



HAL
open science

Élaboration d'un score prédictif précoce de sévérité des pancréatites aigües

Élise Vannier

► **To cite this version:**

Élise Vannier. Élaboration d'un score prédictif précoce de sévérité des pancréatites aigües. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02045121

HAL Id: dumas-02045121

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02045121>

Submitted on 21 Feb 2019

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Le 17 septembre 2018

par

Mme VANNIER Elise
Née le 9 décembre 1989 à Mont-Saint-Aignan (76)

TITRE DE LA THÈSE :

**ÉLABORATION D'UN SCORE PRÉDICTIF PRÉCOCE DE SÉVÉRITÉ
DES PANCRÉATITES AIGÛES**

Président : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Membres : Monsieur le Professeur DAO Manh Thôn
Monsieur le Professeur DU CHEYRON Damien
Monsieur le Docteur DUPONT Benoît

Directeur de thèse : Dr DUPONT Benoît

Année Universitaire 2017 / 2018**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</i>	Neurochirurgie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes

M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M.	DUHAMEL Jean-François <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</i>	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M.	HÉRON Jean-François <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</i>	Cancérologie
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAU de LIGNY Bruno <i>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</i>	Néphrologie
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie

M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques	Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
----	--------------	------------------------------	-------------------

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</i>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <i>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</i>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian <i>en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18</i>	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico faciale
M.	LANDEMORE Gérard <i>en retraite à partir du 01/01/18</i>	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <i>Éméritat jusqu'au 31/10/2017</i>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M.	GRUJARD Philippe	Médecine générale
M.	LE BAS François	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale

REMERCIEMENTS

Merci à l'ensemble des membres de mon jury.

Je remercie le Dr Dupont qui m'a encadré tout au long de cette thèse, pour sa gentillesse, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Merci au Pr Piquet et au Pr Dao d'avoir accepté de composer mon jury et pour leurs enseignements durant ces quatre années d'internat.

Merci au Pr Du Cheyron de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury.

Merci à tous les médecins et gastro-entérologues croisés au cours de mes stages d'interne et qui ont participé à ma formation.

Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale de l'hôpital de Saint-Lô pour leur accueil chaleureux.

Merci à l'ensemble de mes co-internes de gastro-entérologie.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

Merci à l'ensemble de ma famille et plus particulièrement à mes frères, Arthur et Maxime, et à mes parents pour leur éternel soutien et leur confiance. A ma mère pour sa relecture particulièrement méticuleuse.

A la famille Beaud et Gilbert pour leur accueil et leur affection.

A mes amis des bancs de la faculté de Rouen, Soline, Aude, Clotilde, Adèle, Chloé, Victor, Thomas, Agnès et Paul. A mes amis Caennais, Alexis, Marion, Emilie, Catarina, David et Anne-Sophie.

A Florence, amie de longue date pour ne pas dire de toujours, qui reste pour moi un soutien essentiel et proche malgré les kilomètres.

Je remercie Baptiste, mon cher et tendre, pour son soutien quotidien indéfectible, son enthousiasme à toute épreuve à l'égard de mes projets professionnels et de la vie en générale.

Enfin, une pensée particulière pour Bruno qui, j'en suis sûre, aurait été fier de ce parcours.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

APACHE II : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

ASAP Score : Admission Severe Acute Pancreatitis Score

ASAT : Aspartate aminotransférase

AUROC : Aire sous la courbe ROC

BISAP : Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

CRP : Protéine C Réactive

CTSI : CT Severity Index

EVA : Echelle Visuelle Analogique

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IL : Interleukine

NFS : Numération Formule Sanguine

OR : Odds Ratio

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PCT : Procalcitonine

ROC : Receiving Operating Characteristics

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

TABLEAUX, FIGURES ET ANNEXES

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et paramètres associés à la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë en analyse univariée	11
Tableau 2 : Facteurs indépendamment associés à la sévérité de la pancréatite aiguë après analyse multivariée	12
Tableau 3 : Performances des scores pour prédire la sévérité de la pancréatite aiguë	15
Tableau 4 : Caractéristiques de la population dans la cohorte de validation	17
Tableau 5 : Performances des scores pour prédire la sévérité de la pancréatite aiguë dans la cohorte de validation	19
Figure 1 : Aires sous la courbe ROC des différents scores	14
Figure 2 : Aires sous la courbe ROC des différents scores dans la cohorte de validation ...	18
Annexe 1 : Score de Marshall modifié	32
Annexe 2 : Score de Ranson	32
Annexe 3 : Score de BISAP	33
Annexe 4 : Score de SOFA.....	33

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. MATERIELS ET METHODE.....	5
1. POPULATION.....	5
2. DONNEES	7
3. ANALYSE STATISTIQUE	8
III. RESULTATS	9
1. PATIENTS	9
2. ELABORATION D'UN SCORE PREDICTIF DE SEVERITE DE LA PANCREATITE	13
3. VALIDATION DE L'ASAP SCORE DANS UNE COHORTE INDEPENDANTE.....	16
IV. DISCUSSION	20

I. INTRODUCTION

La pancréatite aiguë est l'une des principales causes d'hospitalisation pour motif gastro-entérologique en France et dans le monde (1). Son incidence, variable selon les différentes régions du monde, est estimée entre 13 et 45 cas pour 100 000 habitants aux Etats-Unis (2). Certaines études suggèrent une augmentation de l'incidence sur ces 30 dernières années (3,4).

L'évolution clinique de cette pathologie est très variable. Elle se présente habituellement comme un tableau abdominal bénin d'évolution favorable sous traitement symptomatique et étiologique nécessitant une courte hospitalisation. Néanmoins, elle peut évoluer dans 10 à 20% des cas vers une forme sévère avec la survenue de défaillances multiples et/ou d'infections de coulée de nécrose nécessitant une hospitalisation en réanimation avec une mortalité qui reste élevée malgré les progrès dans la prise en charge (5–7). La mortalité globale est estimée entre 1 et 10%, pouvant atteindre 50% dans les formes les plus sévères (8).

Sur le plan physiopathologique, l'agression du pancréas provoquée par le déclenchement intrinsèque de la cascade enzymatique dans les acini et l'augmentation de la perméabilité intestinale va entraîner une réponse inflammatoire locale, et parfois systémique. La production de médiateurs inflammatoires non contrôlée peut aboutir au développement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et à une défaillance multi-viscérale.

La classification d'Atlanta en 1992 révisée en 2012 (9) classe les pancréatites en trois groupes : les formes bénignes, définies par l'absence de complication locale ou de défaillance d'organe, les formes modérées avec une complication locale ou systémique et/ou défaillance d'organe transitoire (moins de 48 heures) et les formes sévères en cas de défaillance d'organe prolongée (plus de 48 heures). La classification internationale multidisciplinaire distingue, elle, les pancréatites aiguës bénignes en l'absence de nécrose pancréatique et de défaillance d'organe, les formes modérées en cas de défaillance transitoire et/ou de nécrose stérile, les formes sévères qui présentent soit une infection de coulée de nécrose soit une défaillance d'organe persistante et enfin les formes critiques qui associent ces deux complications (10). La défaillance d'organe est définie par un score de Marshall modifié supérieur ou égal à 2. Ce score évalue 3 systèmes : respiratoire, cardiovasculaire et rénal.

S'il a été démontré que ces classifications sont statistiquement corrélées au pronostic clinique (11), elles sont essentiellement utiles à l'uniformisation du classement des patients dans les études cliniques et ne permettent d'identifier la sévérité de la pancréatite qu'à postériori, une fois les complications survenues ou non. L'identification des patients à risque d'évoluer vers une forme sévère est un enjeu majeur qui pourrait permettre d'initier précocement les thérapeutiques adaptées et orienter les patients vers la structure de soins adaptée.

Pour illustrer l'importance d'une prise en charge précoce, Wall *et al* ont démontré que le remplissage vasculaire précoce des 12 premières heures conditionnait le pronostic (mortalité de 3,5% vs 12%, $p=0,03$) (12). Il en est de même pour la prise en charge nutritionnelle qui constitue désormais le premier support d'organe. Au cours des dernières années la mise à jeun systématique et prolongée a été totalement

remise en question. Il est démontré que la nutrition entérale (sous forme entérale dans les formes sévères et orale dans les formes bénignes) introduite précocement permet de limiter l'atrophie villositaire et donc la translocation bactérienne qui participe au SRIS et à l'apparition de défaillance d'organe (13).

En 2012, à l'initiative de l'*International Association of Pancreatology* et de l'*American Pancreatic Association*, s'est tenue une conférence multidisciplinaire et multinationale sur le sujet. Le seul score qui a été retenu était la survenue ou non d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique. Sa présence à l'admission et surtout sa persistance plus de 48 heures prédit une évolution sévère et un sur-risque de mortalité. Un SRIS persistant plus de 48 heures est associé à une mortalité de 25 % *versus* 8 % pour un SRIS transitoire (14). Au regard de la simplicité de ce score, de sa mémorisation facile et de la possibilité de le répéter, aucun des autres scores (APACHE II, Ranson, Glasgow) ou marqueurs (y compris la Protéine C Réactive (CRP)) n'a été retenu.

Concernant les marqueurs biologiques, dans l'étude de Wu Bu *et al* le taux d'urée à l'admission n'était pas un bon facteur prédictif de la mortalité avec une AUROC à 0,79 mais elle atteignait 0,91 en associant le taux d'urée à l'admission et l'évolution de ce taux sur les 24 premières heures (15). D'autres travaux ont confirmé l'intérêt de l'urée ou de la créatinine mais essentiellement à 48 heures ce qui rend, là encore, leurs intérêts prédictifs limités (16). L'hémoconcentration semble être un marqueur précoce prédictif de l'apparition de nécrose pancréatique et de défaillance d'organe d'après Brown *et al* (17). La valeur pronostique de la CRP, reflet de l'inflammation systémique à l'origine des complications, a été largement étudiée. Son taux reste significativement plus élevé dans les formes sévères mais ce n'est un marqueur sensible qu'à partir de la 48^{ème} heure. Son intérêt est donc tardif et d'autres

paramètres cliniques à 48 heures, telles que les défaillances d'organe, définiront mieux la sévérité de la maladie.

De nombreux scores existent pour identifier les pancréatites aiguës sévères comme les scores de Ranson, IMRIE, APACHE-II, Balthazar modifié, BISAP. Ces scores restent complexes à utiliser en pratique car ils comprennent de nombreux paramètres et certains d'entre eux ne peuvent être recueillis qu'à 48 heures, comme pour le score de Ranson. Valverde Lopez *et al*, dans une étude publiée en septembre 2017, ont comparé sur une cohorte européenne prospective la performance prédictive de différents scores et paramètres biologiques utilisés couramment (16). Le score de BISAP était le score le plus performant pour prédire la pancréatite aiguë sévère, la mortalité et l'admission en unité de soins intensifs avec une AUROC respectivement de 0,90 (IC 0,83-0,97), 0,97 (IC 0,95-0,99) et 0,89 (IC 0,79-0,99). Ce score est facilement utilisable en pratique car il ne comporte que 5 items et présente l'avantage d'être calculable dès l'admission du patient. Il était un meilleur score pronostic que le score de Ranson dans cette étude. Cependant les performances de ce score ont été remises en question par d'autres travaux qui ont montré des performances inférieures aux scores classiques (Ranson et *CT severity index*) pour prédire l'apparition de défaillance d'organe, de complications et la mortalité avec une AUROC à 0,81 (IC 0,74-0,87), 0,94 (IC 0,89-0,97) et 0,84 (IC 0,76-0,89) respectivement (18).

Enfin, il faut noter que les résultats de nombreux travaux sur la prise en charge de la pancréatite aiguë sévère sont biaisés par de mauvais classements de la sévérité des pancréatites puisque beaucoup d'essais portant sur la prise en charge des pancréatites aiguës sévères contiennent en réalité dans leur population des formes modérées (19).

A ce jour, les recommandations internationales et notamment l'*American College of Gastroenterology* proposent comme stratégie de prise en charge à l'admission une approche en trois axes : l'évaluation du terrain (âge, comorbidités, indice de masse corporel), l'évaluation de la présence ou non d'un SRIS et l'évolution après les premières mesures thérapeutiques comme la réhydratation (SRIS persistant, urée, créatinine). Cette stratégie reste perfectible. Actuellement, aucun des scores que nous avons évoqués n'a montré une réelle supériorité par rapport à la recherche d'un SRIS ou la surveillance clinique des défaillances d'organes dans les 48 premières heures de prise en charge. La prédiction de la sévérité le plus précocement possible après l'admission demeure un enjeu essentiel dans la prise en charge. Elle permet une surveillance adaptée aux risques de complications de la maladie mais surtout l'adaptation de la prise en charge thérapeutique.

L'objectif de ce travail est d'identifier à l'entrée les facteurs clinico-biologiques associés à la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë selon la classification d'Atlanta afin de construire un score prédictif de la sévérité applicable en pratique clinique dès l'admission du patient.

II. MATERIELS ET METHODE

1. Population

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, au Centre Hospitalier et Universitaire de Caen, entre janvier 2014 et décembre 2017 incluant les patients hospitalisés consécutivement sur cette période pour une pancréatite aiguë. Nous

avons choisi d'inclure les patients hospitalisés à partir de 2014 car c'est à cette période que nous avons procédé dans notre centre à la réalimentation précoce des patients dès sédation des douleurs comme recommandé par l'*International Association of Pancreatology* et de l'*American Pancreatic Association* (10). Le diagnostic de pancréatite aiguë était défini par l'association de 2 des 3 critères suivants : lipasémie supérieure à trois fois la normale, une douleur abdominale typique et/ou une imagerie typique au scanner abdominopelvien. Les patients devaient être majeurs et avoir été pris en charge dans le service d'hépatogastro-entérologie. Les patients dont les données recueillies ne permettaient pas de calculer les différents scores pronostiques étudiés, les patients hospitalisés dans un autre établissement puis transférés au CHU de Caen à plus de 24h de la prise en charge de la pancréatite aiguë, ainsi que les pancréatites aiguës d'origine iatrogène (post-cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique et post-drainage biliaire radiologique) ont été exclus.

Dans une seconde partie de l'étude, nous avons utilisé une cohorte de validation également rétrospective constituée des patients hospitalisés consécutivement entre janvier 2018 et juin 2018 au Centre Hospitalier et Universitaire de Caen pour une pancréatite aiguë définie selon les mêmes critères que décrit précédemment.

La sévérité de la pancréatite était définie selon la classification d'Atlanta et les critères du comité multidisciplinaire international (10). Les formes sévères étaient définies soit par la présence d'une infection de coulée de nécrose soit d'une défaillance d'organe persistante au delà de 48h, elle-même définie par un score de Marshall modifié supérieur ou égal à 2.

Les dossiers ont été recherchés à partir du codage de sortie K85.9 correspondant au diagnostic de pancréatite aiguë selon la CIM-10 (classification internationale de

maladies). Au total, 866 patients ont été recensés sur les 4 années d'intérêt pour la première partie de l'étude. Nous avons exclu 205 patients qui avaient été hospitalisés de façon programmée pour le bilan étiologique de la pancréatite aiguë à distance de l'épisode, 32 pancréatites aiguës d'origine iatrogène, 38 patients ayant été transférés à plus de 24 heures de la prise en charge et 87 patients pour d'autres raisons (erreur diagnostique, réaction pancréatique, douleurs chroniques de pancréatite chronique calcifiante, manque de données). Nous avons finalement inclus pour notre étude 504 patients dans cette partie. Pour la cohorte de validation 194 patients ont été recensés. Nous avons exclu 129 patients. A l'issu, 65 patients ont été inclus dans la cohorte de validation.

2. Données

Nous avons recueilli les données démographiques de la population puis les données cliniques (température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, score de Glasgow, poids, taille, indice de masse corporelle, saturation en oxygène, douleur par l'échelle visuelle analogique) et biologiques (CRP, lipase, créatininémie, urémie, NFS, lactate, bicarbonates, bilirubine, transaminases, albumine, coagulation, glycémie, calcémie, ionogramme sanguin) dans les 24 heures qui suivaient l'entrée des patients. Nous avons également recueilli les paramètres nécessaires au calcul du SRIS et des scores de Balthazar, BISAP, Ranson et SOFA. Ont été également précisées la durée de l'hospitalisation, la présence ou non d'une défaillance d'organe à l'entrée et durant l'évolution de l'hospitalisation, l'étiologie de la pancréatite aiguë, la survenue d'une infection de coulée de nécrose définie par l'identification de bactérie à l'examen bactériologique des prélèvements de coulée de nécrose.

3. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur nombre et pourcentage et les variables quantitatives par leurs médianes et valeurs minimales et maximales ainsi que par leurs moyennes et écarts-types. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student ou par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney et les variables qualitatives par un test du Khi 2 (ou par test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5).

Une analyse multivariée a été menée pour identifier les variables cliniques ou biologiques associées à la probabilité de développer une pancréatite aiguë sévère au cours du séjour hospitalier. Toutes les variables associées en analyse univariée à la sévérité avec un $p < 0,1$ ont été incluses dans l'analyse multivariée par régression logistique séquentielle. Nous avons ainsi construit un score nommé ASAP score (*Admission Severe Acute Pancreatitis Score*) à partir des coefficients de régression des variables associées à la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë en analyse multivariée. La valeur seuil offrant les meilleures performances de ce score a été identifiée en utilisant la plus haute valeur de l'indice de Youden (sensibilité + spécificité - 1). La comparaison des scores pronostics entre eux a été réalisée par la mesure de l'aire sous la courbe ROC. Les valeurs seuils des différents scores pour définir la sévérité de la pancréatite aiguë ont été établies à partir des données de la littérature, soit un score supérieur ou égal à 3 pour le score de Ranson, un score de Balthazar D ou E, une valeur de CRP à 48 heures supérieure ou égale à 150mg/L, un score de BISAP supérieur ou égal à 3 et un score supérieur ou égal à 5 pour le score de SOFA. Pour chaque score, nous avons calculé les sensibilité, spécificité,

valeur prédictive positive et négative respectives. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel SAS 9.2 (Cary, NY, USA).

III. RESULTATS

1. Patients

Cinq cent quatre patients ont été inclus pour notre étude. L'âge moyen était de 57 (± 19) ans, avec une majorité d'hommes (65,5%). La pancréatite était d'origine biliaire pour 206 patients (40,9%) et d'origine éthylique pour 163 (32,3%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 11,4 (± 29) jours, 37 patients ont été transférés en réanimation. A l'admission, 154 patients (30,6%) présentaient un SRIS, la valeur moyenne de la CRP était de 66 mg/L et celle des leucocytes à 12,8 G/L. La lipasémie moyenne était de 2049,3 UI/L. Un SRIS persistant était retrouvé chez 126 patients (25%). Quarante et un patients (8,1%) présentaient une défaillance d'organe à l'admission et 62 (12,3%) ont présenté une défaillance persistante durant l'hospitalisation. Dans notre population, 74 patients ont présenté une pancréatite aigüe sévère soit 14,7%.

Le tableau 1 résume les caractéristiques de notre population et les paramètres associés à la survenue d'une forme sévère de pancréatite aigüe en analyse univariée. Les patients du groupe pancréatite sévère étaient significativement plus âgés ($p < 0,0001$) et comprenaient plus d'hommes ($p = 0,0457$). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes concernant l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle moyenne (PAM) et la température. En revanche, la fréquence cardiaque était significativement plus élevée ($p = 0,0049$) et la saturation en oxygène

significativement plus basse dans le groupe sévère ($p=0,0117$). Les patients ayant présenté une pancréatite sévère avaient de façon significative une albuminémie, une calcémie et une natrémie plus basses ($p<0,001$), une CRP, une glycémie, une urémie et une créatininémie plus élevées. Ce groupe avait également des scores pronostics (BISAP, Ranson et SOFA) significativement plus sévères ($p<0,001$).

Vingt trois des 504 patients (4,6%) inclus sont décédés, tous dans le groupe des pancréatites aiguës sévères.

En analyse multivariée, il existait une association significative entre la survenue d'une forme sévère de pancréatite et la présence à l'entrée d'une fréquence cardiaque élevée (Odds Ratio (OR) = 1,018 IC [1,003-1,033]; $p=0,0166$) , d'une température basse (OR=0,502 IC [0,331;0,761]; $p=0,0012$), d'une albuminémie basse (OR=0,916 IC [0,874;0,960]; $p=0,0003$) et d'une clairance de la créatinine basse (OR=0,958 IC [0,946;0,969]; $p<0,0001$) (Tableau 2).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et paramètres associés à la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë en analyse univariée

	Population totale (n=504)	Sévère (n=74)	Non sévère (n=430)	p
Etiologies				
OH	163 (32,3%)	19 (25,7%)	144 (33,5%)	0,17
Biliaire	206 (40,9%)	29 (39,2%)	177 (41,2%)	
Autre	135 (26,8%)	26 (35,1%)	109 (25,1%)	
Données cliniques				
Age (années)	57 ± 19	66 ± 16	56 ± 19	< 0,0001
Sexe masculin	330 (65,5%)	56 (75,7%)	274 (63,7%)	0,0457
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27,1 ± 7	28,3 ± 6	26,9 ± 7	0,101
Score de Balthazar D ou E *	226 (46,5%)	53 (80,3%)	173 (41,2%)	< 0,001
Infection de coulée de nécrose	17 (3,4%)	17 (23%)	0	< 0,001
Fréquence cardiaque (battements/minute)	86,6 ± 22	93,3 ± 25	85,5 ± 21	0,0049
Pression artérielle moyenne (mmHg)	101,3 ± 17	99,1 ± 20	101,7 ± 16	0,309
Saturation en oxygène (%)	97,11 ± 2,57	96,15 ± 3,65	97,28 ± 2,29	0,0117
Température (°C)	36,8 ± 0,8	36,6 ± 1,1	36,8 ± 0,7	0,093
Données biologiques				
Hématocrite (%)	41,7 ± 6	41,5 ± 8	41,8 ± 5	0,763
Leucocytes (G/L)	12,8 ± 5,1	13,8 ± 5,4	12,6 ± 5,0	0,059
Plaquettes (G/L)	248,4 ± 102,34	267,6 ± 145,67	245,0 ± 92,64	0,202
Albumine (g/L)	38,9 ± 6	34,6 ± 8	39,6 ± 6	< 0,0001
CRP (mg/L)	19 [0-444]	58 [0-429]	16 [0-444]	< 0,0001 °
Glycémie (mmol/L)	8 ± 6	9,7 ± 6	7,7 ± 5	0,016
Calcémie (mmol/L)	2,3 ± 0,21	2,2 ± 0,35	2,3 ± 0,17	0,0003
Clairance de la créatinine (mL/min)	83,3 ± 30	54,8 ± 32	88,3 ± 27	< 0,0001
Sodium (mmol/L)	136,7 ± 4,40	135,2 ± 6,58	136,9 ± 3,86	0,030
Potassium (mmol/L)	4,15 ± 0,58	4,43 ± 0,82	4,1 ± 0,51	0,0014
Bilirubine (µmol/L)	19 [3-675]	23,5 [3-675]	19 [3-448]	0,285 °
Lipase (UI/L)	939,5 [17-25634]	1925 [19-17372]	796 [17-25634]	< 0,0001 °
Urée (mmol/L)	5,05 [1,3-41,7]	9,20 [2,6-41,7]	4,80 [1,3-28,1]	< 0,0001 °
Urée 48h	4,9 ± 5	12 ± 8	3,7 ± 2	< 0,001
CRP 48h	136,0 ± 115	230,6 ± 130	122,7 ± 106	< 0,001
SOFA	1,4 ± 1	3,4 ± 3,1	1,0 ± 1,3	< 0,001
BISAP	1,2 ± 1	2,3 ± 1	1 ± 1	< 0,001
Ranson	1,5 ± 1	3,1 ± 1,5	1,2 ± 1,1	< 0,001
SRIS	154 (30,6%)	41 (55,4%)	113 (26,3%)	< 0,001
SRIS persistant	126 (25%)	45 (60,8%)	81 (18,8%)	< 0,001
Défaillance d'organe J0	41 (8,1%)	32 (43,2%)	9 (2,1%)	< 0,001
Défaillance d'organe sur l'évolution	18 (3,6%)	6 (8,1%)	12 (2,8%)	0,035
Transitoire				
Permanente	62 (12,3%)	62 (83,8%)	0	< 0,001
Durée d'hospitalisation (jours)	11,4 ± 29	35,1 ± 56	7,3 ± 18	< 0,001
Transfert en réanimation	37 (7,3%)	34 (45,9%)	3 (0,7%)	< 0,001
Décès	23 (4,6%)	23 (31,1%)	0	< 0,001

EVA : échelle visuelle analogique, SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, CRP : Protéine C réactive, ASAT : Aspartate aminotransférase, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, BISAP : Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.

Les valeurs sont exprimées en moyenne et écart-type ou nombre et pourcentage. La CRP, la bilirubine, la lipase et l'urée sont exprimées en médiane et valeur minimale et maximale.

* sur 486 patients

° Wilcoxon-Mann-Whitney

Tableau 2 : Facteurs indépendamment associés à la sévérité de la pancréatite aigüe après analyse multivariée

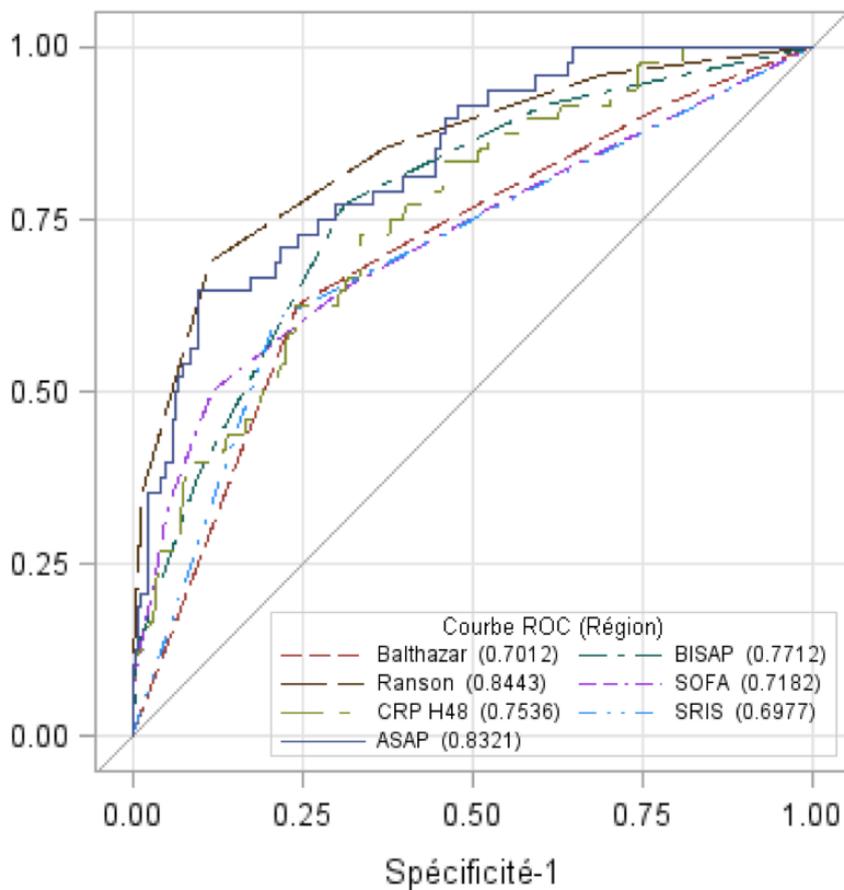
	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%		<i>p</i>
Fréquence cardiaque	1,018	1,003	1,003	<i>0,0166</i>
Température	0,502	0,331	0,761	<i>0,0012</i>
Albumine	0,916	0,874	0,960	<i>0,0003</i>
Clairance de la créatinine	0,958	0,946	0,969	<i>< 0,0001</i>

2. Elaboration d'un score prédictif de sévérité de la pancréatite

A partir des coefficients de régression des variables à l'entrée associées à la survenue d'une forme sévère de pancréatite en analyse multivariée, nous avons construit un score prédictif de la sévérité nommé ASAP score (*Admission Severe Acute Pancreatitis Score*). Ce score est calculé selon la formule suivante : $ASAP\ Score = 28,31 + 0,0177 \times Fréquence\ Cardiaque - 0,6901 \times Température - 0,0874 \times Albumine - 0,0433 \times Clairance\ de\ la\ créatinine$. L'aire sous la courbe ROC de ce score était de 0,83.

L'analyse comparative de l'AUROC de notre score à celle des différents scores utilisés dans la littérature montrait une supériorité de l'ASAP score sur les scores de Balthazar, BISAP, SOFA ainsi que le SRIS persistant et la CRP à 48 heures (Figure 1). Cette supériorité était statistiquement significative face au SOFA, au SRIS persistant et au Balthazar. Il n'était pas supérieur cependant au score de Ranson (AUROC à 0,84). La valeur seuil offrant les meilleures performances pour notre score prédictif était de -1,8575. En utilisant ce seuil pour prédire à l'entrée des patients la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë, l'ASAP score présentait une sensibilité et une spécificité homogènes respectivement de 75% et 76%, et une valeur prédictive négative de 95%. Nous avons comparé ces performances aux autres scores dans le Tableau 3. L'ASAP score présentait une sensibilité supérieure à l'ensemble des autres scores hormis le score de Balthazar pour lequel la sensibilité atteignait 80%. Notre score présentait une spécificité inférieure aux scores de BISAP, Ranson et SOFA et à la présence d'un SRIS persistant. La VPN était également l'une des meilleures du panel à 95%.

Figure 1 : Aires sous la courbe ROC des différents scores



Comparaison à l'ASAP score				
	Aire sous la courbe ROC	Valeur estimée	Intervalle de confiance 95%	<i>p</i>
ASAP score	0,83	-	-	-
Balthazar	0,70	-0,13	-0,24 ; -0,02	0,02
BISAP	0,77	-0,06	-0,13 ; 0,01	0,10
CRP à 48h	0,75	-0,08	-0,18 ; 0,02	0,14
SRIS persistant	0,70	-0,13	-0,23 ; -0,04	0,007
SOFA	0,72	-0,11	-0,20 ; -0,02	0,01
Ranson	0,84	-0,13	0,08 ; 0,10	0,78

Tableau 3 : Performances des scores pour prédire la sévérité de la pancréatite aiguë

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
ASAP Score	-1,8575	75%	76%	34%	95%
Balthazar	Balthazar D	80%	59%	23%	95%
BISAP	3	39%	91%	44%	90%
CRP à 48h	150 mg/L	71%	65%	22%	94%
SRIS persistant	Présence	62%	81%	36%	93%
Ranson	3	66%	89%	50%	94%
SOFA	5	27%	97%	63%	89%

ASAP score : Admission Severity Acute Pancreatitis score, BISAP : Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, CRP : Protéine C Réactive, SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

3. Validation de l'ASAP score dans une cohorte indépendante

Soixante-cinq patients ont été inclus dans la cohorte de validation : 9 (13,9%) ont présenté une forme sévère de la maladie. Cette cohorte présentait globalement des caractéristiques identiques à la population de la première partie de l'étude : 60% d'homme de 63 ans de moyenne d'âge présentant en majorité une pancréatite biliaire (36,9%) et dont 38% présentaient un SRIS à l'entrée (Tableau 4).

L'analyse des AUROC confirmait une performance prédictive intéressante pour l'ASAP avec une AUROC à 0,85 (Figure 2).

En utilisant pour l'ASAP le seuil précédemment défini de -1,8575, ce score conservait des performances prédictives homogènes avec une sensibilité à 78%, une spécificité à 71% et une VPN à 95% (Tableau 5). En comparaison aux autres scores, l'ASAP présentait à nouveau la deuxième meilleure sensibilité et une valeur prédictive négative dans la fourchette haute.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population dans la cohorte de validation

	Population totale (n=65)
Etiologies	
OH	18 (27,7%)
Biliaire	24 (36,9%)
Autre	20 (35,4%)
Données cliniques	
Age (années)	62,9 ± 19
Sexe masculin	39 (60%)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	26,2 ± 4,8
Score de Balthazar D ou E	31 (47,69%)
Infection de coulée de nécrose	1 (1,54%)
Fréquence cardiaque (battements/minute)	91 ± 18,9
Pression artérielle moyenne (mmHg)	100,8 ± 18,4
Saturation en oxygène (%)	97,7 ± 2,4
Température (°C)	36,7 ± 0,8
Données biologiques	
Hématocrite (%)	41,3 ± 5,3
Leucocytes (G/L)	12,99 ± 5,5
Plaquettes (G/L)	253,4 ± 124,4
Albumine (g/L)	38,2 ± 5,5
CRP (mg/L)	66,9 ± 82,4
Glycémie (mmol/L)	7,5 ± 2,8
Calcémie (mmol/L)	2,34 ± 0,2
Clairance de la créatinine (mL/min)	84,5 ± 31,9
Sodium (mmol/L)	137,4 ± 4,1
Potassium (mmol/L)	4 ± 0,5
Bilirubine (µmol/L)	18 (4-714)
Lipase (UI/L)	2685,2 ± 3256,9
Urée (mmol/L)	7,2 ± 4,5
Urée 48h	6,2 ± 5
CRP 48h	131,8 ± 113
SOFA	1,3 ± 1,4
BISAP	1,5 ± 1,1
Ranson	1,6 ± 1,6
SRIS	25 (38,46%)
SRIS persistant	17 (26,15%)
Défaillance d'organe J0	3 (4,62%)
Défaillance d'organe sur l'évolution	
Transitoire	2 (3,08%)
Permanente	9 (13,85%)
Durée d'hospitalisation (jours)	13 ± 18
Transfert en réanimation	4 (6,15%)
Décès	2 (3,08%)

EVA : échelle visuelle analogique, SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, CRP : Protéine C réactive, ASAT : Aspartate aminotransférase, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, BISAP : Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis.

Figure 2 : Aires sous la courbe ROC des différents scores dans la cohorte de validation

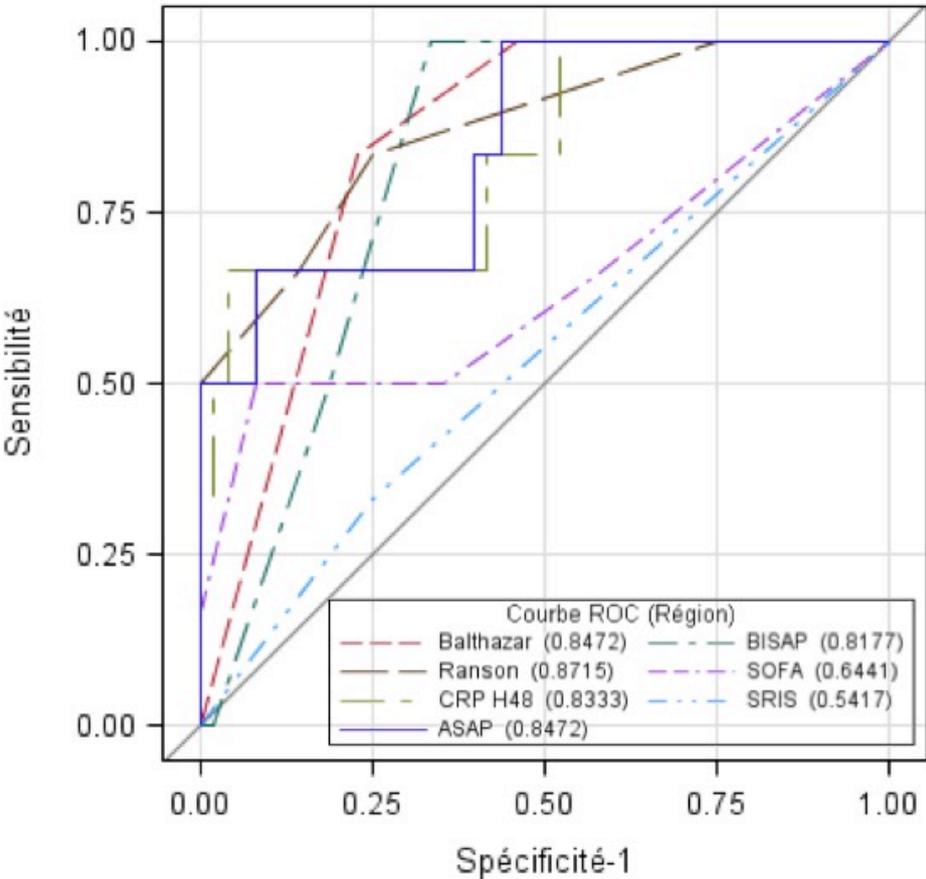


Tableau 5 : Performances des scores pour prédire la sévérité de la pancréatite aiguë dans la cohorte de validation

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
ASAP Score	-1,8575	78%	71%	30%	95%
Balthazar	Balthazar D	89%	56%	26%	97%
BISAP	3	56%	82%	33%	92%
CRP à 48h	150 mg/L	71%	69%	24%	95%
SRIS persistant	Présence	56%	79%	29%	92%
Ranson	3	78%	86%	47%	96%
SOFA	5	11%	98%	50%	87%

ASAP score : Admission Severity Acute Pancreatitis score, BISAP : Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis, CRP : Protéine C Réactive, SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique, SOFA : Sequential Organ Failure Assessment, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative.

IV. DISCUSSION

Notre étude avait pour but de construire un score prédictif de sévérité de la pancréatite aigüe à partir de données recueillies à l'admission du patient. Nous avons identifié 4 paramètres clinico-biologiques précoces associés à la survenue d'une forme sévère : la fréquence cardiaque, la température, l'albuminémie et la clairance de la créatinine.

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude décrivant une relation entre la température et la survenue d'une pancréatite aigüe sévère. Une étude de Brisinda *et al* en 1999 avait identifié une association entre la présence d'une fièvre à l'admission et la mortalité des pancréatites sévères (20). Dans notre population, il existait une association entre une température basse et l'évolution vers une forme sévère. Il n'y a pas d'explication physiopathologique claire à l'heure actuelle. On pourrait évoquer un lien avec le phénomène de dysfonction endothéliale que l'on observe dans les situations de réaction inflammatoire systémique comme c'est le cas dans la pancréatite aigüe. La production de médiateurs inflammatoires dans la circulation systémique induit une dysfonction endothéliale globale et augmente la perméabilité vasculaire. Popov *et al* avaient mis en évidence une altération des fonctions micro-vasculaires chez les patients présentant une pancréatite aigüe sévère en mesurant les variations de température cutanée en réponse à un test au froid, et que le degré de dysfonction endothéliale était corrélé au degré de sévérité de la maladie (21).

Les deux paramètres cliniques de notre score, la température et la fréquence cardiaque, sont des éléments du SRIS. Quand celui-ci est persistant, il prédit la sévérité de la pancréatite aigüe et un sur-risque de mortalité (14,22). En effet, dans l'étude de Modifi *et al* analysant rétrospectivement une cohorte prospective sur 4

années, 25,4% des patients ayant présenté un SRIS persistant sont décédés contre 8% de mortalité chez les patients ayant présenté un SRIS transitoire ou l'absence de SRIS ($p < 0,001$) (14). Il est donc logique de retrouver ces paramètres dans notre score.

Concernant l'albumine et la clairance de la créatinine, leur association avec la sévérité a déjà été décrite. Une étude chinoise de 2013 avait démontré que la variation du taux d'albumine dans les 24 premières heures était un facteur prédictif de mortalité dans les pancréatites aiguës sévères en soins intensifs (23). L'albumine, reflet de l'état nutritionnel, est un facteur pronostic global associé à la sévérité de nombreuses pathologies (24). Dans le cadre de la pancréatite aiguë, la diminution du taux d'albumine est probablement plus en lien avec l'état inflammatoire. Wang *et al* ont montré qu'une albuminémie inférieure à 30g/L était associée à la mortalité des pancréatites sévères et un meilleur facteur pronostic que la CRP (25). Une autre étude s'est intéressée au ratio CRP/albumine et a montré une corrélation avec la mortalité (26). Concernant l'insuffisance rénale aiguë, il est bien démontré qu'elle est associée au pronostic (16,27,28). Elle est d'origine multifactorielle et le mécanisme est en majorité fonctionnel à la phase initiale (sur hypovolémie vraie induite par la création d'un 3^{ème} secteur, vomissements importants associés et choc vasoplégique).

Notre population est comparable aux données de la littérature en terme d'âge moyen (57 ans), de sexe (65,5% d'hommes) et d'étiologie (40,9% de biliaire). En France, selon la conférence de consensus de 2001 de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, l'âge médian était estimé à 54 ans avec 60% d'hommes. La lithiase biliaire et l'alcool sont les deux causes prédominantes dans la littérature comme dans la cohorte du consensus français, où 37% des pancréatites étaient

d'origine biliaire et 36% d'origine éthylique (29). Cette répartition est variable en fonction des pays et dans une revue de la littérature européenne, la lithiase biliaire était la cause la plus fréquente sauf dans deux pays (Danemark et Suède) où l'origine éthylique prédominait (4). Le taux de mortalité globale de notre étude (4,6%) est comparable à la cohorte du consensus français qui retrouvait une mortalité globale de 3,7% et aux études les plus récentes qui retrouvent des taux de mortalité inférieurs à 10%. Dans notre population de pancréatite aiguë sévère, 31,1% des patients sont décédés. Ce taux est supérieur à celui d'une étude française incluant des patients admis en réanimation pour une pancréatite sévère, réalisée dans 65 centres, dans laquelle la mortalité était de 20% (8). D'une part, dans cette étude, la mortalité était probablement sous-estimée par l'exclusion des patients hospitalisés moins de 48 heures en réanimation. D'autre part, la sévérité était définie par une prise en charge en réanimation et non selon les défaillances d'organe ce qui a pu contribuer à l'inclusion de pancréatites non sévères. Notre pourcentage de pancréatites sévères (14,7%) est plutôt dans la moyenne basse par rapport aux données de la littérature (jusqu'à 25%) (30). Il est possible que notre taux ait été sous-estimé par notre choix d'avoir exclu les pancréatites transférées d'autres centres hospitaliers à plus de 24 heures de la prise en charge.

Dans notre étude, l'ASAP score présentait des performances prédictives de sévérité supérieures aux scores de BISAP, SOFA, Balthazar, au SRIS persistant et à la CRP à 48 heures (AUROC à 0,83).

Le score de Ranson restait le meilleur score prédictif avec une AUROC à 0,84 et cette donnée est en accord avec celles de la littérature. Une méta-analyse publiée en 2015 montrait une AUROC moyenne à 0,83 (\pm 0,08) (31). Le score de Ranson s'est

longtemps imposé comme référence dans l'évaluation des pancréatites aiguës et repose sur les résultats d'une étude de 1974 qui avait identifié 11 critères comme facteurs prédictifs de mortalité et de durée d'hospitalisation en soins intensifs de plus de 7 jours (32). Cependant ce score n'a pas eu de validation externe et, malgré ses performances, il reste un outil complexe (11 critères à recueillir). Son intérêt est tardif car il nécessite 48 heures pour être complet, ce qui fait potentiellement manquer une fenêtre thérapeutique essentielle. Actuellement ce score tend à être délaissé au profit de scores plus accessibles et plus précoces.

Plusieurs études ont mis en évidence la supériorité du score de BISAP comparativement aux autres (16,31). Dans notre étude les performances de ce score étaient intermédiaires avec une AUROC à 0,77, inférieure aux données de la littérature (AUROC moyenne de $0,87 \pm 0,06$) (31). Il présente l'intérêt d'être simple et d'inclure le SRIS dont le monitoring est recommandé (10). Dans notre étude, l'ASAP score était un meilleur score prédictif et il présentait une sensibilité supérieure mais une moins bonne spécificité (75% vs 39% et 76% vs 91% respectivement). Les performances du score de BISAP sont comparables aux données d'une méta-analyse récente montrant une moins bonne sensibilité mais une meilleure spécificité (64,8% et 83,6%) (33).

Le score de SOFA présentait des performances médiocres dans notre étude (sensibilité à 27%, AUROC à 0,72) probablement en lien avec la composition de notre cohorte. En effet, ce score a été développé pour évaluer les patients hospitalisés en unité de soins intensifs, avec nécessité de recourir à un support ventilatoire et aminergique, et n'a pas été validé spécifiquement dans la pancréatite aiguë (34). Seulement 7,3% de notre population totale a effectué un séjour en réanimation. De ce fait les valeurs moyennes du SOFA dans notre population étaient

globalement faibles ce qui écrase le pouvoir discriminant du score. Ce manque de sensibilité pourrait s'expliquer par l'apparition tardive des défaillances d'organes chez un patient qui présente un état clinique stable et rassurant à l'admission. Un monitoring du score de SOFA ou une réévaluation à 24 ou 48 heures pourrait augmenter cette sensibilité comme démontré dans l'étude de Adam *et al* (35). Cette utilisation retardée du SOFA fait perdre à ce score son intérêt prédictif et ne permet finalement que de constater l'apparition de défaillance d'organes. Il n'est pas toujours adapté aux situations de pancréatites aiguës et peut surestimer parfois la gravité. En effet, pour les pancréatites aiguës biliaires, l'élévation de la bilirubine augmente le score de SOFA sans qu'il y ait de défaillance hépatique associée.

Le score de Balthazar présentait des performances moins bonnes (AUROC à 0,70) et est un score prédictif tardif. Le score de Balthazar modifié (CTSI), actuellement recommandé, est plus performant et corrélé à la sévérité et à l'apparition des défaillances d'organes mais il n'était pas disponible pour la grande majorité de nos patients (36).

Le SRIS persistant est un paramètre intéressant et reste la référence actuellement du fait de sa facilité d'utilisation. Sa performance dans notre étude est cependant limitée (AUROC à 0,70), comparable aux résultats de plusieurs études. Mounzer *et al* ont comparé les performances de différents scores pour prédire l'apparition de défaillance d'organe dans une cohorte prospective et le SRIS à l'entrée présentait une AUROC identique à 0,70. Une étude prospective de 72 patients a comparé les performances des scores et paramètres biologiques pour prédire la sévérité, l'apparition de défaillances d'organes, de nécrose et la mortalité. La CRP et le dosage de l'IL-6 (interleukine-6) présentaient les meilleures performances prédictives de sévérité (AUROC à 0,91 et 0,90 respectivement) suivis par l'APACHE II et le

score de Ranson. La performance du SRIS était l'une des plus faibles avec une AUROC à 0,73 (37). Ces éléments montrent que son intérêt à l'entrée est limitée et qu'il est surtout utile dans la réévaluation du patient.

La valeur prédictive de la CRP à 48 heures était moins bonne que l'ASAP score (AUROC à 0,75). La CRP est probablement le facteur non spécifique le plus utilisé dans les maladies inflammatoires. Elle appartient au groupe des protéines de phase aiguë synthétisées par le foie en réponse à la libération de cytokines. Sa synthèse est notamment induite par la libération d'IL-1 et IL-6, ce qui explique en partie son élévation retardée. En effet, Pezilli *et al* ont montré une meilleure sensibilité et spécificité des IL-6 et IL-8 à J1 et J2 pour prédire la sévérité alors que la CRP repassait devant ces deux facteurs à J3 (38). Elle atteint son maximum de concentration sérique entre 72 et 96 heures après le début des symptômes, et est significativement plus élevée chez les patients présentant une maladie nécrosante (39). Initialement la CRP a été étudiée dans sa corrélation avec l'apparition de nécrose avec une sensibilité et une spécificité de plus de 80% pour un seuil à 150mg/L à 48h (40), mais elle ne permet pas d'identifier l'infection de coulée de nécrose ou d'écarter les pancréatites aiguës nécrosantes sans gravité.

L'ASAP score présente l'intérêt de reposer sur des paramètres précoces recueillis à l'entrée du patient. C'est sur cette période qu'il est essentiel d'initier les thérapeutiques pour prévenir l'apparition d'une réponse inflammatoire systémique, la formation d'un 3^{ème} secteur, la translocation bactérienne responsables de l'évolution vers une forme sévère. Aussi l'intérêt de ce score précoce serait d'impacter sur la prise en charge. Si ce score venait à être validé, il pourrait servir à mieux discriminer les formes sévères des non sévères pour assurer une prise en charge optimale.

Cette différenciation est actuellement encore imparfaite. Pour exemple, une étude randomisée multicentrique de Bakker *et al* s'est intéressée aux bénéfices d'une nutrition entérale en terme d'impact sur la mortalité et les complications. Cette étude a comparé une alimentation par sonde naso-entérique débutée dans les 24 heures à un groupe « alimentation libre » (orale ou entérale si nécessaire) débutée à 72 heures et n'a pas montré de bénéfice de l'alimentation entérale précoce. Ces résultats étaient en contradiction avec les résultats de plusieurs études et méta-analyses. Dans cette étude 1/3 des patients chez qui on prédisait initialement une pancréatite aiguë sévère ont eu une forme sévère. Ainsi, 2/3 des patients de l'étude présentaient finalement des formes bénignes ou modérées qui n'avaient pas à tirer bénéfice d'une nutrition entérale. Ceci illustre bien la difficulté actuelle à prédire la sévérité des pancréatites aiguës.

Concernant le seuil de notre score, il a été défini pour permettre les meilleures performances possibles. La VPN de notre score fait partie des plus hautes (95%), ce qui le rend fiable lorsqu'il est négatif. En pratique clinique, il semble intéressant de privilégier la VPN pour limiter le risque de ne pas identifier une pancréatite à risque d'évolution vers une forme sévère.

Notre étude présente plusieurs limites. C'est une étude rétrospective et monocentrique. Nous avons choisi d'exclure les patients qui ont été transférés à plus de 24 heures du début de la pancréatite, par manque de données à la phase initiale. Ces patients, initialement pris en charge dans un hôpital périphérique, ont pu être transférés au CHU devant une mauvaise évolution clinique. Ils représentent un groupe de patients présentant des pancréatites potentiellement sévères que nous n'avons pas inclus et donc un possible biais de sélection. L'évolution clinique est liée

à la prise en charge et celle-ci peut varier d'un centre à l'autre, ce qui peut constituer un autre biais qui nécessiterait une validation externe de notre score dans un autre centre. Notre cohorte de validation présente un faible effectif ce qui limite l'interprétation des performances de l'ASAP score et sa comparaison aux autres scores. Cette cohorte est provisoire et sera à renforcer.

En conclusion, l'ASAP score semble présenter des performances intéressantes pour prédire dès l'entrée la sévérité de la pancréatite aigüe. Il présente l'intérêt d'être simple d'utilisation avec des paramètres facilement accessibles à l'admission du patient. Il serait nécessaire d'appliquer ce score dans d'autres centres afin d'évaluer s'il peut impacter sur la prise en charge de cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*. nov 2012;143(5):1179-1187.e3.
2. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. juin 2013;144(6):1252-61.
3. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 sept 2004;2(9):831-7.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. nov 2006;33(4):323-30.
5. Clancy TE, Benoit EP, Ashley SW. Current management of acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. mars 2005;9(3):440-52.
6. De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, Parreira JG, Soldá S, Perlingeiro JAG, et al. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas*. 3 nov 2008;9(6):690-7.
7. Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol*. juill 2002;35(1):50-60.
8. Jung B, Carr J, Chanques G, Cisse M, Perrigault P-F, Savey A, et al. [Severe and acute pancreatitis admitted in intensive care: a prospective epidemiological multiple centre study using CClin network database]. *Ann Fr Anesth Reanim*. févr 2011;30(2):105-12.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. janv 2013;62(1):102-11.
10. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 1 juill 2013;13(4):e1-15.
11. Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and Determinant-Based Classification: Application in a Prospective Cohort of Acute Pancreatitis Patients. *Am J Gastroenterol*. déc 2013;108(12):1911-7.
12. Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased

mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas*. mai 2011;40(4):547-50.

13. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, Valente R, Stigliano S, Piciocchi M, et al. Role of the Gut Barrier in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* PMID=22955357

14. Mofidi R., Duff M. D., Wigmore S. J., Madhavan K. K., Garden O. J., Parks R. W. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 15 mai 2006;93(6):738-44.

15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Conwell DL, Banks PA. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):129-35.

16. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. sept 2017;32(9):1649-56.

17. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. mai 2000;20(4):367-72.

18. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):435-41.

19. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al. Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 20 nov 2014;371(21):1983-93.

20. Brisinda G, Maria G, Ferrante A, Civello IM. Evaluation of prognostic factors in patients with acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. juin 1999;46(27):1990-7.

21. Popov A, Ershova A, Podtaev S, Frick P, Zubareva N. Early differential diagnosis of the severity of acute pancreatitis. *J Clin Monit Comput*. 1 déc 2017;31(6):1289-97.

22. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Is Associated With Severe Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 nov 2009;7(11):1247-51.

23. Chen Y, Zhang Z-W, Wang B, Yin W-H, Zuo Y-Y, Kang Y, et al. [Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute

pancreatitis treated in ICU]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. mars 2013;44(2):237-41.

24. McClave SA, Mitoraj TE, Thielmeier KA, Greenburg RA. Differentiating subtypes (hypoalbuminemic vs marasmic) of protein-calorie malnutrition: incidence and clinical significance in a university hospital setting. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. août 1992;16(4):337-42.

25. Wang X, Cui Z, Li H, Saleen AF, Zhang D, Miao B, et al. Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. août 2010;25(8):1386-93.

26. Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 15 août 2017;16(4):424-30.

27. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, Whitcomb DC. Increased serum creatinine is associated with pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. juin 2010;105(6):1451-2.

28. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2001;1(3):237-41.

29. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë.

[/data/revues/03998320/00250002/177](#)

30. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol WJG*. 14 oct 2007;13(38):5043-51.

31. Gao W, Yang H-X, Ma C-E. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130412.

32. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. juill 1974;139(1):69-81.

33. Yang Y-X, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract*. févr 2016;25(2):137-42.

34. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ

dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.

35. Adam F, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankayalı İ. Severe acute pancreatitis admitted to intensive care unit: SOFA is superior to Ranson's criteria and APACHE II in determining prognosis. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2013;24(5):430-5.

36. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *Am J Roentgenol.* 1 nov 2004;183(5):1261-5.

37. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg.* 2013;2013:367581.

38. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappelletti O, Morselli-Labate AM, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and beta 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci.* nov 1995;40(11):2341-8.

39. Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas.* mai 1991;6(3):253-9.

40. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, et al. Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1 juin 1999;25(3):195-210.

ANNEXES

Annexe 1 : Score de Marshall modifié

Systèmes	0	1	2	3	4
Respiratoire (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301-400	201-300	101-200	≥ 100
Cardiovasculaire (Pression artérielle systolique en mmHg)	> 90	< 90 et répondant au remplissage	< 90 et ne répondant pas au remplissage	< 90 pH < 7,3	< 90 pH < 7,2
Rénal (Créatinine en µmol/L)	≥ 134	134-169	170-310	311-439	> 439

Une défaillance d'organe est définie par un score ≥ 2.

Annexe 2 : Score de Ranson

A l'admission	
Age	> 55 ans
Leucocytes	> 16000/mm ³
LDH	> 1,5N
ASAT	> 6N
Glycémie	> 11 mmol/L
Entre l'admission et la 48 ^{ème} heure	
Chute de l'hématocrite	> 10 %
Elévation de l'urée	> 1,8 mmol/L
Calcémie	< 2 mmol/L
PaO ₂	< 60 mmHg
Chute des bicarbonates	> 4 mmol/L
Séquestration liquidienne	> 6 litres

Score entre 0 et 11.

Chaque item a une valeur égale à 1.

Annexe 3 : Score de BISAP

Urée	> 8,9 mmol/L
Score de Glasgow	< 15
SRIS	présent
Age	> 60 ans
Epanchement pleural	présent

Chaque item a une valeur égale à 1.

Annexe 4 : Score de SOFA

Systèmes	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂	> 400	301-400	201-300	101-200 avec assistance ventilatoire	≤ 100 avec assistance ventilatoire
Hépatique Bilirubine en µmol/L	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Cardiovasculaire Pression artérielle en mmHg	PAM ≥ 70	PAM < 70	Dopamine ≤ 5* ou Dobutamine (toute dose)	Dopamine > 5* ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1	Dopamine > 15* ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
Coagulation Plaquettes en 10 ³ /mm ³	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Système nerveux central Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal Créatinine en µmol/L ou diurèse en mL/j	< 110	110-170	171-299	300-440 ou < 500	> 440 ou < 200

PAM : pression artérielle moyenne

* en µg/kg/min

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THÈSE :

Elaboration d'un score prédictif précoce de sévérité des pancréatites aiguës.

RÉSUMÉ :

Introduction : La pancréatite aiguë est une pathologie fréquente pouvant évoluer dans 10 à 20% des cas vers une forme sévère dont la mortalité atteint jusqu'à 50%. L'identification des patients à risque d'évoluer vers une forme sévère est un enjeu majeur afin d'initier précocement les thérapeutiques adaptées. L'objectif de ce travail était d'identifier à l'entrée les facteurs clinico-biologiques associés à la survenue d'une forme sévère afin de construire un score prédictif de sévérité.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective au Centre Hospitalier et Universitaire de Caen entre janvier 2014 et décembre 2017 incluant 504 patients hospitalisés pour une pancréatite aiguë dont 74 formes sévères. Nous avons construit un score prédictif nommé ASAP à partir des paramètres clinico-biologiques associés à la survenue d'une forme sévère en analyse multivariée. Nous avons validé notre score sur une cohorte de validation indépendante de 65 patients.

Résultats : La température, la fréquence cardiaque, l'albumine et la clairance de la créatinine étaient significativement associées à la survenue d'une forme sévère. L'ASAP score montrait une performance prédictive intéressante (AUROC à 0,83) significativement supérieure au SOFA, au SRIS persistant et au Balthazar. En utilisant le seuil de -1,8575, l'ASAP score présentait une sensibilité de 75% et une spécificité et 76%, et une valeur prédictive négative de 95%. Ces performances se confirmaient dans la cohorte de validation.

Conclusion : L'ASAP score, construit à partir de paramètres clinico-biologiques d'entrée simples, présente des performances intéressantes pour prédire la survenue d'une forme sévère de pancréatite aiguë.

MOTS CLÉS : Pancréatite aiguë, sévérité, score prédictif, pronostic.