



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs de l'infection de nécrose dans les pancréatites aiguës : une étude observationnelle multicentrique

Hélène Jacob

► **To cite this version:**

Hélène Jacob. Facteurs prédictifs de l'infection de nécrose dans les pancréatites aiguës : une étude observationnelle multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02074259

**HAL Id: dumas-02074259**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02074259>**

Submitted on 20 Mar 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.

**Facteurs prédictifs de l'infection de nécrose dans les  
pancréatites aiguës : une étude observationnelle  
multicentrique**

Hélène Jacob

► **To cite this version:**

Hélène Jacob. Facteurs prédictifs de l'infection de nécrose dans les pancréatites aiguës : une étude observationnelle multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02074259>

**HAL Id: dumas-02074259**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02074259>**

Submitted on 20 Mar 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 Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse N° 3090

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement  
Le 21 septembre 2018  
Par **Hélène JACOB**  
Née le 6 août 1988 à Rennes (35)

**FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE L'INFECTION DE NÉCROSE DANS LES  
PANCRÉATITES AIGUES : UNE ÉTUDE OBSERVATIONNELLE  
MULTICENTRIQUE**

**Directrice de thèse**

Docteur Elsa DELOGE

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Madame la Professeure Karine NOUETTE-GAULAIN	Juge
Monsieur le Professeur Christophe LAURENT	Juge
Madame le Docteur Catherine FLEUREAU	Juge
Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE	Juge
Madame le Docteur Elsa DELOGE	Juge

# Remerciements

A ma directrice de thèse, Dr Elsa Deloge, je te remercie d'avoir acceptée cette tâche, d'avoir su m'accompagner et me corriger au fil des étapes d'écriture de cette thèse. Ta disponibilité et tes conseils ont été une vraie aide. Je suis impatiente de bientôt travailler à tes côtés.

Au président du jury, Mr le Professeur Ouattara, vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, je tiens particulièrement à vous en remercier. Merci également pour votre encadrement tout au long de l'internat, pour vos précieux conseils et votre disponibilité. Je vous remercie de la confiance que vous me témoignez, c'est une chance de travailler prochainement dans votre service. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

*Aux membres du jury,*

A Mme la Professeure Nouette-Gaulain, vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de votre encadrement auprès des internes lors de notre formation. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Mr le Professeur Laurent, vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Votre gentillesse et vos explications des gestes chirurgicaux lors de mes stages d'interne m'ont permis d'apprécier cette discipline, je vous en remercie.

A Mme le Docteur Fleureau, je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Tu m'as transmis ton intérêt pour la réanimation digestive au cours d'un semestre mémorable. Je me réjouis de rejoindre ton équipe prochainement.

A Mr le Docteur Antoine Dewitte, je te remercie d'avoir accepté de rejoindre ce jury. Ton aide pour les statistiques et pour la thèse en général a été inestimable. Je te remercie de ta disponibilité, notamment dans la dernière ligne droite !

Nous tenons à remercier Mme Corinne Batsale pour votre aide précieuse sur les dossiers des patients archivés, perdus, ou autre. Vous m'avez permis de mener à bien cette thèse.

*A tous les chefs, collègues bordelais, libournais, périgourdins rencontrés au cours de ces années :*

L'équipe du Digestif: Jojo et les fameuses visites (je me fais encore appeler marshall jacks grâce à toi...), Guya, Fred, Pauline, Simon, Anne, toute l'équipe des kinés et tous les autres, certes mon arrivée est décalée mais j'arrive !

A l'équipe de Libourne, pour m'avoir fait aimer l'anesthésie polyvalente, dans la bonne humeur.

A l'équipe de réanimation médicale, pour un semestre riche en enseignement,

Aux équipes du SAR 1 et du déchoc, qui m'ont permis d'apprécier la richesse de notre spécialité.

C'est toujours bien de connaître les futurs collègues de Pellegrin !

A mes co-internes, avec qui j'ai cheminé tout au long de ces années : tout d'abord à cette belle promotion 2013 ! Nico « Barrette », Julien, Quentin, Déborah lors de nos débuts difficiles en cardio (comment ça tu ne sais pas faire d'ETO ???!), Thibaut, Pierre, Delphine, Gwendoline, Anissa, Emilie plus récemment

*A mes amis bordelais,*

Max, Louis, plus que des co-internes, des amis qui comptent. Et Max, je n'oublie pas tes promesses de baby-sitting !

Juliette, je me souviens encore des choix de premier semestre! Je ne vois plus le Sud-ouest de la même façon depuis que je te connais (et non je t'assure, on n'écoute pas l'aviron bayonnais en Bretagne en soirées!) Toujours dynamique, de bonne humeur, pleine d'idées, j'ai de la chance de t'avoir parmi mes amis.

Rabia, pour tous ces souvenirs depuis le début de l'internat, c'est toujours chouette de débattre et de discuter avec toi, ne change pas ! Vivement que tu rentres de ton périple, pour se voir plus souvent !

*A mes amis rennais, (même si la plupart sont exilés)*

Ninon, ma colloc, mon pilier de P1 et de toutes ces années études, ma confidente et même encore maintenant malgré la distance, bref mon amie tout simplement! Je ne compte plus les souvenirs avec toi, tous ces moments partagés, et qui je sais, vont continuer.

A Charlotte, quelle chance d'avoir été dans le groupe de TD « j » ! A nos révisions passées, soirées rennaises, week-ends lyonnais, vacances en tout genre... Ces dernières années n'ont pas distendu le lien, je sais que je peux toujours compter sur toi.

A Mathilde, pour ton amitié indéfectible, tes conseils en tout genre, la voie de la sagesse du groupe en somme! Hâte de te voir, bon courage pour la nouvelle aventure qui t'attend, on se voit bientôt « en famille ! »

A Loïg, lolo, ça fait toujours autant plaisir de te voir, que ce soit à Rennes, Bordeaux ou sur l'île de ré ! J'espère bien vous voir à l'occasion de week-ends et vacances, donc avec Caro, soyez prêts.

A Arthur, pour ton éternel optimisme, ton sens de l'organisation incroyable, les années passent mais le plaisir de se voir reste intact,

A François, mon ami d'enfance, retrouvé en médecine, merci d'être là aujourd'hui. Je sais que tu seras toujours là pour les moments importants de ma vie.

A Claire, rencontrée au cours de l'externat, quelle bonne idée tu as eu en venant travailler à Bordeaux ! Maintenant, on a une nouvelle raison de passer du temps à La Rochelle,

A tous mes amis « hors médecine » Rennais, Parisiens, Bordelais... je vous remercie d'être là en ce jour si spécial, de m'avoir supporté pendant mes moments de révision récurrents... Maintenant promis, c'est fini !

### *A ma famille*

Mes parents, pour votre amour et votre soutien indéfectible au cours de toutes ces années d'étude, vous m'avez toujours aidé, et je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

A ma sœur Loulou, pour notre complicité à toute épreuve, et nos nombreuses conversations téléphoniques et conseils en tout genre ! Je te remercie pour tes corrections de dernière minute teacher !

A la famille Trebaol, Toullec, merci de m'avoir accueilli et d'avoir toujours fait preuve de gentillesse et de bienveillance à mon égard.

A Jean-Baptiste enfin, quelle joie de partager ta vie, merci de ton soutien inconditionnel au cours de toutes ces épreuves, je suis tellement heureuse de commencer une nouvelle (double !) aventure avec toi.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>6</b>
<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>OBJECTIF DE L'ÉTUDE .....</b>	<b>16</b>
<b>ARTICLE ORIGINAL EN COURS DE SOUMISSION.....</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT (204 WORDS) .....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>MATERIAL AND METHODS.....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTS .....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAPHY .....</b>	<b>32</b>
<b>DISCUSSION DES RÉSULTATS .....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>58</b>



# Abréviations

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

APACHE 2: Acute physiology and chronic health evaluation 2

SOFA: Sequential organ failure assessment

SAPS 2: Simplified acute physiology score

MAP: Moderate acute pancreatitis

MSAP: Moderately severe acute pancreatitis

SAP: Severe acute pancreatitis

BUN: Blood urea nitrogen

FMC-HGE: Formation médicale continue d'Hépatogastro-Entérologie

IAP/APA: International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association

# Introduction

La pancréatite aigüe (PA) est une maladie répandue avec une incidence estimée à 15-40 épisodes/an/100000 patients (1), en constante augmentation, avec notamment une incidence croissante des pancréatites aigües sévères (2). Cette pathologie présente une évolution hétérogène avec des formes de pancréatites œdémateuses pouvant aller jusqu'à la nécrose pancréatique. La pancréatite aigüe se distingue par la survenue de complications locales (nécrose pancréatique, infection de nécrose, abcès, œdème pancréatique, saignement) et de complications systémiques (aggravation de comorbidités préexistantes, SIRS (systemic inflammatory response syndrome), défaillance d'organes) (3). La mortalité peut ainsi varier de 1 à 20% selon les cohortes (4), (5).

Devant cette évolution pouvant sembler imprévisible, des scores de gravité ou prédictifs de survenue des complications les plus graves ou fréquentes sont régulièrement utilisés afin de discriminer les patients les plus à risque. Les scores de gravité dans la PA sont multiples et plus ou moins pertinents. Le score APACHE 2 est une référence (6), mais sa complexité rend son utilisation difficile. Sa capacité à discriminer précocement les patients à risque de complication reste discutée. Liu ne retrouvait pas de corrélation entre le score APACHE 2 dans les 48h suivant l'admission et la mortalité hospitalière, le nombre de jours sous ventilation mécanique, la durée de séjour hospitalier, la survenue de complications infectieuses et le besoin d'une intervention (7). Le score SOFA est le meilleur score de prédiction de la mortalité, après comparaison avec APACHE 2, SAPS 2 (simplified acute physiology score), Glasgow et Ranson pour les patients hospitalisés en soins intensifs (8). Ce score utilisé en réanimation est facilement réalisable, il peut être fait dès l'entrée du patient en hospitalisation, et est reproductible au cours des jours, permettant de suivre l'évolution des patients (9) (10). Ces

résultats montrent qu'un score de gravité en réanimation est plus pertinent que les scores spécifiques d'une pathologie, et que ceux-ci sont peut-être dépassés.

La classification ATLANTA initialement décrite en 1992, révisée en 2012 par un consensus d'expert, permet de décrire la pancréatite aigüe selon le retentissement systémique et les complications locales. Cette classification permet de prendre en compte le caractère dynamique de la maladie, avec l'importance du caractère transitoire ou persistant des défaillances d'organes (3). Trois grades de sévérité sont décrits. Le groupe Mild Acute Pancreatitis (MAP) ne présente ni défaillance d'organe, ni complication locale ou systémique. Le groupe Moderately Severe Acute Pancreatitis (MSAP) comprend les patients présentant une défaillance d'organe transitoire (moins de 48 heures) et/ou la présence d'une complication locale ou systémique. Le groupe Severe Acute Pancreatitis (SAP), le plus grave, comprend l'existence d'une défaillance d'organe persistante. Les défaillances d'organes sont évaluées par le score de Marshall qui s'intéresse aux systèmes respiratoire, rénal et hémodynamique ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  ; créatininémie  $> 170 \mu\text{mol/l}$  ;  $\text{PAM} < 90 \text{ mmHg}$  sans réponse au remplissage vasculaire). La collection péripancréatique aigüe, le pseudokyste, la collection nécrotique aigüe et la collection encapsulée de nécrose (walled-off necrosis) représentent les complications locales. Le grade de pancréatite aigüe selon Atlanta 2012 est corrélé avec la mortalité, la durée d'hospitalisation, le besoin en soins continus, le nombre de jours en soins continus (11). Le groupe MSAP a une mortalité quasi-nulle mais une morbidité importante, avec une durée de séjour plus importante et un taux d'admission en soins intensifs plus important que le groupe MAP (12), (13), (14). Il a été montré que la classification Atlanta 2012 est plus pertinente que l'ancienne version de 1992, pour la prédiction de la mortalité et de l'admission en soins intensifs (15).

Deux phases semblent se dessiner dans la pancréatite aigüe, avec une mortalité due la première semaine à l'existence de défaillance d'organe puis, secondairement, la survenue d'infection de nécrose responsable de la plupart des décès (16). L'inflammation pancréatique est responsable de la survenue d'un SIRS. Le SIRS, au début de l'hospitalisation, a une très bonne valeur prédictive négative, de 93-97% à 98-100%, pour la survenue de complications et d'aggravation de la maladie. Un SIRS persistant plus de 48 heures est un marqueur prédictif de sévérité de la maladie (17). Il est significativement associé à la persistance de défaillance d'organe, l'existence de nécrose pancréatique, le besoin d'hospitalisation en réanimation et un taux de mortalité augmenté (18). Cependant, si l'existence du SIRS à J1 a une très bonne sensibilité, sa spécificité reste faible, de l'ordre de 40-43%. Quasiment tous les patients présentant une pancréatite aigüe sévère auront un SIRS à l'entrée, tandis que son absence révèle le plus souvent la présence d'une pancréatite aigüe modérée (Mild Acute Pancreatitis selon Atlanta 2012). C'est aujourd'hui le seul score recommandé par la FMC-HGE pour prédire la sévérité à l'admission et à 48 heures.

L'aggravation des défaillances présentes, l'augmentation du nombre de défaillance d'organe ou leur persistance au-delà de 48 heures sont des facteurs prédictifs de mortalité indépendants (16) (17). L'existence de défaillances d'organe multiples ( $\geq 2$ ) est associée indépendamment à l'augmentation de la mortalité et de la morbidité et devrait être prise en compte dans les classifications des pancréatites aigües. On retrouve ainsi une mortalité proche de 40% chez les patients avec une défaillance d'organe multiple la première semaine (19). Le délai de survenue des défaillances d'organes est également important, puisque l'existence de défaillance à l'admission est un facteur pronostique de mortalité (20). On peut distinguer la défaillance d'organe primaire, survenant la première semaine, principale responsable de la mortalité précoce des pancréatites aigües et la défaillance d'organe survenant plus tardivement, liée au

développement d'une infection de nécrose. Cette défaillance primaire a été retrouvée comme le facteur prédictif de mortalité le plus important. De plus, les survivants à cette première période de défaillance sont plus à risque de développer une infection de nécrose, qui est une cause de mortalité dans un deuxième temps (19). Cette catégorie de patients particulièrement à risque devrait elle aussi être incluse dans les scores de gravité. Pour ces patients les plus graves, une prise en charge agressive doit être débutée, avec une éventuelle hospitalisation en soins intensifs et une mise en place de traitement de support. Le délai de prise en charge est court pour éviter un décès précoce.

La survenue de nécrose pancréatique est une complication locale fréquente, concernant 10 à 30% des pancréatites aiguës (17). Elle est retrouvée fréquemment comme facteur indépendant de mortalité (15) (21) (22) et est associée à une augmentation de la morbidité (23). L'importance de la nécrose est également un facteur prédictif de survenue de défaillances d'organes avec une probabilité de 50% quand la nécrose représente plus de 50% du parenchyme pancréatique (21). L'infection de nécrose est suspectée à l'imagerie, avec la présence d'air retrouvée au sein des tissus pancréatiques ou péri-pancréatiques ou, lorsqu'il existe une clinique en faveur, avec des signes de sepsis et un syndrome inflammatoire biologique. Un prélèvement à l'aiguille de la nécrose est réalisé afin d'obtenir un résultat bactériologique, cette approche diagnostique est discutée du fait du taux de faux négatifs très élevé, à plus de 20% (24) (25). Cette technique peut néanmoins s'avérer utile chez des patients ayant eu plusieurs lignes d'antibiotiques, pour lesquels un diagnostic bactériologique avec antibiogramme est primordial. L'incidence d'infection de nécrose est variable dans la littérature, de l'ordre de 10-21% (4) (26). Il semble exister une corrélation franche entre l'importance de la nécrose et la survenue d'une infection de nécrose (21) (27) Une étude rétrospective et unicentrique retrouvait des résultats discordants mais le taux de nécrose pancréatique apparaissait sous-estimé (20).

L'infection de nécrose est responsable de la plupart des décès tardifs, après plus d'une semaine d'évolution de la maladie (28). Le diagnostic d'infection de nécrose se fait généralement la deuxième semaine, parfois même au-delà du 20ème jour d'évolution de la maladie (27). La présence d'infection de nécrose associée à une défaillance d'organe se complique d'une mortalité très importante atteignant 40% des patients, contre 22% chez les patients présentant une défaillance d'organe seule et 11% chez les patients avec une infection de nécrose seule, les deux facteurs ayant un effet synergique entre eux (4) (29).

Il est désormais établi que l'existence de nécrose pancréatique non infectée n'est pas une indication chirurgicale et doit être traitée de façon conservatrice. Il a été montré qu'un traitement conservateur était un succès chez 62% des patients avec une nécrose pancréatique (30). L'infection de nécrose est une indication principale de chirurgie dans les pancréatites aiguës. Actuellement, la prise en charge de référence pour le traitement des nécroses pancréatiques infectées est la « Step-up » approche, notamment recommandée par le groupe IAP/APA (International Association of Pancreatology/American Pancreatic Association). Cette prise en charge consiste à traiter les patients avec une infection de nécrose suspectée ou confirmée, par un traitement médical intensif (hydratation, remplissage vasculaire, antibiothérapie), un drainage de la nécrose par voie percutanée ou transgastrique, jusqu'à la chirurgie de nécrosectomie si une dégradation clinique est constatée. Van Santvoort a montré qu'un taux faible de patients (5%) présentant une infection de nécrose n'a même pas nécessité de drainage percutané (30). Un drainage de la nécrose permet d'éviter une chirurgie dans 35 à 76% des cas selon les études (30) (31) (32) (33). Une nécrosectomie par voie transgastrique ou par chirurgie mini invasive pourra être réalisée si on constate une dégradation de l'état clinique du patient avec des signes de sepsis. L'étude PANTER de Van Santvoort a révolutionné la prise en charge de l'infection de nécrose. Elle retrouve un bénéfice à la « Step-up » approche comparée à la nécrosectomie chirurgicale, avec une diminution de l'apparition de défaillances

d'organes, une diminution des complications locales (fistule entérocutanée, saignement intra abdominal, perforation, hernies), survenues chez 69% des patients du groupe chirurgie contre 40% des patients du groupe Step-up. Les auteurs montraient également une diminution de la morbidité, avec moins de diabète à long terme, moins d'insuffisance pancréatique exocrine, moins d'admission en réanimation après le geste dans le groupe « Step-up ». Il n'y avait pas de différence significative concernant la mortalité, probablement à cause d'un nombre de patients trop faible (32). Ces mêmes auteurs montraient dans une autre étude, qu'il y avait moins de complications chez les patients ayant subi un drainage en première intention que chez ceux ayant eu une nécrosectomie d'emblée (laparotomie, chirurgie mini invasive ou par voie endoscopique), avec notamment moins de défaillance d'organe après le drainage (30). Il a été montré une absence de différence de mortalité entre un traitement chirurgical d'emblée et un drainage percutané, malgré des patients de gravité similaires (33).

De nouvelles techniques de nécrosectomie par voie endoscopique en transgastrique sont désormais de plus en plus utilisées. Cette technique serait moins invasive qu'une chirurgie, lorsqu'une nécrosectomie est décidée pour le patient. En effet, Bakker retrouvait une diminution de l'inflammation et une baisse des complications à type de défaillances d'organes, saignement et fistule après une procédure endoscopique comparée à la chirurgie (dont 50% de laparotomies) (34). Une autre étude de Van Brunshot, qui comparait de façon randomisée le traitement chirurgical mini invasif au traitement endoscopique, avec une « Step-up » approche appliquée dans les deux groupes ne retrouvait pas de différence concernant la mortalité et les principales complications entre les deux groupes, avec cependant un taux de fistule plus bas et une durée d'hospitalisation plus courte dans le groupe endoscopique (35). D'autres études à plus grande échelle sont sans doute nécessaires pour prouver le bénéfice de l'approche endoscopique.

Lorsqu'un geste chirurgical est finalement décidé, il a été montré qu'une chirurgie mini-invasive était de meilleur pronostic qu'une laparotomie ouverte, avec une diminution de la mortalité, de la morbidité, une baisse significative du nombre de défaillances d'organes, et du besoin d'hospitalisation en réanimation (25). La chirurgie mini-invasive consiste en une approche rétro-péritonéale gauche après la mise en place d'un cathéter sous contrôle scannographique. Le drain laissé en place sert de guide et l'intervention est poursuivie par un débridement rétro-péritonéal de la nécrose assisté par vidéo (36). Les drains sont généralement laissés en place et permettent un lavage de la cavité rétro-péritonéale. Une nouvelle intervention pourra être réalisée en cas de dégradation clinique. Le bénéfice de l'approche mini-invasive s'explique par la diminution de l'inflammation locale et systémique. L'incision est de petite taille et le péritoine n'étant pas ouvert, il n'est pas contaminé (37). L'approche mini-invasive comporte un nombre de procédures similaires une durée d'hospitalisation comparable à celle de la chirurgie classique (32) (37).

Les facteurs prédictifs de recours à un traitement invasif ne sont pas aujourd'hui établis. Babu retrouvait comme facteurs indépendants, l'existence d'une insuffisance rénale, le score APACHE 2 et le nombre de bactéries isolées, mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres études et il s'agissait d'une étude unicentrique avec seulement 70 patients (31).

Les patients se compliquant d'infection de nécrose pancréatique vont nécessiter un traitement invasif. Il est désormais recommandé par l'IAP que tous les patients ayant besoin d'un geste sous contrôle radiologique, endoscopique ou chirurgical soient transférés dans un centre de référence (38). Ces techniques nécessitent un plateau technique particulier, avec des opérateurs entraînés. Il a été démontré dans l'étude épidémiologique de Singla portant sur 416489 cas de pancréatite aiguë que les centres hospitaliers traitant de nombreux cas de pancréatites aiguës (>118 admissions par an) avaient une mortalité moindre que les centres à plus faible volume (39).



L'identification de facteurs prédictifs précoces d'infection de nécrose permettrait ainsi d'identifier sans délai les patients à risque afin de les transférer vers un centre spécialisé et leur offrir une prise en charge optimale.

# Objectif de l'étude

Afin de repérer précocement ces patients les plus à risque de développement d'infection de nécrose, nous avons mené une étude rétrospective dans 3 unités de réanimation et soins continus. Ce travail a pour but d'identifier les facteurs prédictifs de survenue d'infection de nécrose au sein de patients hospitalisés en réanimation et de comparer les scores de gravité existants entre un groupe stérile (n=97) et le groupe infecté (n=62).

**Article original en cours de soumission**



# Prediction of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis

H. Jacob<sup>1</sup>, E. Deloge<sup>1</sup>, L. Darrivere<sup>2</sup>, C. Fleureau<sup>1</sup>,

S. Winnock<sup>1</sup>, T. Lescot<sup>2</sup>, A. Dewitte<sup>1,3</sup>, A. Ouattara<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>*CHU de Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical care, F-33600 Pessac, France*

<sup>2</sup>*Department of Anaesthesia and Intensive Care, Saint-Antoine Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France*

<sup>3</sup>*Univ. Bordeaux, Bioingénierie tissulaire, U1026, F-33000 Bordeaux, France*

<sup>4</sup>*Univ. Bordeaux and INSERM, Biology of cardiovascular diseases, U1034, F-33600 Pessac, France*

Corresponding author: Alexandre Ouattara, MD PhD, Service d'Anesthésie-Réanimation SUD, Centre Médico-chirurgical Magellan, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France.

Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11.

E-mail: [alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr](mailto:alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr)

**Words count:** 2653 words

## **Abstract (204 words)**

**Background :** Infected necrosis represents a severe complication of acute necrotizing pancreatitis, which may require interventional treatments according to a step-up approach in reference centers. The aims of this study was to identify early factors associated with the occurrence of infected pancreatic necrosis.

**Methods :** We conducted a retrospective study including all patients admitted in 3 intensive care units for acute necrotizing pancreatitis between 2007 and 2015.

**Results:** A total of 159 patients were included, 97 patients presented sterile necrosis while 62 suffered from infected pancreatic necrosis. The need of mechanical ventilation at day 2 after ICU admission, previous abdominal surgery and platelet count at ICU admission were found as independent factors associated with infected pancreatic necrosis. Severity of pancreatitis according to the Atlanta 2012 classification, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores at admission and 48h did not predict the occurrence of infected pancreatic necrosis.

**Conclusion:** The need of mechanical ventilation at day 2, previous abdominal surgery and high platelets at admission are independent factors of infected necrosis and their combination might predict the occurrence of infected necrosis in acute pancreatitis. These infected pancreatic necrosis risk factors might help to address early patients to referral pancreatitis centers.

## Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a frequent and heterogenous disease with a mortality rate from 1 to 20% (1) (2). Several gravity scores are used to identify the most severe patients. The SOFA score has been described as the most accurate to predict mortality of patients in ICU, and it is suspected that specific pathology may not be pertinent anymore (3). The ATLANTA classification, revised in 2012, divides acute pancreatitis into three categories: Mild, Moderately Severe and Severe. It reflects the dynamism of the pathology, the gravity of these three categories is associated with the prediction of mortality and the admission in intensive care unit (ICU) (1) (4).

Two phases are described in acute pancreatitis. The first one is characterized by an important systemic inflammatory response syndrome (SIRS) leading to early mortality related to organ failure (OF) (5). During the second phase the main cause of death is the infection of pancreatic necrosis. The persistent organ failure (more than 48 hours) seems to be the main predictor of mortality (6). The pancreatic necrosis is one of the most severe local complications, and can lead to the infection of pancreatic tissues (7). An infected pancreatic necrosis (IN) as well as OF are associated with a very high mortality rate (2). Previously, the IN was treated surgically. A large randomized controlled trial has shown that a step-up approach compared to primary necrosectomy leads to a decrease in OF, local complication, and long-term complication as diabetes or pancreatic exocrine insufficiency (8). Consequently, patients are now treated initially by medical support. In case of clinical degradation, a percutaneous drainage may be performed. A surgical necrosectomy can be proposed if the clinical condition worsens. With this approach, surgery can be avoided in 35 to 76% of the patients (9). When a surgery is required, a mini invasive surgery is strongly recommended. The infected necrosis is removed with the help of a videoscope through the retroperitoneum (10) (11). Endoscopic necrosectomy,

compared to mini-invasive surgery, has shown a diminution of the rate of pancreatic fistulas and a shorter hospital stay, but no difference concerning mortality and major complications (12). It is recommended to transfer patients who may need an endoscopic or surgical intervention to a reference center (13). Despite most patients with IN will require this step-up approach in reference centers, there are no scores to predict its occurrence (8) (9).

The aims of our study were to identify early predictive factors of IN and evaluate the Atlanta 2012 classification, the APACHE 2 score and the SOFA score for predicting this outcome.



## **Material and Methods**

### **Patients**

This multicenter observational retrospective study included consecutive patients aged more than 18 with a diagnosis of acute pancreatitis admitted in ICU between August 2011 and December 2015 in Saint-Andre Hospital in Bordeaux, Haut-Leveque Hospital in Bordeaux, and between 2007 and 2012 in Saint-Antoine Hospital in Paris. These hospitals were all tertiary hospitals, and reference centers for acute pancreatitis.

The study received the approval of the institutional review board (Comité de Protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III, DC 2016/135; Comité de recherche et d'éthique pour la recherche en Anesthésie-réanimation, IRB 00010254 - 2018 – 019. CNIL). The authorization was granted to waive informed consent because the patients had been treated according to standard procedures and data were analyzed retrospectively. The patients with chronic pancreatitis, pancreatitis secondary to surgery and the patients transferred from a different hospital for more than 7 days were excluded.

### **Outcomes**

The primary outcome was the infected necrosis, defined as a positive culture after a fine needle aspiration of the pancreatic necrosis, or after surgical samples or drainage culture positive. The pathogen identification was collected.

### **Data collected**

The demographic data and the causes of acute pancreatitis were collected. The SAPS 2 (simplified acute physiologic score 2) was recorded at admission. At admission and 48 hours later, the following parameters were recorded: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, need for ventilation support, pleural effusion, creatinine, need for renal support, Glasgow Coma Scale, pH, MAP (mean arterial pressure), CRP, BUN (blood urea nitrogen).

We also recorded the presence of local complications as described in the Atlanta 2012 classification: necrotizing pancreatitis, acute necrotic collection, pancreatic pseudocyst, walled-off necrosis.

The intervention was defined as percutaneous drainage, surgery (mini invasive or open laparotomy), endoscopic drainage or endoscopic necrosectomy. The indication of surgery was mentioned.

### **Patients management**

The patients received a support treatment if needed, and the usual care was left at the discretion of the medical staff. An enteral nutrition was started as soon as possible, and if it was not tolerated, patients received a parenteral nutrition. An early surgery was decided if there was an urgent cause (occlusion, abdominal hemorrhage). According to the step-up approach, the intervention was performed when an IN was suspected. A surgical necrosectomy was postponed as much as possible. A mini invasive surgery was chosen whenever it was possible, or open laparotomy when the infected pancreatic necrosis was unreachable through the retroperitoneum.

### **Scores**

Existence of a SIRS, the Balthazar score and the APACHE 2 score were recorded at the admission. The SOFA score was calculated at the admission and 48 hours later. The patients were also defined as the Atlanta 2012 classification between Mild Acute Pancreatitis (no organ failure), Moderately Severe Acute Pancreatitis (local or systemic complication or transient organ failure) and Severe Acute Pancreatitis (persistent organ failure). OF was defined according to the Modified Marshall Scoring System with a score  $\geq 2$ . Transient OF was considered when it was resolved in 48 hours, and persistent OF when it lasted for more than 48 hours. Multiple OF was described when two or more OF were found, and single OF when only

one organ failure was found. We recorded the number of OF at the admission, at day 2 and day 7.

### **Statistical Analysis**

Quantitative parameters are reported as their medians and interquartile ranges, qualitative parameters are expressed as numbers and percentages. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test, depending on what was appropriate. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test. Receiver-operating characteristic curves (ROC) were built to determine the performance of acute pancreatitis scoring systems, and areas under the curves (AUC-ROC) were compared. The factors associated with infected necrotic tissue with a p-value <0.2 in univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model with backward elimination. All tests were two-sided, and a *P*-value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) and GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software, La Jolla California USA).

## Results

A total of 177 patients admitted in our ICU for diagnosis of acute pancreatitis were screened. Eighteen were excluded for reasons listed in the flow chart (Figure 1). Finally, a total of 159 patients were included in our study. Among them, 97 patients (61%) presented a sterile necrosis (SN) while 62 presented an infected necrosis (IN). The clinical characteristics are summarized in Table 1. Significant more AP were graded E level according to the Balthazar score in the IN group, compared to the SN group (77% vs 62%,  $p < 0.005$ ). SAPS 2 and SIRS at admission were similar in both groups. The median delay of the first symptoms was similar between the two groups (Table 2). The median delay of diagnosis of IN was 18 days (7-31 days). Among the IN patients, 26% had polymicrobial infection. The principal germ identified was *Escherichia Coli* (32% of patients), then *Staphylococcus* (11% of patients). 6% had a concomitant fungal infection. Among all patients, the median delay of surgery was 31 days (4-43), with a large difference between the SN group and the IN group. The main reasons of surgery in the SN group were bleeding (29%), abdominal compartment syndrome (14%), clinical deterioration (50%) and hollow organ perforation (7%). In the IN group, the main reason was necrosectomy (88%), followed by hollow perforation (7%) and abdominal compartment syndrome (5%). The number of invasive procedures (percutaneous, endoscopic drainage or surgery) was more important in the IN group compared to the SN group (24% vs 98%,  $p < 0.0001$ ). The IN group also had a longer ICU and a longer stay in hospital. The all-cause mortality rate was 20% ( $n=32$ ) and did not differ between patients with infected and sterile necrosis (18% vs 24%,  $p=0.3$ ).

The SOFA score, the ATLANTA 2012 classification, the APACHE 2 score and the presence of OF at admission, at day 2 and at day 7 are presented Table 3. There was no difference in the APACHE 2 score and in the ATLANTA 2012 classification at admission between both groups. On day 2, there were statistically more patients with multiple OF in the IN group compared to

SN group (48% vs 21%,  $p < 0.002$ ), without any difference when single and multiple OF were reunited. Respiratory failure was the main cause of OF in both groups. There were also more OF on day 7 in the IN group compared to SN group. At admission, the SOFA score was the best score to predict infected necrosis with an AUC at 0.60 (95% CI 0.52-0.68). The SOFA score on day 2 has an AUC at 0.63 (95% CI 0.55-0.71), and the ATLANTA 2012 classification an AUC at 0.62 (95% CI 0.53-0.69,  $p = 0.62$ ) (Fig.3). There was no statistical difference between scores to predict infected necrosis at admission and at day 2.

After a logistic regression with univariate analysis (table 4), we identified previous abdominal surgery, platelets count at admission, mechanical ventilation at day 2, need for vasopressors at day 2, persistent OF at day 7 and grade E pancreatitis in the Balthazar score as factors associated with IN. A multivariate logistic regression analysis then identified previous abdominal surgery (OR: 2.9 (1.3-6.4);  $p = 0.008$ ), platelets at admission (OR: 1 (1-1.01),  $p = 0.03$ ), and ventilation support at day 2 (OR: 5.3 (2.5-11.8);  $p < 0.0001$ ) as independent predictive factors of IN. The AUC of combined diagnosis, which consisted of these three aforementioned parameters, was 0.77.

## Discussion

The main findings of our study are that ventilation support at day 2, platelets at admission and previous abdominal surgery were independent risks factors associated with IN among ICU patients with acute necrotizing pancreatitis. Secondly, severity of pancreatitis according to the Atlanta 2012 Classification, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores at admission and 48h did not predict the occurrence of infected pancreatic necrosis.

Early organ failure is a predictive factor of infected necrosis (6), without distinction between the different types of organ failures. In a previous study, patients with infected necrosis were also more intubated (14). Respiratory failure is a sign of gravity, and may lead to an increased risk of infection. The need for mechanical ventilation has been previously reported as predictive factor of 30-day mortality (3). Acute pancreatitis leads to a production of cytokines, responsible for pleural effusion, intra-vascular pulmonary coagulation, which generates an increase in endothelial permeability. The inflammatory cytokines are also responsible for a destruction of the surfactant, resulting in the worst case, in an acute respiratory distress syndrome (ARDS) (15) (16). We reported ventilation support at day 2, which is very early in the course of the disease. The need for a mechanical ventilation was found several days before the patients got infected, indeed, the median delay of diagnosis of infected necrosis was 18 days. It shows that patients in ICU with early respiratory failure can be identified as at risk of infected necrosis.

High platelet count at admission was found as a predictive factor of infected necrosis. The pancreatic necrosis leads to an important inflammatory response, including platelets activation. Activated platelets are responsible for a cascade of pro-inflammatory mediators, with an elevation of the platelet count in the early phase. The importance of the platelet count is the reflection of the inflammatory response (17). Several studies report that high inflammatory

patients are more likely to develop IN. SIRS at admission is associated with a higher risk of infection (18). Chen found CRP level, PCT level, blood urea nitrogen and hematocrit as predictive factors of IN (19). A large prospective study found CRP>150 mg/L at 48h as an independent factor of prediction of severe pancreatitis, with an important negative predictive value (20). The number of platelets was the only sign associated with IN in our work. However, the level of CRP at admission was higher in the IN group ( $p=0.05$ ). We had the same proportion of SIRS in the IN and SN group, probably because of the high proportion of critical patients in the SN group.

We also found previous abdominal surgery as a predictive factor. The link between previous surgery and infection may be a greater collection of necrosis and a more severe local inflammation when patients have been operated. Indeed, the size of necrosis seems to be associated with the risk of infected necrosis (7) (21), and may lead to intra abdominal hypertension. Intra abdominal pressure is an independent risk factor of developing infected necrosis (22). We did not report the size of necrosis and intra abdominal pressure because of the retrospective collection of data. However, there were significantly more grade E according to the Balthazar classification in the IN group (77% vs 62%).

Thirty-nine percent of patients suffered from IN. This high proportion may be explained by a recruitment in ICU. The mortality rate did not differ between infected and sterile necrosis in our study, probably because all of our patients were hospitalized in ICU, with high gravity score at admission. The mortality in the sterile group was mainly due to an early organ failure, and these patients in critical situation did not have the time to develop infection (23). This mortality rate is comparable with the mortality of patients with severe acute pancreatitis (7).

IN is also a risk factor of admission in ICU (24), and the presence of IN is associated with a prolonged hospital stay (25). Indeed, the ICU length of stay and hospital stay were significantly longer in the IN group, with a difference of 30 days between the two groups.

In our study, 98% patients in the IN group needed an intervention, including surgery (88% of patients in IN group vs 14% in SN group). The median delay of surgery was longer in the IN group, with 31 days compared to 2 days in the SN group. The main reason of surgery in the IN group was necrosectomy, whereas in the SN group, surgery was caused by acute abdominal emergency such as bleeding or abdominal compartment syndrome. The time to necrosectomy was comparable with what was established in previous works (26). The longer the delay before necrosectomy is, the safer the situation becomes for patients, with a rise in mortality when the delay before surgery is reduced (9) (27). A simple non-specific score can be used to identify the most severe patients early. The SOFA score at day 2 had a poor performance to predict infected necrosis, with an AUC of 0.63. It was however the best score found in our study. Usually gravity scores in acute pancreatitis are not appropriate to predict this severe outcome. Some limitations should be considered when assessing the clinical relevance of this study. We conducted a retrospective study, but we had few missed data. The inclusion period was long, from 2007 to 2015. The practice may have evolved over these years, especially with the treatment of infected necrosis, with a decrease in the number of open laparotomies. However, the diagnosis of infected necrosis and the factors associated with infected necrosis have not changed.



## **Conclusion**

The need for mechanical ventilation at day 2, platelet count at admission and previous abdominal surgery were independent predictive factors for infected necrosis in patients suffering from acute necrotizing pancreatitis in ICU. These three combined parameters allow to evaluate critical patients with acute pancreatitis two days following their admission. It can be a tool to detect patients at risk of infected necrosis, and give time to organize transfer in a reference, tertiary center.

## **Bibliography**

1. 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*. 1 janv 2013;62(1):102-11.
2. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as Determinants of Mortality in Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1 sept 2010;139(3):813-20.
3. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *Journal of Critical Care*. 1 juin 2010;25(2):358.e9-358.e15.
4. Talukdar R, Bhattacharria A, Rao B, Sharma M, Reddy DN. Clinical utility of the Revised Atlanta Classification of acute pancreatitis in a prospective cohort: Have all loose ends been tied? *Pancreatology*. 1 juill 2014;14(4):257-62.
5. 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*. nov 2009;7(11):1247-51.
6. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent Early Organ Failure: Defining the High-risk Group of Patients With Severe Acute Pancreatitis? *Pancreas*. 1 avr 2008;36(3):249-54.
7. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2005;3(2):159-66.
8. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 22 avr 2010;362(16):1491-502.

9. Van Santvoort HC van, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology*. 1 oct 2011;141(4):1254-63.
10. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and Efficacy of Video-Assisted Retroperitoneal Debridement for Infected Pancreatic Collections: A Multicenter, Prospective, Single-Arm Phase 2 Study. *Arch Surg*. 1 sept 2010;145(9):817-25.
11. Raraty MGT, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg*. mai 2010;251(5):787-93.
12. Van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 06 2018;391(10115):51-8.
13. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
14. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. oct 2002;25(3):229-33.
15. Imrie CW, Ferguson JC, Murphy D, Blumgart LH. Arterial hypoxia in acute pancreatitis. *Br J Surg*. mars 1977;64(3):185-8.
16. Browne GW. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(44):7087.
17. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood

platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care*. 1 déc 2017;7(1):115.

18. Talukdar R, Nechutova H, Clemens M, Vege SS. Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis? *Pancreatology*. juill 2013;13(4):355-9.

19. Chen H-Z, Ji L, Li L, Wang G, Bai X-W, Cheng C-D, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 28 juill 2017 [cité 5 juin 2018];96(30).

20. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet*. 3 juin 2000;355(9219):1955-60.

21. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Nieuwenhuijs V. B., van Goor H., Dejong C. H. C., et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *BJS*. 5 janv 2009;96(3):267-73.

22. Ji L, Lv J-C, Song Z-F, Jiang M-T, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. août 2016;15(4):428-33.

23. Padhan RK, Jain S, Agarwal S, Harikrishnan S, Vadiraja P, Behera S, et al. Primary and Secondary Organ Failures Cause Mortality Differentially in Acute Pancreatitis and Should be Distinguished. *Pancreas*. 2018;47(3):302-7.

24. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. oct 2016;16(5):698-707.

25. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide

Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg.* 18 avr 2018;

26. van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Buskens E, van Ramshorst B, Gooszen HG, et al. Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* août 2007;31(8):1635-42.

27. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of Surgical Intervention in Necrotizing Pancreatitis. *Arch Surg.* 1 déc 2007;142(12):1194-201.

**Table 1.** Characteristics of patients (n=159)

	All patients (n=159)	Sterile necrosis group (n=97)	Infected necrosis group (n=62)	P-value
Male	101 (63%)	64 (66%)	37 (60%)	0.4
Age (years)	60 [46-69]	59 [44-70]	61 [53-69]	0.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 [24-29]	27 [24-30]	25 [23-28]	0.2
Etiology				0.4
- Alcohol	42 (26%)	28 (29%)	14 (23%)	
- Gallstones	60 (38%)	38 (39%)	22 (36%)	
- Unknown	48 (30%)	24 (25%)	24 (39%)	
- Post ERCP	3 (2%)	2 (2%)	1 (2%)	
- Hypertriglyceridemia	4 (2%)	3 (3%)	1 (2%)	
Comorbidities				
- Cardiovascular disease	70 (44%)	36 (37%)	34 (55%)	0.03
- Pulmonary Disease	25 (16%)	14 (15%)	11 (18%)	0.6
- Chronic renal failure	8 (5%)	5 (5%)	3 (5%)	0.9
- Diabetes	28 (18%)	13 (14%)	15 (24%)	0.09
Previous abdominal surgery	58 (36%)	26 (27%)	32 (52%)	0.002
SAPS 2	32 [24-47]	31 [21-46]	34 [25-51]	0.06
SIRS	73 (46%)	44 (45%)	29 (47)	0.9
CRP mg/mL	233 [135-344]	223 [111-318]	256 [162-372]	0.05
WBC count (×10 <sup>9</sup> /L)	14 [9.8-18.8]	13 [9.6-16.7]	15,7 [10.3-21.6]	0.06
Platelets count (×10 <sup>9</sup> /L)	223 [162-307]	203 [156-254]	275 [176-390]	0.001
Balthazar score				0.2
- A	4 (2%)	3 (3%)	1 (2%)	
- B	3 (2%)	3 (3%)	0 (0%)	
- C	10 (6%)	7 (7%)	3 (5%)	
- D	26 (16%)	19 (20%)	7 (11%)	
- E	108 (68%)	60 (62%)	48 (77%)	<0.005

Values are median [interquartile range], or number (% of patients). BMI: body mass index; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; SAPS 2: Simplified Acute Physiology Score; SIRS: Systemic inflammatory response syndrome; CRP: C-reactive protein; WBC: white blood cell.

**Table 2.** Outcomes and characteristics of patients care in both infected and sterile necrosis group

	Sterile necrosis group n=62	Infected necrosis group n=97	P-value
Enteral nutrition day 2	20 (21%)	8 (13%)	0.1
Parenteral nutrition	17 (18%)	19 (31%)	0.2
New symptoms onset to admission (days)	2 [1-6]	4 [1-16]	0.6
Antibiotherapy in ICU	20 (21%)	53 (85%)	<0.0001
Surgery	14 (14%)	55 (88%)	<0.0001
Delay of surgery (days)	2 [0-41]	32 [17-59]	0.2
ICU length of stay (days)	7 [3-14]	37 [15-51]	<0.0001
Hospital length of stay (days)	18 [11-31]	63 [39-106]	<0.0001
Mortality	15 (24%)	17 (18%)	0.3

Values are median [interquartile range] or number (% of patients). ICU : intensive care unit

**Table 3.** Comparison at admission, day 2, day 7 of level of organ failure, the APACHE 2 score, the Atlanta 2012 classification and the SOFA score between patients with infected necrosis and with sterile necrosis

	All patients n=159	Sterile necrosis group n=97	Infected necrosis group n=62	P-value
<b>Admission</b>				
- APACHE 2	8 [5-14]	7 [5-14]	9 [5-14]	0.3
- SOFA	4 [2-7]	3 [2-6]	5 [2-8]	0.02
- Atlanta 2012:				0.3
Mild	15 (9%)	11 (11%)	4 (6%)	
Moderate	38 (24%)	25 (26%)	13 (21%)	
Severe	103 (65%)	58 (60%)	45 (76%)	
- OF	114 (72%)	65 (67%)	49 (79%)	0.1
<b>Day 2</b>				
- SOFA	2 [0-6]	1 [0-3]	4 [1-7]	<0.01
- Atlanta 2012:				0.3
Mild	15 (9%)	11 (11%)	4 (6%)	
Moderate	38 (24%)	25 (26%)	13 (21%)	
Severe	103 (65%)	58 (60%)	45 (73%)	
- OF	103 (65%)	58 (60%)	45 (73%)	0.1
<b>Day 7</b>				
- OF	72 (45%)	32 (33%)	40 (64%)	<0.01

Values are median [interquartile range], or number (% of patients). P value refers to between groups comparison. SOFA: sequential organ failure assessment; OF: organ failure; APACHE 2: acute physiology and chronic health evaluation 2.



**Table 4.** Logistic regression of variables associated with the development of infected pancreatic necrosis secondary to acute pancreatitis in univariate and multivariate analysis

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odd ratio [95% CI]	P-value	Odd ratio [95% CI]	P-value
BMI	0.96 [0.90-1.01]	0.16		
SAPS 2	1.01 [0.99-1.03]	0.13		
Previous abdominal surgery	2.87 [1.47-5.62]	0.002	2.9 [1.3-6.4]	0.008
CRP at admission	1 [0.99-1.01]	0.06		
Platelets at admission	1 [1-1.01]	0.005	1 [1-1.01]	0.03
Enteral nutrition day 2	0.46 [0.18-1.11]	0.09		
Mechanical ventilation day 2	4.62 [2.28-9.66]	<0.0001	5.3 [2.5-11.8]	<0.0001
Vasopressive support day 2	4.25 [2.05-9.11]	<0.0001		
Organ failure day 7	3.69 [1.91-7.32]	0.0001		
Grade E Balthazar	2.3 [1.06-5.09]	0.03		

BMI: body mass index; SAPS 2: simplified acute physiology score; CRP: C-reactive protein

**Figure 1.**

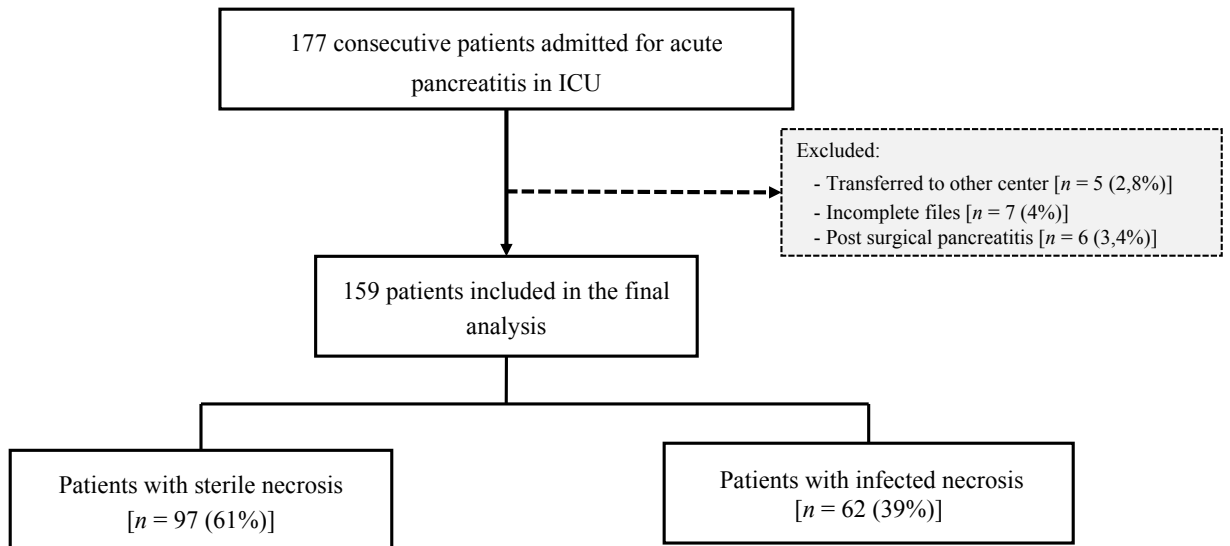
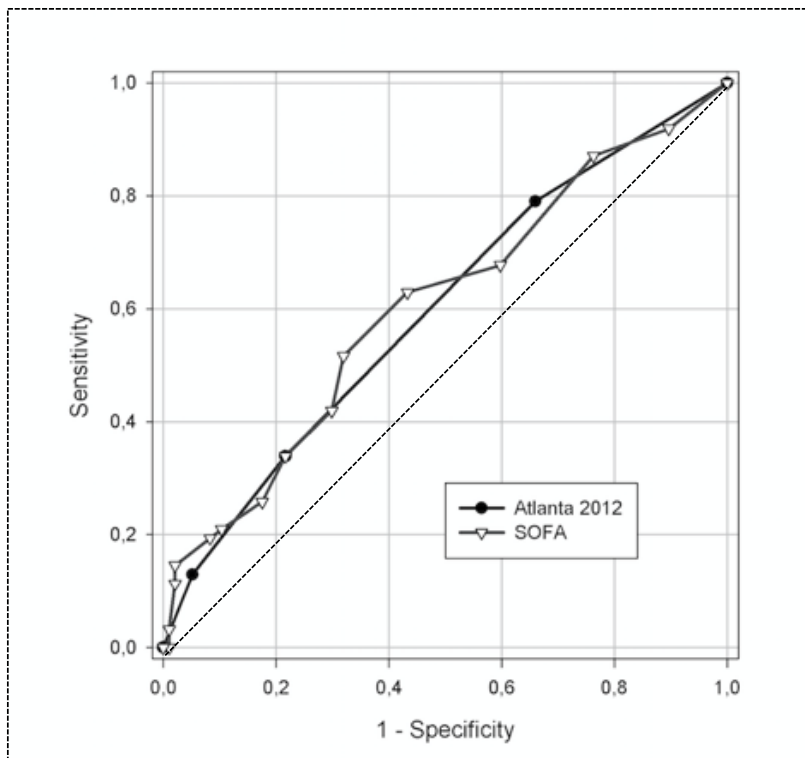


Figure 2.



**Figure 1:** Flow diagram of study population. Patients included in the final analysis were divided in two subgroups according to the presence of infected necrosis or sterile necrosis.

**Figure 2 :** Receiver operating characteristic curves for the ATLANTA 212 classification, and the SOFA score at day 2 associated with development of infected pancreatic necrosis.

The area under the ROC curve was 0.63 (95%CI 0.55-0.71) for the SOFA score, 0.62 (95% CI 0.53-0.69) for the ATLANTA 2012 classification at day 2. SOFA: sequential organ failure assessment.

# Discussion des résultats

L'infection de nécrose pancréatique dans les pancréatites aiguës est une complication tardive, et un facteur prédictif majeur de mortalité. La présence de défaillance d'organe précoce est significativement associée avec la survenue d'infection de nécrose. Ces patients d'emblée plus graves ont probablement une sensibilité plus grande aux infections, aux translocations bactériennes secondaire à l'hypoperfusion digestive qui peut survenir en cas de défaillance hémodynamique (16). Dans notre cohorte, on retrouve 39% des patients avec une infection de nécrose, une incidence comparable à celle de l'infection de nécrose chez tous les patients avec une pancréatite aiguë nécrosante (29).

Le besoin en ventilation mécanique à J2, le taux de plaquettes à l'admission et un antécédent de chirurgie abdominale étaient retrouvés comme facteurs indépendants prédictifs de survenue d'infection de nécrose. De façon générale, l'existence d'une défaillance d'organe précoce est un facteur prédictif de survenue d'infection de nécrose (16). Notre travail retrouvait une présence de défaillance d'organe multiple à J2 significativement plus importante dans le groupe IN comparé au groupe SN (48% vs 21%,  $p=0,002$ ), sans que ce résultat ne soit retrouvé après l'analyse multivariée. Le besoin en ventilation mécanique est un facteur prédictif de mortalité à 30 jours en soins intensifs (8), et la présence d'une défaillance respiratoire est un facteur pronostic de mortalité hospitalière. L'atteinte respiratoire est multifactorielle au cours des pancréatites aiguës. La production de cytokines secondaire à la pancréatite aiguë est responsable d'épanchements pleuraux, d'une coagulation vasculaire pulmonaire, entraînant une augmentation de la perméabilité endothéliale. Ces cytokines pro-inflammatoires sont également responsable d'une destruction du surfactant, pouvant aller jusqu'à un tableau clinique de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu) (40) (41).

Perez a montré également que les patients avec une infection de nécrose étaient plus nombreux à être intubés (20). La présence d'une défaillance respiratoire est un signe de gravité, avec une hypoperfusion des organes périphériques, et donc un risque de translocation digestive bactérienne accrue (27). Il existe en effet une altération de la barrière intestinale avec une augmentation de la perméabilité des muqueuses lors des pancréatites aiguës sévères, responsable de complications septiques (42). Dans notre travail, le besoin en ventilation mécanique était le plus important des trois facteurs, avec un OR à 5,3. Les patients ont pu être identifiés précocement, dès J2 de leur admission. Cette donnée suggère que les patients peuvent être repérés très rapidement après leur admission, et plusieurs jours avant que le diagnostic d'infection de nécrose soit posé. En effet, le délai médian de diagnostic d'infection de nécrose était de 18 jours, soit plus de deux semaines après le début de la défaillance respiratoire.

Le taux de plaquettes à l'admission est un facteur prédictif de survenue d'infection de nécrose. La nécrose pancréatique est responsable d'une inflammation systémique (43). Le taux de plaquettes s'élève rapidement au début de la réponse inflammatoire, et cette thrombocytose est un reflet de l'importance de la réaction inflammatoire (44). Plus les patients sont inflammatoires, plus ils ont de risque de développer secondairement une infection de la nécrose pancréatique. En effet, la présence d'un SIRS à l'admission est associée avec un risque plus important d'infection (45). Par ailleurs, l'existence d'un SIRS persistant est un facteur de gravité de la maladie, et est corrélé avec la mortalité (18) (17). Il n'y avait pas de différence concernant le taux de SIRS à l'admission entre les deux groupes, probablement du fait de la proportion importante de patients critiques, tous groupes confondus. D'autres marqueurs de l'inflammation ont été retrouvés comme facteurs prédictifs de survenue d'infection de nécrose, tel le taux de CRP, de PCT, hémocrite et BUN dans les 48h suivant l'admission, avec une AUC du modèle obtenu à 0,79 (46). Un taux de CRP > 150 mg/L à 48h a été retrouvé comme facteur indépendant de prédiction de pancréatite aiguë sévère. Ce résultat avait surtout une

valeur prédictive négative importante (47). Dans notre étude, le taux de plaquettes était le seul signe d'inflammation retrouvé. Cependant, le taux de CRP était plus élevé à l'admission dans le groupe IN et la différence avec le groupe SN était proche d'être significative.

L'antécédent de chirurgie abdominale était retrouvé également comme facteur prédictif. Les patients ayant subi une chirurgie avaient probablement une nécrose pancréatique et une inflammation locale plus importante. La taille de la nécrose est corrélée avec la survenue d'une infection de nécrose (21) (27), et peut être responsable d'une hypertension abdominale. La taille de la nécrose n'avait pas pu être relevée dans notre travail, mais il y avait significativement plus de pancréatite grade E dans le groupe IN. J'ai retrouvé que la présence d'une hyperpression abdominale était corrélée avec la survenue d'une infection de nécrose (48). Dans un travail prospectif, la pression abdominale était significativement plus élevée chez les patients décédés comparés aux survivants (49). L'augmentation de la pression intra abdominale est une complication fréquente des PA, avec une incidence allant jusqu'à 70%. Elle peut entraîner une hypoperfusion digestive, responsable d'infection de nécrose dans un deuxième temps, par translocation digestive. La survenue d'une hyperpression abdominale est donc une complication non négligeable et pourrait être prise en compte dans les critères de gravité des pancréatites aiguës.

Les résultats des performances des scores pour la prédiction d'infection de nécrose étaient peu concluants, avec une AUC à 0,63 pour le score SOFA à J2. Actuellement, les scores existants ne semblent pas intéressants pour la prédiction de cette complication grave.

L'existence d'une nutrition entérale est un facteur protecteur de survenue d'infection de nécrose (48). Un jeûne prolongé entraînerait une altération de la muqueuse intestinale, avec un risque plus élevé de translocation bactérienne et de complications infectieuses. On retrouve une nette diminution des complications septiques chez les patients nourris par voie entérale comparée à une nutrition parentérale totale, avec également une diminution de la mortalité (50). La nutrition

entérale est désormais recommandée en cas de pancréatite aigüe, la nutrition parentérale devant être réservée au cas où la voie entérale est impossible (38) (51). Le délai pour débiter la nutrition entérale est encore débattu, il semble qu'une alimentation entérale retardée de plus de 72h ne soit pas responsable d'une augmentation des complications infectieuses ou de la mortalité (52) (53). Les patients du groupe infection de nécrose étaient moins nourris par voie entérale que les patients du groupe stérile (13% vs 21%), et avaient également un taux de nutrition parentérale plus important, sans que ce résultat soit significatif. En effet, la proportion importante de SAP, même dans le groupe stérile, explique ce faible taux de nutrition entérale à J2. La nutrition au cours de la pancréatite aigüe est une piste intéressante pour prévenir la survenue d'infection de nécrose.

La mortalité était comparable entre les patients infectés et ceux avec de la nécrose stérile. La mortalité importante du groupe stérile s'explique par la gravité clinique des patients, dès l'admission, avec un IGS2 de 31 [21-46], sans différence significative avec le groupe infecté. Cette mortalité est principalement due à une défaillance d'organe précoce, qui ne laisse pas le temps à ces patients les plus sévères de développer par la suite une infection de nécrose (19). On retrouve un taux de mortalité comparable à ceux retrouvés chez les patients avec une pancréatite aigüe sévère (21) (14).

L'infection de nécrose est également un facteur de morbidité important, c'est un facteur de risque d'admission en soins intensifs, et est associé avec une durée d'hospitalisation prolongée (23). Le groupe IN avait en effet une durée d'hospitalisation en soins intensifs et d'hospitalisation traditionnelle nettement plus importante, avec respectivement 37 jours contre 7 jours et de 63 jours d'hospitalisation complète contre 18. Les patients infectés vont développer dans une deuxième phase de la maladie des défaillances tardives, et nécessiter des soins lourds et coûteux.



Ces patients vont requérir des traitements spécifiques, comme un drainage percutané ou par voie endoscopique, jusqu'à une chirurgie de nécrosectomie. La step-up approche est désormais recommandée pour le traitement de ces patients (32). Cette prise en charge nécessite une équipe multidisciplinaire de radiologue, gastro-entérologues, chirurgiens et réanimateurs (38). La présence d'infection de nécrose a été retrouvée comme facteur prédictif de traitement par drainage percutané et est associée avec la prise en charge par traitement invasif (54). Dans notre cohorte, 98% des patients infectés ont nécessité une intervention dont un traitement chirurgical, contre 24% dans le groupe stérile. L'identification précoce de ces patients permettrait un transfert dans les meilleures conditions vers un centre spécialisé, habitué à la prise en charge de cette pathologie.

La prise en charge chirurgicale différait entre les deux groupes. En effet le délai médian de chirurgie était significativement plus long de 30 jours dans le groupe infection de nécrose, comparé au groupe stérile. La principale raison est la différence d'indication chirurgicale. La principale cause de chirurgie dans le groupe IN était la nécrosectomie (88% des chirurgies) tandis que dans le groupe SN, il s'agissait d'urgences chirurgicales digestives (saignement, perforation, syndrome du compartiment abdominal, dégradation clinique). Toutes ces procédures réalisées en urgence peuvent être réalisées par une équipe chirurgicale et ne sont pas concernées par la step-up approche. Le délai de chirurgie de nécrosectomie dans le groupe IN était comparable à ceux retrouvés dans la littérature (37). La mortalité décroît lorsque la chirurgie de nécrosectomie est décalée au maximum (30) (55), la nécrose infectée a alors le temps de s'organiser en collections, son évacuation devient plus facile. Le fait de pouvoir réaliser un drainage de la nécrose infectée avant permet de réaliser la chirurgie au moment opportun (56). En effet, une réduction de la taille de la nécrose infectée après drainage de moins de 50% a été retrouvée comme facteur associé avec une chirurgie de nécrosectomie secondairement (57). Les cas où la chirurgie ne peut être repoussée correspondent le plus

souvent à une dégradation clinique du patient, associé à une défaillance d'organe. Une intervention dans ces conditions reste très risquée, et est associée à une haute mortalité.

### **Limites**

Notre étude présentait quelques limites. Du fait du recueil rétrospectif, certaines données n'ont pas pu être recueillies, notamment la taille de la nécrose pancréatique, la pression intra-abdominale. Les patients ont été inclus sur une longue période, et la prise en charge de la nécrose pancréatique a pu évoluer. Cependant, le taux de survenue d'infection de nécrose reste stable au cours des années, et les facteurs prédictif à l'infection de nécrose restent les mêmes. De plus, du fait du caractère tertiaire des centres, la Step-up approche était déjà régulièrement utilisée.

# Conclusion

L'antécédent de chirurgie abdominale, le taux de plaquettes à l'admission et le besoin en ventilation mécanique à J2 sont des facteurs prédictifs de survenue d'infection de nécrose chez des patients hospitalisés en réanimation et soins continus. Des études à plus large échelle, prospectives et randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats et identifier plus précisément ces patients à risque.

# Bibliographie

1. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* déc 2002;56(6B):S226-30.
2. Agarwal S, George J, Padhan RK, Vadiraja PK, Behera S, Hasan A, et al. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* avr 2016;16(2):194-9.
3. 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.* 1 janv 2013;62(1):102-11.
4. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as Determinants of Mortality in Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 1 sept 2010;139(3):813-20.
5. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 12 janv 2008;57(12):1698-703.
6. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* oct 1985;13(10):818-29.
7. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. *Crit Care Med.* avr 2003;31(4):1026-30.
8. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: Which one to use in intensive care units? *J Crit Care.* 1 juin 2010;25(2):358.e9-358.e15.
9. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen

RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* juin 2002;30(6):1274-9.

10. 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.

11. Zubia-Olaskoaga F, Maraví-Poma E, Urreta-Barallobre I, Ramírez-Puerta M-R, Mourelo-Fariña M, Marcos-Neira M-P, et al. Comparison Between Revised Atlanta Classification and Determinant-Based Classification for Acute Pancreatitis in Intensive Care Medicine. Why Do Not Use a Modified Determinant-Based Classification? *Crit Care Med.* mai 2016;44(5):910-7.

12. 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.

13. Talukdar R, Clemens M, Vege SS. Moderately Severe Acute Pancreatitis: Prospective Validation of This New Subgroup of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* mars 2012;41(2):306.

14. Pintado M-C, Trascasa M, Arenillas C, de Zárata YO, Pardo A, Blandino Ortiz A, et al. New Atlanta Classification of acute pancreatitis in intensive care unit: Complications and prognosis. *Eur J Intern Med.* mai 2016;30:82-7.

15. Kadiyala V, Suleiman SL, Mcnabb-baltar J, Wu BU, Banks PA, Singh VK. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes? *Pancreas.* 1 avr 2016;45(4):510-5.

16. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent Early Organ Failure: Defining the High-risk Group of Patients With Severe Acute

Pancreatitis? *Pancreas*. 1 avr 2008;36(3):249-54.

17. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1 mars 2002;89(3):298-302.
18. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. nov 2009;7(11):1247-51.
19. Padhan RK, Jain S, Agarwal S, Harikrishnan S, Vadiraja P, Behera S, et al. Primary and Secondary Organ Failures Cause Mortality Differentially in Acute Pancreatitis and Should be Distinguished. *Pancreas*. 2018;47(3):302-7.
20. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. oct 2002;25(3):229-33.
21. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. févr 2005;3(2):159-66.
22. Guo Q, Li A, Xia Q, Liu X, Tian B, Mai G, et al. The Role of Organ Failure and Infection in Necrotizing Pancreatitis: A Prospective Study. *Ann Surg*. 1 juin 2014;259(6):1201-7.
23. Sternby H, Bolado F, Canaval-Zuleta HJ, Marra-López C, Hernando-Alonso AI, Del-Val-Antoñana A, et al. Determinants of Severity in Acute Pancreatitis: A Nation-wide Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 18 avr 2018;
24. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Warshaw AL, et al. Debridement and Closed Packing for Sterile or Infected Necrotizing Pancreatitis. *Ann Surg*. févr 2008;247(2):294-9.

25. Raraty MGT, Halloran CM, Dodd S, Ghaneh P, Connor S, Evans J, et al. Minimal access retroperitoneal pancreatic necrosectomy: improvement in morbidity and mortality with a less invasive approach. *Ann Surg.* mai 2010;251(5):787-93.
26. Thandassery RB, Yadav TD, Dutta U, Appasani S, Singh K, Kochhar R. Prospective validation of 4-category classification of acute pancreatitis severity. *Pancreas.* avr 2013;42(3):392-6.
27. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Boermeester M. A., Nieuwenhuijs V. B., van Goor H., Dejong C. H. C., et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *BJS.* 5 janv 2009;96(3):267-73.
28. Chen H-Z, Ji L, Li L, Wang G, Bai X-W, Cheng C-D, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* juill 2017;96(30):e7487.
29. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* oct 2016;16(5):698-707.
30. Van Santvoort HC van, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, et al. A Conservative and Minimally Invasive Approach to Necrotizing Pancreatitis Improves Outcome. *Gastroenterology.* 1 oct 2011;141(4):1254-63.
31. Babu RY, Gupta R, Kang M, Bhasin DK, Rana SS, Singh R. Predictors of surgery in patients with severe acute pancreatitis managed by the step-up approach. *Ann Surg.* avr 2013;257(4):737-50.
32. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med.* 22 avr 2010;362(16):1491-502.

33. Garg PK, Sharma M, Madan K, Sahni P, Banerjee D, Goyal R. Primary conservative treatment results in mortality comparable to surgery in patients with infected pancreatic necrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* déc 2010;8(12):1089-1094.e2.
34. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, Bollen TL, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA.* 14 mars 2012;307(10):1053-61.
35. Van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 06 2018;391(10115):51-8.
36. Horvath K, Freeny P, Escallon J, Heagerty P, Comstock B, Glickerman DJ, et al. Safety and Efficacy of Video-Assisted Retroperitoneal Debridement for Infected Pancreatic Collections: A Multicenter, Prospective, Single-Arm Phase 2 Study. *Arch Surg.* 1 sept 2010;145(9):817-25.
37. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Buskens E, van Ramshorst B, Gooszen HG, et al. Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* août 2007;31(8):1635-42.
38. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
39. Singla A, Simons J, Li Y, Csikesz NG, Ng SC, Tseng JF, et al. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* déc 2009;137(6):1995-2001.
40. Imrie CW, Ferguson JC, Murphy D, Blumgart LH. Arterial hypoxia in acute pancreatitis.



- Br J Surg. mars 1977;64(3):185-8.
41. Browne GW. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12(44):7087.
  42. Rahman SH, Ammori BJ, Holmfield J, Larvin M, McMahon MJ. Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* janv 2003;7(1):26-36.
  43. Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* mars 2005;25(1):17-37.
  44. Dewitte A, Lepreux S, Villeneuve J, Rigotherier C, Combe C, Ouattara A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Ann Intensive Care.* 1 déc 2017;7(1):115.
  45. Talukdar R, Nechutova H, Clemens M, Vege SS. Could rising BUN predict the future development of infected pancreatic necrosis? *Pancreatol.* juill 2013;13(4):355-9.
  46. Chen H-Z, Ji L, Li L, Wang G, Bai X-W, Cheng C-D, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 28 juill 2017 [cité 5 juin 2018];96(30). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5627815/>
  47. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MGT, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *The Lancet.* 3 juin 2000;355(9219):1955-60.
  48. Ji L, Lv J-C, Song Z-F, Jiang M-T, Li L, Sun B. Risk factors of infected pancreatic necrosis secondary to severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* août 2016;15(4):428-33.
  49. Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, Stamenkovic D, Mitrovic N, Perisic N, et al.

Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2012;12(4):337-43.

50. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A Randomized Controlled Trial of Enteral versus Parenteral Feeding in Patients with Predicted Severe Acute Pancreatitis Shows a Significant Reduction in Mortality and in Infected Pancreatic Complications with Total Enteral Nutrition. *Dig Surg.* 2006;23(5-6):336-45.

51. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* sept 2013;108(9):1400-15.

52. 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.

53. Stimac D, Poropat G, Hauser G, Licul V, Franjic N, Valkovic Zujic P, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: A randomized clinical trial. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* août 2016;16(4):523-8.

54. Liu W, Wang T, Yan H, Chen T, Xu C, Ye P, et al. Predictors of Percutaneous Catheter Drainage (PCD) after Abdominal Paracentesis Drainage (APD) in Patients with Moderately Severe or Severe Acute Pancreatitis along with Fluid Collections. *PLoS ONE [Internet].* 6 févr 2015

55. Besselink MGH, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJP, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, et al. Timing of Surgical Intervention in Necrotizing Pancreatitis. *Arch Surg.* 1 déc 2007;142(12):1194-201.

56. Van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG, et al. Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing

pancreatitis. *Br J Surg.* janv 2011;98(1):18-27.

57. Cao X, Cao F, Li A, Gao X, Wang X-H, Liu D-G, et al. Predictive factors of pancreatic necrosectomy following percutaneous catheter drainage as a primary treatment of patients with infected necrotizing pancreatitis. *Exp Ther Med.* nov 2017;14(5):4397-404.

# Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.