératoire (après cholécystectomie). Une étude (234 patients) comparait la chirurgie par voie laparoscopique et la CPRE per-opératoire. Il n'y avait pas d'étude comparant la cholangiographie per-opératoire et la CPRE chez les patients cholécystectomisés.

Les données comparées entre la chirurgie par laparotomie et la CPRE pré-opératoire, on retrouvait un taux plus élevé d'échec dans le groupe « endoscopie » : 24/313 (7,67%) vs 62/296 (20,95%) $OR=0,31$; IC 95% [0,19-0,51] ; $p < 0,001$. Par ailleurs, on observait un taux plus élevé de calculs résiduels dans le groupe « endoscopie » en comparant la chirurgie par voie coelioscopique avec cholangiographie et la CPRE post-opératoire. Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative dans ces différents groupes pour la mortalité, la morbidité, le taux d'échec, le taux de calcul résiduel, le taux de conversion en laparotomie et la durée d'hospitalisation dans les comparaisons coelioscopie et CPRE pré-opératoire et coelioscopie et CPRE per-opératoire. Dans cette méta-analyse, les auteurs concluent que le traitement

chirurgical de la lithiase de la VBP était supérieur au TE en termes de libération de la lithiase de la VBP. Ils précisait que ces résultats pouvaient être expliqués par le fait que la CPRE s'est développé au cours des études comparées, modifiant probablement les taux de succès des procédures sur les dernières années. Les données de cette méta-analyse sont résumées dans l'Annexe 4.

Les guidelines britanniques de 2014 (2) elles non plus ne favorisent pas une stratégie par rapport à l'autre et les décrivent comme équivalentes en termes d'efficacité pour le traitement de la lithiase de la VBP symptomatique.

De même, les guidelines de Tokyo de 2013 (59), précisant qu'en cas d'angiocholite sévère le drainage biliaire doit être effectué en urgence, ne privilégie pas de mode de drainage (percutané, endoscopique ou chirurgical) ni de mode prise en charge ultérieure. L'arbre décisionnel de la prise en charge de l'angiocholite aiguë proposé dans ces guidelines est détaillé dans l'Annexe 5.

Enfin, les recommandations de la SNFGE de 2011 proposent de s'adapter aux possibilités de chaque centre (plateau technique, compétences) afin de choisir entre ces deux stratégies, se basant sur 2 méta-analyses publiées en 2006 qui retrouvaient des résultats équivalents quelle que soit la stratégie (61, 68, 75).

2° Cholécystectomie après un traitement endoscopique

Environ 5 à 20% des patients bénéficiant d'une sphinctérotomie endoscopique présente une récurrence de symptômes en l'absence d'une cholécystectomie, notamment des cholécystites et angiocholites aiguës (78, 79).

En 2002, une étude néerlandaise prospective randomisée multicentrique (80) a étudié les résultats de la sphinctérotomie endoscopique seule avec cholécystectomie en cas de récurrence des symptômes comparée à la réalisation d'une cholécystectomie après le traitement endoscopique chez 120 patients. Parmi les 59 patients du groupe « wait

and see », 27 (soit 47%) ont présenté une récurrence de symptômes biliaires contre un patient (2%) dans le groupe « cholécystectomie systématique » (RR=22,42, IC 95% [3,16–159,14], $p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative de complication post-chirurgicales entre les deux groupes.

Une étude chinoise de 2006 (81) a randomisé 178 patients dans le but d'étudier également les résultats de ces deux stratégies thérapeutiques. Après un suivi moyen de 5 ans, 6 patients (7%) du groupe cholécystectomie ont présenté une récurrence (5 angiocholites et 1 colique hépatique) contre 21 (24%) du groupe sphinctérotomie endoscopique (13 angiocholites, 5 cholécystites, 2 coliques hépatiques et 1 ictère), RR= 0,25 IC 95% [0,09–0,71] $p = 0,004$. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie.

Dans une méta-analyse publiée en 2007 par le groupe Cochrane qui incluait 5 essais randomisés et regroupant 662 malades, les auteurs observaient une surmortalité chez les malades suivis sans cholécystectomie comparés aux malades cholécystectomisés (RR 1,78 ; IC 95 % [1,15 à 2,75], $p = 0,01$), indépendamment des facteurs de risque chirurgicaux (82).

Devant ces résultats confirmés par plusieurs études, les recommandations de la SNFGE et britanniques (2, 61), une cholécystectomie est recommandée chez les malades ayant eu l'extraction d'une lithiase de la VBP ; sous réserve qu'il n'existe pas de contre-indication à la réalisation d'un acte chirurgical.

ENDOPROTHESE BILIAIRE

Les endoprothèses biliaires sont des dispositifs cylindriques creux qui peuvent être insérées dans la VBP par voie endoscopique au cours d'une CPRE sous anesthésie générale (83) après sphinctérotomie ou éventuellement dilatation du sphincter au ballonnet. Le positionnement est vérifié à la suite de la pose par radioscopie. On

distingue deux types de prothèse : les prothèses plastiques et les prothèses métalliques auto-expansibles.

a) Prothèses plastiques (Image 5)

1° Description

Les prothèses plastiques sont faites en polyéthylène ou en téflon, ce dernier matériau étant considéré comme moins accessible à l'adhésion bactérienne et à l'obstruction mais aucun matériau n'a démontré de réelle supériorité. Leur forme est droite ou légèrement incurvée. Elles peuvent être de différents diamètres : 12 French, 10 French, et éventuellement plus fines en cas de sténoses très serrées 7 French ou 8,5 French (sachant qu'1 French correspond à 1/3 mm). Ces prothèses sont extractibles par voie endoscopique.

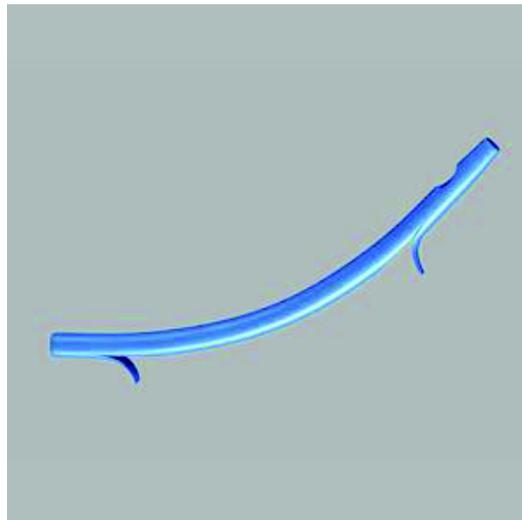


Image 5 : endoprothèse biliaire plastique

2° Complications

Les complications précoces sont de l'ordre de 5 à 15% et sont liées à la sphinctérotomie ou au passage de la prothèse dans la voie biliaire principale : perforation et lésions traumatiques de la VBP, angiocholite secondaire à la mauvaise position de la prothèse à sa migration ou à son obstruction. La cholécystite est plus rare, souvent due à

l'abouchement bas du canal cystique, et est favorisée par une injection de produit de contraste trop importante.

La principale complication tardive est l'obstruction de prothèse par sédimentation biliaire, qui apparaît dans les 3 à 6 mois. La migration de prothèse est observée dans 0,5 à 1% des cas, soit vers le duodénum, soit vers les voies biliaires, pouvant alors provoquer une perforation des voies biliaires. La mortalité est d'environ 1%.

b) Prothèses métalliques auto-expansibles (Image 6)

1° Description

Elles ont été développées dans les années 1990. Le principe de ces prothèses est d'obtenir un diamètre important après leur largage dans la voie biliaire, cette expansion se fait spontanément mais n'est pas total d'emblée et peut prendre 2 à 3 min. Le diamètre peut alors atteindre 18 à 23 mm. Au moment de l'expansion, un raccourcissement de 10 à 20% aux extrémités peut être observé. Leur matériau est métallique : acier ou alliage nickel-titane. Elles peuvent être couvertes d'un film plastique ou non couvertes. Seules les prothèses métalliques couvertes sont extractibles, les prothèses non couvertes sont permanentes.

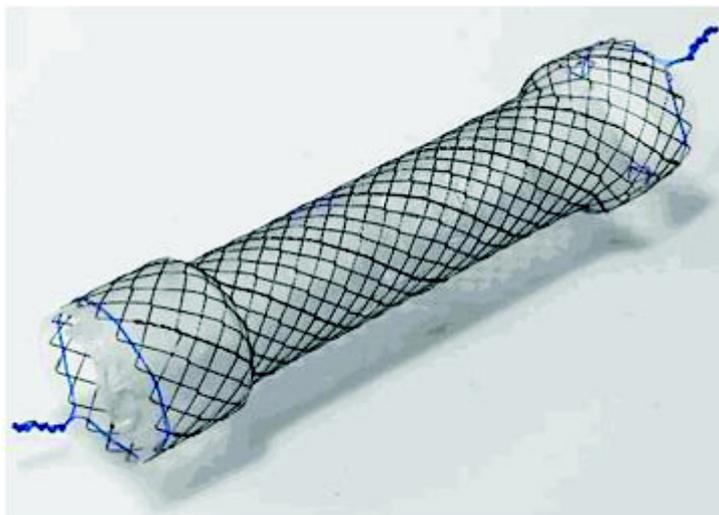


Image 6 : endoprothèse biliaire métallique auto-expansible couverte

2° Complications

Les complications précoces telle que l'angiocholite aiguë sont moins fréquentes. L'obstruction de prothèse peut également être observée par précipitation de la bile mais également par envahissement tumoral au travers du maillage métallique. Ce phénomène est limité en cas de prothèse couverte. La perméabilité de ces prothèses est significativement plus longue par rapport aux prothèses plastiques, environ 6 à 9 mois.

Une autre complication précoce peut être la malposition du fait du raccourcissement de la prothèse au moment du largage. La prothèse peut être secondairement remplacée par voie endoscopique. Le risque de cholécystite est plus important en cas de prothèse couverte. Ce phénomène, comme pour les prothèses plastiques, serait favorisé par une implantation basse du canal cystique et une injection trop importante de produit de contraste (84).

Le taux de migration varie de 4 à 40% selon les études, il est plus important en cas de prothèse couverte (85). La migration peut être prévenue par un design à ailettes par exemple. Néanmoins, cette prévention est à mettre en balance avec les potentielles difficultés d'ablation qu'implique ce design.

En cas de pose de prothèse pour une maladie bénigne, l'ablation peut être compliquée par la formation d'un bourgeon charnu à l'extrémité de la prothèse par ré-épithélialisation muqueuse. Cette complication est traitée par la pose d'une nouvelle prothèse à l'intérieure de la précédente, qui permettra alors de retirer la prothèse secondairement. (86, 87)

Les prothèses métalliques coûtent plus cher qu'une prothèse plastique : 832€ pour une prothèse métallique contre 99€ pour une prothèse plastique.

c) Indications

1° Sténoses malignes

Les deux causes de sténoses malignes de la voie biliaire principales sont le cancer de la tête du pancréas et les tumeurs de la voie biliaire ou de la convergence biliaire.

Le seul traitement curatif du cancer de la tête du pancréas est la chirurgie. La pose d'endoprothèse biliaire est le traitement de choix de l'ictère d'origine néoplasique en traitement palliatif ou avant la chirurgie en cas d'ictère majeur ou de prurit mal contrôlé par un traitement médicamenteux (83).

2° Sténoses bénignes

Les étiologies principales de la sténose biliaire bénigne sont les sténoses post-opératoires, les pancréatites chroniques calcifiantes et les cholangites sclérosantes primitives (CSP).

Les sténoses post-opératoires sont, le plus souvent, la conséquence d'une cholécystectomie réalisée sous coelioscopie. L'insertion d'une prothèse plastique en regard de la sténose anastomotique permet de rétablir une perméabilité biliaire dans 80% des cas (88). Dans cette indication, les prothèses métalliques couvertes ont de bons résultats voire meilleurs que pour les prothèses plastiques, mais présentent un taux élevé de migration (environ 30%), ce qui limite leur utilisation (85, 89,90)

Concernant la CSP, la pose de prothèse reste une solution d'attente avant une transplantation hépatique.

3° Fuites biliaires

Les fuites biliaires sont le plus souvent la conséquence d'une chirurgie par laparotomie ou coelioscopie, après une transplantation ou une résection hépatique, un traumatisme ou des procédures invasives telles que la biopsie hépatique ou la cholangiographie

percutanée. Les prothèses plastiques ont montré initialement de bons résultats avec un taux de succès supérieur à 90% (91). Les prothèses métalliques couvertes ont été évaluées plus récemment dans cette indication et montrent des résultats similaires, avec néanmoins des risques de sténose post-ablation de prothèse décrit dans une étude (91, 92).

4° Hémorragie post-sphinctérotomie

Les hémorragies post-sphinctérotomie étaient historiquement traitées par des techniques endoscopiques d'hémostase non spécifiques : injection d'adrénaline, ballonnet de tamponnement, pose de clip. Récemment, l'utilisation de prothèses métalliques couvertes dans le but de tamponner l'hémorragie a montré des résultats satisfaisant avec un taux de succès proche de 100%. Néanmoins, les études publiées ne sont que des séries de cas comportant de faibles effectifs et ces résultats nécessitent d'être validé prospectivement à large échelle (93,94,95).

5° Autres indications biliaires

Les prothèses des voies biliaires peuvent également être utilisées en cas de fistule biliaire.

Les endoprothèses peuvent être indiqués pour certaines pathologies du pancréas comme l'obstruction du Wirsung, le pancreas divisum ou encore la prévention d'une pancréatite post-CPRE au cours d'une procédure réunissant les facteurs de risques de la pancréatite aiguë (difficultés de canulation, précoupe, dysfonction du sphincter d'Oddi, dilatation au ballonnet... etc).

d) Dans le cadre de la maladie lithiasique

En cas de calcul de la voie biliaire principale, la seule indication actuellement reconnue d'une pose d'endoprothèse biliaire est l'échec d'extraction de calcul. Les calculs les plus difficiles à extraire sont de ceux de grande taille (> 1mm), multiples (> 3), les calculs impactés, chez des patients présentant un diverticule péri-ampullaire ou une anatomie biliaire inhabituelle (96). Il est dans ce cas recommandé de poser temporairement une prothèse biliaire plastique. Cette technique comporte deux intérêts : le rétablissement de l'écoulement de la bile d'une part mais surtout la possibilité d'extraire le calcul plus facilement à la prochaine tentative du fait de la fragmentation du calcul par friction contre le stent par friction (4, 82, 97). Une lithotripsie intra-corporelle mécanique ou électro-hydraulique peut s'avérer nécessaire. Il n'y a quasiment pas d'échec de pose de prothèse dans ce cadre et la prothèse permet l'extraction de calcul secondairement dans 44 à 92% des cas (98, 99). La principale complication de cette technique est l'angiocholite sur obstruction de la prothèse (3,5 à 40% des cas) qui survient dans les 3 mois. Il est donc recommandé de ne pas laisser la prothèse en place en permanence.

Les prothèses métalliques auto-expansibles ont été très peu étudiées dans cette indication mais semblent efficaces et sûres. En effet, le diamètre plus large de ces stents faciliterait la clairance biliaire, potentiellement grâce à la force radiale de la prothèse qui permettrait la fragmentation du calcul.

Une série rétrospective américaine de 35 patients a montré que 83% des patients ont bénéficié d'une extraction de calcul après la pose de prothèse métallique en une seule CPRE. Les autres patients ont eu besoin de plusieurs CPRE pour extraire le calcul définitivement (100). De même, un étude rétrospective espagnole qui portait 29 patients retrouvait un succès d'extraction de calcul de 100% après pose de prothèse

métallique (101). Enfin, plus récemment, Hartey *et al.* ont montré un taux de succès de 82% sur une cohorte rétrospective de 44 patients. Le taux de migration dans cette étude était de 20% (5).

Certaines études se sont intéressées à l'administration d'un traitement oral par acide ursodesoxycholique en association à la pose d'une prothèse pour difficultés d'extraction de calcul. L'intérêt de ce traitement n'a pas démontré d'efficacité pour réduire la taille du calcul (102).

RATIONNEL DE L'ETUDE

Devant ces données de la littérature, nous avons émis l'hypothèse que la pose d'une prothèse biliaire (de préférence auto-expansible métallique couverte) dans le cadre d'une angiocholite aiguë lithiasique faciliterait la clairance biliaire après extraction de calcul et sphinctérotomie :

1) En élargissant le diamètre de la voie biliaire, ce qui accélérerait le drainage de la bile infectée de la VBP au duodénum et diminuerait plus rapidement l'inoculum bactérien en association avec l'antibiothérapie

2) En fractionnant les éventuels calculs résiduels qui pourraient provoquer une récurrence de l'angiocholite et améliorer leur élimination dans le grêle

III-1. OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude portant sur la période juillet 2004 à mai 2016 au CHU de Rouen étaient :

- D'évaluer, dans le traitement des angiocholites sévères, l'efficacité clinico-biologique, notamment la baisse la bilirubinémie, apportée par la pose de prothèse biliaire après sphinctérotomie endoscopique en comparaison avec les résultats d'une simple sphinctérotomie endoscopique
- D'évaluer le taux de récurrence d'une complication de la maladie lithiasique (angiocholite aiguë, cholécystite, migration lithiasique non compliquée ou pancréatite aiguë) à court et moyen terme après pose de prothèse
- D'évaluer les effets indésirables et les complications liées à cette procédure

III-2. MATERIELS ET METHODES

PATIENTS

a) Sélection des patients

Tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire par voie endoscopique au cours d'une CPRE après sphinctérotomie de Juillet 2004 à Mai 2016 au cours d'une hospitalisation dans le service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Charles Nicolle de Rouen (France) pour angiocholite aiguë lithiasique ont été inclus dans l'étude. L'inclusion était rétrospective jusqu'en Mai 2015 puis prospective de Mai 2015 à Mai 2016.

L'angiocholite était définie par des critères cliniques : fièvre et douleur abdominales, biologiques : ictère avec bilirubine > 18 μ mol/L dans le sang au moment de la CPRE et radiologique : présence d'un calcul de la voie biliaire principal ou vésiculaire à l'échographie abdominal ou au scanner associée à une dilatation des voies biliaires.

Dans le cadre de la maladie lithiasique, les poses de prothèse pour cholécystite et migration lithiasique sans angiocholite (colique hépatique, pancréatite aiguë) étaient exclues. L'angiocholite était considérée comme sévère si elle nécessitait une hospitalisation de plus de 24h.

Ont été exclues de l'analyse les poses de prothèse pour : a) migration lithiasique sans angiocholite (colique hépatique, pancréatite aiguë), b) une pathologie néoplasique des voies biliaires (cholangiocarcinome, ampullome) ou une compression tumorale des voies biliaires (cancer du pancréas, métastase hépatique), avec ou sans preuve anatomo-pathologique ; c) Les patients porteurs d'une maladie génétique connue

(LPAC syndrome, mutation MDR3 par exemple) ou d'une pathologie chronique des voies biliaires (Maladie de Caroli par exemple) favorisant les calculs biliaires.

Lorsqu'un patient bénéficiait de plusieurs poses de prothèse successives, chaque nouvelle procédure avec pose d'endoprothèse biliaire était recensée sauf en cas de migration de prothèse.

Pour des raisons logistiques propre à notre centre, certains patients ont bénéficié de l'endoscopie en externe quelques jours après l'hospitalisation. Dans ce cas, seuls les patients présentant une bilirubine anormale (témoignant de la persistance de l'angiocholite) au moment de la CPRE étaient inclus.

b) Groupe contrôle

Afin de comparer l'efficacité de la procédure avec pose de prothèse à la procédure actuellement recommandée, un groupe contrôle de patients ayant bénéficié d'une CPRE avec sphinctérotomie dans le cadre d'une angiocholite lithiasique. Ces patients ont été inclus de façon rétrospective de Février 2003 à Mai 2015 puis prospectivement de Mai 2015 à Mai 2016.

Les critères clinico-biologiques définissant l'angiocholite étaient les même que pour le groupe « prothèse ». Les procédures ayant échouées ont été exclues de l'analyse afin de pouvoir comparer l'efficacité et les récives. Afin que les groupes soient comparables, les pathologies néoplasiques et les lithiases biliaires d'origine génétiques étaient exclues. Nous n'avons pas inclus les procédures réalisées dans le cadre d'une lithiase résiduelle en post-cholécystectomie immédiate.

PROCEDURE ENDOSCOPIQUE

La CPRE était réalisée sous anesthésie générale par un opérateur entraîné au moyen d'une duodéno-scopie à vision latérale. Une sphinctérotomie était réalisée systématiquement sauf en cas de contre-indication et une précoupe pouvait être réalisée au besoin.

Tous les patients recevaient avant la CPRE une antibiothérapie probabiliste par Ceftriaxone et Métronidazole pour le traitement de l'angiocholite.

Le choix de la pose de prothèse était laissé libre à l'opérateur. Nous avons recueilli l'indication de chaque pose de prothèse : présence d'une bile purulente faisant craindre un risque élevé de récurrence, présence d'un calcul résiduel, hémorragie ou sténose inflammatoire. Les indications pouvaient être multiples pour une même procédure.

Jusqu'en 2007, les prothèses posées étaient principalement plastiques, les prothèses métalliques étant alors réservées aux situations sténoses néoplasiques. Après cette date, nous avons posé des prothèses métalliques dans le cadre de l'étude. Nous avons recensé le type de prothèse posée pour chaque patient. Les prothèses posées pour assurer un drainage biliaire efficace (sans hémorragie ni sténose) étaient toujours métalliques couvertes.

Les complications à court ou moyen terme liées à la procédure ont été recensées. Leur gravité était évaluée selon la classification Dindo (103) de la façon suivante :

Grade 1 = complications nécessitant un traitement symptomatique médical (antiémétiques par exemple)

Grade 2 = complication nécessitant un traitement médical intraveineux (nutrition parentérale, antibiothérapie, transfusion)

Grade 3 = complications nécessitant un traitement radiologique, chirurgical, ou endoscopique avec ou sans anesthésie générale

Grade 4 = complication engageant le pronostic vital avec au moins une défaillance d'organe

Grade 5 = décès.

Une complication était considérée comme sévère à partir du Grade 2.

Une réaction pancréatique post-CPRE était définie par une élévation de la lipase associée à des douleurs sans nécrose pancréatique.

La décision d'ablation de prothèse était prise en fonction des comorbidités et de l'âge du patient par l'opérateur et l'équipe médicale, après discussion collégiale. Le délai d'ablation était laissé libre à l'opérateur. Il a été mesuré pour chaque patient.

RECUEIL DE DONNEES

Les données épidémiologiques suivantes ont été recueillies dans les dossiers médicaux pour chaque patient : âge, sexe, comorbidités et antécédents de cholécystectomie. L'index de comorbidité de Charlson est un score utilisé couramment pour l'évaluation de l'opérabilité des patients en gériatrie, il est fortement corrélé à la mortalité post-opératoire (104) (cf Annexe 1). Pour chaque patient cet index était calculé au moment de la CPRE.

Pour chaque endoscopie, l'opérateur rédigeait un compte-rendu endoscopique standardisé qui comprenait les informations suivantes : indication de la pose de prothèse, type de prothèse, réalisation d'une sphinctérotomie, réalisation d'une précoupe ou d'une infundibulotomie, présence de calculs lors de la CPRE. Concernant l'endoscopie pour ablation de prothèse, nous avons recueilli la présence ou non de

calcul au sein de la prothèse, la migration spontanée de celle-ci, la présence d'un bourgeon charnu et éventuellement l'échec de la procédure.

Pendant la période de l'hospitalisation, des données cliniques (sepsis sévère, choc septique, hospitalisation en réanimation, complication de la CPRE, durée de séjour, association à une pancréatite aiguë) et biologiques (Bilirubine totale, GGT, CRP et leucocytes avant la CPRE puis à J1 et à J3, hémocultures, avec le notamment le type de germe) étaient recueillies.

Le suivi commençait lors du premier épisode d'angiocholite et était poursuivi jusqu'à la date des dernières nouvelles, jusqu'à l'ablation de la prothèse si elle avait lieu. Pendant cette période, les récurrences de maladie lithiasique (cholécystite, pancréatite aiguë, nouvel épisode d'angiocholite, colique hépatique) ainsi que leur sévérité et leur prise en charge étaient recueillies.

CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la différence du taux bilirubine totale entre J0 et J1, reflet de la clairance biliaire, comparée dans les deux groupes.

Les critères de jugements secondaires étaient : la différence du taux de bilirubine en J0 et J3, la différence du taux de GGT, de CRP et leucocytes entre J0 et J1 et entre J0 et J3, l'état clinique entre J0 et J3 (reflété par le taux de patients en choc septique ou de sepsis sévère), le taux de récurrence et le taux de complication post-CPRE.

ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane avec des interquartiles [Q1-Q3]. La

comparaison des variables qualitatives était réalisée à l'aide du test du χ^2 . Les variables quantitatives étaient comparées à l'aide du test t de Student. Un $p < 0,05$ était considérée comme significatif. Les résultats étaient exprimés en Odds Ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

IV- RESULTATS

DONNEES INITIALES

a) Données démographiques

Quatre-vingt-sept patients ont bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire dans le cadre d'une angiocholite d'origine lithiasique au CHU de Rouen entre Juillet 2004 et Mai 2016. Dix-sept patients ont été exclus devant une bilirubinémie normale au moment de l'endoscopie, la population étudiée était donc de 70 patients.

Dans le groupe contrôle, nous avons inclus 70 patients ayant bénéficié d'une sphinctérotomie endoscopique pour angiocholite lithiasique entre Février 2003 et Mai. Les groupes étaient comparables. On observait une différence significative concernant la durée de suivi ($p= 0,005$ IC 95% [-743.7158 ; -135.4842]).

Les données démographiques de deux groupes sont résumées dans le Tableau 1.

b) Données cliniques

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les données cliniques, sauf pour le score de Charlson qui était plus élevé dans le groupe prothèse : 6 vs 5 $p= 0,007$ IC 95% [0,2727 – 1,7273]. Ces données sont résumées dans le Tableau 1.

c) Données biologiques

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les taux initiaux de bilirubine, de GGT, de CRP et de leucocytes. Les données biologiques initiales sont regroupées dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Données cliniques et démographiques initiales

Données	<u>Groupe prothèse (n= 70)</u>	<u>Groupe contrôle (n= 70)</u>	<u>p</u>
Age moyen (années) [IQR]	78 [73-87]	78 [71-86]	0,765
Durée de suivi (jours) [IQR]	480 [55-623]	919 [56-1435]	0,005*
Hommes (%)	53,5% (n= 38)	56,3% (n= 40)	0,865
Score de Charlson moyen [IQR]	6 [4-7]	5 [4-6]	0,007*
Cholécystectomie (%)	25,7% (n=18)	28,5% (n= 20)	0,704
Choc septique/sepsis sévère (%)	17,1% (n=12)	20% (n=14)	0,664
Hospitalisation en Réanimation (%)	14,3% (n=10)	11,4% (n=8)	0,614
Pancréatite aiguë (%)	20% (n=14)	22,9% (n=16)	0,680

*= différence significative

Tableau 2 : données biologiques initiales

Donnée biologique	<u>Groupe prothèse (n= 70)</u>	<u>Groupe contrôle (n= 70)</u>	<u>p</u>
Bilirubinémie J0 (µmol/L) [IQR]	84 [49-106]	70 [35-98]	0,106
GGT J0 (UI/L) [IQR]	804 [379-960]	650 [247-839]	0,167
CRP J0 (UI/L) [IQR]	110 [33-164]	91 [23-143]	0,240
Leucocytes J0 (G/L) [IQR]	14,7 [4-12]	14 [4-10]	0,809

d) Données bactériologiques

Dans le groupe prothèse, 54 patients ont bénéficié de la réalisation d'hémocultures avant la réalisation de la CPRE, soit 77,1% contre 58, soit 82,9% dans le groupe

contrôle. Vingt-neuf patients du groupe prothèse (41,4%) et 27 du groupe contrôle (38,6%) ont présenté une septicémie, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,525$).

Les germes les plus fréquemment retrouvés quel que soit le groupe était Escherichia Coli (seul ou associé à d'autres germes) et Klebsiella Pneumoniae. Les hémocultures positives à plus d'un germe représentaient respectivement 21 et 11% dans chaque groupe. Le Tableau 3 résume les germes identifiés.

Tableau 3 : Germes identifiés sur les hémocultures

Germe	<u>Total (n= 56)</u>	<u>Groupe prothèse (n=29)</u>	<u>Groupe contrôle (n=27)</u>
Escherichai Coli	66% (n=37)	62% (n=18)	70% (n=19)
Klebsiella Pneumoniae	18% (n=10)	28% (n=8)	7% (n=2)
Enterococque (faecium, flavium, casseflavius, sp)	11% (n=6)	17% (n=5)	4%(n=1)
Stretocoque (sanguis, sp, salivarius)	5% (n=3)	3% (n=1)	7% (n=2)
Pseudomonas Aeruginosa	4% (n=2)	7% (n=2)	0
Klebsiella Oxytoca	4% (n=2)	3% (n=1)	4% (n=1)
Proteus (mirabillis, vulgaris)	4% (n=2)	0	7% (n=2)
Enterobacter cloacae	2% (n=1)	0	4% (n=1)
Citrobacter Youngae	2% (n=1)	0	4% (n=1)
Clostridium Perfengens	2% (n=1)	3% (n=1)	0
Haemophilus	2%(n=1)	3% (n=1)	0

e) Données endoscopiques

Un calcul était retrouvé dans 97% des cas pour chaque groupe (n=68). On observait un empierrement cholédocien chez 7% des malades (n=5) du groupe prothèse contre 4% (n=3) dans le groupe contrôle, IC 95% [0,3182 – 11,4698], p=0,718. Tous les patients ont bénéficié d'une sphinctérotomie. Six patients (9%) du groupe prothèse ont bénéficié d'une précoupe vs 13 (18,6%) dans le groupe contrôle, p=0,080.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une pose de prothèse, 62, soit 89%, ont reçu une prothèse métallique auto-expansible couverte et 8 (11%) ont reçu une prothèse plastique.

Concernant les indications de la pose de prothèse, 45 patients ont bénéficié d'une pose de prothèse devant la présence d'une bile purulente (64%), 10 devant l'échec d'extraction de calcul (14%), 21 pour hémorragie au cours de la procédure (30%) et 6 pour sténose bénigne (9%), sachant que les patients pouvaient recevoir une prothèse pour deux indications.

La CPRE a été réalisée au cours de l'hospitalisation dans 93% des cas (n=65) dans le groupe prothèse contre 96% (n=67) dans le groupe contrôle, sans différence significative, IC 95% [0,3182 – 11,4698], p= 0,718.

EVOLUTION IMMEDIATE

a) Bilirubinémie

La bilirubinémie moyenne dans le groupe prothèse était de 84 μ mol/L [49-106] à J0, 48 μ mol/L [17-71,5] à J1 et 34 μ mol/L [13-46] à J3. Dans le groupe contrôle, la bilirubinémie moyenne était de 70 μ mol/L [35-98] à J0, 47 μ mol/L [20-50] à J1 et 46 μ mol/L [17-47] à J3. La Figure 1 décrit l'évolution de la bilirubinémie dans les 2 groupes.

La variation moyenne de bilirubinémie entre J0 et J1 était de $41\mu\text{mol/L}$ [17-57] dans le groupe prothèse contre $27\mu\text{mol/L}$ [6-47] dans la groupe contrôle (IC 95% [1,361 – 26,2108], $p= 0,029$). La diminution de la bilirubinémie entre J0 et J3 était significativement plus élevée dans le groupe prothèse que dans le groupe contrôle : 55 vs $27\mu\text{mol/L}$, IC 95% [12,0934 – 43,4229], $p < 0,001$. Ces données sont présentées dans la Figure 2.

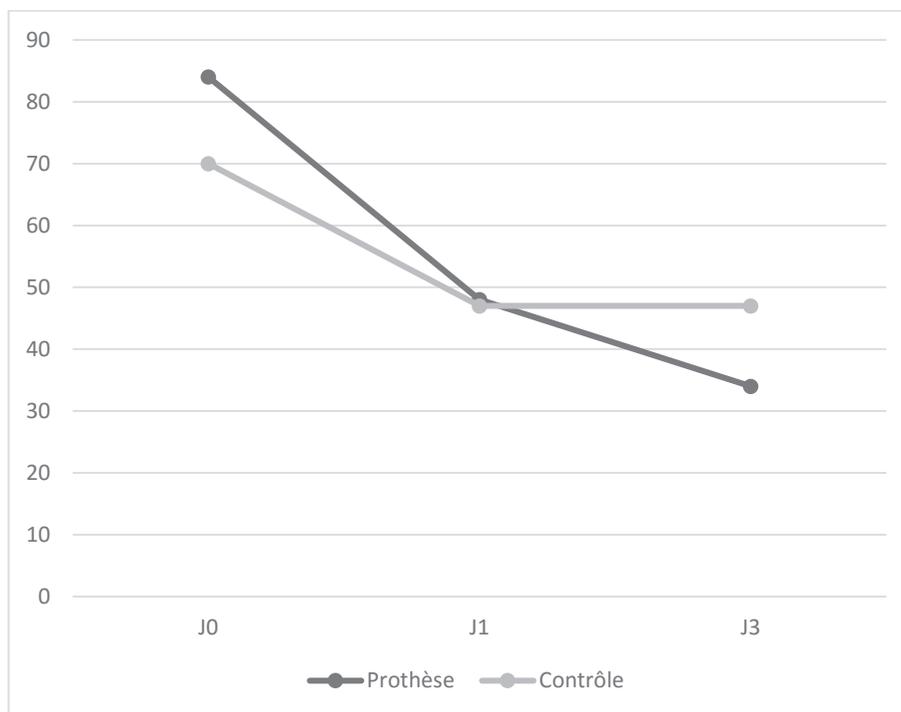


Figure 1 : Evolution du taux de bilirubine entre J0 et J3 ($\mu\text{mol/L}$)

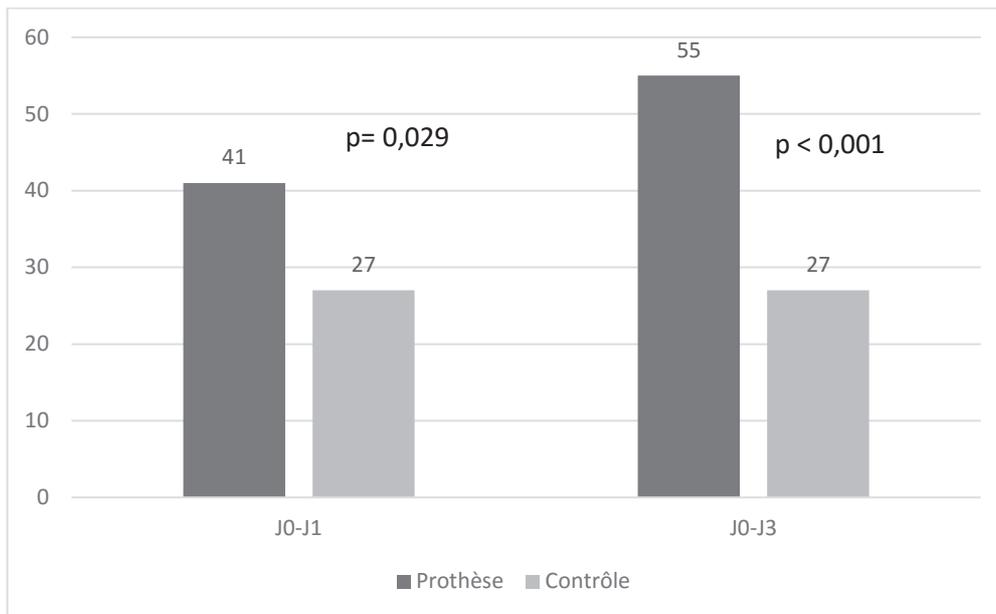


Figure 2 Comparaison de l'amplitude de réduction du taux de bilirubine (µmol/L)

b) Autres données biologiques

Les données concernant le taux de GGT, de CRP et leucocytes à J0, J1 et J3 sont présentées dans le Tableau 4. La Figure 3 représente l'évolution de ces données dans un graphique.

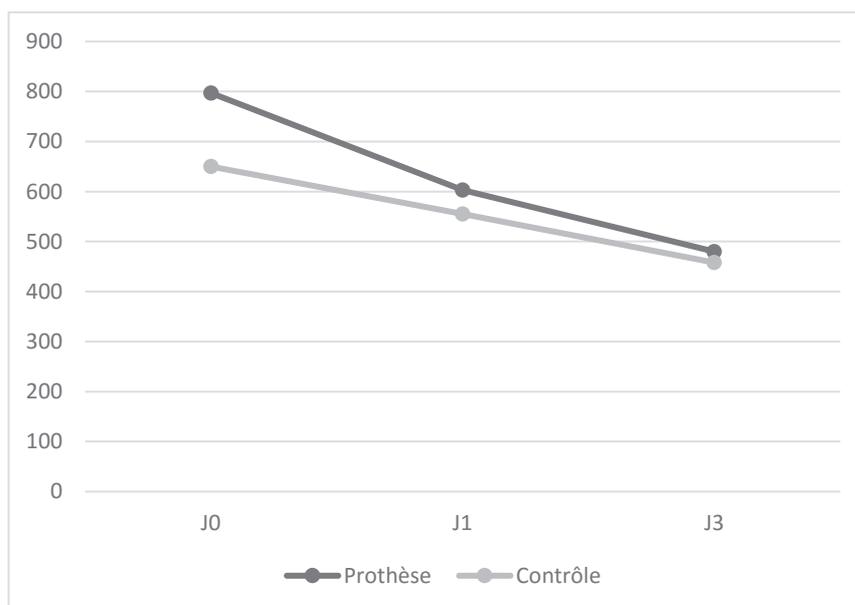


Figure 3a : Evolution du taux de GGT (U/L)

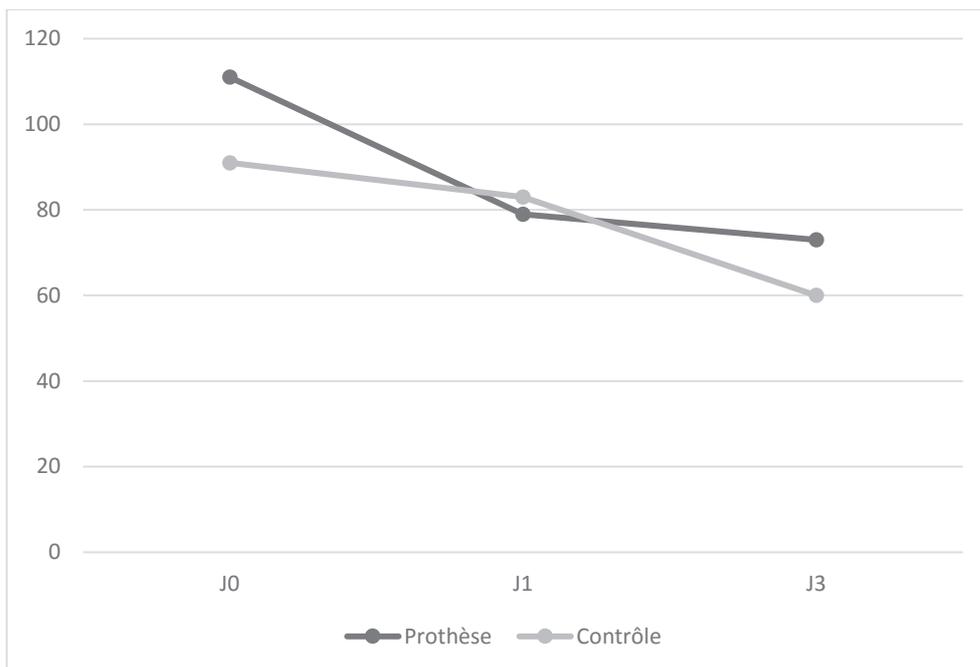


Figure 3b : Evolution du taux de CRP

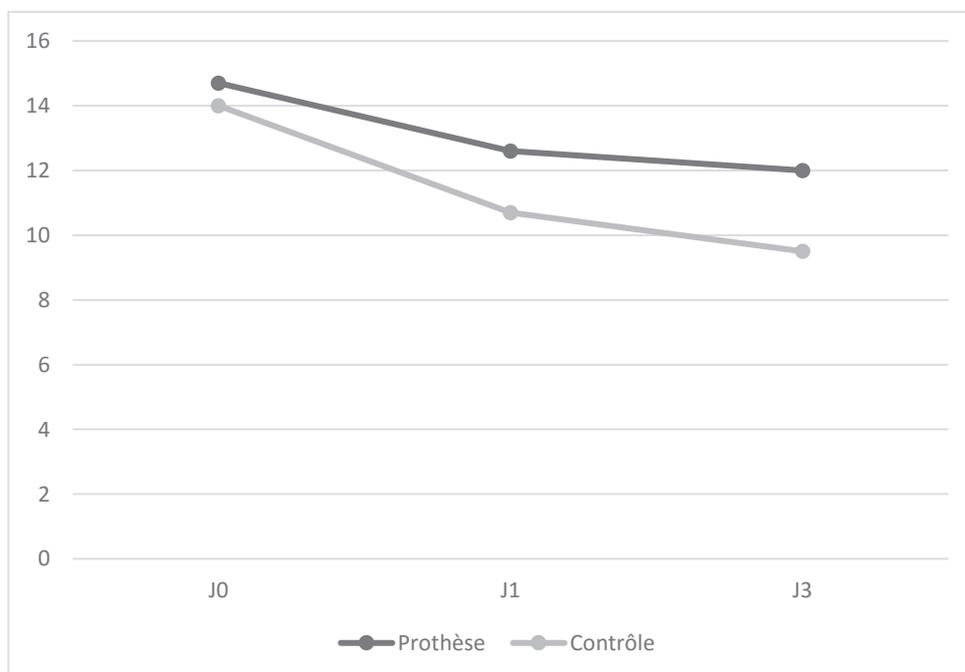


Figure 3c : Evolution du taux de leucocytes (G/L)

Tableau 4 : évolution des données biologiques

	Groupe prothèse	Groupe contrôle
<u>GGT (UI/L)</u>		
J0	797 [355-960]	650 [247-839]
J1	603 [321-719]	555 [199-620]
J3	480 [237-839]	458 [167-555]
<u>CRP</u>		
J0	111 [34-163]	91 [23-143]
J1	79 [21-105]	83 [17-138]
J3	73 [17-131]	59 [23-92]
<u>Leucocytes (G/L)</u>		
J0	14,7 [4-12]	14 [4-10,5]
J1	12,7 [4-10]	10,7 [4,3-9,8]
J3	12,1[5-10]	9,6 [3-9]

La variation moyenne de GGT entre J0 et J1 était de 213 UI/L [45-253] dans le groupe prothèse contre 99 UI/L [8-228] dans groupe contrôle (p =0,075). La diminution de la bilirubinémie entre J0 et J3 de 254 [69-409] dans le groupe prothèse contre 162 [11-136] dans le groupe contrôle (p= 166). La figure 4a représente ces données.

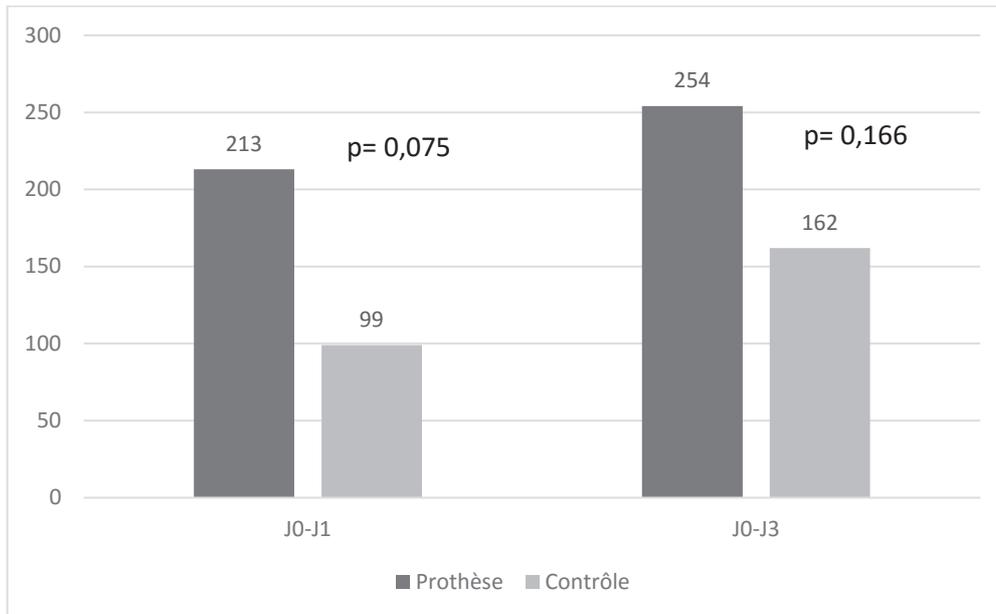


Figure 4a : Comparaison de l'amplitude de réduction du taux de GGT

La différence moyenne de CRP entre J0 et J1 était dans le groupe prothèse de 23 mg/L [-8 – 67] contre 17 mg/L [-5 – 34] dans le groupe contrôle (p= 0,218). La différence moyenne de CRP entre J0 et J3 était 43 mg/L [-2 – 105] dans le groupe prothèse contre 43 mg/L [1-76] dans le groupe contrôle (p=0,994). Ces données sont résumées dans la Figure 4b.

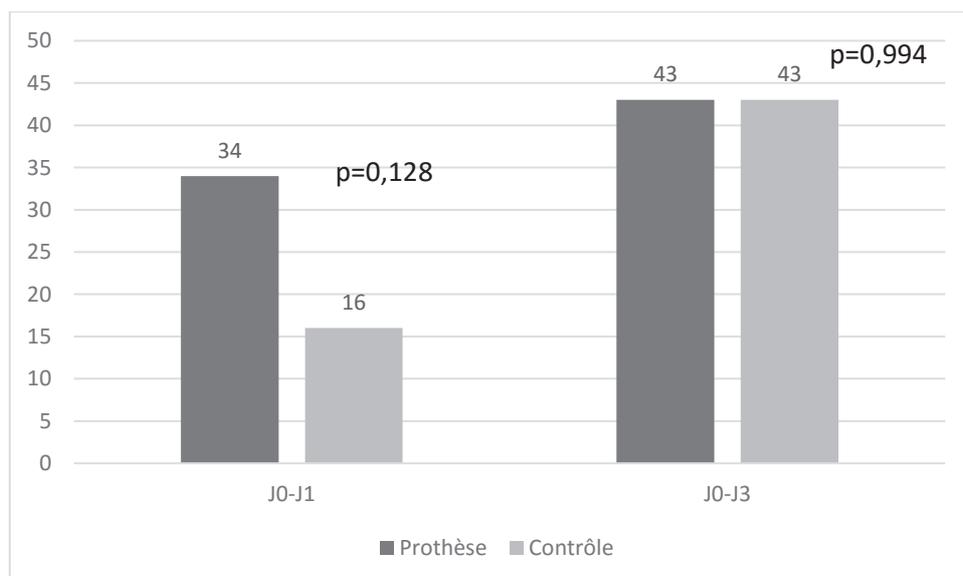


Figure 4b : Comparaison de l'amplitude de réduction du taux de CRP

Le différence moyenne du taux de leucocytes entre J0 et J1 était de 2,5 G/L [1-6] dans le groupe prothèse contre 1,2 G/L [0-5] dans le groupe contrôle (p=0,240). La différence moyenne de bilirubinémie entre J0 et J3 était de 3,3 G/L [1-7] dans les deux groupes, p=0,968. Ces données sont résumées dans la Figure 5c.

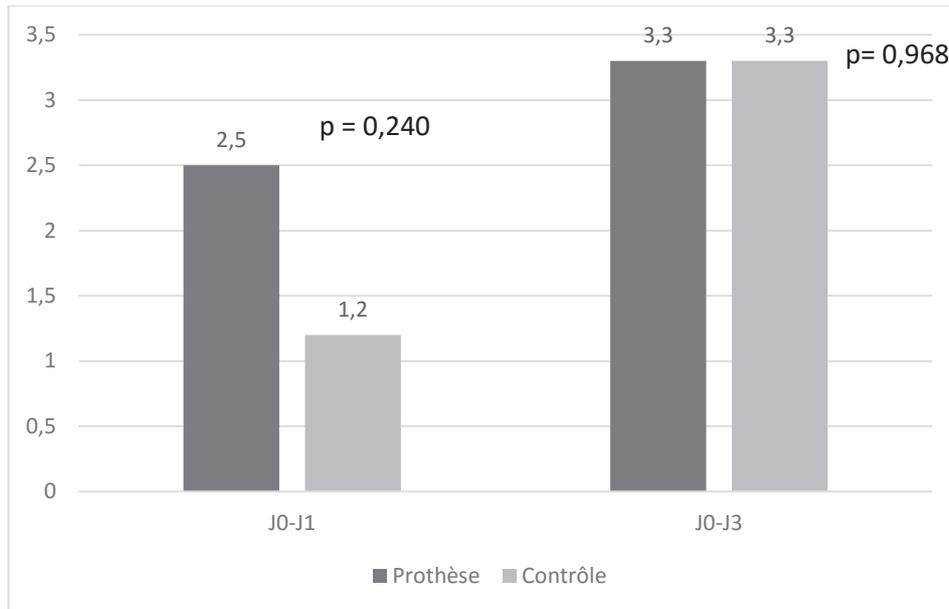


Figure 4c : Comparaison de l'amplitude de réduction du taux de leucocytes

c) Données cliniques

On observait le même taux de patients présentant un défaillance hémodynamique persistante (choc septique ou sepsis sévère) après la réalisation de la CPRE à J1 et à J3 dans les deux groupes : 3% à J1 (n=2) et 1% à J3 (n=1). Ces données sont résumées dans la Figure 5.

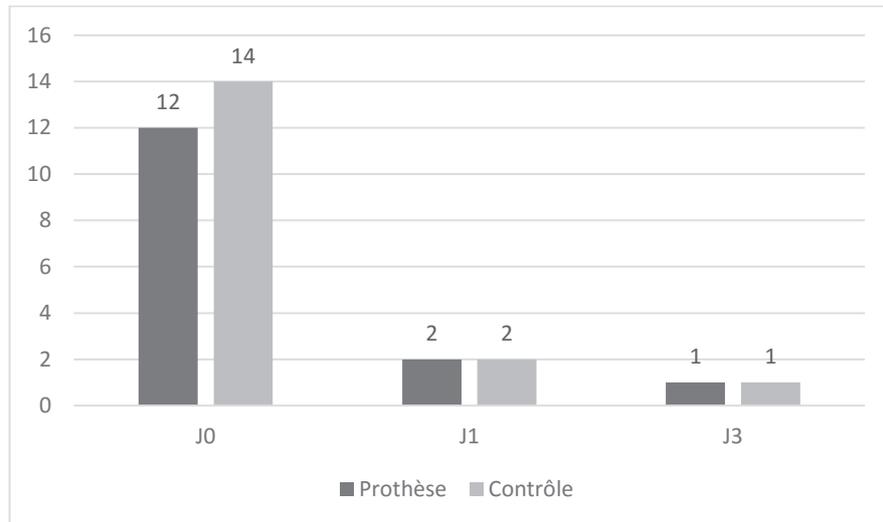


Figure 5 : Comparaison du taux de défaillance hémodynamique

d) Complications du geste endoscopique

Dans le groupe prothèse, 13 patients, soit 18,6% ont présenté une complication au décours de la CPRE. Huit patients (11% de patients ayant eu une pose de prothèse) ont présenté une réaction pancréatique, ce qui représentait l'étiologie principale avec 61% des patients ayant présenté une complication. Il y a eu une pancréatite aiguë nécrosante, soit 1% des procédures. 3 patients (23%) ont présenté une hémorragie digestive ayant nécessité un traitement endoscopique par nouvelle pose de prothèse biliaire. Parmi les patients ayant bénéficié d'une pose de prothèse, une complication grave a eu lieu : une perforation œsophagienne, qui s'est soldée par un décès.

Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux de complication ($p=0,253$). Concernant le taux d'hémorragie digestive, il n'y avait pas de différence significative (4% vs 9%, $p= 0,067$).

Le taux de réaction pancréatique était significativement plus élevé (8 patients vs 1 patient, $p= 0,017$). Il n'y avait en revanche pas de différence concernant le taux de pancréatite aiguë nécrosante. Ces données sont résumées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Complications de la procédure endoscopique

	Complication	Type de complication	Gravité
Groupe prothèse (n= 70)	18,6% (n=13)	Réaction pancréatique 11% (n=8) Hémorragie digestive 4% (n= 3) Pancréatite aiguë nécrosante 1% (n=1) Perforation œsophagienne 1% (n=1)	Grade 1 : n=9 Grade 2 : n=0 Grade 3 : n=3 Grade 4 : n=0 Grade 5 : n=1
Groupe contrôle (n= 70)	14,3% (n=10)	Réaction pancréatique 1% (n=1) Hémorragie digestive 9% (n=6) Confusion 4% (n=3)	Grade 1 : n=4 Grade 2 : n=1 Grade 3 : n=5 Grade 4 : n=0 Grade 5 : n=0

e) Mortalité

Il y a eu un décès dans le groupe prothèse (1% des procédures), lié à la procédure par perforation œsophagienne. Il y a eu 3 décès dans le dans le groupe contrôle (4%) : une défaillance multi-viscérale sur choc septique malgré la réalisation de la CPRE, un décès sur colite ischémique quelques jours après la CPRE et un décès sur infarctus du myocarde apparu dans le contexte de sepsis sévère. Il n'y avait pas différence significative en termes de mortalité.

EVOLUTION A DISTANCE**a) Récidive de complication de maladie lithiasique**

Huit patients ont présenté une complication témoignant d'une récurrence dans le groupe prothèse, soit 11,4% des procédures : il y a eu une pancréatite aiguë non grave et 7 angiocholites, dont 2 sont apparues dans un contexte de migration précoce de prothèse.

Parmi les angiocholites, 3 sont survenues alors que le patient avait sa vésicule biliaire en place. Quatre ont été traitées par pose d'une nouvelle prothèse via une CPRE, une a été traitée par CPRE avec extraction de calcul, deux ont été traitées par lithotripsie et une par chirurgie. La pancréatite aiguë a été traitée par des antalgiques simples. Il y a eu 21,4% de récurrence dans le groupe contrôle : 11 angiocholites et 4 cholécystites. Il n'y avait pas de différence significative concernant le taux global de récurrence (p= 0,110).

Dans le groupe prothèse, parmi les 34 patients ayant bénéficié de l'ablation de la prothèse secondairement, 4 patients (12%) ont présenté une récurrence de la maladie lithiasique avant l'ablation. Un patient a présenté une récurrence d'angiocholite après l'ablation pour laquelle il a reçu une nouvelle prothèse.

Dans le sous-groupe de patient qui n'a pas eu d'ablation de prothèse (36 patients), il y a eu 4 récurrences (11%) de maladie lithiasique. Le Tableau 6 résume ces données.

Tableau 6 : Récurrence de maladie lithiasique

	Nombre de Récurrence	Type de récurrence	Traitement des récurrences
Groupe prothèse (n=70)	11,4 % (n= 8)	Angiocholite n= 7, dont 2 migrations précoces Pancréatite aiguë n=1	CPRE seule n= 1 CPRE et pose d'une nouvelle prothèse n= 3 Lithotripsie n=2 Chirurgie n= 1 Médical n=1
Groupe contrôle (n=70)	21,4% (n= 15)	Angiocholite n=11 Cholécystite n=4	CPRE seule n= 9 Antibiothérapie n= 4 Chirurgical n= 2

b) Complications liées à la prothèse

Nous avons observé 3 complications liées à la présence de la prothèse (4% des procédures) : une angiocholite sur obstruction de prothèse (sans calcul) et 2 cholécystites. Une cholécystite a été traitée par chirurgie et l'autre par antibiothérapie. L'angiocholite a été traitée par CPRE pour désobstruction de la prothèse. Ces complications sont toutes apparues à distance du geste, chez des patients pour qui il avait été décidé de laisser la prothèse en place.

c) Migration de prothèse

Sur les 70 poses de prothèse biliaire, il y a eu 8 migrations, soit 11% des procédures. Dans 62,5% des cas, cette migration était asymptomatique et était découverte lors de la tentative d'ablation de prothèse (n=5). Parmi les migrations symptomatiques, 2 étaient tardives et ont provoqué une récurrence d'angiocholite aiguë lithiasique et une a entraîné une hémorragie digestive.

d) Ablation de prothèse

Trente-cinq ablations de prothèse ont été décidées, soit 50% des procédures après une durée médiane de 81 jours [39-93]. Un patient a présenté une nouvelle angiocholite après l'ablation de la prothèse, il a alors bénéficié d'une nouvelle pose d'endoprothèse biliaire. Au cours de l'ablation, des calculs de la VBP asymptomatiques ont été retrouvés chez 18 patients (51%), dont 12 avait leur vésicule biliaire en place.

Quatre bourgeons charnus (11,4% des procédures) ont été observés au cours de la CPRE, dont 3 ont empêché l'ablation de la prothèse (9% des procédures). Les 3 prothèses ont secondairement été extraites après pose d'une seconde prothèse et nouvelle CPRE à distance.

V- DISCUSSION

Notre étude a montré une diminution significativement plus rapide du taux de bilirubine dans le groupe ayant bénéficié d'une pose de prothèse endoscopique en complément de l'extraction de calcul dans le cadre de l'angiocholite aiguë lithiasique sévère. Cette technique améliore donc la clairance biliaire dans une situation d'urgence infectieuse pouvant être fatale. On observait également une diminution modeste des récurrences des complications de la maladie lithiasique. Par ailleurs, la morbi-mortalité de cette technique ne semble pas plus élevée que la technique classique. Toutefois, on observait une réaction pancréatique post-CPRE sans critère de gravité plus fréquemment en cas de pose de prothèse.

FORCES DE L'ETUDE

La constitution d'un groupe contrôle afin de comparer les résultats de la technique à ceux du gold standard est la principale force de cette étude. Par ailleurs, nous avons inclus de nombreux malades de manière prospective. Les CPRE étaient réalisées par des opérateurs entraînés, ce qui nous a permis de nous affranchir des complications liées au manque d'expérience et à la courbe d'apprentissage de l'opérateur. Enfin, à notre connaissance, aucun travail n'a étudié l'analyse de la pose prothèse systématique dans le cadre de l'angiocholite sévère.

LIMITES DE L'ETUDE

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif pour une partie des patients, nous n'avons donc pas pu déterminer la quantité de patients n'ayant pas pu bénéficier de cette technique. Néanmoins, il faut noter que la majorité des patients

étaient inclus en prospectif. Le caractère monocentrique de notre étude est également une limite de notre étude. Nous avons constitué un groupe contrôle « historique » dont les procédures recensées ont été réalisées avant les procédures du groupe prothèse. Une des limites de ce procédé est liée à l'évolution des techniques, avec une amélioration des résultats et une diminution des complications (77). Enfin, notre étude ne comparait pas le coût des prothèses et des procédures liées aux complications qu'elles entraînaient.

COUT DE LA PROCEDURE

Une prothèse métallique couverte coûte actuellement 832€, la pose d'une prothèse pour les 70 patients revenait donc à environ 58 000€. A cela s'ajoute les coûts liés aux différentes migrations de prothèse dont 3 ont été symptomatiques dans notre série ayant nécessité une nouvelle pose de prothèse (environ 7 000€ en additionnant le coût de la procédure et le coût de la prothèse). Le coût de la procédure était donc d'environ 70 000€ au total, soit 1 000€ par patient.

CLAIRANCE BILIAIRE

Dans le cadre d'une angiocholite lithiasique, notamment en situation de défaillance viscérale (choc septique, sepsis sévère), l'urgence thérapeutique, comme dans tout syndrome infectieux sévère avec un inoculum bactérien important, est au drainage de la bile infectée associée à l'antibiothérapie. En effet, la pénétration biliaire des antibiotiques supposés avoir une bonne excrétion biliaire peut être diminuée voire abolie en cas d'obstruction biliaire, et elle ne sera restaurée progressivement qu'après la levée de l'obstacle (60,61).

L'idée de la pose d'une prothèse biliaire auto-expansible métallique couverte était donc dans notre étude d'accélérer l'évacuation de la bile infectée et diminuer rapidement la quantité de bactéries dans la bile sans avoir à réaliser plusieurs gestes endoscopiques (donc plusieurs anesthésies générales). Grâce à la prothèse, la clairance biliaire serait améliorée par deux mécanismes : le premier étant le rétablissement d'un diamètre du sphincter d'Oddi et de la voie biliaire principale compatible avec un écoulement de la bile conséquent (dans un contexte d'inflammation des parois, de bile épaisse infectée et d'œdème post-sphinctérotomie du sphincter d'Oddi et de la VBP qui pourraient diminuer leurs diamètres) et le second en permettant un drainage biliaire efficace malgré l'échec d'extraction complète du calcul et permettant secondairement son extraction (99,100).

De plus, la prothèse permettrait la prévention des récurrences d'obstruction lithiasique par fragmentation des calculs résiduels potentiels contre la paroi de la prothèse, toujours possible dans le cadre de l'angiocholite lithiasique, qui faciliterait leur fragmentation et leur évacuation (4,5). En 1998, une étude de Chan et al., a comparé la taille des calculs avant et après la pose de prothèse plastiques chez 444 patients. La taille des calculs diminuait significativement de 24,9 mm (11-46 mm) à 20,1 mm en moyenne (5-46 mm) après la pose de la prothèse.

Enfin, ce geste est rapide et simple dans un contexte hémodynamique parfois précaire, à réaliser au cours d'une CPRE indispensable au traitement de l'angiocholite.

Dans notre étude, la baisse du taux de bilirubine dans le sang avant et après la CPRE était considérée comme le reflet de la clairance de la bile au sein de la VBP. Nous avons observé une diminution plus franche et plus rapide dans le groupe de patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu : la différence moyenne de bilirubinémie entre J0 et J1 était significativement plus

élevée dans le groupe prothèse, 42 $\mu\text{mol/L}$, par rapport au groupe contrôle, 28 $\mu\text{mol/L}$ ($p= 0,029$), tout comme la différence moyenne de bilirubinémie entre J0 et J3 : 56 vs 28 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Il n'existe pas d'étude publiée à notre connaissance sur ce sujet. Le taux de bilirubine conjuguée est décrit dans la littérature comme un facteur pronostique de mortalité à 30 jours dans l'angiocholite, notamment dans une étude de Lee et al. en 2007 avec un OR à 1,26 (1,1–1,42) (51). Toutefois, la baisse de la bilirubine n'a jamais, à notre connaissance, été identifiée comme un facteur de bon pronostic dans l'angiocholite. Nous avons choisi ce critère car la bilirubinémie est facile à monitorer en routine et sa diminution rapide permettait d'évaluer simplement l'effet de la prothèse chez des patients présentant des comorbidités qui pouvaient biaiser les autres paramètres, notamment cliniques.

INDICATIONS DES PROTHESES

Nous avons inclus des patients ayant bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire pour une autre indication que celle que nous souhaitons étudier : 10 devant un calcul résiduel de grande taille (14%) et 6 pour sténose bénigne (8%). Au total, 16 patients (22%) ont reçu une prothèse pour des indications reconnues actuellement (84).

Vingt-deux poses de prothèse ont été réalisées devant la présence d'une hémorragie au cours de la procédure (31%). Nous avons observé qu'il y avait plus d'hémorragie digestive dans le groupe contrôle que dans le groupe prothèse (9% vs 4%, $p= 0,067$). Malgré l'absence de différence significative, on observait une tendance statistique. Les faibles effectifs et un défaut de puissance statistique pourraient expliquer cette absence de différence. Dans le cadre de l'angiocholite sévère, des troubles de l'hémostase dans le contexte de défaillance multi-viscérale peuvent être observés (thrombopénie sévère, CIVD) mais également du fait d'un déficit en vitamine K,

physiologiquement absorbée grâce à l'action de la bile. Cette pathologie favorise donc l'hémorragie, de même que la sphinctérotomie (de l'ordre de 1 à 2% en post-sphinctérotomie) (67). La pose d'une prothèse biliaire métallique couverte dans cette indication aurait donc second intérêt : la prévention de l'hémorragie post-sphinctérotomie.

BACTERIOLOGIE

Comme précédemment décrit dans la littérature (52), la majorité des germes identifiés sur les hémocultures dans cette étude étaient des BGN (88% des germes identifiés) : *Escherichia Coli* (66%), *Klebsiella Pneumoniae* (18%) et *Pseudomonas Aeruginosa* (4%). Les Cocci Gram Positif étaient représentés, comme dans les études bactériologiques effectuées sur l'angiocholite aiguë (52,54), par les entérocoques en majorité (11%) et les streptocoques (5%). Environ 11 à 21% des patients ont présenté une septicémie à germes multiples, ce qui correspond aux données de la littérature.

COMPLICATIONS A COURT TERME

Le taux de complication immédiate dans le groupe prothèse était de 18,6% et de 14,3% dans le groupe contrôle. Le taux de complications immédiates sévères (score de Dindo > 2) était de 5% dans le groupe prothèse et 7% dans le groupe contrôle. Nous n'avons pas observé de différence significative du taux de complication dans les deux groupes. Ces chiffres semblent plus élevés que dans la littérature qui retrouve un taux de complication de la sphinctérotomie endoscopique de l'ordre 10%, avec 2% de complications sévères (67).

Dans le groupe contrôle, nous avons émis l'hypothèse que le taux de complications plus élevé pouvait s'expliquer par le caractère « historique » et donc plus ancien de ce

groupe de patient avec une évolution des techniques et une diminution du taux de complication dans cette indication (77).

Dans le groupe qui a reçu une prothèse, nous expliquons ces données par les complications également liées à la pose de prothèse telle que l'hémorragie, l'infection biliaire, la pancréatite ou la perforation, qui est d'environ 5% et par les comorbidités présentées par les patients de notre étude, qui sont âgés, avec des comorbidités significatives et donc plus à risque de complication. En 1995, les résultats de la CPRE toutes causes confondues d'une série de 182 patients âgés de 80 ans ou plus ont été comparés aux résultats de 921 patients plus jeunes : le taux de morbidité total des patients âgés était de 13% et significativement plus élevé que chez les patients plus jeunes (105).

Pisello et al. ont évalué les résultats des prothèses biliaire dans le cadre d'une maladie lithiasique chez les patients âgés (106). Cent-dix-sept patients, avec un âge moyen de 80 ans, ont reçu une prothèse plastique pour des difficultés d'extraction de calcul. Le taux de complications précoces était de 9%. Chez les 59 patients n'ayant pas bénéficié d'une ablation de prothèse, 40% ont présenté une complication, la plus fréquente étant l'angiocholite par obstruction de prothèse.

Une pancréatite aiguë nécrosante a été observée dans le groupe prothèse, sans complication majeure. Le taux de réaction pancréatique était plus élevé dans le groupe prothèse : 11% des procédures dans groupe prothèse contre 1%. Ces complications n'étaient pas graves et ont été traitées médicalement. Les pancréatites ou réactions pancréatiques post-CPRE sont favorisées par des facteurs de risque liés à la procédure (nombre de canulations, nombre d'opacification du Wirsung, pression d'injection avec opacification des acinis, précoque, manométrie) et au malade (âge jeune, voies biliaires fines, pas de LVBP, syndrome de dyskinésie oddienne, sexe

féminin) (107). Le taux global de pancréatite aiguë post-CPRE dans la littérature est estimé à 3%, il est de 10% pour les CPRE thérapeutiques. Les prothèses métalliques couvertes sont reconnues comme facteur de risque de réaction pancréatique du fait d'une obstruction du Wirsung par la prothèse. Dans la littérature, le taux de pancréatite post-CPRE après pose de prothèse métallique couverte varie de 1 à 9% (107 - 109). Dans une revue de la littérature de 2016, le risque de pancréatite aiguë était 1,51 fois plus élevé en cas de prothèse métallique couverte par rapport aux prothèses métalliques non couvertes (110). Ces données ont surtout été étudiées dans le cadre de maladies néoplasiques. Une étude allemande en 2015 comparait les résultats et les complications de la CPRE en fonction de l'âge chez 758 patients. Il n'y avait pas de différence en termes de succès de la procédure (>80%) mais le taux de pancréatite post-CPRE était plus faible dans le groupe > 80 ans : 0,9% vs 5,3% ; $p < 0,05$ (111). Au cours de notre étude, une patiente, âgée de 97 ans avec un score de Charlson évalué à 6, a présenté une complication majeure : une perforation œsophagienne ayant entraîné le décès secondaire à un sepsis. La complication a été diagnostiquée dans la 12h mais devant l'état général de la patiente et le sepsis qu'elle présentait, la patiente a été récusée d'une prise en charge chirurgicale. Cette complication est exceptionnelle et est peu décrite dans la littérature sur la CPRE. Néanmoins, toute endoscopie digestive expose au risque de perforation et la CPRE expose aux mêmes risques que l'endoscopie digestive haute. Le taux de perforation œsophagienne en endoscopie digestive haute est de 0,03% (112,113). Cette complication est grave : le taux de mortalité est de 17% et la morbidité de 40% (113,114). L'âge élevé est reconnu comme un facteur de risque de perforation (115). Par ailleurs, les groupes n'étaient pas comparables pour ce qui concerne le score de Charlson. L'âge n'explique pas cette différence puisque l'âge médian était comparable

dans les deux groupes. Pour expliquer cette différence, nous avons émis l'hypothèse que les patients à qui une prothèse avait été mise en place étaient des patients pour lesquels aucune cholécystectomie ne pouvait être envisagée, et qui par conséquent présentaient plus de comorbidités. On note que, malgré un index de comorbidité plus élevé dans le groupe prothèse, il n'y avait pas plus de complication dans ce groupe. La pose de prothèse chez des patients âgés ou présentant des comorbidités en alternative à un traitement chirurgical semble donc une procédure acceptable en termes de complications.

RECIDIVES

Les taux de récurrence observés étaient de 11% dans le groupe des patients ayant reçu une prothèse et de 21% dans le groupe sans prothèse, sans différence significative observée. Ces chiffres sont à interpréter en fonction de la réalisation d'une cholécystectomie. En effet, en l'absence de cholécystectomie, le taux de récurrence de maladie lithiasique varie de 5 à 20% selon les études (78,79) alors qu'il est d'environ 5% après cholécystectomie (80,81). Le taux d'obstruction des prothèses insérées pour un calcul de la VBP retrouvée dans la littérature varie de 3,5 à 40% (98,99).

Dans notre étude, parmi les 9 angiocholites, 3 sont survenues chez des patients non cholécystectomisés (soit environ 5%) et 2 étaient secondaires à une obstruction de prothèse (soit environ 3% des procédures). Nos données semblent donc correspondre aux données de la littérature et semble même en deçà des chiffres précédemment retrouvés.

Malgré un taux de récurrence plus important dans le groupe sans prothèse, nous n'avons pas mis en évidence d'effet significatif de la pose d'une prothèse sur la récurrence de maladie lithiasique. Pourtant, la présence d'une prothèse pourrait théoriquement

prévenir la survenue d'une récurrence en permettant de fragmenter un éventuel calcul résiduel, ou un nouveau calcul en l'absence de cholécystectomie, par friction contre les parois de la prothèse (5).

Par ailleurs, ces données de récurrence doivent également être interprétées en fonction de l'ablation de la prothèse. Parmi les patients ayant bénéficié de l'ablation de la prothèse, 4 (11%) ont présenté une récurrence de la maladie lithiasique avant l'ablation et un patient (2%) a récidivé après ablation. Il existe très peu de données dans la littérature sur les prothèses laissées en place dans le cadre d'une maladie lithiasique. L'étude italienne 2008 de Pisello (106) avait analysé les résultats de la mise en place d'une prothèse plastique chez 30 patients âgés pour difficulté d'extraction de calcul. Il y avait un taux de morbidité de 34%, mais les auteurs n'avaient pas pu déterminer le poids de la maladie lithiasique dans ce taux de complications tardives faute de groupe contrôle. D'autres séries plus anciennes rapportent un taux de récurrence de lithiase de 10 à 20% (116, 117). Il n'y a pas de données sur les prothèses métalliques couvertes laissées en place dans la maladie lithiasique.

COMPLICATIONS A DISTANCE

Dans notre étude, le choix de l'ablation de la prothèse était fait en fonction des comorbidités de l'âge du patient. Trente-cinq patients, soit 50% des procédures, ont bénéficié de l'ablation de la prothèse. Dans le travail de Pisello et al. en 2008 (106), le taux de complication était de 34%, principalement des cholécystites. Deux patients sont décédés pour une cause liée à la maladie lithiasique. Le taux de complications à long terme des prothèses métalliques couvertes dans une méta-analyse de Dumonceau et al. de 2012, portant au total, sur 1107 patients était de 20% (107).

La cholécystite peut être une complication des prothèses métalliques couvertes dans la voie biliaire principale par obstruction du canal cystique par celle-ci. En 2006, Fumex et al. ont comparé les prothèses biliaires métalliques couvertes et non couvertes en termes d'efficacité et de complication. Le taux de cholécystite était de 10% (84). La littérature rapporte un taux de cholécystite de 4 à 10% pour les prothèses métalliques couvertes mais aucune donnée n'a montré un taux de cholécystite plus important par rapport aux prothèses plastiques (106, 108). La plupart de ces données sont extraites d'études portant sur la pose de prothèse dans un contexte néoplasique palliatif. On recommande actuellement, afin de prévenir la cholécystite post-CPRE d'insérer la prothèse à distance du canal cystique, de limiter la quantité de produit de contraste injecté, de l'aspirer en fin de procédure et d'utiliser une prothèse courte pour éviter de recouvrir le canal cystique.

Outre la cholécystite, une autre complication de la pose permanente de prothèse est l'obstruction. Dans notre étude, 3 patients ont présenté une angiocholite sur obstruction de prothèse, soit 4,3% des effectifs sur une durée de suivi médiane de 16 mois. Il existe peu de données fiables sur le taux d'obstruction de prothèse biliaire à long terme dans le cadre d'une maladie lithiasique. La plupart des données dont nous disposons sur les prothèses métalliques couvertes concerne les maladies néoplasiques, avec un mécanisme d'obstruction de prothèse différent par envahissement tumoral de la prothèse. Le mécanisme d'occlusion de la prothèse biliaire en cas de maladie lithiasique est mal connu mais des données suggèrent qu'elles seraient secondaires à un reflux du contenu du duodénum à travers le sphincter d'Oddi (107). Dans l'étude de Bergman et al. (116), le taux de complication chez les patients ayant une prothèse permanente était de 40% et le taux de mortalité lié à une cause lithiasique était de 16%. Le taux d'obstruction de prothèse était de 40%

avec 22 angiocholites sur 23 complications. Dans la méta-analyse de Dumonceau J-M et al.(107), le taux d'obstruction de prothèse était de 6%.

Un patient, soit 3% des patients ayant eu une ablation de prothèse, a présenté une récurrence environ 17 mois après l'ablation de la prothèse, et a bénéficié d'une nouvelle pose d'endoprothèse pour l'épisode d'angiocholite. Ce patient avait déjà bénéficié d'une cholécystectomie au moment du premier épisode d'angiocholite. Il faut noter que le second épisode était moins sévère que le premier, où le patient avait présenté un choc septique. Néanmoins, une septicémie a été diagnostiquée lors des deux épisodes.

Parmi les 35 ablations de prothèse, 18 ont retrouvé la présence de calculs de petite taille sans récurrence clinique (pas d'angiocholite, de pancréatite aiguë, de cholécystite). Douze de ces patients (34%) avaient leur vésicule biliaire en place, ce qui pourrait traduire un bénéfice de la prothèse : malgré la récurrence de migration de calculs, il n'y a pas eu de traduction clinique et les calculs étaient de petite taille, peut-être pas friction contre les parois de la prothèse. Six patients étaient cholécystectomisés, ce qui traduisait un probable calcul résiduel post-CPRE, mais sans traduction clinique.

MIGRATION

Nous avons observé 8 migrations de prothèse dans notre série (11%), dont 5 étaient asymptomatiques. Elles étaient toutes distales. Trois migrations ont été précoces (4%) : 2 se sont compliquées de récurrence d'angiocholite aiguë et une autre a provoqué une hémorragie digestive. Les migrations asymptomatiques étaient considérées comme des migrations tardives et représentaient 7% des procédures.

Dans la littérature, d'après les données de l'European Society of Gastrointestinal

Endoscopy (ESGE), les prothèses couvertes présentent un taux de migration précoce de 3% et de migration tardive de 17% (107). Nos données concordent donc avec celles de la littérature concernant la migration précoce. En revanche, les migrations tardives étaient moins fréquentes dans notre étude. Les migrations tardives dans notre étude étaient asymptomatiques et étaient constatées lors de l'ablation de prothèse et ont peut-être été sous-évaluées du fait de l'ablation de seulement la moitié des prothèses. Par ailleurs, du fait de l'ablation de prothèse, le taux de migration tardive est plus faible comparé aux prothèses permanentes posées pour une néoplasie au stade palliatif. Après une migration distale, les prothèses plastiques sont éliminées spontanément, bien qu'elles provoquent exceptionnellement une perforation duodénale. Les prothèses métalliques couvertes sont beaucoup plus rarement spontanément éliminées. Dans une série de 396 patients de 2010, la fréquence de migration distale était de 7% contre 2% de migration proximale, pour des maladies malignes ou bénignes (117). Les auteurs observaient que la prothèse était spontanément éliminée dans 6% des cas, concordant avec nos données.

Une migration de prothèse s'est compliquée d'une récurrence d'hémorragie digestive avec méléna et déglobulisation, probablement sur une hémorragie post-sphinctérotomie. L'indication initiale de la prothèse était une hémorragie post-sphinctérotomie constatée lors de l'extraction de calcul, chez un patient sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaire. L'examen endoscopique retrouvait un ulcère linéaire en regard du duodénum face à la papille. L'hypothèse d'une hémorragie sur cet ulcère traumatique secondaire à la migration de la prothèse a été évoquée mais nous n'avons pas retenu ce diagnostic devant l'hémorragie initiale et l'histoire de la maladie.

VI – CONCLUSION

En conclusion, l'insertion systématique d'une prothèse métallique couverte après sphinctérotomie et extraction de la lithiase biliaire chez les malades présentant une angiocholite lithiasique sévère permettait d'observer une diminution significative du taux de bilirubinémie, suggérant une amélioration de la clairance biliaire chez ces malades en comparaison avec les malades ne bénéficiant pas d'une pose de prothèse systématique. Les complications sévères post-CPRE n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe de malades avec prothèse biliaire, malgré les comorbidités présentées par le patient. Toutefois, nous avons observé un taux de réaction pancréatique post-CPRE plus élevé chez les patients qui ont reçu une prothèse. Les récurrences de complications de la maladie lithiasique semblaient moins fréquentes dans le groupe de patient avec une prothèse, malgré l'absence de résultats significatifs. Enfin, il existait une tendance à une diminution des complications hémorragiques liées à la CPRE chez les malades ayant bénéficié systématiquement d'une prothèse biliaire après l'extraction de la lithiase obstructive, suggérant un rôle préventif de la prothèse biliaire couverte pour l'hémorragie digestive post-CPRE.

VII – PERSPECTIVES

Les résultats encourageants de notre étude nécessitent la confirmation par une étude prospective randomisée et contrôlée. Néanmoins, le coût total de cette nouvelle procédure limite l'utilisation de celle-ci de façon systématique, bien qu'il soit à mettre en balance avec le coût d'hospitalisation à répétition pour angiocholite récidivante. A terme, la pose de prothèse biliaire métallique couverte dans le cadre de l'angiocholite biliaire pourrait être destinée à des patients âgés avec des comorbidités conséquentes dans un contexte d'angiocholite aiguë sévère nécessitant une clairance biliaire rapide afin de limiter l'évolution du sepsis.

De plus, on note dans notre étude que les complications liées à la prothèse sont apparues secondairement chez des patients qui n'avaient pas eu d'ablation de prothèse programmées. Une ablation de la prothèse, en fonction de l'état général du patient, dans un délai qui reste à définir, semble prévenir les complications liées à celle-ci.

Enfin, notre étude a montré une tendance à la diminution des hémorragies post-sphinctérotomie en cas de prothèse, ce qui tend à démontrer l'intérêt des prothèses métalliques couvertes dans cette indication. Des études futures plus ciblées seraient intéressantes afin de démontrer un rôle préventif de la prothèse couverte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trikudanathan, G., Arain, M. A., Attam, R., & Freeman, M. L. Advances in the endoscopic management of common bile duct stones. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014. 11(9), 535-544.
2. Warttig S, Ward S, Rogers G. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2014.
3. Martin DJ, Vernon DR, Toouli J. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (2):CD003327.
4. Chan, A. C. W., Ng, E. K. W., Chung, S. C. S., Lai, C. W., Lau, J. Y. W., Sung, J. J. Y., ... & Li, A. K. C. (1998). Common bile duct stones become smaller after endoscopic biliary stenting. *Endoscopy*, 1998. 30(04), 356-359.
5. Hartery K, Lee CS, Doherty GA, Murray FE, Cullen G, Patchett SE, Mulcahy HE. Covered self-expanding metal stents for the management of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jun 1. Article in press. pii: S0016-5107(16)30216-4. doi: 10.1016/j.gie.2016.05.038.
6. Erlinger S *et al.*, "La lithiase biliaire" *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2002.
7. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. 1999 Sep;117(3):632-9.
8. Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G, Cholesterol gallstone disease. *Lancet*. 2006 Jul 15;368(9531):230-9.

9. Shaffer, E. A. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2006.20(6), 981-996.
10. Kimura, Y., Takada, T., Strasberg, S. M., Pitt, H. A., Gouma, D. J., Garden, O. J., ... & Miura, F. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2013. 20(1), 8-23.
11. Tsuyuguchi, T., Sugiyama, H., Sakai, Y., Nishikawa, T., Yokosuka, O., Mayumi, T., ... & Takada, T. Prognostic factors of acute cholangitis in cases managed using the Tokyo Guidelines. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2012. 19(5), 557-565.
12. Admirand, W. H., & Small, D. M. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *Journal of Clinical Investigation*, 1968. 47(5), 1043.
13. Paumgartner, G., & Sauerbruch, T. Gallstones: pathogenesis. *The Lancet*, 1991. 338(8775), 1117-1121.
14. Piero Portincasa, Antonio Moschetta, Giuseppe Palasciano, Cholesterol gallstone disease. *The Lancet*, 2006, 368: 230–39.
15. Carulli NP, Loria P, Bertolotti M, et al. Effects of acute changes of bile acid pool composition of biliary lipid secretion. *J Clin Invest* 1984; 74:614-24.
16. Russell DW, Setchell KD. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry* 1992; 31: 4737–49.
17. Chuang, S. C., Hsi, E., & Lee, K. T. Mucin genes in gallstone disease. *Clinica Chimica Acta*, 2012. 413(19), 1466-1471.
18. Freston JW, Bouchier IA, Newman J. Biliary mucous substances in dihydrocholesterol-induced cholelithiasis. *Gastroenterology* 1969; 57:670–8.

19. Smith BF, LaMont JT. Identification of gallbladder mucin–bilirubin complex in human cholesterol gallstone matrix. Effects of reducing agents on in vitro dissolution of matrix and intact gallstones. *J Clin Invest*, 1985. 76:439–45.
20. Bar Dayan Y, Vilkin A, Niv Y. Gallbladder mucin plays a role in gallstone formation. *Eur J Intern Med*, 2004. 15:411–4.
21. Fremont-Rahl JJ, Ge Z, Umana C, Whary MT, Taylor NS, *et al*. An Analysis of the Role of the Indigenous Microbiota in Cholesterol Gallstone Pathogenesis. *PLoS ONE*, 2013. 8(7): 70657.
22. Shen, H., Ye, F., Xie, L., Yang, J., Li, Z., Xu, P., ... & Ni, M. Metagenomic sequencing of bile from gallstone patients to identify different microbial community patterns and novel biliary bacteria. *Scientific reports*, 2015. 5.
23. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2647–58.
24. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, *et al*. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001.15: 181–85.
25. Pauletzki J, Althaus R, Holl J, Sackmann M, Paumgartner G. Gallbladder emptying and gallstone formation: a prospective study on gallstone recurrence. *Gastroenterology*, 1996. 111: 765–71.
26. Karel Johannes Van Erpecum, Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: An update. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2011. 35, 281—287.

27. Haverfield EV, McKenzie CA, Forrester T, Bouzekri N, Harding R, Serjeant G, *et al.* UGT1A1 variation and gallstone formation in sickle cell disease. *Blood*, 2005. 105:968—72.
28. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut*, 1991. 32: 316–20.
29. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*, 1988. 8: 907–13.
30. Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man (second of two parts). *N Engl J Med*, 1978. 299:1221–27.
31. Yoo E-H, Lee S-Y *et al.*, The prevalence and risk factors for gallstone disease, *Clin Chem Lab Med*, 2009. 47(7):795-807.
32. Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med*, 1985. 313: 277-82.
33. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, *et al.* Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology*, 1997. 26: 809–18.
34. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest*, 1991. 87:237-46.
35. Kern F Jr. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acids homeostasis in patients with cholesterol gallstones. *J Clin Invest*, 1994. 93:1186—94.

36. Pixley F, Wilson D, McPherson K, Mann J. Effect of vegetarianism on development of gallstones in women. *Br Med J*, 1985. 291: 11-12.
37. De Santis, A., Attili, A. F., Corradini, S. G., Scafato, E., Cantagalli, A., De Luca, C. A. R. L. O., ... & Capocaccia, L. Gallstones and diabetes: A case-control study in a free-living population sample. *Hepatology*, 1997. 25(4), 787-790.
38. Hirshfield G., Chapman R., Karlsen T., Lammert K., Lazaridi K., and Mason T., *et al.*, The Genetics of Complex Cholestatic Disorders, *Gastroenterology*, 2013. June ; 144(7): 1357–1374.
39. Juran B., Lazaridis K. *et al.*, Genetics of Hepatobiliary Diseases, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2006. 4:548–557.
40. Rosmorduc O., Hermelin B., Poupon R. *et al.*, MDR3 Gene Defect in Adults With Symptomatic Intrahepatic and Gallbladder Cholesterol Cholelithiasis. *Gastroenterology*, 2001.120:1459–1467.
41. Poupon, R., Rosmorduc, O., Boëlle, P. Y., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., ... & Barbu, V. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: A study of 156 consecutive patients. *Hepatology*, 2013. 58(3), 1105-1110.
42. Erlinger S., Low phospholipid- associated cholestasis and cholelithiasis, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2012. 36, S36—S40.
43. Nakken, K. E., Labori, K. J., Rødningen, O. K., Nakken, S., Berge, K. E., Eiklid, K., & Ræder, M. G. ABCB4 sequence variations in young adults with cholesterol gallstone disease. *Liver International*, 2009. 29(5), 743-747.
44. Wittenburg H, Lyons MA, Li R *et al.* FXR and ABCG5/ABCG8 as determinants of cholesterol gallstone formation from quantitative trait locus mapping in mice. *Gastroenterology*, 2003. 125:868-881.

45. Van Mil SW, Van der Woerd WL, Van der Brugge G, *et al.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology*, 2004. 127:379–384.
46. Zollner, G., Marschall, H. U., Wagner, M., & Trauner, M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations. *Molecular pharmaceutics*, 2006. 3(3), 231-251.
47. Pullinger CR, Eng C, Salen G *et al.* Human cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype. *J Clin Invest*, 2002. 110: 109-117.
48. Wang DQ, Schmitz F, Kopin AS *et al.* Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest*, 2004. 114: 521e528.
49. Chuang, S. C., Hsi, E., & Lee, K. T. Mucin genes in gallstone disease. *Clinica Chimica Acta*, 2012. 413(19), 1466-1471.
50. Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, Shimada M, Yoshida S, Mitsunaga A Clinical evaluation of the Tokyo guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014. 21: 841–849.
51. Lee CC, Chang IJ, Lai YC, Chen SY, Chen SC. Epidemiology and prognostic determinants of patients with bacteremic cholecystitis or cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102:563–9.
52. Esposito AL, Gleckman RA, Cram S, *et al.* Community acquired bacteremia in the elderly: Analysis of one hundred consecutive episodes. *J Am Geriatr Soc*, 1980. 28:315–9.

53. Sung YK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Kang CI: The clinical epidemiology and outcomes of bacteremic biliary tract infections caused by antimicrobial-resistant pathogens. *Am J Gastroenterol*, 2012. 107: 473–483.
54. Weber, A., Schneider, J., Wagenpfeil, S., Winkle, P., Riedel, J., Wantia, N., ... & Algül, H. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *Journal of Infection*, 2013. 67(2), 111-121.
55. Lardiere-Deguelte, S., Ragot, E., Amroun, K., Piardi, T., Dokmak, S., Bruno, O., ... & Kianmanesh, R. Hepatic abscess: diagnosis and management. *Journal of visceral surgery*, 2015. 152(4), 231-243.
56. Hui C-K, Lai K-C, Yuen M-F, Ng M, Lai C-L & Lam S-K, Acute cholangitis predictive factors for emergency ERCP. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001. 15: 1633-1637.
57. Csendes, A., Diaz, J. C., Burdiles, P., Maluenda, F., & Morales, E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *British journal of surgery*, 1992. 79(7), 655-658.
58. Thompson, J., Bennion, R. S., & Pitt, H. A. An analysis of infectious failures in acute cholangitis. *HPB Surgery*, 1994. 8(2), 139-145.
59. Miura, F., Takada, T., Strasberg, S. M., Solomkin, J. S., Pitt, H. A., Gouma, D. J., ... & Okamoto, K. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 2013. 20(1), 47-54.
60. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S. M., ... & Osborn, T. M. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive care medicine*, 2013. 39(2), 165-228.

61. Recommandations de Pratique Clinique : Prise en Charge de la Lithiase Biliaire. *Société Nationale Française de Gastro-Entérologie* 2011.
62. Letard J-C, Sautereau D, Canard J-M. Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique et sphinctérotomie biliopancréatique, *Recommandations de la SFED* 2003.
63. Lopes, L., Dinis-Ribeiro, M., & Rolanda, C. Early precut fistulotomy for biliary access: time to change the paradigm of “the later, the better”? *Gastrointestinal endoscopy*, 2014. 80(4), 634-641.
64. Coelho-Prabhu, N., Shah, N. D., Van Houten, H., Kamath, P. S., & Baron, T. H. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. *BMJ open*, 2013. 3(5), e002689.
65. Collins, C., Maguire, D., Ireland, A., Fitzgerald, E., & O’Sullivan, G. C. A prospective study of common bile duct calculi in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: natural history of choledocholithiasis revisited. *Annals of surgery*, 2004. 239(1), 28-33.
66. Ding, X., Zhang, F., & Wang, Y. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon*, 2015. 13(4), 218-229.
67. Andriulli, A., Loperfido, S., Napolitano, G., Niro, G., Valvano, M. R., Spirito, F., ... & Forlano, R. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *The American journal of gastroenterology*, 2007. 102(8), 1781-1788.
68. Mortensen, F. V., Jepsen, P., Tarone, R. E., Funch-Jensen, P., Jensen, L. S., & Sørensen, H. T. Endoscopic sphincterotomy and long-term risk of cholangiocarcinoma: a population-based follow-up study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008. 100(10), 745-750.

69. Strömberg, C., Luo, J., Enochsson, L., Arnelo, U., & Nilsson, M. Endoscopic sphincterotomy and risk of malignancy in the bile ducts, liver, and pancreas. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2008. 6(9), 1049-1053.
70. DiSario, J. A., Freeman, M. L., Bjorkman, D. J., MacMathuna, P., Petersen, B. T., Jaffe, P. E., ... & Jamal, M. M. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. *Gastroenterology*, 2004. 127(5), 1291-1299.
71. Liao, W. C., Tu, Y. K., Wu, M. S., Wang, H. P., Lin, J. T., Leung, J. W., & Chien, K. L. Balloon dilation with adequate duration is safer than sphincterotomy for extracting bile duct stones: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2012. 10(10), 1101-1109.
72. Weinberg B, Shindy W, Lo S, Endoscopic balloon sphincter dilation (sphincteroplasty) versus sphincterotomy for common bile duct stones (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 4. Art. No.: CD004890.
73. Jun, C. H., Park, C. H., Jeon, J., Park, I. H., Lee, H. J., Park, S. Y., ... & Rew, J. S. (2015). Feasibility of self-expandable metal stents for preservation of sphincter of Oddi function in patients with common bile duct stones: a pilot study. *Gastrointestinal endoscopy*, 82(4), 719-723.
74. Rojas-Ortega, S., Arizpe-Bravo, D., López, E. R. M., Cesin-Sánchez, R., Reed-San Roman, G., & Gómez, C. Transcystic common bile duct exploration in the management of patients with choledocholithiasis. *Journal of gastrointestinal Surgery*, 2003. 7(4), 492-496.
75. Nathanson, L. K., O'Rourke, N. A., Martin, I. J., Fielding, G. A., Cowen, A. E., Roberts, R. K., ... & Devereux, B. M. Postoperative ERCP versus laparoscopic

- choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Annals of surgery*, 2005. 242(2), 188-192.
76. Clayton ES, Connor S, Alexakis N, *et al.* Meta-analysis of endoscopy and surgery versus surgery alone for common bile duct stones with the gallbladder in situ. *Br J Surg*. 2006;93:1185-91.
77. Dasari BVM, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones(Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.
78. Yi, S. Y. Recurrence of biliary symptoms after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis in patients with gall bladder stones. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2000. 15(6), 661-664.
79. Davidson AR, Neoptolemos JR and Carr-Locke DL, Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gall bladder in situ considered unfit for surgery. *Gut*, 1988, 29(1), 114-120.
80. Boerma, D., Rauws, E. A., Keulemans, Y. C., Janssen, I. M., Bolwerk, C. J., Timmer, R., ... & Gouma, D. J. Wait-and-see policy or laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for bile-duct stones: a randomised trial. *The Lancet*, 2002. 360(9335), 761-765.
81. Lau, J. Y., Leow, C. K., Fung, T. M., Suen, B. Y., Yu, L. M., Lai, P. B., ... & Sung, J. J. Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in Chinese patients. *Gastroenterology*, 2006. 130(1), 96-103.
82. McAlister VC, Davenport E, Renouf E. Cholecystectomy deferral in patients with endoscopic sphincterotomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD006233.

83. Escourrou J, Laugier R, Heresbach D *et al.* Consensus en endoscopie digestive : les prothèses biliaires. Société Française d'Endoscopie Digestive. *Acta Endosc* , 2009. 39 :116-121.
84. Fumex F, Coumaros D, Napoleon B, Barthet M, Laugier R, Yzet T, Le Sidaner A, Desurmont P, Lamouliatte H, Letard JC, Canard JM, Prat F, Rey JF, Ponchon T; Société Française d'Endoscopie Digestive. Similar performance but higher cholecystitis rate with covered biliary stents: results from a prospective multicenter evaluation. *Endoscopy*. 2006 Aug;38(8):787-92.
85. Mangiavillano B, Pagano N, Baron T, Luigiano C. Outcome of stenting in biliary and pancreatic benign and malignant diseases: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*, 2015. August 14; 21(30): 9038-9054.
86. Menon S *et al.* Removal of an embedded covered biliary stent by the stent-in-stent technique. *World J Gastroenterol*, 2013. 19:6108–9.
87. Tringali A, Blero D, Boskoski I, Familiari P, Perri V, Devière J, Costamagna G. Difficult removal of fully covered Self Expandable Metal Stents (SEMS) for benign biliary strictures: The “SEMS in SEMS” technique. *Digestive and Liver Disease*, 2014. 46:568–57.
88. De Palma GD, Galloro G, Romano G, Sottile R, Puzziello A, Persico F, Masone S, Labianca O, Persico G. Long-term follow-up after endoscopic biliary stent placement for bile duct strictures from laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*. 2003 Sep-Oct;50(53):1229-31.
89. Kaffes, A. J., & Liu, K. Fully covered self-expandable metal stents for treatment of benign biliary strictures. *Gastrointestinal endoscopy*, 2013. 78(1), 13-21.

90. Park JS, Lee SS, Song TJ, Park DH, Seo D-W, Lee SK, Han S, Kim M-H. Long-term outcomes of covered self-expandable metal stents for treating benign biliary strictures. *Endoscopy*, 2016. 48(05): 440-447.
91. Bhattacharjya, S., Puleston, J., Davidson, B. R., & Dooley, J. S. Outcome of early endoscopic biliary drainage in the management of bile leaks after hepatic resection. *Gastrointestinal endoscopy*, 2003. 57(4), 526-530.
92. Martins FP, Phillips M, Gaidhane MR, Schmitt T, Kahaleh M. Biliary leak in post-liver-transplant patients: is there any place for metal stent? *HPB Surg*, 2012. 2012: 684172.
93. Akbar A, Irani S, Baron TH, *et al.* Use of covered self-expandable metal stents for endoscopic management of benign biliary disease not related to stricture (with video). *Gastrointest Endosc*, 2012.76(1):196–201.
94. Shah, J. N., Marson, F., & Binmoeller, K. F. Temporary self-expandable metal stent placement for treatment of post-sphincterotomy bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*, 2010. 72(6), 1274-1278.
95. Irani S, Baron TH, Law R, Akbar A, Ross AS, Gluck M, Gan I, Kozarek RA. Endoscopic treatment of nonstricture-related benign biliary diseases using covered self-expandable metal stents. *Endoscopy*, 2015. 47(04): 315-321
96. Binmoeller, K. F., & Schafer, T. W. Endoscopic management of bile duct stones. *Journal of clinical gastroenterology*, 2001. 32(2), 106-118.
97. Katsinelos P, Galanis I, Pilpilidis I, Paroutoglou G, Tsolkas P, Papaziogas B, Dimiropoulos S, Kamperis E, Katsiba D, Kalomenopoulou M, Papagiannis A, The effect of indwelling endoprosthesis on stone size or fragmentation after long-term treatment with biliary stenting for large stones, *Surg Endosc* (2003) 17: 1552–1555.

98. Yang, J., Peng, J. Y., & Chen, W. Endoscopic biliary stenting for irretrievable common bile duct stones: Indications, advantages, disadvantages, and follow-up results. *The Surgeon*, 2012. 10(4), 211-217.
99. Chopra, K. B., Peters, R. A., O'Toole, P. A., Williams, S. G., Gimson, A. E., Lombard, M. G., & Westaby, D. Randomised study of endoscopic biliary endoprosthesis versus duct clearance for bile duct stones in high-risk patients. *The Lancet*, 1996. 348(9030), 791-793.
100. Cerecice, M., Sauer, B., Javaid, M., Smith, L. A., Gosain, S., Argo, C. K., & Kahaleh, M. Complex biliary stones: treatment with removable self-expandable metal stents: a new approach (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*, 2011. 74(3), 520-526.
101. García-Cano, J., Reyes-Guevara, A. K., Martínez-Pérez, T., Valiente-Gonzalez, L., Martínez-Fernández, R., Viñuelas-Chicano, M., ... & Pérez-Sola, Á. Fully covered self-expanding metal stents in the management of difficult common bile duct stones. *Rev Esp Enferm Dig*, 2013. 105(1), 7-12.
102. Nishizawa, T., Suzuki, H., Takahashi, M., Kaneko, H., Suzuki, M., & Hibi, T. Effect of ursodeoxycholic acid and endoscopic sphincterotomy in long-term stenting for common bile duct stones. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2013. 28(1), 63-67.
103. Dindo, D., Demartines, N., & Clavien, P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*, 2004. 240(2), 205-213.
104. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987.40(5):373-83.

105. Deenitchin GP, Konomi H, Kimura H, Ogawa Y, Naritomi G, Chijiwa K, Tanaka M, Ikeda S. Reappraisal of safety of endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones in the elderly. *Am J Surg* 1995; 170: 51-54.
106. Pisello F, Geraci G, Volsi F, Modica G, Sciumè C. Permanent stenting in “unextractable” common bile duct stones in high risk patients. A prospective randomized study comparing two different stents. *Langenbecks Arch Surg*, 2008. 393:857–863.
107. Dumonceau, J. M., Tringali, A., Blero, D., Devière, J., Laugier, R., Heresbach, D., & Costamagna, G. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*, 2012. 44(03), 277-298.
108. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Naka Yi, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. A prospective randomised study of “covered” versus “uncovered” diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut* 2004;53:729–734.
109. Soomers AJ, Nagengast FM, Yap SP. Endoscopic placement of biliary endoprotheses in patients with endoscopically unextractable common bile duct stones. A long term follow up study of 26 patients. *Endoscopy* 1990; 22:24–26
110. Moole, H., Bechtold, M. L., Cashman, M., Volmar, F. H., Dhillon, S., Forcione, D., ... & Puli, S. R. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for malignant biliary strictures: A meta-analysis and systematic review. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2016. 1-8.
111. Finkelmeier F, Tal A, Ajouaou M, Filmann N, Zeuzem S, MD, Waidmann O, Albert J. ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events

but low frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy*
Volume 82, No. 6 : 2015

112. Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR, Loeb DS, Stark ME, Bouras EP, DeVault KR. Complications of endoscopy of the upper gastrointestinal tract: a single-center experience. *Mayo Clin Proc.* 2004 Oct;79(10):1264-7.
113. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Complications of upper GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:784–93.
114. Al Ghossaini, N., Lucidarme, D., & Bulois, P. Endoscopic treatment of iatrogenic gastrointestinal perforations: an overview. *Digestive and Liver Disease*, 2014. 46(3), 195-203.
115. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, Baillie J. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy.* 2002 Apr;34(4):293-8.
116. Bergman, J. J., Rauws, E. A., Tijssen, J. G., Tytgat, G. N., & Huibregtse, K. Biliary endoprotheses in elderly patients with endoscopically irretrievable common bile duct stones: report on 117 patients. *Gastrointestinal endoscopy*, 1995. 42(3), 195-201.
117. De Palma GD, Galloro G, Siciliano S, Catanzaro C. Endoscopic stenting for irretrievable common bile duct calculi. A long-term follow-up study of 49 patients. *Hepatogastroenterology* 2001;48(37):56–58.
118. Ho H, Mahajan A, Gosain S, Jain A, Brock A, Rehan ME, Ellen K, Shami VM, Kahaleh M. Management of Complications Associated with Partially Covered Biliary Metal Stents. *Dig Dis Sci* (2010) 55:516–522.

ANNEXE 1 : SCORE DE COMORBIDITE CHARLSON (1)

Détermination de comorbidités concomitantes	Oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Connectivite	1
Ulcère gastro-duodéal	1
Maladie hépatique légère	1
Diabète sans complication	1
Diabète avec complications viscérales	2
Hémiplégie	2
Maladie rénale modérée à sévère	2
Tumeur solide non métastatique	2
Leucémie	2
Lymphome, myélome	2
Maladie hépatique modérée à sévère	3
Tumeur solide métastatique	6
SIDA	6
Age	
50-59 ans	1
60-69 ans	2
70-79 ans	3
80-89 ans	4
90-99 ans	5

Interprétation

Score	Mortalité à 1 an
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
>5	85%

(1) Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994 ; 47 : 1245-51

ANNEXE 2 : CRITERES DE GRAVITE DE L'ANGIOCHOLITE (1)

Grade III (sévère) défini par au moins une défaillance d'organe de la liste suivante :

1. Cardiovasculaire : hypotension nécessitant de la dopamine $\geq 5 \mu\text{g/kg/min}$ ou de la norépinephrine quelle que soit la dose
2. Neurologique : troubles de conscience
3. Respiratoire : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
4. Rénale : oligurie, créatininémie $> 2,0 \text{ mg/dl}$
5. Hépatique : INR $> 1,5$
6. Hématologique : taux de plaquettes $< 100 \text{ G/L}$

Grade II (modéré) défini par au moins des 2 critères de la liste suivante :

1. Taux de leucocytes anormal ($> 12\text{G/L}$, $< 4\text{G/L}$)
2. Fièvre $\geq 39^\circ\text{C}$
3. Age ≥ 75 years old
4. Hyperbilirubinémie : bilirubine totale $\geq 5 \text{ mg/dl}$
5. Hypoalbuminémie : limite inférieure de la normale $\times 0,7$

Grade I (léger) : patients ne correspondant pas aux critères du grade II et du grade III
au diagnostic

(1) Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, Shimada M, Yoshida S, Mitsunaga A Clinical evaluation of the Tokyo guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21: 841–849

ANNEXE 3 : ANTIBIOTHERAPIE DE L'ANGIOCHOLITE SELON LES RECOMMANDATIONS DE TOKYO (1)

(1) Fumihiko Miura *et al.* TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis,

J Hepatobiliary Pancreat Sci (2013) 20:60–70

Sévérité	Infections communautaires			Infections nosocomiales
	Grade I	Grade II	Grade III	
Pénicilline	Ampicilline/sulbactam: non recommandé en l'absence d'un aminoside	Piperacilline/tazobactam	Piperacilline/tazobactam	Piperacilline/tazobactam
Céphalosporines	Ceftriaxone, Cefotaxime Cefazoline, Cefotiam, Cefuroxime, ± Metronidazole	Ceftriaxone, Cefotaxime, Cefepime, ceftazidime, Cefozopran, Ceftazidime ± Metronidazole	Cefepime, ceftazidime, Cefozopran ± Metronidazole	Cefepime, Ceftazidime, Cefozopran ± Metronidazole
Carbapénèmes	Ertapenem	Ertapenem	Imipenem/cilastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem	Imipenem/cilastatin, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Monobactam	-	-	Aztreonam ± metronidazole	Aztreonam ± metronidazole
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, Levofloxacine, Pazufloxacine ± Metronidazole	Ciprofloxacine, Levofloxacine, Pazufloxacine ± Metronidazole	Ciprofloxacine, Levofloxacine, Pazufloxacine ± Metronidazole	

ANNEXE 4 : DONNEES DE LA META-ANALYSE COCHRANE 2013 (1)

(1) Dasari BVM, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, Diamond T, Taylor MA. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones(Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2013

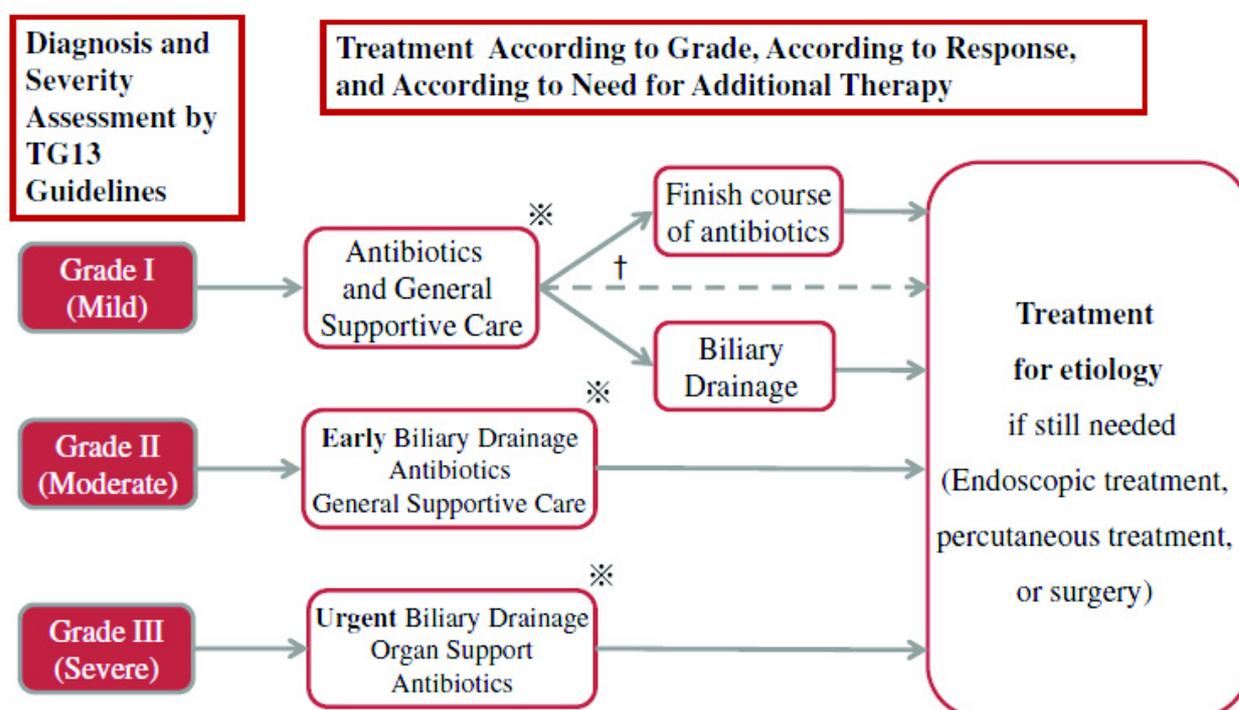
Critères étudiés	Nombre d'études	Nombre de décès/ nombre total de malades randomisés <u>Groupe chirurgie</u>	Nombre de décès/ nombre total de malades randomisés <u>Groupe endoscopie + chirurgie</u>	OR (Intervalle de confiance) Signification Statistique
Traitement chirurgical par laparotomie vs endoscopie				
Mortalité à 30 jours	8	5/371	10/358	0,51 [0,18-1,44] p= 0,20
Morbidité	8	8/371	11/358	1,12 [0,77-1,62] p= 0,55
Calculs résiduels	7	20/313	47/296	0,36 [0,21-0,62] p= 0,74
Echec de procédure	7	24/313	62/296	0,31 [0,19-0,51] p < 0,001*
Traitement chirurgical seul vs endoscopie pré-opératoire				
Mortalité à 30 jours	5	2/285	3/295	0,72 [0,12-4,33] p=0,72
Morbidité	5	44/285	37/295	1,80 [0,80-2,05] p=0,31
Calculs résiduels	5	24/285	31/295	0,79 [0,45-1,39] p=0,42
Echec de procédure	5	26/285	49/295	0,51 [0,16-1,59] p=0,45
Traitement chirurgical seul vs endoscopie per opératoire				
Morbidité	1	6/141	8/93	0,47 [0,16-1,41]
Calculs résiduels	1	6/141	6/93	0,64 [0,20-2,06] p=0,46
Echec de procédure	1	4/141	3/93	0,88 [0,19-4,01] p= 0,86
Traitement chirurgical seul vs endoscopie post-opératoire				
Morbidité	2	13/81	12/85	1,16 [0,50-2,72] p=0,73
Calculs résiduels	2	7/81	21/85	0,28 [0,11-0,72] p=0,007*
Echec de procédure	2	11/81	21/85	0,47 [0,21-1,06] p=0,068

*= résultat significati

ANNEXE 5 : MANAGEMENT DE L'ANGIOCHOLITE AIGUË (1)

(1) Fumihiko Miura *et al.* TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis,

J Hepatobiliary Pancreat Sci (2013) 20:60–70



※ Performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics. A bile culture should be performed during biliary drainage.

† Principle of treatment for acute cholangitis consists of antimicrobial administration and biliary drainage including treatment for etiology. For patient with choledocholithiasis, treatment for etiology might be performed simultaneously, if possible, with biliary drainage.

RESUME

Introduction : La sphinctérotomie endoscopique associée à l'extraction de calculs de la voie biliaire principale est le traitement de référence des angiocholites lithiasiques. Les prothèses biliaires sont principalement utilisées dans les pathologies cancéreuses en cas de sténoses de la voie biliaire principale. Dans le cadre de l'angiocholite lithiasique sévère, la clairance biliaire rapide (et par conséquent le drainage de la bile infectée) constitue un enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique chez des patients âgés.

Objectifs de l'étude : Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité à court terme de la pose d'une prothèse biliaire métallique auto-expansible associée à une sphinctérotomie endoscopique pour le traitement de l'angiocholite sévère.

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus rétrospectivement puis prospectivement les malades ayant bénéficié de la pose d'une prothèse biliaire métallique auto-expansible extractible lors d'une CPRE pratiquée pour le traitement d'une angiocholite lithiasique. La pose de cette prothèse était décidée lors du geste en cas de pus biliaire, de calcul résiduel non extractible ou de saignement de la voie biliaire principale. Un groupe contrôle de patients ayant bénéficié d'une sphinctérotomie endoscopique pour angiocholite aiguë lithiasique a été constitué. Nous avons évalué l'évolution de la bilirubine, de la cholestase et du syndrome inflammatoire à J0, J1 et J3 du geste. Nous avons également évalué le nombre et les complications liées au geste et à la prothèse.

Résultats : Au total, 70 patients ont été inclus dans chaque groupe. Les groupes étaient comparables, l'index moyen de comorbidités de Charlson était plus élevé dans le groupe prothèse. Nous avons observé une diminution significativement plus rapide entre J0 et J1 du taux de bilirubine dans le groupe prothèse en comparaison au groupe contrôle : $41\mu\text{mol/L}$ contre $27\mu\text{mol/L}$, $p=0,029$. Cette différence était également observée entre J0 et J3 : 55 vs $27\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Le taux de complication post-CPRE était de 18,6% dans le groupe prothèse et de 14,3% dans le groupe contrôle, sans différence significative. Toutefois, notait un taux de réaction pancréatique plus élevé dans le groupe prothèse (11% vs 1%, $p=0,016$). Le taux de récurrence dans le groupe prothèse était de 11,4% contre 21,4% dans le groupe contrôle ($p=0,110$).

Conclusion : La pose de prothèse biliaire métallique couverte dans le cadre d'une angiocholite aiguë lithiasique permet une clairance biliaire plus rapide sans augmenter la morbi-mortalité des patients. Elle réduirait les récurrences de maladie lithiasique à distance et pourrait prévenir l'apparition d'hémorragie post-sphinctérotomie.

Mots clés : angiocholite aiguë lithiasique – sphinctérotomie endoscopique – prothèse biliaire métallique couverte – bilirubinémie – pancréatite post-CPRE