



**HAL**  
open science

# Incidence des infections dans les pancréatites aigües nécrosantes au CHU de Nice

Maude Deschamps de Boishebert

► **To cite this version:**

Maude Deschamps de Boishebert. Incidence des infections dans les pancréatites aigües nécrosantes au CHU de Nice. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02454604

**HAL Id: dumas-02454604**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02454604>**

Submitted on 24 Jan 2020

**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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

**INCIDENCE DES INFECTIONS DANS LES  
PANCREATITES AIGUES NECROSANTES  
AU CHU DE NICE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE**

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline d'Hépto-Gastro-Entérologie

par

**Maude DESCHAMPS DE BOISHEBERT**

Née le 02 Août 1991 à Saint Raphaël

*Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2019*

**Jury de thèse**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur PICHE Thierry

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur HEBUTERNE Xavier

Monsieur le Docteur DEGAND Nicolas

Monsieur le Professeur DELLAMONICA Jean

Monsieur le Professeur SCHNEIDER Stéphane

**Directrice de Thèse :** Madame le Docteur GELSI Eve

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS .....	3
LISTE DE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
MATERIEL ET METHODES.....	10
Critères d'inclusion des patients	
Caractéristiques des patients	
Définition de la sévérité d'une pancréatite aiguë	
Facteurs de gravité	
Caractéristiques radiologiques	
Prise en charge des patients et recherche d'une infection	
Définition d'une infection	
Données bactériologiques	
Dénomination des micro-organismes	
Définition de résistance	
Données statistiques	
Utilisation des données médicales	
RESULTATS .....	17
Caractéristiques de la population	
Critère de jugement principal : Incidence des infections et description du profil infectieux	
Critères de jugements secondaires : facteurs de risques associés à l'infection	
Critères de jugements secondaires : profil de résistance	
DISCUSSION.....	23
CONCLUSION.....	29
ANNEXES.....	30
BIBLIOGRAPHIE.....	35

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr DELLAMONICA jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

## Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

### PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

### MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

### PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

### PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

### PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

### MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

## LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

**BMR** : Bactérie multi-résistante

**CFTR** : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

**CPRE** : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

**CRP** : C-réactive protéine

**CTSI** : Score de Balthazar modifié

**ECBU** : Examen cytobactériologique des urines

**IL** : Interleukine

**PA** : Pancréatite aiguë

**PDP** : Prélèvement distal protégé

**PRSS 1** : Protease serine 1

**SDRA**: Syndrome de détresse respiratoire aigu

**SPINK 1** : Serine peptidase inhibitor Kazal de type 1

**SRIS** : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

**TNF**: Tumoral necrosis factor

**WON**: Walled off necrosis



## INTRODUCTION

La pancréatite aiguë (PA) est une affection caractérisée par une inflammation aiguë du pancréas.

Bien que de gravité modérée dans la majorité des cas, les formes graves représentent tout de même 20% des pancréatites aiguës toutes causes confondues (1). La mortalité est de l'ordre de 5% et peut s'élever jusqu'à 25% dans les formes graves. L'incidence de la PA en Europe est de 4,6% pour 100 000 habitants (2).

Les étiologies les plus fréquentes sont : les causes alcoolique et biliaire (35% et 40% réciproquement).

D'autres étiologies peuvent être confirmées par un interrogatoire minutieux du patient et/ou une imagerie pancréatique de bonne qualité. Cependant dans 5 à 10% des cas, l'étiologie de la PA ne pourra pas être mise en évidence(3)(4)(5).

La PA est responsable d'une réponse inflammatoire locale puis systémique via la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, IL-8 et le facteur TNF) par les monocytes et les macrophages. Le syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SRIS) induit par cette cascade inflammatoire a pour but de freiner l'agression locale. Dans ce contexte, la présence d'une fièvre et d'un syndrome inflammatoire biologique reste assez aspécifique et n'est pas forcément associée à une infection.(6)

Par ailleurs, en cas de pancréatite aiguë grave compliquée de nécrose, une infection de celle-ci peut survenir dans 5-40% des cas, ce qui grève le pronostic du patient. Elle survient deux à trois semaines après le début de la maladie dans la majorité des cas.(7)

Le diagnostic repose selon les recommandations actuelles :

- Sur des signes cliniques, tels que l'apparition ou la réapparition d'une fièvre ou de douleurs abdominales.
- Sur des critères biologiques, avec notamment une augmentation du syndrome inflammatoire alors que l'évolution était plutôt favorable. Si un dosage de la pro-calcitonine est réalisé, celui-ci peut être très élevé.(6)
- Sur des critères radiologiques : une modification du volume des collections et la présence de bulles d'air en leur sein traduisant une prolifération de germes anaérobies.

Une documentation bactériologique par ponction sous contrôle radiologique peut isoler un germe bien que sa sensibilité reste assez faible (moins de la moitié des cas).(8)

Il est démontré également, que les infections extra-pancréatiques (urinaire, pulmonaire ou infection de cathéter) sont des facteurs prédictifs de sévérité et de complications locales des pancréatites aiguës.(9)

Devant la gravité des patients et un syndrome de réponse inflammatoire systémique important, il est souvent difficile de différencier sepsis latent ou réponse inflammatoire majeure. On peut citer la C-réactive protéine qui est un bon indicateur de la gravité de la PA mais qui reste peu spécifique pour retenir le diagnostic d'infection. La pro-calcitonine quant à elle peut être plus sensible dans la détection d'un sepsis ( < 2 ng/L suppose un plus faible risque d'infection)(6).

La plupart des études retrouvent une proportion plus importante d'infections à bacilles gram négatifs dans les infections de coulées de nécrose (*Escherichia Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) issus de la translocation de germes du tube digestif.

La proportion des infections à Gram positifs augmente notamment dans le cadre d'infections associées aux soins (infection de cathéters) par contamination de la flore cutanée locale (*staphylococcus aureus* et staphylocoques coagulases négatifs) ou dans un contexte d'infections urinaires par entérocoques. Cependant, les entérobactéries représentent toujours une part importante des germes retrouvés dans les infections extra-pancréatiques via une contamination par la flore fécale notamment dans les infections urinaires. En ce qui concerne les pneumopathies (acquises sous ventilation mécanique), elles dépendent de l'écologie du service, elles peuvent être liées à des germes de la région oro-pharyngée, digestive par contamination (mesure d'hygiène notamment) ou bien à la prolifération de BGN non fermentant dans un contexte d'antibiothérapie systémique prolongée à large spectre.

Ce que l'on peut retenir, c'est que les entérobactéries sont dans la grande majorité des cas, responsable des infections de nécrose (péri)pancréatique ; Dans les infections extra-pancréatiques, le spectre des germes retrouvés est beaucoup plus large et dépendant du type d'infection en cause avec une part importante d'entérobactéries et de germes Gram positifs. (10)(11)(12)

Le recours à une antibiothérapie large spectre est souvent nécessaire devant la gravité des malades car la crainte de l'infection de coulée de nécrose est la principale inquiétude. Mais leur utilisation « intensive » ces dernières années risque de favoriser l'émergence de germes résistants à l'heure où l'épargne des antibiotiques devient une priorité. Plusieurs méta-analyses ont montré qu'il n'y avait pas d'intérêt à instaurer de manière probabiliste une antibiothérapie dans les PA graves non infectées, avec le risque notamment de créer des résistances (13)(14)(15).

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'incidence des infections chez les patients hospitalisés pour PA grave au CHU de Nice et de décrire l'ensemble des données bactériologiques recueillies. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les facteurs de risque cliniques, biologiques et radiologiques pouvant être associés à une infection bactérienne. Nous avons analysé également l'incidence d'apparition d'infection à germes multi résistants, au regard de la littérature déjà publiée (16). Nous rechercherons une modification de cette population bactériologique et l'apparition de résistances éventuelles aux antibiotiques utilisés ainsi que leur durée d'administration et leur impact sur l'écologie.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES :

### Critères d'inclusion des patients :

Les patients inclus dans notre étude étaient des patients majeurs hospitalisés au CHU de Nice de septembre 2017 à avril 2019 et présentant une pancréatite aiguë avec au minimum une coulée de nécrose.

Le diagnostic de pancréatite aiguë reposait, selon la conférence révisée d'Atlanta 2012, sur l'association de deux des trois critères suivants :

- Clinique : une douleur épigastrique typique (classiquement transfixiante et irradiant dans le dos) ;
- Biologique : une lipasémie supérieure à trois fois la normale ;
- Radiologique : une imagerie compatible avec le diagnostic c'est à dire un œdème, infiltrat ou bien une nécrose glandulaire et/ou péri-pancréatique (17).

L'évaluation de la nécrose reposait sur l'imagerie selon le score de Balthazar :

- A : pancréas normal ;
- B : élargissement focal ou diffus de la glande pancréatique ;
- C : pancréas hétérogène associé à un épaissement de la graisse péri-pancréatique ;
- D : coulée péri-pancréatique unique
- E : coulées multiples ou bulles d'air au sein d'une coulée ;

Par définition, seules les PA ayant un score de Balthazar D ou E étaient donc incluses.

### Caractéristiques des patients :

Les données étaient recueillies de manière prospective grâce à un questionnaire standardisé en soins médicaux continus, en réanimation médico-chirurgicale ou bien dans des services conventionnels de gastro-entérologie selon l'état clinique du patient.

Les caractéristiques des patients recueillies étaient : l'âge, le sexe, l'IMC, le délai entre l'apparition de la douleur et le début de l'hospitalisation, la consommation de tabac, de cannabis et d'alcool (g/j), l'étiologie de la PA, la présence sous-jacente d'une pancréatite chronique calcifiante et le nombre de PA antérieures à l'épisode actuel ;

### Définition de la sévérité d'une pancréatite aiguë :

Selon la classification révisée d'ATLANTA de 2012 (17), l'évaluation de la gravité d'une PA est basée sur l'apparition précoce de défaillances d'organes, sur l'évolution de ces défaillances dans les premiers jours, et sur la présence de complications pancréatiques ou péri-pancréatiques.

Les complications locales regroupent : les collections liquidiennes péri-pancréatiques, les pseudo kystes, la nécrose pancréatique, le Walled-off necrosis, l'iléus paralytique, les thromboses veineuses portales ou spléniques, la nécrose colique.

La défaillance d'organe peut-être respiratoire, cardiovasculaire ou rénale. Elle repose sur l'évaluation du score de Marshall (voir annexe 3) et est définie par un score  $\geq 2$  pour l'un de ces trois organes.

Au total, on distingue trois degrés de sévérité : la PA bénigne (absence de défaillance d'organe et aucune complication locale ou systémique) ; la PA modérément sévère (présence d'une défaillance d'organe transitoire  $< 48h$  et/ou la présence d'une complication locale ou systémique) et la PA sévère (présence d'une défaillance d'organe persistante  $>48h$ ).

Tous les patients de notre étude présentaient par définition une complication locale (nécrose)

ainsi aucune PA bénigne n'a été incluse.

#### Facteurs de gravité :

Dans les 48h suivant l'admission, nous réalisons une évaluation de la gravité :

- Présence d'un SRIS défini par la présence d'au moins deux critères parmi :
  - Fréquence cardiaque > 90 bpm
  - Température corporelle < 36° ou > 38°
  - Leucocytes < 4000 / mm<sup>3</sup> ou >12 000 / mm<sup>3</sup>
  - Fréquence respiratoire > 20 /min ou Pa CO<sub>2</sub> < 32 mm Hg
- La présence d'une défaillance d'organe comme définie par le score de Marshall ( Annexe 2);
- D-dimères > 1400 ng/ml (18);
- CRP > 150mg/L ;
- Le score de gravité APACHE II était calculé pour chaque patient( Annexe 1) : Il s'agit d'un score prédictif du risque de mortalité, élaboré à partir de 12 variables physiologiques auxquelles s'ajoutaient l'âge et un certain nombre de maladies préexistantes. Nous avons retenu qu'un score ≥ 8 définissait une PA sévère.

Nous avons également précisé la durée d'une hospitalisation en réanimation si elle avait été nécessaire. Et nous avons précisé si une nutrition entérale ou parentérale avait été introduite.

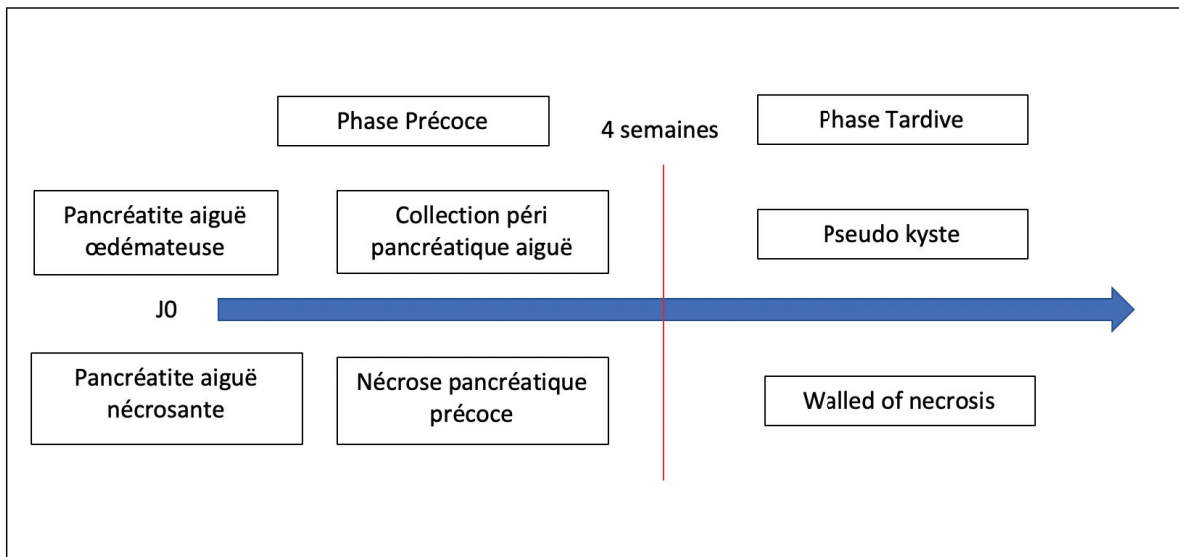
#### Caractéristiques radiologiques :

L'évaluation de la gravité était réalisée à 72-96h du début des douleurs selon les recommandations actuelles. Un scanner abdomino-pelvien avec et sans injection était réalisé, permettant de calculer le score de Balthazar modifié (CTSI).

Étaient décrits : le nombre de coulées de nécrose, la localisation des coulées (pancréatique, péri pancréatique ou les deux), le pourcentage de nécrose (< 50% ou > 50% de la glande pancréatique), le type de collection (walled-off necrosis (WON), collection liquidienne, nécrose précoce, pseudo kyste ou abcès).

Dans certains cas, l'évaluation radiologique était réalisée précocement notamment en cas de doute diagnostique, de défaillance d'organe ou afin de rechercher une complication locale de la PA. Dans ces cas-là, le premier scanner permettait l'inclusion des patients, la réévaluation radiologique dépendait de l'évolution générale. Il existe différents types de collections : contenant du liquide pancréatique, de la nécrose pure ou bien une association des deux. Elles pouvaient évoluer au cours du temps et dans la majorité des cas, se résorber en quelques jours à quelques semaines ou bien se collecter avec la formation d'une coque, visible au scanner (Figure 1).

Figure 1 :Évolution des collections pancréatiques en fonction du temps après le début de la maladie



Ainsi, pour certains patients qui ont bénéficié d'imageries à différents temps de leur hospitalisation, nous avons pu recueillir les données relatives à l'évolution de différents types de collections identifiées radiologiquement : nous précisons pour chaque patient le ou les types de collections pancréatiques identifiées lors des différentes imageries.

#### Prise en charge des patients et recherche d'une infection :

La prise en charge des patients était standardisée et suivait les pratiques actuelles en accord avec les recommandations en vigueur.(19)

Le traitement médical de la pancréatite aiguë reposait sur des mesures de réanimation symptomatiques comprenant : une mise à jeun initiale, une hyperhydratation intraveineuse adaptée à l'âge et aux comorbidités des patients, le traitement de la douleur (antalgiques morphiniques ou non) et une prise en charge nutritionnelle (en privilégiant une nutrition entérale si la reprise de l'alimentation orale n'était pas permise par l'état clinique du patient). Notre étude était une étude non interventionnelle, nous nous sommes attachés à décrire l'évolution des pancréatites sur le versant bactériologique.

Devant l'apparition d'un syndrome fébrile ou la ré-ascension d'une fièvre inexplicquée, des prélèvements bactériologiques systématiques étaient réalisés : dosage de la CRP et de la PCT, hémocultures périphériques par ponction veineuse ou sur voie centrale ( avec mise en culture du cathéter lors du retrait de celui-ci), ECBU, prélèvement distal protégé (PDP) en réanimation, ponction de la coulée de nécrose (si suspicion clinique d'infection de coulées de nécrose). La recherche de BMR rectale n'était pas systématique, elle était dépendante des habitudes du service. En cas d'infection extra pancréatique, le traitement dépendait de la prise en charge de l'infection diagnostiquée : antibiothérapie systémique, retrait d'un cathéter infecté ou de la sonde vésicale.

En cas d'infection documentée ou fortement présumée de coulée de nécrose, le traitement associait : une antibiothérapie systémique et un traitement interventionnel de drainage de la collection (drainage radiologique avec augmentation progressive du calibre des drains, drainage endoscopique par nécrosectomie ou bien nécrosectomie chirurgicale).

Au cours du séjour en réanimation, le patient était systématiquement mis sous

antibiothérapie probabiliste après réalisation des prélèvements bactériologiques en cas d'état de choc ou de recours à une ventilation mécanique pour défaillance respiratoire(20). Les modalités de l'antibiothérapie (indications et durées) étaient discutées de manière hebdomadaire en staff pluridisciplinaire (bactériologue, infectiologue et réanimateur).

#### Définition d'une infection :[18] [19] [20] [21]

Selon les sociétés savantes d'infectiologie, nous avons retenu les diagnostics infectieux selon les critères énoncés ci-dessous : bactériémie / fungémie (présence d'une bactérie/levure dans le sang), bactériémie/fungémie liée au cathéter (hémoculture prélevée sur cathéter central positive au même agent infectieux que l'hémoculture périphérique avec un délai de positivation des hémocultures prélevées par le cathéter plus court d'au moins 2 heures par rapport à celui des hémocultures prélevées en périphérie ou culture positive du cathéter avec le même agent infectieux que les hémocultures), infection de cathéter (culture positive du cathéter retiré, régression des signes infectieux dans les 48h suivant l'ablation du cathéter), infection urinaire (signes fonctionnels urinaires et une bactériurie  $> 10^3$ /mL) et pneumopathie en réanimation (chez le patient ventilé artificiellement depuis au moins 48h : une image radiologique compatible, une fièvre, une hyperleucocytose, des signes cliniques compatibles, prélèvement distal protégé  $> 10^3$  germes compatibles). Le diagnostic d'infection de coulée de nécrose reposait sur des signes cliniques, tels que l'apparition ou la réapparition d'une fièvre ou de douleurs abdominales, des critères biologiques (augmentation du syndrome inflammatoire et PCT élevée) et sur des critères radiologiques (une modification du volume des collections et la présence de bulles d'air en leur sein traduisant une prolifération de germes anaérobies).

#### Données bactériologiques :

Au cours du séjour, pour tous les patients ayant présenté un diagnostic d'infection pancréatique ou extra pancréatique, nous avons recueilli le ou les germes identifiés en cause de l'infection et leur profil de résistance associé au point d'appel infectieux retenu.

Nous avons recueilli pour chaque patient la durée de l'antibiothérapie systémique introduite, si l'antibiothérapie probabiliste introduite était adaptée au germe et si une réévaluation puis modification de celle-ci avait été réalisée en fonction de la réponse au traitement initial.

L'efficacité de l'antibiothérapie était définie par une régression de la fièvre, une amélioration des paramètres biologiques inflammatoires ou une amélioration clinique dans les 48h suivant l'instauration de l'antibiothérapie.

### Dénomination des micro-organismes :

Nous avons choisi de classer les résultats de la manière suivante en séparant les bacilles gram négatifs, les cocci gram positifs, les cocci gram négatifs et les levures. (Tableau 1).

Tableau 1: Classification des germes notre étude

<b>BACILLES GRAM NÉGATIFS</b>	Entérobactéries	<u>Groupe 1</u> : <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Salmonella spp.</i> ; <u>Groupe 2</u> : <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Citrobacter koseri</i> ; <u>Groupe 3</u> : <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , etc...
	Non fermentant	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ;
	Haemophilus	<i>Haemophilus haemolyticus</i> ; <i>Haemophilus influenzae</i> ;
	Anaérobies	<i>Bacteriodes spp.</i> ;
<b>COCCI GRAM POSITIFS</b>	Staphylocoques	<i>Staphylococcus aureus</i> ; <u>Staphylocoques coagulases négatifs</u> : <i>Staphylococcus epidermidis</i> ; <i>Staphylococcus pasteurii</i> ; <i>Staphylococcus hominis</i> ; <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ;
	Entérocoques	<i>Enterococcus faecalis</i> ; <i>Enterococcus faecium</i> ;
	Streptocoques	<i>Streptococcus agalactiae</i> ; <i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> ;
<b>BACILLES GRAM POSITIFS</b>	Anaérobies	<i>Clostridium difficile</i> ;
<b>LEVURES</b>	Candida	<i>Candida albicans</i> ; <i>Candida glabrata</i> ;

La résistance bactérienne était définie par l'acquisition d'une résistance à des antibiotiques pour lequel l'espèce est naturellement sensible (par opposition à la résistance naturelle). Pour faciliter l'interprétation des données, nous avons choisi de classer les profils de résistance selon la classe à laquelle appartient le micro-organisme.

Il existe de nombreuses classifications différentes, nous avons décrit les profils des germes les plus fréquemment soumis aux phénomènes de résistances et pour lesquels la conséquence en pratique clinique était la plus pertinente. Elle concerne les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*. (Tableau 2)

### Les entérobactéries :

Elles sont naturellement sensibles à toutes les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Il existe cependant pour les entérobactéries du groupe 2, une résistance naturelle à l'amoxicilline et pour celle du groupe 3, à l'amoxicilline-acide clavulanique. Toutes les entérobactéries du groupe 1 sont naturellement sensibles à toutes les pénicillines et aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Le premier niveau de résistance acquise concerne les entérobactéries du groupe

1 qui deviennent résistantes à la pénicilline par la production d'une pénicillinase, mais restent cependant sensibles aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

Le second niveau de résistance est la production d'une céphalosporinase rendant l'action des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération inefficaces pour toutes les entérobactéries (Hcase). Le troisième niveau de résistance des entérobactéries est la production d'une bêta lactamase à spectre élargi (BLSE) ayant pour conséquence une résistance à l'ensemble des céphalosporines (y compris les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération). Pour finir, la pression de sélection liée à l'utilisation excessive de carbapénème, favorisée par l'émergence de forme BLSE, est la diffusion de carbapénémase plasmidique, ayant comme conséquence la résistance à toutes les carbapénèmes telles que l'ertapénème, le méropénème et l'imipénème. Ce sont les bactéries hautement résistantes productrices de carbapénémases (forme EPC).

Le *Pseudomonas aeruginosa* :

Il est naturellement résistant à un grand nombre d'antibiotiques par la production d'une bêta lactamase chromosomique. Dans la famille des bêta lactamines, il est classiquement sensible à la ceftazidime, la pipéracilline-tazobactam et aux carbapénèmes. Le premier niveau de résistance était celui à la ceftazidime. Pas la suite, une résistance à la ceftazidime et aux autres antibiotiques fréquemment utilisés définissait la multi-résistance.

Le *Staphylococcus aureus* :

Nous avons classé le *Staphylococcus aureus* de manière simple en formes sensibles ou résistantes à la méticilline.

Tableau n°2 : Description des différents profils de résistance étudiés

<b>Entérobactéries</b>	<u>C3G-S</u>	Sensibles aux céphalosporines de 3ème génération	
	<u>C3G-R</u> = Résistantes aux céphalosporines de 3ème génération	<b>BLSE</b>	Présence d'une bêta lactamase à spectre élargi → Bactérie multi-résistante (ex : E.coli BLSE)
		<b>Hcase</b>	céphalosporinase hyper produite
	<u>EPC</u>	Entérobactéries productrices de Carbapénémase → Bactérie hautement résistante (ex : Oxa 48)	
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	<u>Ceftazidime-S</u>	Sensibles au ceftazidime	
	<u>Ceftazidime-R</u>	Résistantes au ceftazidime	
	<u>multi-R</u>	résistantes au Ceftazidime et aux carbapénèmes.	
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	<u>methy-S</u>	Sensibles à la méticilline	
	<u>methy-R</u>	Résistantes à la méticilline	

Données statistiques : les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS. Les variables continues sont présentées sous formes de moyennes avec leurs déviations standard. Les variables catégorielles sous forme de pourcentages. Pour les effectifs de faible taille, un test non paramétrique de wilcoxo a été réalisé. Afin d'étudier la corrélation entre les durées, un test de spearman a été réalisé. Une régression logistique a été utilisée pour tester le caractère indépendant des facteurs de risque en analyse uni variée avec un  $p < 0,05$  puis une régression multivariée pour les facteurs de risque significatifs en analyse uni variée.



Utilisation des données médicales : l'utilisation de toutes les informations recueillies était conforme à la loi informatique et des libertés n°2004-801 du 6/08/2004 et le décret d'application n°2005-1309 paru le 20/10/2005. S'agissant d'une étude non-interventionnelle, un accord du comité de protection des personnes n'était pas nécessaire. Cette étude a été soumise à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et a reçu son autorisation le 28/09/2016 sous le numéro **2017-A02740-53**.

## RÉSULTATS :

### Caractéristiques de la population

Pendant la période de l'étude, 186 patients ont été admis au CHU de Nice pour pancréatite aiguë, 69 patients ont été inclus devant la présence d'au moins une coulée de nécrose pancréatique (37%).

Tableau 3 : Caractéristiques globales des patients

	Total N=69
Âge (ans) (± écart type)	59,0 (±17,8)
Sexe masculin	48 (69,6%)
IMC	27,8
Étiologie	
Lithiasique	34 (49,3%)
Alcoolique	18 (26,1%)
Hypertriglycéridémie	3 (4,3%)
Post CPRE	2 (2,9%)
Idiopathique	10 (14%)
Iatrogène	2 (3%)
Toxiques	
Tabac *	20 (29%)
Alcool en grammes **	39,4 [0-360]
Cannabis*	3 (4,3%)
Pancréatite chronique	8 (11,6%)
Introduction d'une nutrition	
Entérale	33 (47,8%)
Parentérale	20 (29%)
Aucune	16 (23,2%)

\* nombre de patients qui consomment régulièrement du tabac ou du cannabis

\*\* consommation moyenne d'alcool de la population de l'étude.[Bornes extrêmes]

La population était composée majoritairement d'hommes (n=48/69 soit 69,6%) avec un âge moyen de 59 ans (± 17,8) et un IMC moyen de 27,8 kg/m<sup>2</sup>. La consommation moyenne d'alcool dans le groupe pancréatite alcoolique était de 137g/j.

Concernant l'étiologie de la PA, elle était dans 49% des cas (n= 34) liée à une pathologie lithiasique. La deuxième cause la plus fréquente était l'alcool dans 26% des cas (n=18/69). Pour 10 patients l'étiologie n'a pas pu être retrouvée. Pour deux patients, un geste de radiologie interventionnelle s'est compliqué d'une PA : une chimio-embolisation hépatique et une embolisation de l'artère rénale.

Concernant la prise en charge nutritionnelle, 47,8% des patients ont reçu une nutrition entérale sur sonde gastrique, 29% des patients ont reçu une nutrition parentérale sur Picc-line ou voie centrale et 23,2% des patients n'ont bénéficié d'aucun support nutritionnel.

Tableau 4: Critères de gravité

	Total N=69
Transfert en réanimation	32 (46,4%)
Défaillance rénale >2	11 (15,9%)
Défaillance cardiaque >2	5 (7,2%)
Défaillance respiratoire >2	33 (47,8%)
APACHE ≥ 8	44 (63,8%)
Gravité de la PA	
modéré	42 (61%)
Sévère	27 (39%)
CRP moyenne (mg/L) à 48-72h après l'admission	220
SRIS > 2 à l'admission	57 (82,6%)

Il s'agissait de pancréatite aiguë de sévérité modérée dans 58% des cas (40/69) et sévère chez 39,1% des patients (27/69). Trente-deux patients (46,4%) ont nécessité un passage en réanimation. D'après les critères de gravité décrits par le score de Marshall, 33 patients ont présenté une défaillance respiratoire (47,8%), 11 patients ont présenté une défaillance rénale (14,3%) et pour 5 patients il existait une défaillance cardiaque (7,2%).

Tableau 5 : Caractéristiques radiologiques et drainage

	Total N=69
Nombre de coulées de nécrose	
1	20 (29,0%)
2	33 (47,8%)
3	14 (20,3%)
4	1 (1,4%)
Réalisation d'un geste de drainage	
Nécrosectomie endoscopique	8 (11,6%)
Drainage radiologique	6 (8,7%)
Association des deux	2 (2,9%)

Un score de Balthazar E a été retrouvé chez 71% des patients (n=49) et le score de gravité APACHE II était supérieur ou égal à 8 dans 63,8% des cas (n=44).

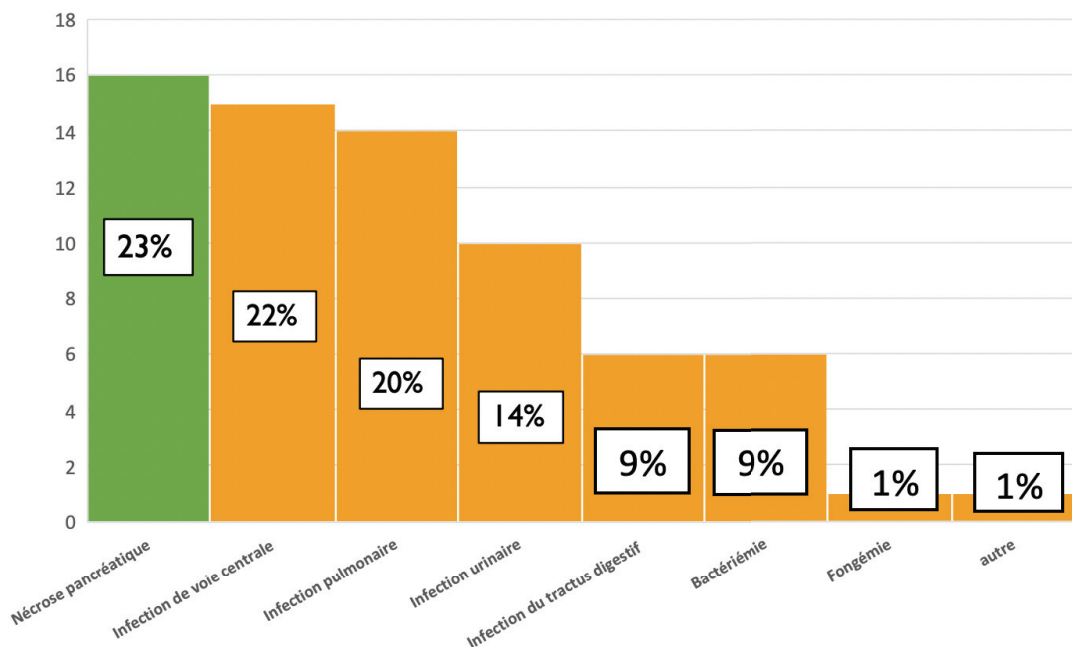
Le drainage d'une collection nécrotique surinfectée a été réalisé pour 8 patients par nécrosectomie endoscopique, 6 patients par drainage radiologique et pour 2 patients, par une combinaison des deux. Aucune nécrosectomie chirurgicale n'a été pratiquée. Seulement 5 patients ont présenté des signes radiologiques faisant suspecter le diagnostic d'infection de nécrose (7%).

Le taux de mortalité intra-hospitalière s'élève à 8,7% (6/69): 2 patients sont décédés de complications infectieuses par infection de nécrose pancréatique, 2 sont décédés précocement dans le cadre d'une défaillance multi viscérale et 2 patients dans le cadre d'une décompensation d'une pathologie chronique.

## Critère de jugement principal : incidence des infections et description du profil infectieux

L'incidence globale de l'infection s'élevait à 55%. Au total, 38 patients ont donc présenté au moins un épisode infectieux. Il a été documenté 69 localisations infectieuses avec 23% d'infections de coulée de nécrose (16/69) et 32% d'infections extra pancréatiques (22/69). Parmi les patients infectés 42% ont présenté une infection de coulée de nécrose. Les localisation extra pancréatiques des sites infectieux étaient : les infections sur cathéters veineux centraux (22%), les infections pulmonaires (20%) et les infections urinaires (15%). Dans les infections du tractus digestif (9%), on peut citer une colite à clostridium difficile, 5 cholécystites gangréneuses ou abcédées (dont 2 ayant nécessité une ponction/drainage radiologique et une prise en charge chirurgicale en urgence) et un abcès intra-abdominal (extra pancréatique). Enfin, nous avons retrouvé une fungémie (1%) et un abcès de loge d'aponévrotomie compliquant une ischémie aigue de membre inférieur.

Graphique 1 : Principaux sites infectieux



Parmi les 38 patients ayant présenté une complication infectieuse :

- 21(55%) patients ont présenté un seul épisode documenté ;
- 9(24%) patients ont présenté deux épisodes documentés ;
- 8(21%) patients ont présenté plus de trois épisodes infectieux au cours de leur hospitalisation.

L'infection de coulée de nécrose était associée à un seul site infectieux extra pancréatique dans 38% des cas (n=6/16) et à plus d'une infection extra pancréatique dans 31% des cas (n=5/16). Cinq patients ont présenté une infection de coulée de nécrose isolée sans autre complication infectieuse (31%).

Tableau 6 : Différents germes retrouvés dans la nécrose pancréatique et le sites infectieux extra pancréatiques.

		Nécrose pancréatique n=29	Extra pancréatique n=79
Entérobactéries du groupe 1	<i>Escherichia coli</i>	7 (24%)	15 (19%)
	<i>Proteus mirabilis</i>	0	1 (1%)
Entérobactéries du groupe 2	<i>Citrobacter koseri</i>	0	2 (3%)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (7%)	2 (3%)
Entérobactéries du groupe 3	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (7%)	8 (10%)
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (3,5%)	0
	<i>Citrobacter freundii</i>	1 (3,5%)	0
	<i>Morganella morganii</i>	0	1 (1%)
BGN non fermentants	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (10%)	7 (9%)
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1 (1%)
Haemophilus spp	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1 (3,5%)	1 (1%)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (3,5%)	2 (3%)
BGN anaérobies	<i>Bacteriodes spp</i>	2 (7%)	0
aureus	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	8 (10%)
Entérocoques spp	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (7%)	6 (8%)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (3,5%)	4 (5%)
Streptocoques spp	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	1 (1%)
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	0	1 (1%)
Staphylocoques coagulases négatifs	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (3,5%)	8 (10%)
	<i>Staphylococcus pasteurii</i>	0	1 (1%)
	<i>Staphylococcus hominis</i>	0	3 (4%)
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (3,5%)	2 (3%)
Clostridium	<i>Clostridium difficile</i>	0	1 (1%)
Candida spp	<i>Candida albicans</i>	3 (10%)	2 (3%)
	<i>Candida glabrata</i>	1 (3,5%)	2 (3%)

Au total 108 germes ont été identifiés.

Pour les infections de coulées de nécrose (n = 29), 45% étaient liées à des entérobactéries, 13,5% à des levures, 10% à *Pseudomonas aeruginosa* et 10% à des entérocoques. Les infections à staphylocoques coagulases négatifs représentaient 7% des infections de coulées de nécrose. Aucun *staphylococcus aureus* n'a été mis en évidence. L'infection de coulée de nécrose était poly-microbienne chez 10 patients (63%) et mono-microbienne chez 6 patients (38%).

Concernant les infections extra pancréatiques (n=79), nous avons retrouvé 28% de staphylocoques, 37% d'entérobactéries, 13% d'entérocoques, 10% de BGN non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas*) et 5% d'infections fongiques.

Au total, toute infection confondue, la prévalence d'une infection poly-microbienne était de 52% (n= 36/69) versus 48% d'infection mono-microbienne (n= 33/69).

Critères de jugements secondaires : facteurs de risques associés à l'infection :

En analyse uni variée, la présence d'une infection était associée à l'âge (63 ans vs 54,1 ans p=0,04), à un score APACHE II  $\geq$  8 (p=0,002), à l'existence d'une défaillance respiratoire (p=0,0009), à un séjour en réanimation (p=0,0003) et un SRIS à l'admission (p=0,003). On constate aussi la présence de critères de gravité radiologiques (p=0,007), le type de collection péri-pancréatique (p<0,0001) et l'existence d'une nécrose intra-pancréatique radiologique plus élevée (p=0,03). La présence d'une infection n'était pas associée à un risque de mortalité

plus élevé ( $p=0,2$ ). En analyse multivariée, le seul facteur statistiquement significatif associé au risque d'infection était la présence d'un WON ( $p=0,0452$ ).

Critères de jugements secondaires : profil de résistance :

Dans notre étude, 46 patients ont été traités par antibiotiques (67%). Huit patients (12%) ont été traité sans documentation bactériologique avec une durée moyenne d'antibiothérapie de 10 jours contre 36,4 jours en cas d'infection ( $p=0,06$ ). L'antibiothérapie probabiliste était adaptée dans 76,3% des cas (29/38). Les valeurs de la CRP et de la PCT ne différaient pas entre les groupes de patients infectés et non infectés : 268,1 mg/L vs 202,3mg/L ( $p=0,4$ ) et 3,5ng/mL vs 3,2ng/mL ( $p=0,8$ ). Parmi les 38 patients ayant présenté un épisode infectieux documenté, 18 d'entre eux ont eu un prélèvement positif à un germe ayant acquis une résistance (47%). Vingt et un germes résistants ont été retrouvés (21% des germes totaux). La nécrose pancréatique est le site où l'acquisition d'un germe résistant est le plus fréquent (38%), suivi par les infections pulmonaires (33%), les bactériémies (19%) et l'infection de voie centrale (5%).

Tableau 7 : Profil de résistance

<b>Entérobactéries</b>	C3G-S		4	19%
	C3G-R	BLSE	7	33%
		Hcase	5	24%
	EPC		-	-
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Ceftazidime-S		-	-
	Ceftazidime-R		1	5%%
	multi-R		4	19%
<b><i>Staphylococcus aureus</i></b>	méthy-R		-	-

C3G-S : sensible aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; C3G-R : résistant aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ; BLSE : Béta-lactamase à spectre élargi ; Hcase : Céphalosporinase hyper produite ; EPC : entérobactéries productrices de carbapénémase ;

La recherche de BMR rectale a été effectuée chez 35 patients (51%), elle était positive chez 29% d'entre eux. Quatre-vingt-dix pourcent des patients, ayant une recherche de BMR positive, avaient effectué un séjour en réanimation.

Nous avons retrouvé 5 entérobactéries BLSE (*Klebsiella pneumoniae* ou *E. coli*) et 5 entérobactéries présentant une céphalosporine hyper produite (type HCase).

Soixante-dix-huit pourcent des patients ayant acquis une résistance avaient fait un séjour en réanimation (14/18).

En analyse uni variée (annexe 6), une infection à germe ayant acquis une résistance était plus fréquente chez les hommes ( $p=0,03$ ), chez les patients ayant été transférés en réanimation ( $p=0,004$ ), avec une défaillance respiratoire ( $p=0,004$ ). Les pancréatites étaient fréquemment plus graves : 28% de PA modérées se sont compliquées d'une infection à germe résistant contre 72,2% de PA sévères ( $p=0,009$ ). La présence d'un WON était plus fréquemment observée en cas de résistance ( $p=0,004$ ). Cependant, la durée totale des antibiotiques reçus et la durée du séjour en réanimation n'étaient pas associés à une augmentation de la résistance bactérienne.

Il est à noter que les patients hospitalisés en réanimation et ayant développé une infection, avaient significativement une durée plus longue d'antibiothérapie ( $p =0,02$ ). Nous n'avons pas

trouvé de différence significative entre les types de germes identifiés chez les patients hospitalisés en réanimation et en service conventionnel. Cependant, on note une tendance plus élevée d'infections à staphylocoques dans le groupe réanimation ( $p=0,07$ ). Pour finir, la présence d'une infection à germe ayant acquis une résistance n'était pas associée au risque de décès ( $p=0,2$ ).

## DISCUSSION

Notre étude est une étude récente qui s'est intéressée à l'écologie bactérienne dans les complications infectieuses des pancréatites aiguës compliquées de nécrose pancréatique.

L'incidence globale de l'infection s'élevait à 55% (38/69) dont 23% d'infections de coulée de nécrose et 32% d'infections extra pancréatiques. Plus de la moitié des patients n'ont présenté qu'un seul épisode infectieux durant leur hospitalisation. Concernant les infections de coulées de nécrose, elles étaient liées dans 45% des cas à des entérobactéries (24% *Escherichia coli*, 7% *Enterobacter aerogenes* et *Klebsiella pneumoniae*). Pour les infections extra pancréatiques, nous avons retrouvé 28% de staphylocoques, 37% d'entérobactéries, 13% d'entérocoques, 10% de BGN non fermentant (*Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia*) et 5% d'infections fongiques. L'âge élevé, des signes de gravité clinique, radiologiques et un séjour en réanimation sont des facteurs de risque d'infection. Dans notre étude, le facteur de risque principal d'infection était la présence d'une collection de type Walled off necrosis (p= 0,0452 ; IC 95% : 1,04- 37,79).

### Relation entre le type de collection et le risque d'infection de nécrose pancréatique

Peu d'études se sont intéressées au risque infectieux en fonction du type de collection présente. Le WON, entité décrite pour la première fois en 2005 par Connors et al.(22), est une collection encapsulée de nécrose pancréatique ou péri-pancréatique ayant eu le temps de se constituer. Elle se développe environ 4 semaines après le début de la maladie. Dans notre étude, le critère le plus important de risque infectieux était la présence d'un WON en analyse uni et multivariée. Plusieurs hypothèses sont envisageables.

Dans une étude de Besselink et al., réalisée sur une cohorte prospective de 731 patients hospitalisés pour un premier épisode de PA, celui-ci s'est intéressé à rechercher l'impact d'une bactériémie ou d'une pneumopathie sur la mortalité. Il a montré qu'une bactériémie était associée à un risque accru d'infection de coulée de nécrose pancréatique (p=0,002). Chez 98 patients atteints de nécrose infectée, la bactériémie était associée à une mortalité plus élevée (40% par rapport à 16%; p = 0,014). Il suggérait donc qu'une bactériémie précoce (> 7 jours) était significativement associée à une infection de nécrose pancréatique (celle-ci survenant après 3-4 semaines, en moyenne 26 jours)(7).

Nous savons que le risque de sepsis lié à une infection de nécrose augmente à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine, en dehors d'une perforation digestive entraînant une colonisation immédiate de la nécrose. L'infection de nécrose pourrait être liée à une colonisation de la nécrose (péri)-pancréatique par des germes issus de la translocation du tube digestif, par dissémination hématogène ou lymphatique, se développant dans un contexte d'immunodépression poly-factorielle. Il en résulte, dans un délai retardé de 4 à 6 semaines, après une prolifération bactérienne suffisante et la formation du WON: les signes d'une véritable infection de nécrose pancréatique. Cependant, nous ne pouvons écarter l'hypothèse, que l'association d'un WON au fort risque d'infection soit lié au délai de drainage endoscopique des collections infectées dans notre centre. En effet, la prise en charge de l'infection (ou de la forte suspicion d'infection) de nécrose pancréatique repose sur l'association d'une antibiothérapie systémique et d'un drainage de la collection. Lorsque l'état du patient le permet, en l'absence d'instabilité hémodynamique ou de sepsis non contrôlé par une antibiothérapie large spectre, nous privilégions une technique mini-invasive par un drainage endoscopique souvent associée à une nécrosectomie (23). Il faut dans la mesure du possible attendre 4 semaines pour qu'une coque se forme autour de la collection afin de proposer un drainage endoscopique transmural



quand la collection est accessible. Dans notre étude, 10/16 patients ayant une infection de coulées de nécrose ont été traité par drainage transmural ce qui peut expliquer cette forte association.

#### Présence d'un SRIS à l'admission et risque d'infection de nécrose

Dans notre analyse statistique, en modèle uni varié, la présence d'un SRIS était significativement associée à une infection ( $p=0,003$ ). Ceci, pourrait être utile pour identifier les malades à risque d'infection parmi les patients ne présentant pas de défaillance d'organe mais un SRIS à l'admission.

Les mécanismes à l'origine du développement de celui-ci sont bien décrits dans la littérature. Une lésion tissulaire ou la présence d'une bactérie active le complément, des macrophages/monocytes et autres éléments cellulaires réactifs tels que les mastocytes, les cellules endothéliales et les plaquettes afin de produire divers médiateurs. Le TNF et l'IL-1 sont sécrétés en grande quantité et apparaissent la circulation très précocement. Ils ont des effets à la fois locaux et systémiques. Les cellules stromales, sur le site de l'agression pancréatique, libèrent une vague secondaire de médiateurs qui augmentent le signal inflammatoire. L'IL-6 apparaît ensuite dans la circulation et a également des effets systémiques. Les principales cytokines d'alarme provoquent de la fièvre et incitent l'hypophyse à libérer des hormones du stress. Ils stimulent également le foie à synthétiser un certain nombre de protéines de la phase aiguë telles que la protéine C-réactive, le fibrinogène et les antiprotéases majeures.

Au niveau pancréatique, de nombreux médiateurs provoquent une douleur, une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et attirent les granulocytes sur le site. Les caractéristiques physiopathologiques de l'inflammation prennent toutefois généralement entre 24 et 48 heures pour se développer pleinement(24). Les anomalies de la microcirculation jouent un rôle majeur dans la physiopathologie en favorisant la formation de micro thrombi dans la circulation pancréatique (conduisant à une ischémie et une nécrose pancréatique) et dans la circulation systémique (conduisant à une insuffisance rénale, pulmonaire ou hépatique)(18).

Basselink et al. supposaient également qu'une invasion bactérienne précoce aggrave le syndrome de réponse inflammatoire systémique fréquemment observé dans les premiers jours d'une pancréatite aiguë, ce qui rend le patient plus vulnérable à une défaillance d'organe. Il existerait donc une intrication étroite entre phénomène inflammatoire et infectieux.

#### Comparaison des données actuelles à celles publiées dans la littérature

Il est démontré que les complications infectieuses, qu'elles soient extra pancréatique ou de la nécrose, jouent un rôle prédictif majeur dans la sévérité de l'épisode et dans les complications locales de la pancréatite(25). L'objectif était de comparer les pathogènes identifiés dans notre étude, associés aux infections dans les PA, à ceux retrouvés dans les études antérieures, afin de mettre à jour nos connaissances actuelles.

Nous avons résumé différentes études et revues de la littérature dans le tableau 8 afin de faciliter la comparaison (26)(27)(28)(10)(11). Dans notre étude, l'infection de nécrose pancréatique était liée dans 45% des cas à des entérobactéries des groupe 1 à 3 contre 54 à 73% dans les autres études. La nécrose est en majorité composée de germes issus de la translocation digestive (62%) tels que les entérobactéries, les bacteroïdes et des entérocoques anaérobies (*Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*). Les BGN non fermentants étaient de l'ordre de 7 à 16% contre 10% dans notre étude : ce qui est rassurant

puisqu'il s'agit de germes souvent témoins d'une immunodépression sévère et d'une pression de sélection liée à une antibiothérapie prolongée. Dans beaucoup de ces études, une antibioprofylaxie était souvent introduite à la phase précoce de la maladie et dans les formes graves. Ceci peut être expliqué par le fait qu'il s'agit d'études relativement anciennes, où il n'existait pas encore de recommandations précises sur l'intérêt, ou non, de l'introduction d'une antibioprofylaxie en prévention de l'infection de coulée de nécrose.

Tableau 8 : Comparaison des données infectieuses avec d'autres études antérieures

Auteurs	Description de l'étude	Répartition des infections	bactériologie	
<b>Brown et al.</b>	Revue 1980-2014 Infection extra pancréatiques 19 études 1741 patients	75% de patients avec PA nécrosantes ; Gravité modérée à sévère ; Exclusion d'une antibioprofylaxie ;	32% infections extra pancréatiques : -respiratoire (9,2%) -bactériémies (8,4%) -urinaire (2,6%)	NC
<b>Garg et al.</b>	Prospective 2001 Inde 169 patients	Toute pancréatite aiguë ; Antibiothérapie si suspicion forte d'infection ou fièvre > 48h ;	63 patients (37%) infectés : -24 (38%) infection de coulée de nécrose -20(32%) infection extra pancréatique	EB 47%  Sensibilité aux C3G et quinolones
<b>Xue et al.</b>	Rétrospective 2003-2005 Thaïlande 140 patients	Toute pancréatite aiguë ; Antibioprofylaxie 7-14 jours ;	44 patients infectés (31,4%) : -nécrose 47,7% -pneumopathies 27,7% -bactériémies 10,8% -tractus GI 7,7% -urinaire 6,2%	113 germes isolés : Gram négatif 56,6% (64/113) Gram positive 22,1% (25/113) Fongique 21,2% (24/113)
<b>Mohd et al.</b>	Prospective 2011 Inde 51 patients	Premier épisode de pancréatite aiguë sévère Antibioprofylaxie large spectre	Infection de nécrose pancréatique 19/51 (37,3%) Extra pancréatique 32/51 (62,7%) : - bactériémie (30%) - cathéters (9,4%) - urinaire (13,2%) - pneumopathie (9,4%) - bile (3,8%)	<u>22 germes dans la nécrose</u> : 73% EB 4,5% SA 13,6% PA <u>53 germes extra pancréatiques</u> : 47,2% EB 18,9% SA 17% entérocoques 17% acinetobacter 7,5% PA
<b>Tsue et al.</b>	Prospective 2000-2008 Chine 336 patients	Pancréatite aiguë sévère Antibioprofylaxie	65/336 infections de nécrose (19,35%)	133 germes : 54% EB 7,5%PA 15,7% entérocoques 12% streptocoques 5,2% SA
<b>Wuhl et al.</b>	Revue 1995 Suisse	Pancréatite aiguë nécrosante	NC	EB : 55% 16% PA 15% SA 4% Enterococcus faecalis
<b>Jain et al.</b>	Prospective 2018 209 patients	Premier épisode de pancréatite aiguë Formes sévères 38% 44% antibioprofylaxie	108/209 infections de nécrose (52%) 29/209 infections extra pancréatiques (14%) : - pneumopathies (86%) -urinaires (7%), -Cholangite (3,5%) -ascite infectée (3,5%)	86% de germes résistants 149 germes dans la nécrose : Fongique : 13% 60% EB 1% SA 11% PA 8% entérocoques

Le *Staphylococcus aureus* n'a jamais été retrouvé dans la nécrose pancréatique dans notre étude mais sa fréquence était de l'ordre de 5 à 15 % dans les autres. La part des infections fongiques (13,5%) est également assez faible, puisqu'elle peut aller de 13 à 20% selon les études. Dans l'étude de Berzin et al.(29), l'utilisation prolongée d'une antibiothérapie large spectre (type carbapénémase) et d'une durée prolongée (> 14j) était associée à un risque augmenté d'infection secondaire de la nécrose pancréatique à *Candida* spp.

Pour finir, le taux d'infection de nécrose pancréatique était de 23% ce qui est comparable aux autres études (20 à 37%). Il reste cependant difficile d'extrapoler toutes ces données car de nombreux facteurs peuvent influencer la population bactérienne : la période et le site géographique de réalisation de l'étude (l'écologie bactérienne est différente d'une période à une autre de même qu'elle diffère d'un pays à un autre, voir même, d'un service à un autre).

La sévérité de la pancréatite est également à prendre en compte puisque les PA graves sont associées à un risque élevé d'infection, hors dans certaines de ces études, le risque infectieux était évalué pour tout épisode aiguë, quel que soit le degré de sévérité. L'usage de l'antibioprophylaxie systématique dans certaines études peut expliquer un taux important de BGN non fermentant et de levures.

Concernant les infections extra-pancréatiques, il s'agit essentiellement d'infections associées aux soins : infection de cathéters veineux centraux (22%), infections pulmonaires (20%) aux cours de ventilation mécanique chez des patients hospitalisés en réanimation. La prépondérance de germes digestifs était dans ce cas-là plus faible (36%), le staphylococcus aureus et les staphylocoques coagulase négatifs représentaient 28% des germes et les entérocoques (13%), ce qui est comparable aux autres études. La part des staphylocoques spp augmentait, tout en restant inférieure à celles des entérobactéries (19% vs 47%).

Les infections extra pancréatiques sont donc dans toutes ces études soit des infections associées aux soins (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, infection urinaire ou de cathéters), soit des infections d'origines digestives évoluant en parallèle de la PA (angiocholite ou abcès), expliquant la part importante des entérobactéries dans ces infections.

#### Profil de résistance

Dans son étude, De Waele et al. (16), s'est intéressé à l'incidence de bactéries résistantes aux antibiotiques dans les PA présentant une infection en lien avec l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée sur une population de 46 patients avec une nécrose pancréatique infectée. Le taux de microorganismes résistants était de 52% (24/46 patients) contre 47% dans notre étude. La durée de l'antibiothérapie est un facteur déterminant puisque dans son étude, les patients ayant une infection à germe résistants étaient traités plus longtemps (24 vs 15 jours,  $P < 0,05$ ) alors que la gravité de la maladie et l'incidence des défaillances d'organes n'étaient pas statistiquement significativement différentes. Un séjour prolongé en réanimation était significativement associé à une infection à germes résistants (23 vs 31 jours,  $P = 0,02$ ). Dans notre étude, nous avons retrouvé des résultats équivalents puisque 78% des patients ayant une infection à germe résistant étaient hospitalisés en réanimation avec une durée d'antibiothérapie significativement plus longue, en moyenne de 28 jours ( $p=0,02$ ).

#### Mortalité dans les PA graves

Le taux de mortalité était de 8,7% (6/69) dans notre étude. Il est décrit dans la littérature un taux de mortalité allant de 5% pour les formes bénignes à plus de 30% dans les formes sévères notamment en cas d'infection de nécrose(4). Le syndrome de réponse inflammatoire systémique, associé à un syndrome de défaillance multi-viscérale précoce est responsable de la mortalité précoce dans les PA graves. Plus tardivement, la mortalité est essentiellement due aux complications liées aux infections de nécrose (péri)-pancréatiques. L'âge élevé, un taux de nécrose important, un SRIS sévère et une infection fongique de la nécrose sont d'autant de facteurs de risque de décès(30). Dans notre étude, l'âge moyen des patients restait assez faible (59 ans) et 61% des PA était de gravité modérée avec une correction des défaillances d'organes dans les 48h. Par ailleurs, le taux d'infection de nécrose restait assez faible de même que les infections fongiques. L'organisation des soins permettaient également une prise en charge optimale des patients, avec un service de soins continus dédié à la prise en charge de ces patients, un service de réanimation spécialisé dans les pathologies digestives et prenant en charge quotidiennement des PA sévères, et un plateau technique adapté à la

réalisation de geste de drainage radiologique et endoscopique. Ce faible taux de mortalité peut être expliqué par: l'amélioration des connaissances des phénomènes inflammatoires, l'amélioration de la détection des formes graves de PA (D-dimères et SRIS) permettant l'orientation de ces patients vers des unités dédiées de soins continus et l'amélioration des techniques de drainages notamment endoscopiques.

#### Patients hospitalisés en réanimation

Il est également à signaler, que dans notre étude, 29 patients ont été transférés en réanimation dans un contexte de défaillance mono ou multi viscérale et ont bénéficiés systématiquement d'une antibiothérapie systémique large spectre visant les germes digestifs ce qui représente presque la moitié des patients. Bien que dans notre étude et selon les recommandations, les patients ne recevaient pas d'antibioprophylaxie, l'usage d'une antibiothérapie pour ces 29 patients est justifié essentiellement par un état de choc(20). L'utilisation prolongée d'antibiotiques peut donc modifier l'écologie bactérienne connue. Cependant, en pratique, les formes de PA graves et précoces (ESAP) qui représentent jusqu'à 20% des PA bénéficient souvent d'une antibiothérapie systémique devant la crainte d'une infection bactérienne (infection de nécrose ou extra-pancréatique). Il s'agit de patients présentant fréquemment une défaillance mono ou multi viscérale associés à un SRIS majeur mimant un véritable choc septique. D'après les recommandations internationales du *Surviving Sepsis Campaign* de 2016(20), une réponse inflammatoire systémique sans infection ne nécessite pas de traitement antibiotique en l'absence d'infection présumée (afin de minimiser la probabilité que le patient soit infecté par un agent pathogène résistant ou développe un effet indésirable lié au médicament). En outre, en cas de forte suspicion de survenue simultanée d'une septicémie ou d'un choc septique chez des patients présentant un état inflammatoire sévère d'origine non infectieuse (malgré des tableaux cliniques qui se chevauchent), un traitement antibiotique est souvent justifié. Ceci pourrait expliquer, le nombre élevé d'infection à germes ayant acquis une résistance, à staphylocoques spp, à germes non fermentant tels que le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Stenotrophomonas maltophilia* (100%) et infections fongiques en réanimation. Dans notre étude, les patients ont été traité plus longtemps par antibiotiques en réanimation (48 jours en moyenne) ce qui peut expliquer un taux significativement plus élevé d'infection à germes résistants et de Staphylocoques doré. Le reste de la population bactérienne n'était pas modifiée notamment concernant les infections fongiques et à bacilles gram négatifs non fermentant. De même, la mortalité n'était pas augmentée chez les patients de réanimation.

#### Limites de l'étude

Tous d'abord, il s'agit d'une étude mono centrique réalisée au CHU de Nice avec un nombre de patients inclus faible par rapport aux autres études réalisées sur le sujet rendant l'analyse en sous-groupe moins puissante. Il serait donc intéressant de poursuivre l'inclusion de patient afin d'augmenter la significativité des résultats.

Nous avons retrouvé un nombre de PA nécosantes (37%) plus élevés que dans les autres études (< 5-10%)(17). Ceci peut être expliqué par le fait que nous étions un centre de référence dans la prise en charge des pancréatites aiguës graves, grâce à un plateau de radiologie et d'endoscopie interventionnelle opérationnel en permanence et un service de réanimation médico-chirurgicale spécialisé dans les pathologies digestives. Un certain nombre d'entre elles nous étaient adressées par des centres hospitaliers périphériques ne disposant pas de cette infrastructure.

Il était donc fréquent de recevoir des patients après plusieurs semaines de prise en charge dans un autre centre avec notamment de multiples lignes d'antibiothérapies larges spectres ayant pu modifier l'écologie bactérienne du patient. Par ce biais de recrutement, les patients étaient fréquemment plus graves et avaient bénéficié d'une antibiothérapie prolongée. De la même manière, le type d'infection est dépendant de l'écologie du service, des différents centres, des villes et des pays dans lequel elle survient, ce qui peut rendre difficile l'extrapolation des résultats (notamment pour les infections extra-pancréatique).

Pour finir, comme les données étaient recueillies par un seul enquêteur, cela nous expose à un biais de déclaration évident. Nous avons tenté de minimiser au maximum celui-ci en réalisant un questionnaire simple avec les données à recueillir impérativement selon un délai (CRP dans les 48h, D dimères à l'admission) et en informant tous les intervenants dans la prise en charge potentielle des PA de l'investigation en cours. Comme toutes les mesures étaient recueillies par une seule personne toutes les pancréatites nécrosantes ont été incluses selon les mêmes modalités et tous les malades ayant été traité au CHU de Nice pour une PA nécrosante ont pu être inclus.

## CONCLUSION

L'incidence de l'infection s'élevait à 55%, avec 23% d'infections de coulée de nécrose et 32% d'infections extra pancréatique, ce qui est comparable aux autres études publiées antérieurement. Ces études retrouvent un taux d'infections élevé de la nécrose pancréatique (> 50%) mais ce sont des études anciennes où l'usage d'une antibioprophylaxie était très fréquente. Dans notre étude, nous nous sommes basés sur des recommandations récentes (Atlanta 2012) et il était rassurant de constater que l'écologie bactérienne restait sensiblement la même avec une forte prédominance d'entérobactéries (issues de la translocation des germes issus du tube digestif). Notre taux de résistance était également assez faible par rapport à ceux décrits dans la littérature, malgré une population de patients présentant fréquemment des formes graves de pancréatites aiguës et ayant, dans la moitié des cas, dus être transférés dans un service de réanimation. L'absence d'élévation du taux de résistances bactériennes dans les pancréatites aiguës souligne que l'évolution des pratiques est conforme avec une volonté d'usage raisonné de l'antibiothérapie. Cette étude a aussi permis de montrer une forte association entre la présence d'un WON et le risque d'infection de la nécrose pancréatique. La prise en charge des pancréatites aiguës doit être pluridisciplinaire. Dès les premières heures du début de la maladie, il faut identifier les patients ayant des facteurs de risque d'infection notamment les formes sévères, les patients présentant un SRIS élevée à l'admission et ceux présentant une nécrose pancréatique extensive. Par la suite, il faudra rester vigilant chez les patients dont l'évolution de la nécrose (péri)-pancréatique sera un WON car on sait maintenant que le risque infectieux est majeur avec ce type de collection. La collaboration entre infectiologues, réanimateurs, gastro-entérologue, endoscopistes interventionnels et radiologues est nécessaire pour proposer une prise en charge optimale chez ces patients.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Score de gravité APACHE II

#### The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
<b>Temperature - rectal (°C)</b>	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
<b>Mean Arterial Pressure (mm Hg)</b>	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
<b>Heart Rate</b>	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
<b>Respiratory Rate</b> (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
<b>Oxygenation</b> (mmHg) a. FiO <sub>2</sub> > 0,5 use A-aDO <sub>2</sub> b. FiO <sub>2</sub> < 0,5 use PaO <sub>2</sub>	a ≥500	350-499	200-349		<200				
	b				> 70	61-70		55-60	<55
<b>Arterial pH</b>	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
<b>Serum Sodium</b> (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
<b>Serum Potassium</b> (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
<b>Serum Creatinine</b> (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
<b>Hematocrit (%)</b>	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
<b>White Blood Count</b> (in 1000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
<b>Glasgow-Coma-Scale (GCS)</b>	Score = 15 minus actual GCS								
<b>Serum HCO<sub>3</sub></b> (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
<b>A = Total Acute Physiology Score APS</b>	Sum of the 12 individual variable points								
<b>B = Age Points</b>	<b>C = Chronic Health Points</b>								
≤44 years      0 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points</li> <li>b. For elective postoperative patients – 2 points</li> </ul>								
45-54 years    2 points									
55-64 years    3 points									
65-74 years    5 points									
≥75 years      6 points									
<b>APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)</b>									

## Annexe 2 : Score de Marshall

**Table 1** Modified Marshall scoring system for organ dysfunction

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory (PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	≤101
Renal*					
(serum creatinine, μmol/l)	≤134	134-169	170-310	311-439	>439
(serum creatinine, mg/dl)	<1.4	1.4-1.8	1.9-3.6	3.6-4.9	>4.9
Cardiovascular (systolic blood pressure, mm Hg)†	>90	<90, fluid responsive	<90, not fluid responsive	<90, pH<7.3	<90, pH<7.2
For non-ventilated patients, the FIO <sub>2</sub> can be estimated from below:					
Supplemental oxygen (l/min)	FIO <sub>2</sub> (%)				
Room air	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

A score of 2 or more in any system defines the presence of organ failure.

\*A score for patients with pre-existing chronic renal failure depends on the extent of further deterioration of baseline renal function. No formal correction exists for a baseline serum creatinine ≥134 μmol/l or ≥1.4 mg/dl.

†0ff inotropic support.

## Annexe 3 : Score modifié CTSI

Scanner		Scanner avec injection	
Stade A Pancréas normal	0 pt	Pas de nécrose	0 pt
Stade B Élargissement de la glande	1 pt	Nécrose < tiers de la glande	2 pts
Stade C Infiltration de la graisse Péripancréatique	2 pts	Nécrose > 1/3 et < 1/2	4 pts
Stade D Une coulée de nécrose	3 pts	Nécrose > 1/2 glande	6 pts
Stade E Plus d'une coulée de nécrose ou présence de bulles au sein du pancréas ou d'une coulée de nécrose	4 pts		
Total des 2 colonnes (maximum 10 pts)			
Points 0-3	3 % mortalité	8 % pancréatite sévère	
Points 4-6	6 % mortalité	35 % pancréatite sévère	
Points 7-10	17 % mortalité	92 % pancréatite sévère	



Annexe 4 : Comparaison des groupes infectés et non infectés (analyse uni variée)

Variable	Absence d'infection	%	Infection	%	valeur p
	n=31	44,9	n=38	55,1	
Âge (ans) (médiane)	54,1 (±20.4)		63 (±14.5)		0,04
Sexe					
Homme	22	71	26	68,4	0,8
Femme	9	29	12	31,6	
IMC (kg/m2)	26,6		28,6		0,1
Étiologies					
Lithiasique	13	41,9	21	55,3	0,5
Alcoolique	10	32,3	8	21,1	
Hypertriglycéridémie	2	6,5	1	2,6	
Post CPRE	0	0	2	5,3	
indéterminée	4	12,9	5	13,2	
Iatrogène	2	6,5	1	2,6	
Tabac	11	35,5	9	23,7	0,2
Consommation moyenne d'alcool (g/j)	51,1		29,9		0,2
Consommation régulière de cannabis	3	9,7	0	0	0,04
SRIS à l'admission > 2	21	67,7	36	94,7	0,003
Transfert en réanimation	7	22,6	25	65,8	0,0003
défaillance rénale >2	3	9,7	8	21,1	0,2
défaillance cardiaque >2	4	12,9	1	2,6	0,1
défaillance respiratoire >2	8	25,8	25	65,8	0,0009
APACHE ≥ 8	14	45,2	30	78,9	0,002
Sévérité de la PA					
Modérée	21	67,7	19	50	0,1
Sévère	8	25,8	19	50	0,04
CRP (mg/L) 48-72h après l'admission (moyenne)	175,8		264,2		0,02
Introduction d'une nutrition					
Entérale	18	58,1	15	39,5	0,0006
Parentérale	2	6,5	18	47,4	
Aucune	11	35,5	5	13,2	
Score de Balthazar					
D	14	45,2	6	15,8	0,007
E	17	54,8	32	84,2	
Nécrose pancréatique					
<50%	29	93,5	29	76,3	0,03
> 50%	1	3,2	8	21,1	
Nombre de coulées de nécrose					
1	14	45,2	6	15,8	0,05
2	13	41,9	20	52,6	
3	4	12,9	10	26,3	
4	0	0	1	2,6	
Localisation de la nécrose					
Pancréatique	7	22,6	21	55,3	0,005
Péripancréatique	31	100	38	100	
Type de collection					
Nécrose précoce	31	100	38	100	< 0,0001
WON	5	16,1	25	65,8	
Drainage					
Nécrosectomie endoscopique	0	0	8	21,1	0,001
Drainage radiologique	0	0	6	15,8	
Association des deux	0	0	2	5,3	
Décès	4	13	2	5	
Durée totale des antibiotiques (jours)	10		36,4		0,06
nombre de jours d'hospitalisation	6		20		0,06
nombre de jour en réanimation(moyenne)	6		20		0,15
CRP en cas d'épisode fébrile ( moyenne en mg/L)	202,3		268,1		0,09

Annexe 5 : Facteurs associées aux infections en analyse multivariée

	p	IC	
<b>Âge</b>	0,06	0,9	1
<b>Transfert en réanimation</b>	0,27	0,37	32,8
<b>SRIS à l'admission &gt; 2</b>	0,07	0,83	118,28
<b>Défaillance respiratoire</b>	0,53	0,21	20,37
<b>Score APACHE ≥ 8</b>	0,55	0,18	24,47
<b>Score de Balthazar</b>	0,46	0,007	9,52
<b>Nécrose péri-pancréatique</b>	0,3	0,25	87,53
<b>Nécrose pancréatique</b>	0,22	0,51	17,46
<b>WON</b>	0,043	1,06	39,9
<b>Pancréatite aiguë sévère</b>	0,29	0,02	3,3
<b>Nombre de coulées de nécrose</b>	0,43	0,05	3,52
<b>CRP &gt; 150mg/L à 48-72h</b>	0,37	0,99	1,01

Annexe 6 : Comparaison des patients ayant une infection à germes résistants et sauvage  
(analyse uni variée)

Variable	Groupe de patients infectés à germes sauvages	%	Groupe de patients infectés à germes ayant acquis une résistance	%	valeur p
	n=20	53	n=18	47	
<b>Sexe</b>					
masculin	10	50	15	83,3	0,03
féminin	10	50	3	16,7	
<b>Âge (±médiane)</b>	64 (±16,6)		61 (±12,0)		0,4
<b>IMC (± moyenne)</b>	28 (±4,3)		28 (±7.1)		0,5
<b>Étiologies</b>					
Lithiasique	12	60	9	50	0,2
Alcoolique	2	10	6	33	
Hypertriglycéridémie	1	5	0	0	
POST cpre	1	5	1	5,6	
indéterminée	4	20	1	5,6	
iatrogène	0	0	1	5,6	
<b>Toxiques</b>					
Tabac	3	15	6	33	0,1
Alcool g/j ±(médiane)	25,3 (62,2)		35 (62,2)		0,3
Cannabis	0	0	0	0	
<b>PCC</b>	3	15	1	5,6	0,3
<b>SRIS à l'admission &gt; 2</b>	18	90	18	100	0,2
<b>Transfert en réanimation</b>	9	45	16	88,9	0,004
<b>Présence d'une défaillance</b>					
rénale > 2	3	15	5	27,8	0,3
cardiovasculaire > 2	0	0	1	5,6	0,2
respiratoire > 2	9	45	16	88,9	0,004
<b>Score de gravité APACHE ≥ 8</b>	14	70	16	88,9	0,2
<b>Gravité de la PA</b>					
modérée	14	70	5	27,8	0,009
sévère	6	30	13	72,2	0,009
<b>CRP ( mg/L) en moyenne à 48-72h après l'admission</b>	219 (±136,5)		319,2 (±173,8)		0,4
<b>Score de Balthazar</b>					
D	5	25	1	5,6	0,1
E	15	75	17	94,4	
<b>Nécrose pancréatique &gt; 50%</b>	3	15	5	27,8	0,3
<b>Introduction d'une nutrition</b>					
entérale	11	55	4	22,2	0,001
parentérale	4	20	14	77,8	
aucune	5	25	0	0	
<b>Nombre de coulées de nécrose</b>					
1	5	25	1	5,6	0,1
2	8	40	12	66,7	
3	6	30	4	22,2	
4	0	0	1	5,6	
<b>Nécrose péri-pancréatique</b>	20	100	18	100	
<b>Nécrose pancréatique</b>	8	40	13	72,2	0,06
<b>Nécrose pancréatique précoce</b>	20	100	18	100	
<b>WON</b>	9	45	16	88,9	0,004
<b>Durée totale de l'antibiothérapie</b>	18(±14,6)		56(±52,3)		0,1
<b>Durée du séjour en réanimation</b>	9(±5,8)		26(±29,1)		0,6

## BIBLIOGRAPHIE

1. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Feb;17 Suppl: S15-39.
2. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017 Apr ;17(2) :155–65.
3. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 2006 Feb;13(1):10–24.
4. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Medical Clinics of North America*. 2008 Jul;92(4):889–923.
5. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(12):1427.
6. Riché FC, Cholley BP, Laisné M-JC, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003 Mar;133(3):257–62.
7. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CHC, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2009 Mar;96(3):267–73.
8. Rasslan R, Novo F da CF, Bitran A, Utiyama EM, Rasslan S. Management of infected pancreatic necrosis: state of the art. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2017 Oct;44(5):521–9.
9. Pando E, Alberti P, Hidalgo J, Vidal L, Dopazo C, Caralt M, et al. The role of extra-pancreatic infections in the prediction of severity and local complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Jul;18(5):486–93.
10. Garg PK, Khanna S, Bohidar NP, Kapil A, Tandon RK. Incidence, spectrum and antibiotic sensitivity pattern of bacterial infections among patients with acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001 Sep;16(9):1055–9.
11. Tsui N, Zhao E, Li Z, Miao B, Cui Y, Shen Y, et al. Microbiological Findings in Secondary Infection of Severe Acute Pancreatitis: A Retrospective Clinical Study. *Pancreas*. 2009 Jul;38(5):499–502.
12. Management of infection in acute pancreatitis.pdf.
13. Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2015 Apr;22(4):316–21.
14. Lim CLL, Lee W, Liew YX, Tang SSL, Chlebicki MP, Kwa AL-H. Role of Antibiotic Prophylaxis in Necrotizing Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015 Mar;19(3):480–91.
15. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *British Journal of Surgery*. 2006 Jun;93(6):674–84.
16. De Waele - 2004 - Emergence of Antibiotic Resistance in Infected Pan.pdf.
17. 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*. 2013 Jan;62(1):102–11.
18. Gomercic C, Gelsi E, Van Gysel D, Frin A-C, Ouvrier D, Tonohouan M, et al.

- Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2016;45(7):980–5.
19. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Aug;13(4 Suppl 2): e1-15.
  20. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017 Mar;43(3):304–77.
  21. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauger S, Gibot S, et al. Pneumonies associées aux soins de réanimation. *Anesthésie & Réanimation*. 2018 Sep ;4(5) :421–41.
  22. Stamatakis M. Walled-off pancreatic necrosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2010;16(14):1707.
  23. van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, et al. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut*. 2017 Aug 3; gutjnl-2016-313341.
  24. Nystrom PO. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998 Jan 1;41(suppl 1):1–7.
  25. The role of infection in acute pancreatitis.pdf.
  26. Brown LA, Hore TA, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2014 Nov;14(6):436–43.
  27. Jain S, Mahapatra SJ, Gupta S, Shalimar, Garg PK. Infected Pancreatic Necrosis due to Multidrug-Resistant Organisms and Persistent Organ failure Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology [Internet]*. 2018 Oct [cited 2019 Jan 2];9(10). Available from: <http://www.nature.com/articles/s41424-018-0056-x>
  28. Xue P, Deng L-H, Zhang Z-D, Yang X-N, Wan M-H, Song B, et al. Infectious Complications in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2009 Dec;54(12):2748–53.
  29. Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, Morteale KJ, Ashley SW, Banks PA. Prevalence of Primary Fungal Infections in Necrotizing Pancreatitis. *Pancreatology*. 2007 May;7(1):63–6.
  30. natural-course-of-acute-pancreatitis.pdf.
  31. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002 Dec ;195(6) :759–67.

## RÉSUMÉ

Introduction : La survenue d'une infection dans les pancréatites aiguës (PA) graves est un événement fréquent avec un risque de morbi-mortalité important. Une infection de nécrose survient dans 40 à 70 % des cas ce qui grève le pronostic du patient. Il existe peu d'études récentes décrivant l'écologie bactérienne actuelle dans les PA graves. L'objectif principal de notre travail était d'étudier l'incidence des infections dans les PA graves, de décrire la population bactériologique identifiée, de rechercher des facteurs de risque d'infection et d'estimer l'acquisition d'un potentiel de résistance bactérienne.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive, prospective, non interventionnelle et mono-centrique menée au CHU de Nice de *Juillet 2017 à Avril 2019*. Les patients inclus étaient hospitalisés pour pancréatite aiguë avec un score de Balthazar > C. Ils étaient suivis pendant toute la durée de leur hospitalisation et le diagnostic d'infection était retenu lorsqu'au moins un germe était identifié sur les prélèvements biologiques réalisés. La résistance bactérienne était définie par l'acquisition d'une résistance à des antibiotiques pour lequel l'espèce est naturellement sensible.

Résultats : Soixante-neuf patients ont été inclus dans notre étude. La population était composée majoritairement d'hommes (n=48/69 soit 69,6%) avec un âge moyen de 59 ans ( $\pm$  17,8) avec un IMC moyen de 27,8 kg/m<sup>2</sup>. L'étiologie de la PA était lithiasique dans 49% des cas (34/69) contre 26% de cause alcoolique (18/69). La mortalité était de 9% (6/69). L'incidence globale de l'infection s'élevait à 55% (38/69) dont 23% d'infections de coulée de nécrose et 32% d'infections extra pancréatiques. Parmi elles, 69 cas étaient documentés par un prélèvement positif, ayant permis d'identifier 108 germes différents. Concernant les infections de coulées de nécrose, elles étaient liées dans 45% des cas à des entérobactéries (24% *Escherichia coli*, 7% *Enterobacter aerogenes* et *Klebsiella pneumoniae*). Pour les infections extra pancréatiques, nous avons retrouvé 28% de staphylocoques, 37% d'entérobactéries, 13% d'entérocoques, 10% de BGN non fermentant et 5% d'infections fongiques. L'âge élevé, des signes de gravité clinique, radiologiques et un séjour en réanimation sont des facteurs de risque d'infection. Dans notre étude, le facteur de risque principal d'infection était la présence d'une collection de type Walled off necrosis (WON) (p= 0,0452 ; IC95% : 1,040-37,798). Parmi les sites infectieux retrouvés, il y avait 23% (16/69) d'infections de coulée de nécrose, 22% d'infections de voie centrale (15/69), 20% d'infections pulmonaire (14/69), 14% d'infections urinaire (10/69), 9% d'infections digestives et de bactériémies (6/69) et 1% de fongémie (1/69). Parmi les 38 patients ayant présenté un épisode infectieux documenté, 18 d'entre eux ont eu un prélèvement positif à un germe ayant acquis une résistance (47%). Vingt et un germes résistants ont été retrouvés (21% des germes totaux)

Conclusion : La surinfection de coulées de nécrose reste la principale cause infectieuse dans les PA graves et sont principalement liées à des entérobactéries issues de la translocation du tube digestif. Les infections extra-pancréatiques sont les complications de l'hospitalisation prolongée, liées à des entérobactéries ou colonisation à partir de Gram positif cutanée. Nos résultats sont comparables avec ceux de la littérature et la prévalence de germes résistants reste similaire. Le WON est associé à un risque d'infection majeur, au-delà de la 4<sup>ème</sup> semaine et devra bénéficier d'une surveillance rapprochée et, en cas de signes d'infection, d'une prise en charge multidisciplinaire.