



HAL
open science

Caractéristiques des angiocholites associées au cancer

Aurélien Sokal

► **To cite this version:**

Aurélien Sokal. Caractéristiques des angiocholites associées au cancer. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03457959

HAL Id: dumas-03457959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03457959>

Submitted on 30 Nov 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 178

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Caractéristiques des angiocholites associées au cancer

Présentée et soutenue publiquement
Le 8 octobre 2019

Par

Aurélien SOKAL

Né le 30 avril 1989 à Boulogne-Billancourt (92)

Dirigée par Mme Le Professeur Victoire De Lastours, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Bruno Fantin, PU-PH Président

M. Le Professeur Alain Sauvanet, PU-PH

Mme Le Docteur Frédérique Maire, PH

Remerciements

Au Professeur Bruno Fantin,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Mon passage dans votre service a été une étape majeure dans mon apprentissage médical, tant du point de vue des connaissances que d'un point de vue humain. Merci pour votre accompagnement et vos conseils toujours empreints de sagesse. J'attends avec impatience de pouvoir à nouveau travailler à vos côtés.

A ma directrice de thèse, la Professeure Victoire de Lastours,

Un énorme merci pour ton aide et tes conseils, des prémices de ce travail jusqu'à son aboutissement. Sans toi ce travail n'aurait pas été possible. Merci pour ta disponibilité quasi-permanente avec une bonne humeur constante, malgré les multiples relectures. Tu as été une directrice de thèse idéale !

Aux membres du jury,

Au Professeur Alain Sauvanet, votre éclairage chirurgical nous a été précieux pour la rédaction de la première partie de ce travail et enrichira la vision du jury lors de la soutenance.

Au Docteur Frédérique Maire, un nombre certain de vos patients sont au centre de ce travail et votre connaissance des problématiques qui leurs sont associés sera fondamentale à cette thèse.

A toute l'équipe du service de médecine interne de l'hôpital Beaujon, pour avoir participé de près ou de loin à ce travail, mais surtout pour l'ambiance unique que vous créez et qui rend ce service unique, pour ceux qui y travaillent comme pour ceux qui y sont soignés.

A ma famille, mes parents, mes sœurs, ma belle-famille, mes beaux-frères, ma marraine, mon parrain. Vous me soutenez depuis des années, ou quelques années, au cours de ces études de médecine, mais aussi dans la vie de tous les jours. Votre soutien m'est indispensable.

A mes amis, quel que soit le temps depuis lequel on se connaît, quel que soit l'endroit d'où l'on se connaît, j'ai une chance immense de vous avoir à mes côtés.

A tous mes co-internes, avec qui j'ai partagé des moments uniques au cours des différents semestres.

A tous ceux avec qui je n'ai pas été co-interne, mais avec qui j'aurais aimé l'être, notamment mes collègues de promotion de médecine interne (et co-escaladeurs).

A l'équipe INSERM U1151 et tout particulièrement au Professeur Matthieu Mahévas.

A tous ceux qui m'ont encadré depuis les stages de sémiologies jusqu'à la fin de mon internat. Vous avez tous participé à faire de moi la personne et le médecin que j'espère être.

A Clémentine.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
INTRODUCTION.....	9
PARTIE 1 : CONTEXTE.....	10
CHAPITRE 1 : LES ANGIOCHOLITES.....	10
1.1 INTRODUCTION.....	10
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE ET ETIOLOGIE DES ANGIOCHOLITES	11
1.3 DIAGNOSTIC POSITIF	14
1.4 CRITERES DE SEVERITE	15
1.5 IMAGERIE.....	17
1.6 MICROBIOLOGIE	18
1.7 PRISE EN CHARGE DE L'ANGIOCHOLITE	20
1.7.1 ANTIBIOTHERAPIE	21
1.7.2 PRISE EN CHARGE DE L'OBSTRUCTION BILIAIRE.....	25
1.7.3 PARTICULARITES THERAPEUTIQUES D'INTERET	27
1.8 COMPLICATIONS ET PRONOSTIC	28
1.9 CONCLUSION.....	28
CHAPITRE 2 : LES ANGIOCHOLITES ASSOCIEES AUX CANCERS	29
CHAPITRE 3 : OBJECTIF	33
PARTIE 2 : PATIENTS ET METHODES	34
2.1 DEFINITION DE LA POPULATION DE L'ETUDE.....	34
2.2 DEFINITION DES ANGIOCHOLITES ASSOCIEES AU CANCER	35
2.3 ANALYSES STATISTIQUES	35
2.4 ETHIQUE.....	35
PARTIE 3 : RESULTATS.....	36
3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	36
3.2 PRESENTATION CLINIQUE DES EPISODES D'ANGIOCHOLITE	39
3.3 CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES ET MICROBIOLOGIQUES	40
3.4 PRISE EN CHARGE DES ANGIOCHOLITES	43
3.4.1 DRAINAGE BILIAIRE	43
3.4.2 ANTIBIOTHERAPIE.....	44
3.5 PRONOSTIC	48
PARTIE 4 : DISCUSSION.....	49
CONCLUSION.....	53
BIBLIOGRAPHIE.....	54

Sommaire des figures

<u>Figure 1</u> : Schéma des principales causes d'angiocholite.....	13
<u>Figure 2</u> : Proposition de prise en charge des angiocholites en fonction du mécanisme physiopathologique.....	20
<u>Figure 3</u> : Diagramme de flux des séjours analysés.....	36
<u>Figure 4</u> : Antibiothérapies probabilistes des épisodes d'angiocholite.....	45

Sommaire des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Etiologies des angiocholites.....	12
<u>Tableau 2</u> : Critères diagnostiques TG2013/2018.....	15
<u>Tableau 3</u> : Critères de sévérité TG 2013/2018.....	16
<u>Tableau 4</u> : Comparaison des principales modalités d'imagerie au cours de l'angiocholite.....	18
<u>Tableau 5</u> : Micro-organismes responsables d'angiocholite.....	19
<u>Tableau 6</u> : Antibiothérapie probabiliste de l'angiocholite, telle que proposée par les différentes recommandations.....	24
<u>Tableau 7</u> : Epidémiologie des angiocholites associées aux cancers dans plusieurs séries de la littérature.....	30
<u>Tableau 8</u> : Caractéristiques initiales des patients.....	37
<u>Tableau 9</u> : Etiologie des angiocholites.....	38
<u>Tableau 10</u> : Présentation clinique initiale.....	39
<u>Tableau 11</u> : Caractéristiques biochimiques des épisodes d'angiocholite.....	40
<u>Tableau 12</u> : Caractéristiques des hémocultures des épisodes d'angiocholite.....	41
<u>Tableau 13</u> : Caractéristiques des cultures biliaires des épisodes d'angiocholite	42
<u>Tableau 14</u> : Prise en charge et évolution des patients.....	44
<u>Tableau 15</u> : Analyse des facteurs associés à une antibiothérapie probabiliste inadaptée chez les patients ayant une angiocholite associée au cancer.....	46
<u>Tableau 16</u> : caractéristiques microbiologiques des épisodes avec antibiothérapie probabiliste inadaptée.....	47
<u>Tableau 17</u> : Analyse des facteurs associés à la mortalité des épisodes d'angiocholite.....	48

Introduction

L'angiocholite est une infection de la bile et des voies biliaires potentiellement sévère. Les néoplasies, essentiellement digestives, sont l'une des étiologies principales des angiocholites du fait de l'obstruction des voies biliaires qu'elles peuvent occasionner. Or cette étiologie d'angiocholite tend à devenir de plus en plus fréquente et les progrès dans la prise en charge des patients atteints de néoplasie modifient les caractéristiques de ces épisodes.

Cependant, les angiocholites secondaires à un obstacle néoplasique ont été peu étudiées. En particulier, les différences de présentation clinique, d'épidémiologie bactérienne et de sévérité sont peu décrites. En conséquence, la prise en charge thérapeutique n'est le plus souvent pas spécifique, mais calquée sur celle des angiocholites lithiasiques.

Dans ce travail, nous présenterons les données actuelles sur les angiocholites et leur prise en charge avant de nous intéresser plus spécifiquement aux angiocholites secondaires à un obstacle néoplasique, puis nous présenterons les résultats de notre travail original.

Ce dernier cherche à caractériser les données cliniques, paracliniques et évolutives des patients atteints d'angiocholites secondaires à une néoplasie en les comparant à celles de patients atteints d'angiocholites secondaires à une étiologie bénigne.

Nous espérons ainsi tirer les enseignements sur la prise en charge de ces patients hautement comorbides, grâce aux données récentes d'un centre tertiaire spécialisé dans les maladies de l'appareil digestif, l'hôpital Beaujon à Clichy.

Chapitre 1 : Les angiocholites

1.1 Introduction

L'angiocholite (du grec angeion : vaisseaux et kholé : bile) est une infection de la bile et des voies biliaires potentiellement sévère. Sa première description connue est celle faite par Jean Martin Charcot (1825-1893) en 1877 dans ses « Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins », donnée à la faculté de médecine de Paris (1). A la 18^{ème} leçon « De la fièvre hépatique symptomatique – Comparaison avec la fièvre uroseptique », il décrit l'association de la fièvre intermittente hépatique à l'ictère et à la colique hépatique, ce qui deviendra la célèbre triade éponyme : douleur-fièvre-ictère. Cette triade reste encore la base clinique du diagnostic même si l'imagerie, la biologie et la microbiologie la confirment le plus souvent actuellement. Leurs rôles respectifs sont discutés dans cette revue, mais les critères qui sont proposés comme « gold standard » pour le diagnostic d'angiocholite dans les « Tokyo Guidelines » sont : l'observation d'une bile purulente, la rémission clinique après drainage biliaire, ou la rémission par antibiothérapie seule en l'absence d'autre foyer infectieux que le tractus biliaire (2,3).

Au-delà des considérations diagnostiques, l'angiocholite reste un problème d'actualité dans sa prise en charge. La gestion des patients ayant des co-morbidités, l'évaluation de leur gravité, l'évolution des pathogènes impliqués influençant le choix de l'antibiothérapie probabiliste (couverture ou non des bactéries multi-résistantes [BMR], des anaérobies, des entérocoques...), la durée du traitement antibiotique ainsi que la place et le timing du drainage biliaire sont autant d'éléments d'intérêt. Par ailleurs, la prise en charge de l'obstruction biliaire est cruciale. Celle-ci s'est grandement améliorée à l'ère de l'endoscopie mais plusieurs modalités restent discutées et la place de l'écho-endoscopie ou de la radiologie interventionnelle restent à définir avec précision.

Depuis 2007, un groupe d'experts internationaux s'est réuni afin de proposer des recommandations de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques des angiocholites : les Tokyo Guidelines, actualisées en 2013 puis en 2018 (4).

1.2 Physiopathologie et étiologie des angiocholites

Deux phénomènes centraux expliquent la physiopathologie des angiocholites. Le premier est l'obstruction des voies biliaires par un obstacle, entraînant un arrêt de la circulation entéro-hépatique de la bile et une élévation de la pression intracanalair. Cette dernière est elle-même responsable d'une altération de la sécrétion biliaire et entraîne un reflux bilio-veineux et bilio-lymphatique (5,6). Le second est la prolifération bactérienne dans la bile : la bile est normalement stérile, bien qu'une colonisation ait pu être observée chez quelques patients non atteints d'infection des voies biliaires. La source de contamination peut être de deux origines : ascendante par la flore duodénale ou alors hémotogène via le sang veineux portal (7). L'élévation des pressions intracanalaires permet par la suite leur translocation bilio-veineuse. Il faut noter que, par définition, les angiocholites par reflux font exception car elles ne sont pas secondaires à une obstruction des voies biliaires mais à un reflux de débris alimentaires, source d'obstruction transitoire et plus difficile à mettre en évidence.

Les étiologies des angiocholites sont multiples et sont présentées de la façon la plus exhaustive possible dans le **tableau 1** (complétant celui proposé par Mosler et Carpenter et schématisées sur la figure 1 (8–10) . Les fréquences, données à titre indicatif, sont à interpréter avec précaution car elles varient considérablement d'un centre à l'autre en fonction du recrutement et de l'ancienneté de la série de patients.

Etiologies	Fréquence	Références
Lithiases biliaires	28 -70%	(6,11)
Sténoses malignes	10 -57%	(6,11,12)
-Cancer du pancréas		
-Cholangiocarcinome		
-Adénocarcinome de la vésicule biliaire		
-Tumeur de l'ampoule hépatopancréatique		
-Tumeurs duodénales		
-Métastases hépatiques		
-Adénopathies		
-Autre (autres tumeurs des voies biliaires, compressions extrinsèques...)		
Sténoses bénignes :	4 - 28%	(6)
-Post chirurgicales (dont cholécystectomie)		
-Pancréatites aiguës ou chroniques		
-Cholangite sclérosante primitive		
-Autre atteintes auto-immunes (dont cholangite associée au IgG4)		
-Lithiases compliquée (syndrome de Mirizzi)		
-Anomalies congénitales (incluant maladie de Caroli)		
Parasitoses	0 - 24%	(10)
- <i>Ascaris lumbricoides</i>		
- <i>Clonorchis sinensis</i>		
- <i>Fasciola hepatica</i>		
- <i>Opisthorchis felinus</i>		
- <i>Opisthorchis viverrini</i>		
- <i>Echinococcus granulosus</i>		
- <i>Echinococcus multilocularis</i>		
- <i>Taenia Saginata</i>		
Autres :		
-Diverticule duodéal (Syndrome de Lemmel)		
-Hémobilie		
-Sump syndrome, reflux, migration de clips chirurgicaux et autres causes post chirurgicales		
- Obstruction ou migration de stent biliaire		
- Fungal balls (masses fongiques)		
- Cholangite orientale		
- Post Cholangiopancréatographie Rétroscopique par voie endoscopique		
- Amyloses (amyloidome AL digestif)		
- Compression vasculaire (cavernome, anévrysmes)		
-Médicamenteuse (ceftriaxone, carbamazépine)		

Tableau 1 : Etiologies des angiocholites.

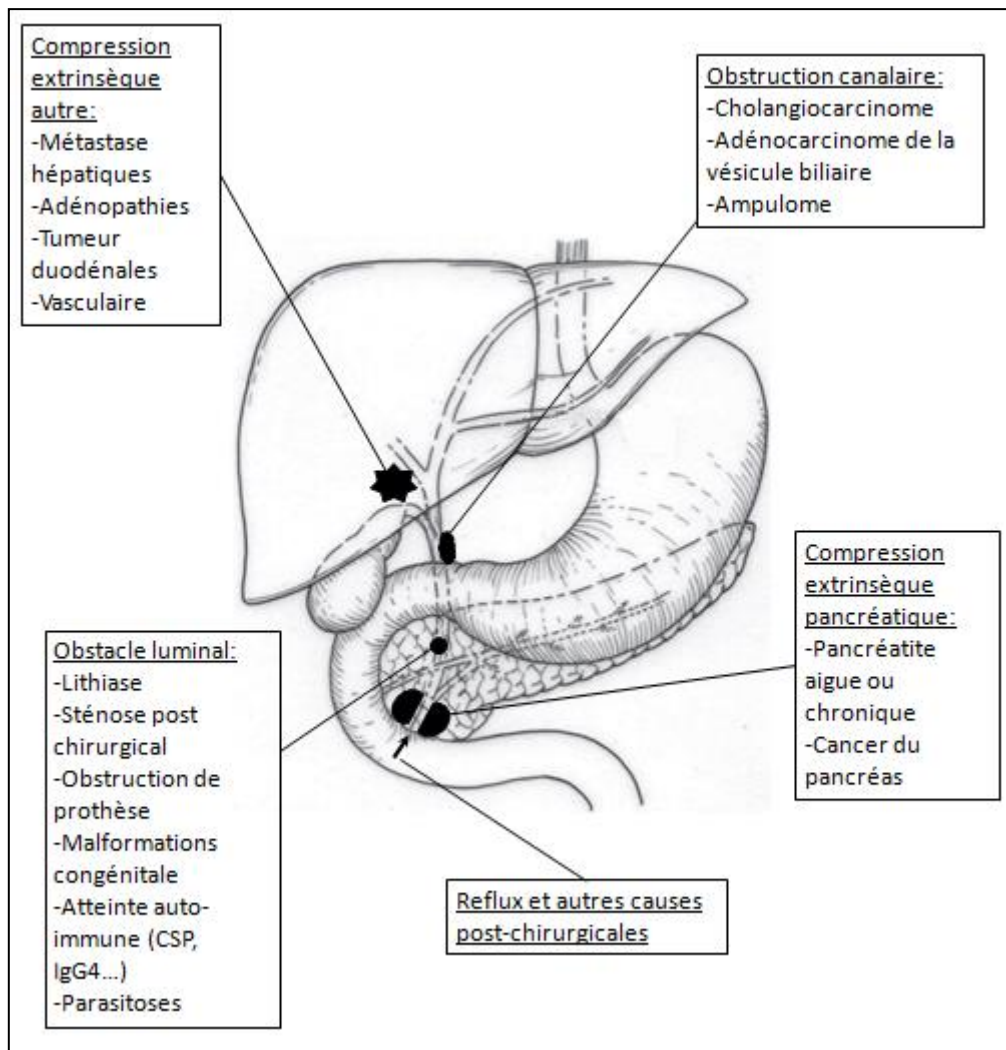


Figure 1 : Schéma des principales causes d'angiocholite.

Schéma original d'après (10). CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

Les données épidémiologiques multicentriques les plus récentes et robustes (plus de 6000 épisodes d'angiocholites) datent de 2017 mais proviennent de centres japonais et taïwanais (11). La lithiase de la voie biliaire principale est l'étiologie principale des angiocholites, mais d'autres causes tendent à devenir de plus en plus fréquentes. Parmi celles-ci on retrouve les néoplasies (surtout chez les patients de plus de 50 ans) pouvant devenir l'étiologie majoritaire (12), la cholangite sclérosante primitive et les angiocholites dans les suites d'instrumentation des voies biliaires (0,5 à 2,4% d'angiocholites post cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique -CPRE) (13). Enfin, chez les patients porteurs d'une prothèse biliaire, l'occlusion de cette dernière survient dans environ la moitié des cas avec les prothèses

plastiques et un quart des cas avec les prothèses métalliques auto-expansibles, mettant les patients alors à haut risque d'angiocholite (14).

La lithiase vésiculaire asymptomatique est fréquente (environ 10% de la population en Europe) (15), mais la survenue d'une angiocholite reste exceptionnelle. Parmi les différentes publications s'intéressant aux patients ayant une lithiase vésiculaire asymptomatique, 3 cohortes de grande taille (au moins 100 patients chacune avec un suivi d'au moins 10 ans) ne rapportent en effet aucun épisode d'angiocholite (16–18). Deux autres études de cohorte ne rapportent qu'un épisode d'angiocholite sur 739 et 135 patients respectivement (19,20), et enfin une troisième étude retrouve 4 cas d'angiocholite, mais sous des appellations différentes (« angiocholite » et « ictère obstructif ») parmi 123 patients, suivis pendant 20 ans (21). En se basant sur d'autres données plus anciennes, les auteurs des Tokyo Guidelines (TG) 2013 concluent à une incidence de 0,3% à 1,6% d'angiocholites en 5 à 10 ans chez les sujets porteurs de lithiase biliaire (2).

Un cas particulier est l'angiocholite par reflux qui complique environ 10% des anastomoses bilio-digestives quelle qu'en soit l'indication : empierrement lithiasique du cholédoque, réparation d'une sténose postopératoire et duodéno pancréatectomie céphalique (22–24). Le reflux est supposé être constitué de débris alimentaires et peut être éventuellement objectivé par un examen d'imagerie (exemple : transit oesogastroduodéal en cas d'anastomose cholédocoduodénale), ou scintigraphique (exemple : scintigraphie biliaire après duodéno pancréatectomie céphalique). La répétition des épisodes d'angiocholites dans ce contexte doit faire rechercher un facteur favorisant comme une sténose anastomotique ou un obstacle digestif en aval de l'anastomose (23,24).

1.3 Diagnostic positif

Le diagnostic clinique des angiocholites repose classiquement sur la triade de Charcot (fièvre, douleur, ictère). Cependant, bien que celle-ci possède une grande spécificité (96%) sa sensibilité est très médiocre (26%) (6). En effet, l'association des 3 symptômes peut n'être présente que chez 22% des patients atteints d'angiocholite (25). Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre et la douleur abdominale (jusqu'à plus de 80% des patients), bien que la douleur abdominale puisse manquer chez la moitié des sujets âgés (26). L'ictère est présent chez environ 60-70% des patients.

En 2007, une réunion pluridisciplinaire d'experts internationaux s'est tenue à Tokyo et a publié les premières Tokyo Guidelines (TG) qui ont depuis été réactualisées en 2013 et 2018. Lors de ces TG 2007, un nouveau score diagnostique a été proposé introduisant des données biologiques et radiologiques permettant d'atteindre des chiffres de sensibilité et de spécificité plus importants mais qui restaient insuffisants (respectivement 83 et 80%) (3). Ce score a été révisé en 2013 et maintenu en 2018 (27). Ce dernier est présenté dans le **tableau 2**. Sa sensibilité est de 92% et sa spécificité de 78% pour le diagnostic d'angiocholite. A noter que le nouveau score n'inclut plus les douleurs abdominales, qui sont trop peu spécifiques.

Critères	Seuil
A-Inflammation systémique	
-A-1 Fièvre ou frissons	>38°C
-A-2 Syndrome inflammatoire biologique	Leucocytes <4 ou >10G/L CRP≥10mg/L
B- Cholestase	
-B-1 Ictère	Bilirubine totale ≥ 34 μmol/L
-B-2 Anomalie du bilan hépatique	ASAT, ALAT, PAL et gamma-GT >1,5 x LSN
C- Imagerie	
-C-1 Dilatation des voies biliaires	
-C- 2 Preuve de l'étiologie à l'imagerie	
Diagnostic suspecté	Un item de A + un item de B ou C
Diagnostic certain	Un item de A, B et C

Tableau 2 : Critères diagnostiques TG2013/2018. CRP : protéine C réactive, ASAT : aspartate aminotransférases, ALAT : alanine aminotransférases LSN : Limite supérieure de la normale

1.4 Critères de sévérité

Afin de prédire la gravité de l'épisode, les experts des TG ont élaboré un score de gravité des angiocholites en 2013 qui n'a pas été modifié en 2018 (présenté dans le **tableau 3**). Celui-ci comprend 3 groupes en fonction de la gravité ; une angiocholite est dite de grade 1, non sévère, si aucun des signes de gravité suivant n'est présent : fièvre >39°C, âge >75 ans, une hyperleucocytose >12G/L, une bilirubinémie >85μmol/L ou une hypoalbuminémie < 0,7 x la limite inférieure de la normale; le grade 3 est atteint en cas de défaillance d'organe, et le patient est dit de grade 2 ou intermédiaire en cas de présence d'au moins deux des signes de

gravité mais en l'absence de défaillance d'organe. Ces 3 grades de sévérité sont associés à une mortalité croissante, de 1,2% pour un grade 1, à 2,6% pour un grade 2 et plus de 5% pour les grades 3 (2,4,28). Il faut néanmoins noter que la corrélation entre la sévérité et la mortalité de ce score est imparfaite notamment chez les patients atteints d'angiocholite secondaire à une néoplasie, une obstruction de stent, ou une obstruction intra-hépatique (28,29), et qu'il a plutôt tendance à sous-estimer la gravité. La procalcitonine pourrait être un marqueur de gravité d'intérêt (sensibilité de 97% et spécificité de 73% pour le diagnostic d'angiocholite sévère) (30).

Grade	Critère	Seuil
Grade 3 Sévère Au moins un critère	Dysfonction cardiovasculaire	Dopamine > 5µg/kg/min ou n'importe quelle dose de noradrénaline
	Dysfonction neurologique	Trouble de la conscience
	Dysfonction respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂ < 300
	Dysfonction rénale	Créatininémie > 176µmol/L ou oligurie
	Dysfonction hépatique	INR > 1,5
	Dysfonction hématologique	Plaquettes < 100.000/mm ³
Grade 2 Modérée Au moins 2 critères	Leucocytes	<4 G/L ou >12G/L
	Fièvre	>39°C
	Age	>75 ans
	Bilirubinémie	85 µmol/L
	Hypoalbuminémie	<0,7 x LIN
Grade 1 Légère Ne remplit pas les critères de 2 ou 3		

Tableau 3 : Critères de sévérité TG 2013/2018. PaO₂ : Pression partielle d'oxygène ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène ; INR : International Normalized Ratio ; LIN : Limite inférieure de la normale.

1.5 Imagerie

La mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires ou d'un obstacle sur les voies biliaires est un élément clef du diagnostic. Plusieurs modalités d'imagerie sont discutées : l'échographie abdominale, le scanner abdominal, l'IRM et l'écho-endoscopie (EE), couplée ou non à une CPRE. L'échographie est souvent réalisée en première intention et permet de rechercher une dilatation des voies biliaires, relativement simple à visualiser mais pouvant manquer en cas d'obstruction aiguë. De plus, d'après une méta-analyse de la Cochrane (à interpréter avec prudence car reposant sur des séries anciennes et dont les résultats montrent une grande variabilité), l'échographie présenterait une faible sensibilité (73%) pour la détection de la lithiase de la voie biliaire principale (31). Ses performances sont encore moindres pour les obstacles non lithiasiques. Une échographie abdominale normale n'élimine donc pas le diagnostic et d'autres examens doivent être proposés. Le scanner abdomino-pelvien avec et sans injection présente plusieurs avantages : il est plus sensible et spécifique de l'échographie (un score proposé en 2012 permet une sensibilité >83% et une spécificité de l'ordre de 83% pour le diagnostic d'angiocholite quelle que soit la cause (32); il permet de rechercher des complications (abcès hépatique, thrombose portale..) et permet d'éliminer une autre étiologie devant des douleurs abdominales. L'IRM bilio-pancréatique est la modalité non invasive ayant le meilleur rendement diagnostique pour rechercher l'origine de l'obstacle, quelles que soient les étiologies mais plus particulièrement pour les causes malignes (sensibilité 96 %, spécificité 100%) et les sténoses des voies biliaires (12). Enfin, l'EE et la CPRE, réalisables si besoin lors de la même sédation, ont des performances proches et excellentes pour la détection des calculs et, pour la CPRE, permet la réalisation d'un geste thérapeutique (33). Cependant, une méta-analyse récente objectivait des performances diagnostiques identiques pour l'IRM et l'EE pour la détection des calculs de la voie biliaire principale (34). On retrouve souvent la notion de l'excellente valeur diagnostique de l'EE pour les néoplasies biliaires mais il n'existe pas d'étude évaluant de façon claire ses performances diagnostiques.

En pratique (tableau 4) :

-L'échographie hépatique et l'IRM abdominale sont des modalités non-invasives et non irradiantes, mais la disponibilité de cette dernière limite son utilisation en urgence malgré ses excellentes performances diagnostiques

-Le scanner abdomino-pelvien est une imagerie non invasive qui par sa disponibilité et ses performances diagnostiques intermédiaires entre l'échographie et l'IRM à une place d'intérêt. Il reste néanmoins un examen irradiant.

-L'EE et la CPRE sont des examens de seconde intention, invasifs et irradiant pour la CPRE mais ont des performances diagnostiques excellentes et permettent la réalisation d'un geste thérapeutique.

	Echographie	Scanner	IRM	Echo-endoscopie	CPRE
Performances	Peu sensible Spécifique	Sensible Spécifique	Très sensible Très spécifique	Très sensible Très spécifique	Très sensible Très spécifique
Non irradiant	✓		✓	✓	
Non invasif	✓	✓	✓		
Disponible	✓	✓			
Thérapeutique				✓	✓

Tableau 4 : Comparaison des principales modalités d'imagerie au cours de l'angiocholite

1.6 Microbiologie

Les 2 prélèvements microbiologiques clefs lors d'une angiocholite sont les hémocultures et les prélèvements biliaires. Les hémocultures étaient positives dans 40% des épisodes rapportés dans une série multicentrique rétrospective récente et sont encore plus souvent positives en cas d'obstruction de prothèse (11,35). Elles sont polymicrobiennes dans environ 20% des cas (36). Les cultures biliaires sont encore plus rentables (positives dans 83% des cas selon la même étude multicentrique (11), mais fréquemment plus dans d'autres séries) et objectivent une infection polymicrobienne dans au moins 50% des cas (35,37,38). Une étude rétrospective de 2014 identifiait 31% de concordance totale entre les cultures biliaires et les

hémocultures, ce qui pose la question de la pathogénicité des germes présents dans les cultures biliaires polymicrobiennes, mais plus de 70% de ces prélèvements étaient réalisés plus de 24h après la mise en place d'un drain biliaire (37). Les principaux germes isolés sont présentés dans le **tableau 5**, adapté des TG 2018 (39) : *Escherichia coli* et *Klebsiella* spp. sont les 2 principaux germes responsables d'angiocholite.

Concernant la question de la résistance aux antibiotiques des germes responsables d'angiocholites, et notamment la survenue d'épisodes à entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre élargie (E-BLSE), les données varient grandement d'un pays à l'autre et suivent l'épidémiologie mondiale des E-BLSE: en Europe, une étude rétrospective sur les prélèvements biliaires positifs de 83 patients d'un centre tertiaire allemand a identifié 29% de BMR dont 54% de BLSE (38). En Corée, les *E. coli* BLSE sont les premiers micro-organismes responsables d'angiocholites, y compris communautaires, représentant au total 30,4% des cas (40). La présence d'un stent biliaire est l'unique facteur de risque indépendant d'angiocholite à BMR identifié dans 2 études rétrospectives, avec un risque relatif de 3,6 à 4 (38,41). La présence d'une endoprothèse biliaire est également un facteur de risque d'angiocholite à entérocoque (notamment *E. faecium*), *Pseudomonas aeruginosa* et *Stenotrophomonas maltophilia* (42). Bien que la colonisation de stent par des microorganismes fongiques soit fréquente, les angiocholites fongiques restent exceptionnelles(43).

Germe	Hémoculture (%)	Cultures biliaires (%)
Bacilles Gram négatif		
- <i>Escherichia coli</i>	35-62	31-44
- <i>Klebsiella</i> spp.	12-28	9-20
- <i>Pseudomonas</i> spp.	4-14	0.5-19
- <i>Enterobacter</i> spp.	2-7	5-9
- <i>Citrobacter</i> spp.	2-6	
- <i>Acinetobacter</i> spp.	3	
Cocci à Gram positif		
- <i>Enterococcus</i> spp.	10-23	3-34
- <i>Streptococcus</i> spp.	6-9	2-10
- <i>Staphylococcus</i> spp.	2	0
Anaérobies	1	4-20
Autres	17	

Tableau 5 : Micro-organismes responsables d'angiocholite. Adapté des Tokyo Guidelines 2018 (39)

1.7 Prise en charge de l'angiocholite

La prise en charge de l'angiocholite est une urgence et repose sur deux éléments fondamentaux : l'antibiothérapie et le drainage des voies biliaires (**Figure 2**).

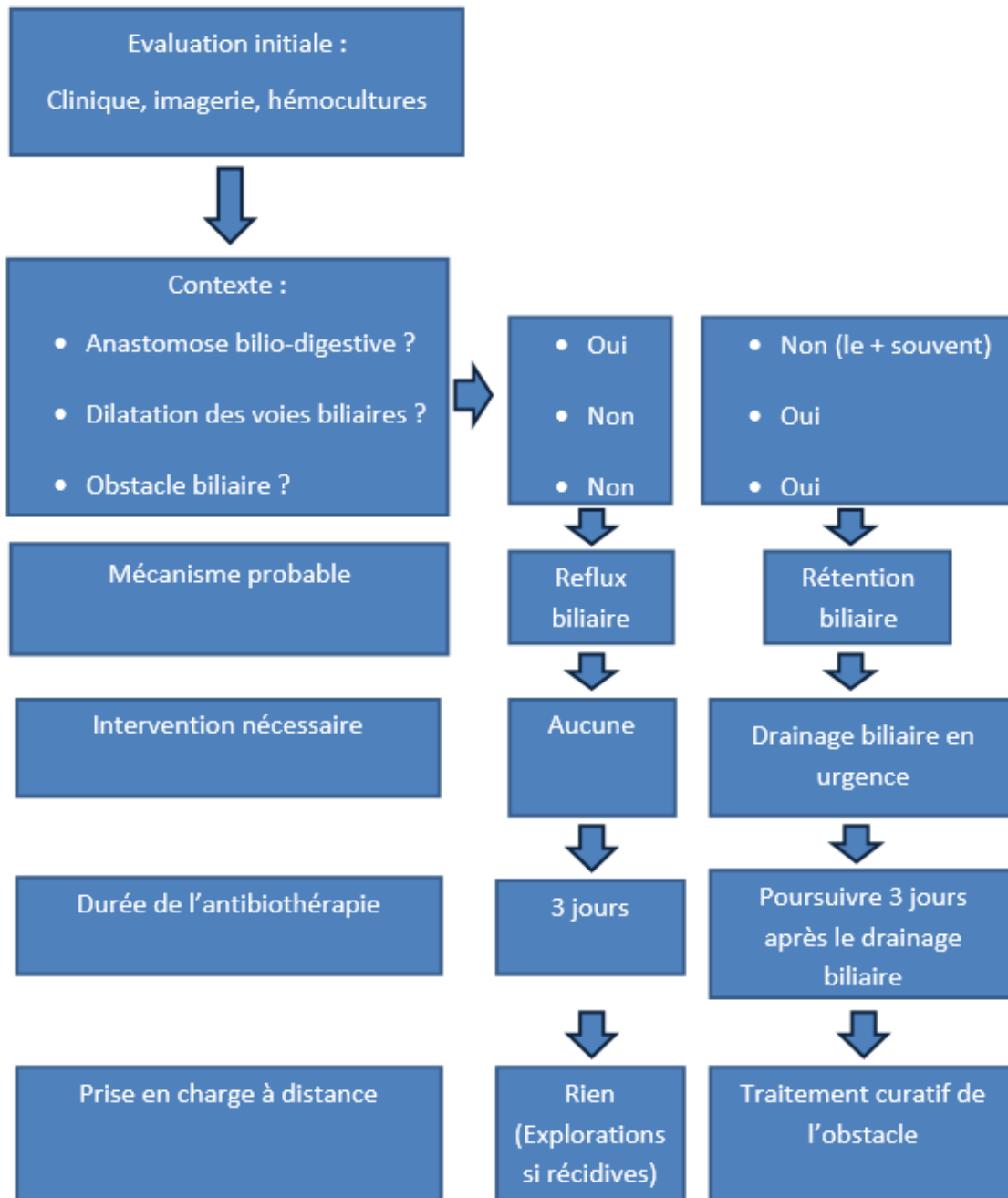


Figure 2 : Proposition de prise en charge des angiocholites en fonction du mécanisme physiopathologique

1.7.1 Antibiothérapie

La gravité de l'angiocholite nécessite de débiter une antibiothérapie en urgence, et donc de façon probabiliste dans la plupart des cas. Le choix de l'antibiothérapie doit permettre de couvrir les germes décrits plus haut (à adapter à l'écologie locale), tout en prenant en considération les caractéristiques du patient (fonctions rénale et hépatique, allergie, colonisation connue à BMR...), de l'antibiotique, et de la sévérité de l'angiocholite elle-même. De façon générale, pour les formes communautaires sans critère de gravité, le schéma repose sur une céphalosporine de 3^{ème} génération, associée à un anti-anaérobie en cas d'anastomose bilio-digestive. Pour les formes graves il faut préférer une céphalosporine avec un spectre plus large (type ceftazidime ou cefepime) ou l'association pipéracilline + tazobactam toutes deux associées à la vancomycine (et à un anti-anaérobie en cas d'anastomose bilio-digestive, si ces derniers ne sont pas couverts), tout comme pour les formes associées aux soins (incluant les prothèses biliaires) ou nosocomiales (39,44,45). Ces schémas nécessitent d'être adaptés à l'écologie locale et aux antécédents d'infection et de colonisation du patient (BLSE, entérocoque résistant à la vancomycine -ERV, etc...). Une synthèse des différents schémas thérapeutiques est proposée dans le **tableau 6**. Compte-tenu du taux élevé de résistances, même en cas d'atteinte communautaire, les fluoroquinolones ne constituent pas une antibiothérapie probabiliste recommandable aujourd'hui. L'antibiothérapie probabiliste doit être secondairement adaptée aux résultats des prélèvements bactériologiques afin de réduire le risque d'émergence d'organisme multi-résistant.

Le rationnel de ces associations tourne en fait autour de quelques questions centrales. La première est celle de la nécessité ou non de la prise en compte des anaérobies dans le traitement probabiliste, que l'Infectious Diseases Society of America – IDSA, et les TG 2018 ne considèrent qu'en cas d'anastomose bilio-digestive, en raison de leur faible prévalence (39,44). La seconde question est celle de la pathogénicité débattue des entérocoques, qui ne doivent être pris en compte dans le traitement empirique qu'en cas d'atteinte sévère, de contexte nosocomial ou d'immunosuppression (44). Ceci est à mettre en balance avec une étude rétrospective récente sur 573 épisodes d'angiocholites bactériémiques dans 2 centres tertiaires nippons objectivant que l'absence de couverture des entérocoques et des anaérobies était responsable respectivement de 30% et 8% des 133 cas où l'antibiothérapie initiale était inadaptée. Cependant, plus de 60% des cas étaient associés aux soins ou nosocomiaux et une part non négligeable était des épisodes sévères (43% de grade III) (36). A l'échelon

individuel, la balance bénéfico-risque de l'ajout de métronidazole, molécule ayant peu d'effets indésirables quand utilisé peu de temps, en cas de forme communautaire non sévère reste donc débattue. Enfin, la couverture du *P. aeruginosa*, dont la prévalence est très variable, semble indispensable chez les patients avec critères de gravité.

La diffusion biliaire des antibiotiques pourrait être un critère de choix de l'antibiothérapie et, pourrait faire préférer la ceftriaxone au cefotaxime en particulier dans les formes non graves en raison de son élimination bilio-digestive plus importante. Cependant, des travaux menés depuis 1976 sur différents antibiotiques ont montré que l'obstruction des voies biliaires réduisait drastiquement la diffusion biliaire des antibiotiques. Même des molécules à élimination biliaire se retrouvent à des concentrations bien en-dessous de la concentration minimale inhibitrice (CMI) dans la bile en cas d'obstacle des voies biliaires (46–48). Ceci ouvre le débat sur l'utilité de choisir un antibiotique à bonne diffusion biliaire et souligne l'importance du drainage des voies biliaires.

Enfin, c'est la durée de l'antibiothérapie qui est actuellement sujette à débat. Les TG 2018 recommandent une durée de 4 à 7 jours après contrôle de la source d'infection, sauf pour les entérocoques et les streptocoques, où la durée recommandée est de 2 semaines, en raison du risque d'endocardite (39). Cependant, la société de pathologie infectieuses en langue française (SPILF) a proposé de réduire la durée de l'antibiothérapie à 3 jours, y compris en cas de bactériémie (à l'exception toutefois des cholangites sclérosantes primitives et des transplantés hépatiques) (49). Ces recommandations se basent sur deux études. La première, menée par Kogure *et al.*, est une étude prospective monocentrique testant l'arrêt de l'antibiothérapie une fois la température corporelle inférieure à 37°C pendant 24h après drainage des voies biliaires : chez les 18 patients inclus (dont 17 présentaient une angiocholite lithiasique), la durée médiane d'antibiothérapie était de 3 jours sans rechute lors des 4 semaines au décours (50). La seconde est une étude rétrospective monocentrique menée sur 80 patients comparant les taux de rechute de l'angiocholite en fonction de la durée d'antibiothérapie. Les 41 patients ayant reçu une antibiothérapie <3 jours ne développaient pas plus de rechute après un suivi médian de 71 jours comparés à ceux ayant reçu 4-5 jours ou >5 jours de traitement (51).

En résumé, une antibiothérapie probabiliste doit être débutée en urgence après le prélèvement des hémocultures et consiste en une bêta-lactamine active sur les entérobactéries, les bactéries anaérobies ne devant probablement être ciblées qu'en cas d'anastomose bilio-digestive et les

entérocoques uniquement en cas de contexte nosocomial, de critère de sévérité ou d'immunodépression. Une durée d'antibiothérapie de 5 jours est admise mais des données suggèrent qu'une durée de 3 jours seulement après drainage pourrait être suffisante.

Recommandations

	Communautaire		Présence d'une anastomose bilio-digestive	Associée au soins ou nosocomiale (dont post CPRE)
	Sans critère de gravité	Avec critère(s) de gravité		
SFAR (2004) (45)		-Amoxicilline /acide clavulanique + gentamicine ou nétilmicine -Ticarcelline /acide clavulanique -Pipéracilline + Metronidazole -Cefoxitime -Cefotaxime ou Ceftriaxone + Metronidazole -Si signes de gravité : association de gentamicine ou netilmicine.		- Piperacilline/tazobactam - Imipénème - Ceftazidime + Metronidazole -En association avec amikacine
IDSA (2010, en cours de révision) (44)			-Imipénème/Cilastatine -Meropenème -Doripénème -Piperacilline/Tazobactam -Ciprofloxacine -Levofloxacine -Cefepime -En association avec métronidazole	-Imipénème/Cilastatine -Meropenème -Doripénème -Piperacilline/Tazobactam -Ciprofloxacine -Levofloxacine -Cefepime -En association avec métronidazole et vancomycine
TG 2018 (39)	Sévérité TG grade 1	Sévérité TG grade 2	Sévérité TG grade 3	
	-Amoxicilline/acide clavulanique* -Cefazolin* ou Cefotiam* ou Cefuroxime* ou Ceftriaxone ou Cefotaxime (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) -Cefmetazole*, -Cefoxitin* -Flomoxef* -Cefoperazone/sulbactam -Ertapénème - Ciprofloxacine ou levofloxacine ou pazufloxacine ou moxifloxacine (+ Metronidazole si anastomose bilio-digestive)§	-Ceftriaxone ou Cefotaxime Ou Cefepime Ou Cefozopran Ou Ceftazidime (+ Métronidazole si anastomose bilio-digestive) -Cefoperazone/sublactam -Ertapénème - Ciprofloxacine ou levofloxacine ou pazufloxacine ou moxifloxacine (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive)§	-Piperacilline/tazobactam -Cefepime ou Ceftazidime ou Cefozopran (+métronidazole si anastomose bilio-digestive) -Imipénème/cilastatine - Meropenème -Doripénème -Ertapénème -Aztreonam (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) -En association avec vancomycine	-Piperacilline/tazobactam -Cefepime ou Ceftazidime ou Cefozopran (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) -Imipénème/cilastatine - Meropenème -Doripénème -Ertapénème -Aztreonam (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) -En association avec vancomycine

**En fonction de l'écologie locale (<20% de résistance)
§ Uniquement pour les patients allergiques aux bêta-lactamines ou après antibiogramme
IDSA : Infectious Diseases Society of America ; SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; IDSA : TG2018 : Tokyo
Guidelines 2018. Se reporter à au tableau 3 pour les critères de gravité*

Tableau 6 : Antibiothérapie probabiliste de l'angiocholite, telle que proposée par les différentes recommandations.

1.7.2 Prise en charge de l'obstruction biliaire.

La prise en charge de l'obstruction biliaire est fondamentale lors d'une angiocholite. L'angiocholite post chirurgicale par reflux fait exception et ne nécessite généralement pas de drainage car la bile est effectivement déjà drainée (52). Dans tous les autres cas, le drainage est essentiel pour éviter le choc septique, le décès, les complications à type d'abcès hépatiques, et pour optimiser l'action des antibiotiques. Plusieurs modalités sont possibles : la prise en charge chirurgicale aujourd'hui exceptionnelle en raison de sa lourde morbi-mortalité par rapport au traitement endoscopique (53), le drainage endoscopique lors d'une CPRE ou d'une EE grâce à la mise en place d'une prothèse (métallique ou plastique) ou d'un drain naso-biliaire, et enfin le drainage percutané transhépatique.

Concernant, les principes généraux du drainage biliaire, la méthode actuelle de référence est le drainage biliaire transpapillaire au décours d'une CPRE, soit par pose de stent dans les voies biliaires, soit par drainage nasobiliaire, l'efficacité des deux étant similaires en termes de succès clinique et endoscopique, d'effets secondaires et de nouvelle intervention d'après la méta-analyse réalisée dans les TG 2018 (9). L'association à la CPRE d'une sphinctérotomie endoscopique pour réduire la survenue de pancréatite aiguë post CPRE ne doit sans doute pas être systématique car ce bénéfice reste débattu et la sphinctérotomie compliquée dans 4 à 8% des cas d'hémorragie parfois sévère (54,55).

En cas d'échec, on propose généralement un drainage per-cutané trans-hépatique ou bien par écho-endoscopie (EE). Une méta-analyse récente (9 études et 483 patients) montrait des meilleures performances pour l'EE (notamment un taux de succès supérieur et moins de complications), bien que ces résultats soient à pondérer par un probable biais de centre en faveur de l'EE (56).

En pratique :

- En cas d'angiocholite lithiasique non sévère ou modérée, la mise en place d'un drainage biliaire n'est pas systématique. En effet, l'extraction des calculs est recommandée en une session après sphinctérotomie endoscopique, ou bien après dilatation au ballonnet (en cas de trouble de l'hémostase et de lithiase de petite taille) ce qui peut suffire à lever l'obstacle. Si la(es) lithiase(s) est (sont) de grande taille ou multiples, la première étape consistera en un drainage biliaire selon les modalités discutées ci-dessus, et l'extraction de la lithiase aura lieu dans un deuxième temps après dilatation par ballonnet de plus grande taille (avec ou sans sphinctérotomie) lors d'une seconde CPRE (9).

-En cas d'angiocholite non lithiasique (notamment secondaire à une néoplasie), il est recommandé de faire une CPRE avec pose de prothèse endo biliaire ou d'un drain naso-biliaire, dont l'efficacité est proche mais le drain nasobiliaire peut être source d'inconfort pour le patient. On notera cependant que le drainage endoscopique par drain naso-biliaire était supérieur à celui par prothèse biliaire en cas de tumeur hilaire dans deux études rétrospectives sur 118 et 128 patients, respectivement, car il occasionnait moins de complications et/ou de réinterventions (57,58).

-En cas d'échec, on proposera un drainage par voie per cutanée (possiblement complétée secondaire par la pose d'un stent par voie endoscopique par la technique du rendez-vous, permettant le retrait du drainage externe) ou par EE (uniquement en cas d'origine non lithiasique) (59).

Le moment optimal du drainage biliaire est également une question d'intérêt, incomplètement élucidée, même si un drainage précoce semble primordial (60). Si une étude rétrospective sur un large échantillon de 77 323 patients a montré une augmentation de la durée du séjour et des coûts en cas de CPRE >48h (61), 2 études prospectives portant sur 199 et 166 patients respectivement ont rapporté une augmentation par 3,6 du risque de mortalité si la CPRE est réalisée après 72 heures et qu'un drainage biliaire précoce effectué dans les 24h est un facteur prédictif de survie à 30 jours en analyse multivariée (OR 0.23, IC95 [0.05-0.95]; P = 0.04) (62,63).

Selon les TG 2018, le timing du traitement endoscopique doit être stratifié sur la gravité de l'angiocholite (cf. tableau 3) : pour les grades I, il n'est envisagé qu'en cas d'échec du

traitement antibiotique, pour les grades 2, il est recommandé précocement, pour les grades 3, il est recommandé en urgence, sans plus de précision sur les délais (en général dans la littérature un drainage en urgence est réalisé les 12-24 premières heures, précoce dans les 48 premières heures). Cette stratification nécessite néanmoins une validation, une première étude n'ayant pas trouvé de corrélation entre la survie et le délai du drainage en fonction du degré de sévérité (sauf pour le grade II) (28). Par ailleurs, une étude rétrospective a suggéré que certains patients classés grade I nécessiteraient en réalité un drainage endoscopique, ce qui semble concordant avec les données exposées ci-dessus (64).

1.7.3 Particularités thérapeutiques d'intérêt

En cas d'abcès du foie d'origine biliaire suite à l'obstruction des voies biliaires, la prise en charge consiste en une antibiothérapie, un drainage des voies biliaires, plus ou moins associés à un drainage de l'abcès. L'antibiothérapie est adaptée aux germes identifiés ; en l'absence de documentation, on peut proposer une antibiothérapie semblable à celle proposée ci-dessus et dans le **tableau 6** pour l'angiocholite avec 2 particularités : premièrement, les anaérobies représentant 35 à 45% des germes en cause, leur couverture systématique se justifie, deuxièmement, la durée est prolongée : 4 semaines si l'abcès est de petite taille ou drainé, et 6 semaines en l'absence de drainage, si l'évolution radio-clinique est favorable. Le drainage des voies biliaires se fait selon les modalités discutées plus haut, et un drainage per-cutané ou une ponction- aspiration de l'abcès devrait être réalisé en cas de taille supérieure à 5 cm (65).

Pour les patients ayant une sténose d'un montage digestif chirurgical, les TG2018 préconisent une CPRE assistée par enteroscopie au ballon si des enteroscopistes expérimentés sont disponibles, en raison de son taux de succès élevé. En cas d'échec ou d'impossibilité, un abord trans-hépatique percutané doit être proposé.

Chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive, un drainage par CPRE est également indiqué avec dilatation au ballon des sténoses, la pose d'un stent ne devant probablement pas être systématique. Chez ces patients, il faut s'efforcer d'éliminer un cholangio-carcinome à l'origine de la sténose, avec l'aide de la cholangioscopie dont les performances diagnostiques sont supérieures aux prélèvements à l'aveugle. (66).

Enfin, il n'existe pas d'étude à notre connaissance permettant de valider une prise en charge médicale de la prévention des récidives d'angiocholite par reflux.

Un algorithme simplifié de la prise en charge des angiocholites est proposé dans la **figure 2**.

1.8 Complications et pronostic

Malgré l'amélioration de la prise en charge, l'angiocholite reste une affection sévère avec une mortalité moyenne à 30 jours selon les séries de 2,6% à 5% qui est surtout corrélée à la sévérité initiale (11,28,29). Des études monocentriques ont rapporté des taux différents de ceux-ci mais avec un biais de recrutement très probable, ce taux dépendant en partie de l'étiologie de l'obstruction. Kiriya *et al.* ont rapporté un taux de mortalité de 7,2% en cas de néoplasie sous-jacente. Différents facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés mais varient selon les études, parmi lesquels : les dysfonctions d'organe, l'hypoalbuminémie, une obstruction intra-hépatique (29), un score de Charlson $>$ à 3 (reflétant des comorbidités importantes), une bilirubine $>$ 42,5 μ mol/L, une obstruction néoplasique ou une antibiothérapie initiale inadaptée (36). Enfin, bien que ce dosage soit difficile à réaliser en routine, une étude a suggéré qu'un taux bas de l'interleukine 7 associé à un taux élevé de procalcitonine ($>$ 0.5 ng/mL) serait un facteur prédictif de mortalité (67).

Les complications de l'angiocholite sont peu rapportées. Les principales complications sont une pancréatite aiguë associée (surtout en cas d'étiologie lithiasique ; environ 7,6% des cas dans la série de Gomi *et al* (11), le choc septique (au moins 4% des cas) et les abcès hépatiques (2% à 2,5% des cas) (11,29). D'autres complications plus rares peuvent survenir, telles que les thromboses de la veine porte (68) ou une endocardite infectieuse (très rare : jusqu'à 0,26% des cas) (11). Un cas de méningite bactérienne a même été rapporté (69).

1.9 Conclusion

L'angiocholite reste une affection sévère nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire urgente associant antibiothérapie et drainage des voies biliaires. Son épidémiologie tant sur le plan étiologique que microbiologique est changeante et nécessite d'être régulièrement revue. Malgré l'existence de guidelines, la prise en charge et le pronostic restent liés au terrain du patient (colonisation par des BMR, prothèse biliaire, montages chirurgicaux digestifs...), à l'étiologie sous-jacente et aux disponibilités des techniques d'imagerie et de drainage selon les centres. Une approche multidisciplinaire est essentielle dans la prise en charge de ces patients.

Chapitre 2 : Les angiocholites associées aux cancers

Comme nous l'avons discuté plus haut, les néoplasies sont une cause fréquente d'angiocholite.

Les cancers digestifs sont la principale cause d'obstruction tumorale des voies biliaires, soit par obstruction directe (ex : cholangiocarcinome), soit par compression extrinsèque des voies biliaires intra (ex : métastases hépatiques, carcinome hépato-cellulaire) ou extra (ex : adénocarcinome de la tête du pancréas) hépatiques.

D'autres cancers extra digestifs peuvent également être indirectement responsables d'une obstruction des voies biliaires (ex : adénopathies métastatiques compressives, nodules de carcinose péritonéale).

Bien que leur prévalence varie grandement selon les séries, les obstructions néoplasiques des voies biliaires sont une étiologie qui semble émergente : ainsi, les cancers représenteraient la cause majoritaire des angiocholites après 50 ans (12,70).

Or, la nature tumorale de l'obstacle est à même d'influencer la présentation, l'évolution et la prise en charge des angiocholites (71,72), notamment en raison du terrain particulier de ces patients. Il s'agit en effet de patients plus âgés, comorbides et potentiellement immunodéprimés par les traitements cytotoxiques.

Par ailleurs, l'anatomie des voies biliaires et/ou digestives peut être modifiée par la tumeur elle-même, par une prise en charge chirurgicale ou bien à la suite de la mise en place d'un drainage biliaire (notamment par prothèse) rendant par là même l'imagerie et l'endoscopie plus complexes.

La colonisation microbienne de ces patients (y compris par des germes ayant acquis des résistances aux antibiotiques) pourrait également différer, du fait du caractère associé aux soins de la grande partie de ces épisodes et de la présence potentielle de matériel endobiliaire. Enfin, contrairement aux obstacles lithiasiques, l'obstacle tumoral ne peut pas, or chirurgie, être supprimé rapidement.

Ces quelques réflexions suggèrent que la prise en charge et le pronostic des angiocholites associées au cancer peuvent différer des angiocholites d'étiologie bénigne et que l'étude

spécifique de ces angiocholites est nécessaire. Cependant, peu de données existent dans la littérature et cette question n'a, à notre connaissance, pas fait l'objet d'étude spécifique.

Des éléments de réponse peuvent néanmoins être retrouvés dans la littérature via la description des populations initiales et les analyse en sous-groupe.

Dans la plus grande et la plus récente cohorte rapportée par Gomi *et al.* (11), parmi les 6433 patients inclus, l'étiologie de l'angiocholite est tumorale pour 1035 d'entre eux, soit environ 16% des cas (mais on notera que les occlusions de stents représentent une catégorie à part, qui inclut probablement des patients souffrant de néoplasies).

Les deux cancers les plus représentés sont les néoplasies biliaires (8,8 % de la cohorte) et pancréatiques (6 % de la cohorte).

Dans d'autres séries de plus petite taille on peut retrouver des informations plus précises sur l'épidémiologie des angiocholites néoplasiques. Elles sont synthétisées dans le tableau 7.

On retiendra donc que les cancers des voies biliaires ou pancréatiques sont des étiologies fréquentes d'angiocholites néoplasiques, tout comme les métastases hépatiques, alors que les carcinomes hépatocellulaires sont une cause relativement rare d'angiocholite tumorale.

Référence	Schneider 2014 (41)	Weber 2013 (42)	Tan 2018 (63)	Singh 2014 (12)	Schneider 2016 (73)
N atteints de cancers / N total (%)	144/276 (19)	206/388 (53)	72/166 (43)	24/50 (48)	509/810 (51.9)
Age	67,5	66			
Homme (%)	67	63			
Cancer des VB (%)	40	41	28	79	41
Cancer du pancréas (%)	28	30	50	21	32
Métastases hépatiques (%)	31	27	14		26
CHC (%)	0,7	1			1
Remarques			Patients ayant eu une CPRE		Patient ayant eu une CPRE ou une cholangiographie percutanée

Tableau 7 : Epidémiologie des angiocholites associées aux cancers dans plusieurs séries de la littérature. CHC : Carcinome hépatocellulaire, VB : voies biliaires.

Les métastases hépatiques excluent les métastases de cancers pancréatiques ou biliaires.

Les deux séries s'intéressant aux critères diagnostiques des TG 13/18 montrent que ses performances diagnostiques sont tout à fait applicables aux angiocholites associées aux néoplasies (28,29). En effet, la première série rétrospective monocentrique chinoise sur 120 patients retrouve une sensibilité à 92,1% en cas d'obstruction tumorale contre une sensibilité à 80,5% en cas d'obstruction bénigne.

La seconde étude, de beaucoup plus grande ampleur (rétrospective, multicentrique sur 6063 cas en Asie), retrouve un taux diagnostique de 91,6% en cas d'obstruction tumorale, 97,3% en cas d'obstruction de stent contre 90,4% en cas d'obstacle lithiasique. Nous rappellerons cependant que l'échographie est un examen beaucoup moins performant que le scanner dans les angiocholites tumorales (27).

Concernant la microbiologie des angiocholites associées au cancer il n'y pas eu, à notre connaissance, de comparaison systématique des pathogènes retrouvés, par rapport à des angiocholites bénignes. Des données suggèrent que la discordance entre les pathogènes retrouvés dans la bile et dans les hémocultures serait plus importante en cas d'angiocholite néoplasique (mais cette donnée n'est pas validée en analyse multivariée) (37).

Ainsi, les travaux rétrospectifs multicentriques de Tagashira *et al.* menés sur 537 patients ayant une angiocholite bactériémiante, retrouvent qu'une origine néoplasique est un facteur de risque d'antibiothérapie initiale inadaptée (48% des angiocholites néoplasiques vs 38% des angiocholites non tumorales, $p=0,04$) en analyse univariée (36).

Une autre étude rétrospective monocentrique en Allemagne sur 309 patients ne retrouve pas de différence de profil de résistance aux antibiotiques en fonction de l'étiologie tumorale ou non, en dehors d'une plus grande proportion de souches résistantes aux fluoroquinolones en cas d'angiocholite tumorale (88% des isolats sensibles en cas d'obstruction bénigne vs 80% en cas d'obstruction tumorale, $p=0,048$) (41).

Cependant, comme cité plus haut, la présence d'un stent biliaire (situation fréquente en cas de néoplasie biliaire) modifie l'écologie bactérienne et augmente le risque d'angiocholite à BMR (38,41), à entérocoque, à *P. aeruginosa* et à *Stenotrophomonas maltophilia* (42). De plus les angiocholites sur obstacles tumoraux remplissent dans la grande majorité des cas la définition d'infections liées aux soins.

Aussi, concernant le pronostic, la série rétrospective de Kiriyama s'intéressant à l'application des critères de gravité des TG13/18 retrouve que les angiocholites sur obstacle néoplasique ont une mortalité qui n'est pas corrélée à la sévérité initiale évaluée par ce score, et que la

mortalité à 30 jours est de 7,3% (69/948) pour les patients ayant une obstruction d'origine néoplasique vs 2,7% à 30 jours pour l'ensemble de la cohorte (6063 cas) (28).

On notera que dans cette série les angiocholites par obstruction de stent, dont la mortalité n'est pas non plus corrélée au grade de sévérité TG13/18, constituaient un sous-groupe distinct des angiocholites par obstruction tumorale.

Enfin, en analyse univariée, dans l'étude rétrospective monocentrique chinoise incluant 120 patients de Sun *et al.*, les auteurs retrouvent un odd ratio – (OR) de mortalité de 12,3 (Intervalle de confiance 95% - IC_{95%} [1,9 ;239,8]) (29), alors que Schneider *et al.* retrouvent un odd ratio à 3,0 (IC_{95%} [1,3 ;6,5]), en cas d'angiocholite d'origine tumorale, au cours de 981 épisodes d'angiocholite analysés rétrospectivement en Allemagne (73). Ces résultats sont possiblement en partie liés au fait qu'une hypoalbuminémie (<25g/L) et une obstruction intra-hépatique sont deux facteurs de risque de mortalité à 30 jours en analyse multivariée (OR respectivement 17,3 (IC_{95%} [3,5 ;313,6]) et 11,2 (IC_{95%} [1,55 ;226,9]), or ces situations sont fréquentes en cas d'angiocholite associée au cancer (29).

En résumé, les quelques travaux disponibles dans la littérature concernant les angiocholites associées au cancer montrent des différences avec les angiocholites bénignes, notamment en termes de prise en charge puisque les micro-organismes causatifs pourraient être différents et que leur pronostic semble plus sombre.

Cependant, de nombreux facteurs confondants existent et les spécificités des angiocholites dans un contexte néoplasique restent peu étudiées.

Ces données nécessitent d'être complétées et confirmées par une étude spécifique, d'autant que les causes tumorales sont de plus en plus fréquentes.

Chapitre 3 : Objectif

L'objectif de ce travail était de préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives des angiocholites associées aux cancers en les comparant aux angiocholites survenant sur des obstacles non tumoraux, à partir d'une cohorte de patients souffrant d'angiocholites et pris en charge de façon homogène dans un centre universitaire spécialisé.

Partie 2 : Patients et méthodes

2.1 Définition de la population de l'étude

Il s'agit d'un travail rétrospectif monocentrique conduit à l'hôpital Beaujon à Clichy (Hauts de Seine) appelé RETRANGIO.

L'hôpital Beaujon est un hôpital universitaire (Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, Faculté Paris Diderot) faisant partie de l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Paris. Il comprend 470 lits et notamment un important pôle des maladies de l'appareil digestif incluant un service de chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, un service de chirurgie colorectale, un service de pancréatologie, un service de gastro-entérologie orienté vers les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et l'assistance nutritive et un service d'hépatologie comprenant une unité de soins intensifs. A cela s'ajoute un service de médecine interne avec une spécialisation en maladies infectieuses disposant d'une équipe mobile d'infectiologie. Un plateau technique d'endoscopie digestive est disponible sur place pour la réalisation des endoscopies, écho-endoscopie et CPRE et travaille en collaboration avec les cliniques du Louvre et du Trocadéro (Groupe Hexagon Santé, Paris).

Enfin, le service d'imagerie médicale est spécialisé dans les pathologies digestives et dispose d'une IRM, de deux scanners et d'une unité de radiologie interventionnelle.

Du fait de l'expertise de l'hôpital, les angiocholites sont une pathologie particulièrement fréquente à Beaujon. Grâce à l'activité de l'équipe mobile d'infectiologie et de la disponibilité des plateaux techniques, la prise en charge des patients est très homogène. Tous les séjours de patients, ayant été hospitalisés dans ce centre hospitalier universitaire entre novembre 2015 et mars 2017 avec un codage Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) « K830 Angiocholite », ont été analysés rétrospectivement.

Après lecture des dossiers médicaux, les épisodes qui remplissaient les critères d'angiocholite certaine selon les critères diagnostiques des Tokyo Guidelines 2018 étaient inclus dans ce travail (27).

Pour mémoire ces patients devaient donc remplir les 3 items suivant :

- Inflammation systémique (frissons/fièvre $>38^{\circ}\text{C}$ ou syndrome inflammatoire biologique défini par des leucocytes <4 ou >10 G/L ou une CRP $\geq 10\text{mg/L}$).

- Cholestase (Bilirubine totale $\geq 34\mu\text{mol/L}$ ou perturbation du bilan hépatique $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale).

- Imagerie (visualisation d'une dilatation des voies biliaires ou d'une preuve de l'étiologie).

Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et recueillies dans un formulaire informatique standardisé (Excel, Microsoft Office).

2.2 Définition des angiocholites associées au cancer

Les épisodes ainsi recueillis étaient ensuite séparés en deux groupes :

- Le groupe des angiocholites associées aux cancers. Elles étaient définies comme les angiocholites survenant chez les patients ayant un cancer actif ou un antécédent de cancer dans les 5 années précédentes, de localisation digestive ou extra-digestive mais ayant un lien direct avec l'épisode d'angiocholite (obstruction intrinsèque ou extrinsèque par la tumeur, une métastase, une adénopathie un nodule de carcinose, obstruction de stent, etc.).

Les patients dont l'épisode était révélateur de la néoplasie étaient également inclus dans ce groupe.

- Les autres patients étaient inclus dans le groupe des angiocholites non associées aux cancers.

2.3 Analyses statistiques

Les variables d'intérêt ont été comparées en utilisant le test de Fisher ou un test du Chi-2 pour les variables qualitatives et le t-test de Student ou de Mann –Whitney pour les variables quantitatives, selon les recommandations, en utilisant le logiciel R (Cran Software).

Un $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

2.4 Ethique

La collection des données de l'étude RETRANGIO a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL, N° d'enregistrement : 2080377 le 4/4/2017, Annexe 1) et a été approuvée par le comité d'éthique et de recherche de maladies infectieuses et tropicales (CER-MIT).

Partie 3 : Résultats

3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Entre novembre 2015 et mars 2017, 513 séjours avaient été codés comme angiocholites (AC) à l'hôpital Beaujon.

Parmi ceux-ci, 156 épisodes survenus chez 130 patients remplissaient les critères d'inclusion : 101 épisodes étaient considérés comme des angiocholites associées au cancer et 55 comme des angiocholites non associées au cancer (Figure 3). Le sex-ratio était de 1 et l'âge moyen de 65,3 ans, comparable entre les deux groupes.

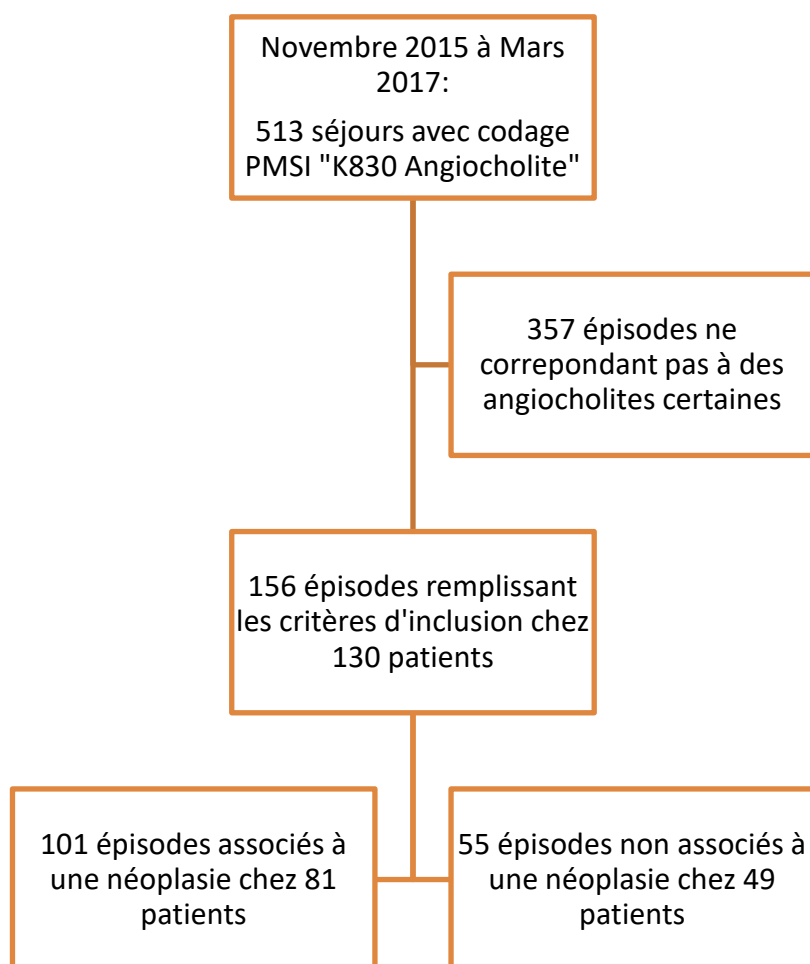


Figure 3 : Diagramme de flux des séjours analysés

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le tableau 8.

Caractéristiques	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P-value
N (%)	101 (64,7)	55 (35,3)	
Age en années (moyenne ± SD)	65,7 ± 11	64,6 ± 17,1	0,67
Femme ; n (%)	48 (47,5)	30 (54,5)	0,50
Index de comorbidité de Charlson ; moyenne (SD)	4,4 (2,1)	1,7 (2,0)	<0,0001
Antécédents de chirurgie sus mésentérique ; n (%)	49 (48,5)	33 (60,0)	0,18
Cancer actif ; n (%)	101 (100)	0	NA
-Pancréas ¹	42 (41,5)		
<i>Dont métastases hépatiques</i>	15 (14,9)		
-Biliaire	33 (32,7)		
<i>Dont métastases hépatiques</i>	1 (1,0)		
-Digestif	14 (13,9)		
<i>Dont métastases hépatiques</i>	10 (9,9)		
-Tumeurs hépatiques primitives ²	8 (7,9)		
-Métastases hépatiques (primitif inconnu)	2 (2,0)		
-Autres ³	2 (2,0)		
Chimiothérapie <6 mois; n (%)	61 (59,8)		
Stent ou drain biliaire ; n (%)	75 (74,2)	8 (14,5)	<0,0001
-Stent	68 (67,3)	6 (10,9)	<0,0001
-Drain	6 (5,9)	2 (4,0)	0,71
-Stent et drain	1 (1,0)	0 (0)	1,0
Antécédents d'angiocholite ; n (%)	37 (36,6)	27 (49,1)	0,173

Tableau 8 : Caractéristiques initiales des patients.

1: dont 41 adénocarcinomes pancréatiques et une tumeur neuro-endocrine (TNE)

2 : dont carcinomes hépatocellulaires n=6 et TNE =2

3: cancer de l'endomètre avec carcinose péritonéale n=1, lymphome B non hodgkinien avec adénopathies abdominales n=1

Les patients ayant une angiocholite néoplasique avaient un score de comorbidité de Charlson plus élevé (4,4 vs 1,7 p<0,0001), essentiellement du fait du cancer. Ils présentaient également un stent et ou un drain biliaire dans près de 3 cas sur 4 contre moins de 15% des cas chez les patients ayant une angiocholite non associée au cancer (p<0,0001).

Les cancers les plus fréquemment associés aux angiocholites étaient les cancers pancréatiques et des voies biliaires (41,5 et 32,7% des cas respectivement, soit plus de 70% des épisodes) et 27/101 patients (26,7%) avaient au moins une métastase hépatique.

Les principales causes d'obstruction de la voie biliaire étaient une dysfonction de prothèse dans la majorité des cas (n=52/101 ; 51,2%) et une obstruction tumorale des voies biliaires (n=40/101;39,6%).

Une participation lithiasique associée était retrouvée dans dix cas (Tableau 9).

Au cours des angiocholites non associées aux cancers, les causes les plus fréquentes étaient les lithiases des voies biliaires (n=23/55, 41,8%), les angiocholites par reflux (n=16/55, 29,1%) et les dysfonctions de prothèse (n=5/55, 9,1%) (Tableau 9).

Les patients n'ayant pas de cancer tendaient à avoir des antécédents d'angiocholite de façon plus fréquente que les patients ayant un cancer (49,1% vs 36,6% p=0,173). Dans le groupe des angiocholites non associées aux cancers, n=7/55 (12,7%) patients étaient transplantés hépatique contre un seul dans le groupe des angiocholites associées au cancer (p=0,003) et les patients n'ayant pas de cancer étaient plus fréquemment traités par immunosuppresseurs si on exclut les chimiothérapies anti cancéreuses : n=11/55 (20%) vs n=2/101 (2,0) (p=0,0002).

Etiologie de l'épisode	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P value
Lithiasique ; n (%)	2 (2,0)	23 (41,8)	<0,0001
Reflux ; n (%)	2 (2,0)	16 (29,1)	<0,0001
Dysfonction de prothèse ; n (%)	52 (51,2)	5 (9,1)	<0,0001
Obstruction tumorale ; n (%)	40 (39,6)	0 (0,0)	<0,0001
Sténose des voies biliaires ; n (%)	1 (1,0)	4 (7,3)	0,05
Post instrumentation des voies biliaires ; n (%)	1 (1,0)	2 (3,6)	0,28
Cholangite sclérosante primitive ; n (%)	0 (0,0)	2 (3,6)	0,12
Autres* ; n (%)	3 (3,0)	3 (5,5)	0,67

Tableau 9 : Etiologie des angiocholites

*Autres dans le groupe des angiocholites associées au cancer : n=3 : une hémobilie, 2 inconnues.

Autres dans le groupe des angiocholites non associées au cancer : n=3 : une hémobilie, un kyste hydatique, une tumeur bénigne du pancréas.

3.2 Présentation clinique des épisodes d'angiocholite

Aucune différence importante dans la présentation clinique n'a été retrouvée entre les deux groupes : la fièvre (ou l'hypothermie) étant le symptôme le plus fréquent dans les deux groupes (80,2% des angiocholites associées au cancer et 87,3% des angiocholites non associées au cancer, $p=0.38$) et la triade de Charcot (association douleur, fièvre, ictère) étant retrouvée dans moins de 20% des cas, tous groupes confondus.

La sévérité clinique, évaluée par le score de sévérité des Tokyo Guidelines 13/18 et le taux de complication initiale ne différaient pas entre les deux groupes (Tableau 10). Environ la moitié des cas avait un grade de sévérité I (53,5% des cas associés aux cancers vs 50% des cas non associés au cancer, $p=0,62$).

Caractéristiques	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P-value
Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.9^{\circ}\text{C}$; n (%)	81 (80,2)	48 (87,3)	0,38
Ictère; n (%)	38/85 (44,7)	18/49 (36,7)	0,47
Douleurs abdominales; n (%)	51/86 (59,3)	34/50 (68,0)	0,36
Triade de Charcot; n (%)	15/82 (18,3)	8/48 (16,7)	1
Grade de sévérité TG18 ; n (%)			
-I	54 (53,5)	27 (50,0)	0,62
-II	32 (31,7)	21 (38,2)	0,48
-III	15 (14,9)	7 (12,7)	0,81
Complications d'emblée; n (%)	19 (14,4)	10 (18,2)	1,0
-Dont abcès hépatique; n (%)	10 (9,9)	3 (5,5)	0,54

Tableau 10 : Présentation clinique initiale.

3.3 Caractéristiques biologiques et microbiologiques

Biologiquement, les patients atteints d'angiocholite associée au cancer avaient une cholestase plus importante (Gamma GT 659 vs 391 UI/L, $p < 0,0001$, phosphatase alcalines 526 vs 309 UI/L, $p < 0,0001$) et une CRP significativement plus élevée (133 vs 97 mg/L, $p = 0,008$) (Tableau 11).

Caractéristiques	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P-value
ASAT (IU/L ± SD)	331 ± 998	230 ± 326	0,36
ALAT (IU/L ± SD)	227 ± 421	234 ± 327	0,97
Gamma GT (UI/L ± SD)	659 ± 511	391 ± 321	<0,0001
Phosphatases alcalines (UI/L)	526 ± 325	309 ± 185	<0,0001
Bilirubine (Conjuguée/Totale ± SD) (µmol/L)	64 / 88 ± 83/113	59/81 ± 67/87	0,33/0,63
Leucocytes (G/L ± SD)	12,4 ± 10,6	13,0 ± 6,9	0,74
CRP (mg/L ± SD)	133 ± 80	97 ± 73	0,008

Tableau 11 : Caractéristiques biochimiques des épisodes d'angiocholite.

Au niveau microbiologique, des hémocultures étaient prélevées en proportion identique dans les deux groupes (95/101 (94,1%) vs 48/55 (87,3%), $p = 0,223$). Ces dernières étaient positives dans plus d'un cas sur deux dans les deux groupes (56,8% des épisodes associés aux cancers vs 60,4% des épisodes non associés au cancer).

Les pathogènes les plus fréquemment retrouvés étaient *E. coli* et *Klebsiella* spp. Cependant, *E. coli* était moins fréquemment retrouvé dans les angiocholites associées au cancer (53,7% des hémocultures positives vs 72,4% $p = 0,004$) au profit d'une plus grande variété d'autres pathogènes, en particulier d'autres types d'entérobactéries. Parmi ces dernières, les entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter* spp. *Morganella morganii* et *Serratia marcescens*) étaient plus fréquemment retrouvées dans les hémocultures positives des épisodes associés au cancer, que dans celles des angiocholites non associées au cancer ($n = 11/54$ contre $n = 1/48$; $p = 0,005$). Les hémocultures étaient rarement positives à germes anaérobies (deux germes anaérobies identifiés), mais ceux-ci n'étaient retrouvés que dans les angiocholites associées au cancer (Tableau 12).

Les prélèvements biliaires étaient effectués de façon moins systématique et étaient disponibles pour seulement 34 patients ayant une angiocholite associée au cancer et six patients ayant une angiocholite non associée au cancer.

E. coli était le pathogène le plus fréquemment retrouvé dans les deux groupes mais les entérocoques tendaient à être plus fréquemment retrouvés en cas de néoplasie (20/32 vs 1/6 , p=0,07). Le détail des pathogènes retrouvés est rapporté dans le tableau 13.

Caractéristiques	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P-value
Hémocultures positives ; n (%)	54/95 (56,8)	29/48 (60,4)	0,8
-Dont polymicrobienne ; n (%)	13/95 (13,7)	8/48 (16,7)	0,62
Pathogènes issus des hémocultures ; n (% des hémocultures positives)			
- <i>E. coli</i>	29 (53,7)	21 (72,4)	0,004
- <i>Klebsiella</i> spp.	11 (20,4)	6 (20,7)	1
-Autres enterobactéries	12 (22,2)	4 (14,8)	0,06
. <i>Enterobacter</i> spp.	6 (11,1)	1 (3,4)	0,41
. <i>Morganella morganii</i>	3 (5,6)	0 (0,0)	0,55
. <i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,9)	3 (10,3)	0,12
. <i>Serratia marcescens</i>	2 (3,7)	0 (0,0)	0,54
- <i>Enterococcus</i> spp.	10 (18,5)	5 (10,4)	1
-Anaérobies	2 (3,7)	0 (0,0)	0,54
- Autres	12 (22,2)	4 (8,3)	0,06
.Streptocoques	4 (7,4)	2 (6,9)	1
. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3,7)	1 (3,4)	1
. <i>Haemophilus influenzae</i>	2 (3,7)	0 (0,0)	0,54
. <i>Shewanella putrefaciens</i>	1 (1,9)	0 (0,0)	1
. <i>Acinetobacter pittii</i>	1 (1,9)	0 (0,0)	1
. <i>Aeromonas caviae</i>	1 (1,9)	0 (0,0)	1
. <i>Bacillus firmus</i>	1 (1,9)	0 (0,0)	1
. <i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	1 (3,4)	1
Bactéries multi-résistantes	7 (13,0)	1 (3,4)	0,25
-Dont BLSE	7 (13,0)	1 (3,4)	0,25
. <i>E. coli</i>	4 (7,4)	0 (0,0)	0,29
. <i>Klesbiella</i> spp.	3 (5,6)	0 (0,0)	0,54
. <i>Enterobacter</i> spp.	0 (0,0)	1 (3,4)	1

Tableau 12 : Caractéristiques des hémocultures des épisodes d'angiocholite.

BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi.

Caractéristiques	AC associées au cancer	AC non associées au cancer	P-value
Cultures biliaires positives ; n (%)	32/34 (91,4)	6/6 (100)	1
-Dont polymicrobiennes	25/34 (73,5)	4/6 (66,7)	1
Pathogènes issus des cultures biliaires ; n (% des cultures biliaires positives)			
- <i>E. coli</i>	18 (56,3)	4 (66,7)	1
- <i>Klebsiella spp.</i>	9 (28,1)	2 (33,3)	1
-Autres entérobactéries	13 (40,6)	1 (16,7)	0,38
. <i>Enterobacter spp.</i>	8 (25,0)	0 (0,0)	0,31
. <i>Citrobacter koseri</i>	5 (15,6)	0 (0,0)	0,57
. <i>Morganella morganii</i>	0 (0,0)	1 (16,7)	0,16
- <i>Enterococcus spp.</i>	20 (62,5)	1 (16,7)	0,07
-Anaérobies	2 (6,3)	2 (33,3)	0,109
-Autres	10 (30,3)	5 (83,3)	0,02
. <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	0 (0,0)	1 (16,7)	0,16
. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,1)	1 (16,7)	0,29
.Streptocoques	2 (6,3)	1 (16,7)	0,41
. <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (3,1)	1 (16,7)	0,29
. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (3,1)	0 (0,0)	0,16
. <i>Candida spp</i>	5 (15,6)	1 (16,7)	0,93
Bactéries multi-résistantes	4 (12,5)	1 (16,7)	1
-Dont BLSE	4 (12,5)	0 (0,0)	1
. <i>E. coli</i>	3 (9,4)	0 (0,0)	1
. <i>Klebsiella spp.</i>	1 (3,1)	0 (0,0)	1
-Dont SARM	0 (0,0)	1 (16,7)	1

Tableau 13 : Caractéristiques des cultures biliaires des épisodes d'angiocholite.

SARM : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline

Au total, 98/101 (96,1%) des patients ayant un cancer et 49/55 (89,1%) des patients sans cancer ont eu au moins un prélèvement microbiologique (hémoculture ou culture biliaire) ($p=0,07$). Les entérobactéries BLSE étaient plus fréquemment retrouvées dans les hémocultures et les cultures biliaires des patients ayant une angiocholite associée au cancer (13,0% des hémocultures positives et 12,5% des cultures biliaires positives contre respectivement 3,4% et 0,0% lors des angiocholites non associées au cancer).

Le recours au scanner abdominal ou à l'écho-endoscopie était comparable dans les deux groupes (respectivement $n=78/101$ vs $n=43/55$, $p=1$ et $n=5/101$ vs $n=1/55$ $p=0,43$) mais l'IRM biliaire tendait à être plus souvent effectuée dans les angiocholites non associées au cancer ($7/55$ vs $4/101$; $p=0,053$)

3.4 Prise en charge des angiocholites

3.4.1 Drainage biliaire

La prise en charge des patients différait fortement entre les deux groupes.

Les patients ayant une angiocholite associée aux cancers nécessitaient environ deux fois plus souvent un drainage des voies biliaires par rapport aux angiocholites non associées au cancer (87/101 -86,1% versus 24/55 -43,6%, $p < 0,0001$).

De plus, le drainage biliaire nécessitait aux moins deux sessions dans plus d'un quart des cas (28,7% vs 8,3%, $p < 0,0001$) et le recours au drainage radiologique était plus fréquent (42,5% vs 12,5%, $p = 0,008$) chez les patients atteints de cancer (tableau 14).

Le délai entre le début de la prise en charge et le premier drainage biliaire était comparable dans les deux groupes.

La raison de l'absence de drainage chez 14 patients parmi les angiocholites associées au cancer étaient :

- Une décision de prise en charge palliative d'emblée pour 5/14 d'entre eux
- Une angiocholite par reflux pour 2/14
- Une angiocholite post-cholangiographie dans un cas
- Une résolution spontanée de l'obstruction pour 2/14 (lithiasique dans un cas et obstruction de prothèse dans l'autre).
- Les 4/14 cas restant étaient liés à une obstruction lithiasique (n=1) ou tumorale (n=3) qui n'a pu être drainée.

Les 31 patients ayant une angiocholite non associée au cancer non drainée présentaient une angiocholite par reflux dans plus de la moitié des cas (n=16/31 (51,6%)), secondaire à des sténoses anastomotiques ou une cholangite sclérosante dans n=4/31 (12,9%), post instrumentation des voies biliaires dans n=2/31 et sur hémobilie dans n=1/31.

Les n=8/31 autres cas restant étaient secondaire à une lithiasie.

Caractéristiques	Associées au cancer	Non associées au cancer	P-value
Drainage biliaire (%)	87 (86,1)	24 (43,6)	<0,0001
-Endoscopique (%)	64/87 (73,6)	21/24 (87,5)	0,18
-Radiologique (%)	37/87 (42,5)	3/24 (12,5)	0,008
-> une session de drainage	25/87 (28,7)	2/24 (8,3)	<0,0001
Délai premier drainage, jours (moyenne ± SD)	3,6 (2,5)	3,4 (2,4)	0,87
Durée du traitement antibiotique, jour (moyenne, ± SD)	13,6 (9,9)	11,3 (8,6)	0,17
Dont après premier drainage (moyenne, ± SD)	10,8 (10,0)	8,1 (8,0)	0,20
Antibiothérapie probabiliste adaptée	42/67 (6,7)	27/32 (84,4)	0,036
Evolution			
-Evolution favorable*	52 (51,5)	47 (85,5)	<0,0001
-Récidive fébrile avant J28	17 (16,8)	3 (5,5)	0,047
-Abscess hépatique	5 (5,0)	1 (1,8)	0,43
-Décès à J28	22 (21,8)	1 (1,8)	0,0006

Tableau 14 : Prise en charge et évolution des patients.

*= patient vivant, apyrétique, sans abcès hépatique et n'ayant pas nécessité un second drainage jusqu'à J28.

3.4.2 Antibiothérapie

Les antibiothérapies probabilistes utilisées dans les deux groupes ne différaient pas, reposant sur l'association d'une céphalosporine de 3^{ème} Génération (C3G) au métronidazole dans plus d'un cas sur deux, suivie par l'association pipéracilline-tazobactam (Tazocilline) (Figure 4).

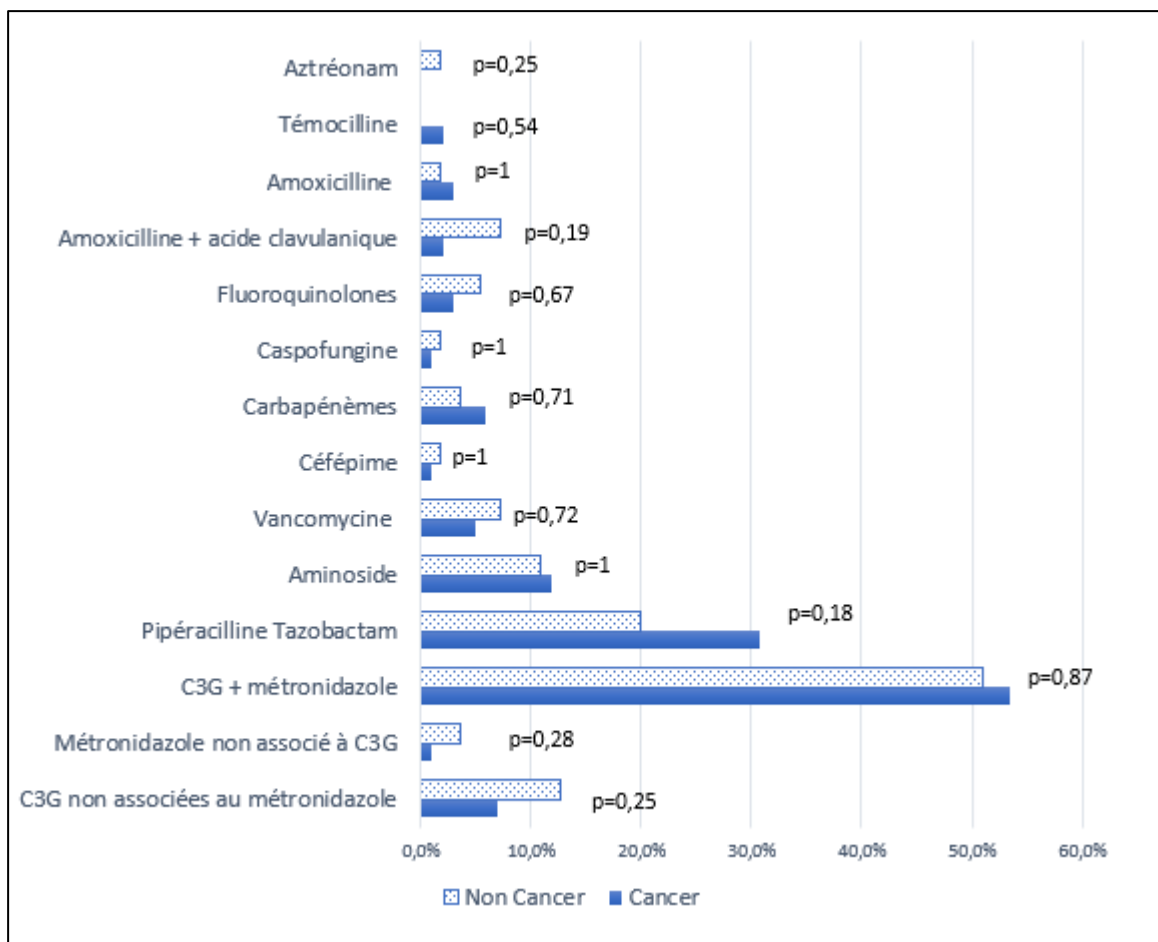


Figure 4 : Antibiothérapies probabilistes des épisodes d'angiocholite

Le fait d'avoir une angiocholite associée au cancer était un facteur de risque d'avoir une antibiothérapie probabiliste inadaptée, en se basant sur la documentation microbiologique obtenue par les hémocultures ou les cultures biliaires (25/67 ; 37,3% d'antibiothérapies inadaptées lors des épisodes d'angiocholites associées au cancer vs 5/32 ; 15,6% d'antibiothérapies inadaptées au cours des angiocholites non associées au cancer ; OR= 3,18 ; IC₉₅[1,02 ; 11,94] ; p=0,035).

Les épisodes d'angiocholites associés à une antibiothérapie inadaptée sont détaillés dans les tableaux 15 et 16.

Les entérobactéries du groupe 3 (*E. cloacae*) et les entérocoques étaient les principaux responsables d'antibiothérapie probabiliste inadaptée. Dans n=8/25 épisodes, au moins deux germes issus des hémocultures ou des cultures biliaires étaient résistants à l'antibiothérapie probabiliste.

	Adaptée (n= 42)	Non adaptée (n=25)	P value
Caractéristique l'épisode (n, %) :			
Prothèse ou drain biliaire	32 (76,2)	19 (76,0)	1
Chimiothérapie dans les 6 mois	25 (59,5)	13 (52,0)	0,61
Score de Charlson \geq 3	26 (61,9)	18 (72,0)	0,64
Age (SD)	67 (9,26)	66,1 (12,7)	0,77
Sévérité TG 1	19 (45,2)	12 (48,0)	1
Sévérité TG 2	15 (35,7)	8 (32,0)	0,8
Sévérité TG 3	8 (19,0)	5 (20,0)	1
Antibiothérapie dans les 4 semaines auparavant	8 (19,0)	5 (20,0)	1
Obstruction de stent	18 (42,9)	10 (40,0)	1
Antécédents d'angiocholite	13 (31,0)	15 (60,0)	0,024
Hémocultures polymicrobiennes	7 (16,7)	5 (20,0)	0,75
Nombre d'épisode ou au moins un germe du groupe indiqué a été retrouvé dans les hémocultures ou la bile (n ; %) :			
Entérobactérie du groupe 3	6 (14,3)	8 (32,0)	0,12
Entérocoque	5 (11,9)	18 (81,8)	<0,0001
Entérobactérie BLSE	2 (47,6)	4 (16,0)	0,22
Antibiothérapie probabiliste par (n,%) :			
-C3G + métronidazole	17 (40,4)	13 (52,0)	0,44
-C3G	3 (7,1)	3 (12,0)	0,66
-Pipéracilline-tazobactam	16 (37,2)	6 (24,0)	0,29
-Carbapénème	3 (7,1)	2 (8,0)	1
-Céfépime	0 (0,0)	1 (4,0)	0,37
-Association à un aminoside	5 (11,9)	5 (20)	0,55

Tableau 15 : Analyse des facteurs associés à une antibiothérapie probabiliste inadaptée chez les patients ayant une angiocholite associée au cancer.

1 : Nombre d'épisode ou au moins un germe du groupe indiqué a été retrouvé dans les hémocultures ou la bile.

Germe(s) responsable(s) de l'échec ¹	N	Remarque
Entérobactérie du groupe 3	9	
-Dont céphalosporinase déréprimée	9	<i>E. cloacae</i> : 9
BLSE	4	<i>E coli</i> : 3, <i>K. pneumoniae</i> : 1
Entérocoque	12	Dont dans hémoculture : 8
-Dont <i>E. faecium</i>	8	Dont dans hémoculture : 4
Candida spp.	3	Tous issus de la culture biliaire
Autre	4	<i>Klebsiella. spp</i> avec pénicillinase : 1 ; <i>Streptococcus ssp. Amox-R</i> : 1 ; anaérobies : 2
Proposition d'antibiothérapie :	Nombre d'épisodes entièrement couverts (n, % épisode couverts)	Sur les 25 épisodes, en adaptant l'antibiothérapie aux hémocultures et aux cultures biliaires
Pipéracilline-Tazobactam en monothérapie	5 (20,0)	
Céfépime en monothérapie	5 (20,0)	
Carbapénèmes en monothérapie	11 (44,0)	
Nécessité d'un traitement anti-gram + autre que pénicilline (vancomycine)	9 (36,0)	

Tableau 16 : caractéristiques microbiologiques des épisodes avec antibiothérapie probabiliste inadaptée.

1 : Plusieurs germes peuvent avoir été responsables de l'échec de l'antibiothérapie d'un seul épisode

En analyse univariée, les facteurs de risque identifiés d'avoir une antibiothérapie probabiliste non adaptée en cas d'angiocholite associée au cancer étaient le fait d'avoir un antécédent d'angiocholite (OR : 2,89, IC₉₅[1,06 ; 9,21] ; p=0,045) ou l'identification d'un entérocoque sur un prélèvement sanguin ou biliaire (OR : 17,86, IC₉₅[4,60 ; 84,45]) (Tableau 15).

La durée moyenne de l'antibiothérapie était comparable dans les deux groupes. Les complications de l'antibiothérapie étaient très peu fréquentes ; un seul cas de colite à *Clostridium difficile* était observé dans chaque groupe.

3.5 Pronostic

Le pronostic des angiocholites associées au cancer était péjoratif avec une évolution favorable (définie comme le fait d'être vivant, sans récurrence fébrile, sans abcès hépatique et sans nécessité d'un second drainage biliaire jusqu'à J28) dans seulement la moitié des cas (52/101; 51,5%) vs 47/55 (85,5%) des angiocholites non associées au cancer ($p < 0,0001$).

Ce résultat était imputable à une mortalité plus élevée à J28 (OR= 14,9 ; IC₉₅[2,27 ; 630,09] $p=0,0006$) et à un risque de récurrence fébrile plus important (OR= 3,48 IC₉₅[0,941 ; 19,4511], $p=0,047$).

Néanmoins, la gravité initiale ainsi que la survenue d'abcès hépatique était comparable dans les deux groupes (Tableau 14).

L'angiocholite associée au cancer était fortement associée à la mortalité à J28. En effet, les patients ayant une angiocholite associée au cancer représentaient 22/23 (95,6%) des épisodes évoluant vers un décès, mais seulement 79/133 (59,4%) des épisodes évoluant vers la survie à J28 (OR14,9 IC₉₅[2,26 ; 630,09]).

	Décédés (n=23)	Non décédés (n=133)	p-value
Age (SD)	64,5 (11,1)	65,4 (13,9)	0,74
Score de Charlson (SD)	5,5 (2,0)	3,1 (2,3)	<0,0001
Cancer actif (n, %)	22 (95,7)	79 (59,4)	0,0005
Chimiothérapie dans les 6 mois (n, %)	14 (60,9)	47 (35,3)	0,03
Antécédent d'angiocholite (n, %)	10 (43,5)	54 (40,6)	0,82
Prothèse ou drain biliaire (n, %)	17 (73,9)	66 (49,6)	0,04
Grade TG (n, %) :			
-I	4 (17,4)	77 (57,9)	0,0005
-II	11 (47,8)	42 (31,6)	0,15
-III	8 (34,8)	14 (10,5)	0,006
Hémoculture positive (n, %)	15/22 (68,2)	68/119 (57,1)	0,36
Antibiothérapie inadaptée (n, %)	8/17 (47,1)	23/82 (28,0)	0,15
>1 séance de drainage (n, %)	4 (17,4)	23 (17,3)	1

Tableau 17 : Analyse des facteurs associés à la mortalité des épisodes d'angiocholite

Partie 4 : Discussion

Ce travail rétrospectif portant sur plus de 150 épisodes d'angiocholites recueillis de façon rétrospective sur une courte période à l'hôpital Beaujon, où les angiocholites associées aux cancers digestifs sont particulièrement fréquentes, nous permet de mettre en évidence les caractéristiques particulières des angiocholites associées aux cancers.

Nous avons ainsi montré que la présentation clinique et la sévérité initiale sont similaires à celle des angiocholites non associées au cancer.

Les différences majeures entre les deux groupes sont la microbiologie, la prise en charge et leur profil évolutif.

Au sein des épisodes survenus à l'hôpital Beaujon au cours des 16 mois observés dans ce travail, les angiocholites associées aux cancers étaient majoritaires (101/156 épisodes, soit 64,7% des épisodes).

La répartition des différents cancers diffère partiellement de celle décrite dans la littérature. En effet, dans notre série, les néoplasies pancréatiques sont l'étiologie la plus fréquente, devant les néoplasies des voies biliaires. Cela est dû au recrutement particulier de l'hôpital Beaujon, où il existe un service dédié aux pathologies pancréatiques.

Sur le plan clinique, nous retrouvons la faible sensibilité de la triade de Charcot déjà décrite (6,25).

Néanmoins, au-delà des critères diagnostiques des Tokyo guidelines, une fièvre (symptôme le plus fréquent dans notre cohorte) associée à une cholestase chez un patient suivi pour une néoplasie digestive semblent être des signes suffisamment évocateurs pour inviter à rechercher attentivement une angiocholite.

La réalisation de prélèvements microbiologiques est indispensable et rentable en cas d'angiocholite et est d'autant plus importante que le choix de l'antibiothérapie est plus complexe lors des épisodes associés au cancer, comme en témoigne la proportion non négligeable d'antibiothérapies inadaptées retrouvée dans notre travail, essentiellement due à la présence d'entérocoque et aux entérobactéries, notamment du groupe 3 et BLSE.

Dans le cas des entérocoques, ces derniers sont naturellement résistants aux C3G, largement utilisées en première ligne (74). La pathogénicité de ces derniers, et donc la nécessité de leur prise en compte dans le choix de l'antibiothérapie, est néanmoins débattue (44).

Dans notre série, les entérocoques étaient retrouvés plus fréquemment dans les cultures biliaires (où leur pathogénicité est questionnée) que dans les hémocultures pour lesquelles leur prise en compte dans l'antibiothérapie est indispensable, notamment du fait du risque de greffe endocardique et de localisations secondaires.

Dans le cas particulier des patients atteints d'angiocholites associées au cancer, étant donné qu'il s'agit de patients immunodéprimés et d'épisodes liés aux soins (hospitalisations à répétitions, présence de matériel dans les voies biliaires...), la couverture des entérocoques est conseillée dans les différentes recommandations (39,44).

Enfin, dans notre série, le fait d'identifier un entérocoque sur un prélèvement sanguin ou biliaire était un facteur de risque majeur d'antibiothérapie inadaptée. Cependant, ce résultat est à interpréter avec grande précaution. En effet, des prélèvements biliaires étaient beaucoup plus fréquemment réalisés dans le groupe ayant une antibiothérapie inadaptée (20/25 vs 12/42), entraînant très probablement une surreprésentation des entérocoques dans ce groupe.

Par ailleurs, c'est un prélèvement biliaire qui a fait caractériser l'antibiothérapie comme inadaptée dans 14 cas sur 25 : ceci limite partiellement l'interprétation des résultats sur le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie en raison du nombre inégaux de prélèvements biliaires dans les deux groupes.

Les anaérobies et les champignons sont retrouvés marginalement dans notre série au cours des angiocholites associées au cancer et leur couverture systématique ne semble pas justifiée, avec la limite d'une possible sous-représentation des anaérobies du fait des difficultés de culture (75).

Notre travail n'a pas mis en évidence une prévalence plus importante de BMR chez les patients atteints d'angiocholites associées au cancer (3,4% vs 13,0%), mais ce résultat n'était pas significatif, probablement du fait d'un manque de puissance.

Ces résultats pourraient nous amener à proposer lors d'un épisode d'angiocholite associée au cancer, au vu de l'écologie locale et en l'absence de colonisation connue par un germe BLSE, une antibiothérapie par :

- Céfépime ou Tazocilline en cas premier épisode sans critère de gravité,
- Céfépime associé à la Vancomycine en cas de critère de gravité (Grade TG 3) ou de récurrence d'angiocholite, cette association permettant de couvrir les entérobactéries du groupe 3 et une grande majorité des entérocoques, y compris *E. faecium*.

Dans tous les cas, l'adaptation aux colonisations connues du patient par des BMR reste primordiale et un dépistage systématique et régulier des colonisations des patients suivis pour une néoplasie à risque d'angiocholite pourrait être pertinent.

La connaissance de l'épidémiologie microbiologique locale reste une donnée cruciale et limite la généralisation de nos résultats et propositions.

La durée moyenne de l'antibiothérapie après le premier drainage était en moyenne supérieure à sept jours dans notre série, en grande partie car ce premier drainage ne permettait pas d'obtenir d'emblée un drainage satisfaisant des voies biliaires dans le groupe des angiocholites associées au cancer.

Le drainage biliaire des patients atteints d'angiocholites liées au cancer est en effet complexe : nous avons mis en évidence la nécessité fréquente de plusieurs sessions de drainage, et l'utilisation combinée de l'endoscopie/radiologie. Ceci doit inviter le praticien prenant en charge des patients atteints d'angiocholite associée au cancer à les transférer rapidement vers un centre spécialisé avec un plateau technique adapté, comme recommandé dans les TG 2018 (52), et ce vraisemblablement quel que soit le niveau de sévérité initial.

Dans notre série, le taux de mortalité à J28 des épisodes d'angiocholites associées au cancer était particulièrement élevé à 21,8% avec un OR à 14,8 par rapport aux angiocholites non associées au cancer.

Ce taux plus élevé que dans le reste de la littérature pourrait s'expliquer soit par le fait que nous n'avons pas analysé seulement les angiocholites dont la cause était une obstruction tumorale des voies biliaires mais toutes les angiocholites associées au cancer (incluant les obstructions de stents, parfois séparées du groupe des angiocholites par obstruction tumorale même si survenant chez des patients suivis pour une néoplasie) et/ou par un effet centre ; l'hôpital Beaujon étant un hôpital de référence des pathologies de l'appareil digestif recrutant probablement des malades au pronostic particulièrement sombre (11,29,73). Un nombre non négligeable d'épisodes rapportés dans notre série ne sont pas révélateurs de la néoplasie.

L'analyse univariée des facteurs associés au décès retrouve que la présence d'une néoplasie, le score de Charlson et la présence d'une prothèse ou d'un drain des voies biliaires, sont positivement associés au risque de décès, mais à l'évidence tous les trois sont fortement corrélés. De façon intéressante, bien que les patients souffrant d'angiocholites associées à une

néoplasie aient plus fréquemment reçu une antibiothérapie probabiliste inadaptée et nécessité plusieurs séances de drainage, ces facteurs n'étaient pas associés au décès à J28.

Ceci tendrait à montrer que la surmortalité est probablement essentiellement attribuable à la néoplasie et non à l'épisode infectieux. Effectivement, malgré le niveau de sévérité initial comparable à celui des angiocholites non associées au cancer, le pronostic des angiocholites associées au cancer était beaucoup plus sombre.

La progression de la néoplasie révélée par l'angiocholite, le terrain sous-jacent (immunodépression, dénutrition) et le retard de réalisation des chimiothérapies participent au taux élevé de décès, dont un nombre non négligeable font suite à une décision de prise en charge palliative.

Notre étude est la première à s'intéresser spécifiquement aux angiocholites associées aux cancers.

Ses points forts sont, d'une part le recrutement d'un nombre important d'angiocholites sur une période de temps relativement brève, au sein d'un centre d'expertise digestive avec une prise en charge relativement homogène des patients et d'autre part des étiologies variées d'angiocholite.

Néanmoins le design rétrospectif monocentrique, avec un effet centre du fait de l'hyperspécialisation de l'hôpital, est une limite ayant probablement participé à une gravité accrue des épisodes dans les deux groupes.

Conclusion

Malgré les progrès effectués ces dernières années dans la prise en charge des angiocholites, les angiocholites associées au cancer, bien que fréquentes, restent un défi médical.

Au-delà d'avoir fourni des données épidémiologiques spécifiques sur les angiocholites associées au cancer, notre travail souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire en centre expert des épisodes d'angiocholites associées au cancer.

Bien que la présentation clinique ne pose pas de problème diagnostique dans la majorité des cas, la gravité infectieuse initiale est trompeuse et évalue mal le pronostic de ces épisodes.

Le choix de l'antibiothérapie doit être méticuleux, en considérant systématiquement ces épisodes comme associés aux soins, et doit prendre en compte une analyse précise des colonisations connues du patient.

La récurrence d'un épisode d'angiocholite est une situation thérapeutique qui est encore plus complexe sur le plan microbiologique et doit probablement amener à l'avis précoce d'un médecin infectiologue.

Le drainage des voies biliaires lors des angiocholites associées au cancer nécessite une double expertise, endoscopique et radiologique, du centre prenant en charge le patient.

Finalement, la prise en charge du confort des patients lors de ces épisodes ne doit pas être négligée, puisque l'issue sera défavorable pour un grand nombre d'entre eux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Charcot J-M (1825-1893). Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins, faites à la Faculté de médecine de Paris... par J.-M. Charcot,... recueillies et publiées par Bourneville, Sevestre (et Brissaud)
2. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. TG13 guidelines for diagnosis and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1 janv 2013;20(1):24-34.
3. Kiriya S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2012;19(5):548–556.
4. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):17-30.
5. Scott-Conner CEH, Grogan JB. The Pathophysiology of Biliary Obstruction and Its Effect on Phagocytic and Immune Function. *J Surg Res.* 1 août 1994;57(2):316-36.
6. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1 janv 2007;14(1):15-26.
7. Sung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. *Dig Dis Sci.* 1 mai 1992;37(5):689-96.
8. Mosler P. Diagnosis and Management of Acute Cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 1 avr 2011;13(2):166-72.
9. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 19 août 2017;
10. Carpenter HA. Bacterial and parasitic cholangitis. *Mayo Clin Proc.* mai 1998;73(5):473-8.
11. Gomi H, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1 juin 2017;24(6):310-8.
12. Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic Accuracy of MRCP as Compared to Ultrasound/CT in Patients with Obstructive Jaundice. *J Clin Diagn Res JCDR.* mars 2014;8(3):103-7.
13. Ong T-Z, Khor J-L, Selamat D-S, Yeoh K-G, Ho K-Y. Complications of endoscopic retrograde cholangiography in the post-MRCP era: A tertiary center experience. *World J Gastroenterol WJG.* 7 sept 2005;11(33):5209-12.

14. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 1 août 2015;82(2):256-267.e7.
15. Payen J-L, Muscari F, Vibert É, Ernst O, Pelletier G. Lithiase biliaire. *Presse Médicale.* 1 juin 2011;40(6):567-80.
16. Gracie WA, Ransohoff DF. The Natural History of Silent Gallstones. *N Engl J Med.* 23 sept 1982;307(13):798-800.
17. Attili AF, de Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S, Group G. The natural history of gallstones: The GREPCO experience. *Hepatology.* 1 mars 1995;21(3):656-60.
18. Shabanzadeh DM, Sørensen LT, Jørgensen T. A Prediction Rule for Risk Stratification of Incidentally Discovered Gallstones: Results From a Large Cohort Study. *Gastroenterology.* 1 janv 2016;150(1):156-167.e1.
19. Halldestam I, Enell E-L, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg.* juin 2004;91(6):734-8.
20. McSherry CK, Ferstenberg H, Calhoun WF, Lahman E, Virshup M. The natural history of diagnosed gallstone disease in symptomatic and asymptomatic patients. *Ann Surg.* juill 1985;202(1):59-63.
21. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol.* 1 janv 1989;42(2):127-36.
22. Panis Y, Fagniez PL, Brisset D, Lacaine F, Levard H, Hay JM. Long term results of choledochoduodenostomy versus choledochojunostomy for choledocholithiasis. The French Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet.* juill 1993;177(1):33-7.
23. Barbier L, Souche R, Slim K, Ah-Soune P. Long-term consequences of bile duct injury after cholecystectomy. *J Visc Surg.* sept 2014;151(4):269-79.
24. Ueda H, Ban D, Kudo A, Ochiai T, Tanaka S, Tanabe M. Refractory Long-Term Cholangitis After Pancreaticoduodenectomy: A Retrospective Study. *World J Surg.* 2017;41(7):1882-9.
25. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, Maluenda F, Morales E. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. *Br J Surg.* 1 juill 1992;79(7):655-8.
26. Agarwal N, Sharma BC, Sarin SK. Endoscopic management of acute cholangitis in elderly patients. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2006;12(40):6551-5.
27. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):41-54.

28. Kiriya S, Takada T, Hwang T-L, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2017;24(6):329-37.
29. Sun G, Han L, Yang Y, Linghu E, Li W, Cai F, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1 févr 2014;21(2):113-9.
30. Umefune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol.* 1 juin 2017;52(6):734-45.
31. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 févr 2015;(2):CD011548.
32. Kim SW, Shin HC, Kim HC, Hong MJ, Kim IY. Diagnostic performance of multidetector CT for acute cholangitis: evaluation of a CT scoring method. *Br J Radiol.* juin 2012;85(1014):770-7.
33. Park DH. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage of hilar biliary obstruction. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 1 sept 2015;22(9):664-8.
34. Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 févr 2015;(2):CD011549.
35. Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc.* déc 2002;56(6):885-9.
36. Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, Hikone M, Kosaka A, Chino R, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* oct 2017;23(10):740-7.
37. Park JW, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Sung YK, Kang C-I. How to interpret the bile culture results of patients with biliary tract infections. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* juin 2014;38(3):300-9.
38. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, et al. Risk Factors for Multi-Drug Resistant Pathogens and Failure of Empiric First-Line Therapy in Acute Cholangitis. *PloS One.* 2017;12(1):e0169900.
39. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):3-16.

40. Kwon JS, Han J, Kim TW, Oh JH, Kwon HH, Jung JT, et al. Changes in causative pathogens of acute cholangitis and their antimicrobial susceptibility over a period of 6 years. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* mai 2014;63(5):299-307.
41. Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, Feihl S, Römmeler F, Schlag C, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes. *J Antimicrob Chemother.* févr 2014;69(2):519-25.
42. Weber A, Schneider J, Wagenpfeil S, Winkle P, Riedel J, Wantia N, et al. Spectrum of pathogens in acute cholangitis in patients with and without biliary endoprosthesis. *J Infect.* 1 août 2013;67(2):111-21.
43. Lübbert C, Wendt K, Feisthammel J, Moter A, Lippmann N, Busch T, et al. Epidemiology and Resistance Patterns of Bacterial and Fungal Colonization of Biliary Plastic Stents: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE.* 12 mai 2016;11(5):e0155479.
44. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2010;50(2):133-64.
45. Société française d'anesthésie et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Ann Fr D'Anesthésie Réanimation.* oct 2004;23(10):1020-6.
46. Dhalluin-Venier V, Bazin C, Massias L, Farah RB, Boytchev I, Fritsch J, et al. Effects of biliary obstruction on the penetration of ciprofloxacin and cefotaxime. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* févr 2008;20(2):127.
47. Keighley MR, Drysdale RB, Quoraishi AH, Burdon DW, Alexander-Williams J. Antibiotics in biliary disease: the relative importance of antibiotic concentrations in the bile and serum. *Gut.* juill 1976;17(7):495-500.
48. Leung JW, Ling TK, Chan RC, Cheung SW, Lai CW, Sung JJ, et al. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones. *Gastrointest Endosc.* déc 1994;40(6):716-21.
49. Wintenberger C, Guery B, Bonnet E, Castan B, Cohen R, Diamantis S, et al. Proposal for shorter antibiotic therapies. *Médecine Mal Infect.* 1 mars 2017;47(2):92-141.
50. Kogure H, Tsujino T, Yamamoto K, Mizuno S, Yashima Y, Yagioka H, et al. Fever-based antibiotic therapy for acute cholangitis following successful endoscopic biliary drainage. *J Gastroenterol.* 1 déc 2011;46(12):1411-7.
51. van Lent AUG, Bartelsman JFWM, Tytgat GNJ, Speelman P, Prins JM. Duration of antibiotic therapy for cholangitis after successful endoscopic drainage of the biliary tract. *Gastrointest Endosc.* avr 2002;55(4):518-22.
52. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* janv 2018;25(1):31-40.

53. Lai ECS, Mok FPT, Tan ESY, Lo C, Fan S, You K, et al. Endoscopic Biliary Drainage for Severe Acute Cholangitis. *N Engl J Med*. 11 juin 1992;326(24):1582-6.
54. Hui C-K, Lai K-C, Yuen M-F, Ng M, Chan C-K, Hu W, et al. Does the Addition of Endoscopic Sphincterotomy to Stent Insertion Improve Drainage of the Bile Duct in Acute Suppurative Cholangitis? *Gastrointest Endosc*. 1 oct 2003;58(4):500-4.
55. Sugiyama M, Atomi Y. The benefits of endoscopic nasobiliary drainage without sphincterotomy for acute cholangitis. *Am J Gastroenterol*. nov 1998;93(11):2065-8.
56. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 1 mai 2017;85(5):904-14.
57. Kawakubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Haba S, Kudo T, Taya YA, et al. Lower incidence of complications in endoscopic nasobiliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Endosc*. 10 mai 2016;8(9):385-90.
58. Kawakami H, Kuwatani M, Onodera M, Haba S, Eto K, Ehira N, et al. Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*. févr 2011;46(2):242-8.
59. Calvo MM, Bujanda L, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, Orive V, et al. The rendezvous technique for the treatment of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 1 oct 2001;54(4):511-3.
60. Xu MM, Carr-Locke DL. Early ERCP for severe cholangitis? Of course! *Gastrointest Endosc*. 1 janv 2018;87(1):193-5.
61. Parikh MP, Wadhwa V, Thota PN, Lopez R, Sanaka MR. Outcomes Associated With Timing of ERCP in Acute Cholangitis Secondary to Choledocholithiasis. *J Clin Gastroenterol*. 19 janv 2018;
62. Hou LA, Laine L, Motamedi N, Sahakian A, Lane C, Buxbaum J. Optimal Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Acute Cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 1 juill 2017;51(6):534-8.
63. Tan M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Association between early ERCP and mortality in patients with acute cholangitis. *Gastrointest Endosc*. 1 janv 2018;87(1):185-92.
64. Nishino T, Hamano T, Mitsunaga Y, Shirato I, Shirato M, Tagata T, et al. Clinical evaluation of the Tokyo Guidelines 2013 for severity assessment of acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. déc 2014;21(12):841-9.
65. Rossi G, Lafont E, Gasperini L, Dokmak S, Ronot M, Rossi B, et al. Abscès hépatiques. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2016;37(12):827-33.

66. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. mai 2015;110(5):646-59; quiz 660.
67. Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, Kadokura T, Sato M, Mori R, et al. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis. *J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci*. 1 févr 2017;24(2):81-8.
68. Plessier Aurelie, Darwish-Murad Sarwa, Hernandez-Guerra Manuel, Consigny Yann, Fabris Federica, Trebicka Jonel, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: A prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 23 déc 2009;51(1):210-8.
69. Yamamoto K, Gotoda T, Kusano C, Liu J, Yasuda T, Itoi T, et al. Severe Acute Cholangitis with Complications of Bacterial Meningitis Associated with Hearing Loss. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(14):1757-60.
70. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci*. 2013;20(1):8-23.
71. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet Lond Engl*. 21 juin 2014;383(9935):2168-79.
72. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 21 nov 2018;24(43):4846-61.
73. Schneider J, Hapfelmeier A, Thöres S, Obermeier A, Schulz C, Pfürringer D, et al. Mortality Risk for Acute Cholangitis (MAC): a risk prediction model for in-hospital mortality in patients with acute cholangitis. *BMC Gastroenterol [Internet]*. déc 2016 [cité 15 juill 2019];16(1). Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/16/15>
74. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther*. oct 2014;12(10):1221-36.
75. Monteil H, Piémont Y. Méthodes de prélèvement et de transport pour la recherche des bactéries anaérobies strictes. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 2000;30:70s-6s.

Annexe 1 : Déclaration à la CNIL



RÉCÉPISSÉ

DECLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

2080377 v 0

du 25 juillet 2017

Madame HOFFMANN Isabelle
ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE
PARIS UNITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE ET
BIostatISTIQUES
CARRÉ HISTORIQUE DE L'HÔPITAL SAINT
LOUIS - PORTE 23
1 AVENUE CLAUDE VELLEFAUX
75010 PARIS

A LIRE (RECEVÉ) :

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,

5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS

Service : DEPARTEMENT DE LA RECHERCHE CLINIQUE ET DU
DÉVELOPPEMENT

Adresse : CARRÉ HISTORIQUE DE L'HÔPITAL SAINT LOUIS -
PORTE 23 1 AVENUE CLAUDE VELLEFAUX

Code postal : 75010

Ville : PARIS

N° SIREN ou SIRET :

267500452 00011

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél : 01 44 84 17 98

Fax : 01 42 49 96 36

Traitement déclaré

Finalité : COHORTE ANGIOCHOLITE: ETUDE RETROSPECTIF DES ÉPISODES D'ANGIOCHOLITE
À BEAUJON.

Fait à Paris, le 25 juillet 2017
Par délégation de la commission

Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Titre en français : **Caractéristiques des angiocholites associées au cancer**

Résumé (français) : Les cancers sont une étiologie fréquente d'angiocholite (AC). Notre objectif était de caractériser les AC associées au cancer (AAC) en les comparant aux AC non associées au cancer (ANAC). Nous avons pour cela analysé rétrospectivement les AC survenues à l'hôpital Beaujon entre novembre 2015 et mars 2017, définies comme les séjours avec un codage PMSI Angiocholite, validant les critères diagnostiques des Tokyo Guidelines. Les AAC étaient définies comme les AC survenant chez les patients ayant un cancer, responsable de l'AC. Les autres cas constituaient les ANAC. 156 épisodes d'AC chez 130 patients ont été analysés, 101 AAC et 55 ANAC. Les cancers les plus fréquents étaient les cancers pancréatiques (41,5%) et biliaires (32,7%). Bien que cliniquement similaires, les AAC avaient une cholestase et une CRP plus élevées. *E. coli* et *Klebsiella* spp. étaient les pathogènes les plus fréquents dans les hémocultures des 2 groupes mais *E. coli* était moins fréquent lors des AAC, au dépens des entérobactéries du groupe 3 (11/54 vs 1/48 ; $p=0,005$). Le drainage des AAC nécessitait souvent ≥ 2 sessions (28,7% vs 8,3%, $p<0,0001$). Les antibiothérapies probabilistes étaient inadéquates lors de 37,3% AAC vs 15,6% des ANAC (OR : 3,18, $p=0,035$), le fait d'avoir un antécédent d'AC étant un facteur de risque identifié (OR 3,28, $p=0,024$). L'évolution à J28 des AAC était favorable dans 51,5% des cas vs 85,5% des ANAC ($p<0,0001$). Au total, malgré des présentations initiales comparables, la prise en charge et le pronostic des AAC diffère fortement des ANAC. L'antibiothérapie empirique doit prendre en compte ces éléments et en particulier la fréquence des entérocoques et entérobactéries du groupe 3.

Mots clés : angiocholite, cancer, épidémiologie, prise en charge

Titre : **Characteristics of acute cholangitis associated with cancer**

Abstract (english) : Cancer are a frequent aetiology of acute cholangitis (AC). Our aim was to characterize AC associated with cancer (AAC) compared to AC not associated with cancer (ANAC). We retrospectively collected all cases of AC hospitalized in Beaujon Hospital between November 2015 and March 2017. AC were defined by the hospital code "Angiocholites" and fulfilled the Tokyo Guidelines diagnostic criteria. AAC were defined as AC in patients with a cancer history, responsible for AC, other cases were ANAC. 156 episodes in 130 patients were analysed: 101 AAC and 55 ANAC. Most frequent cancer were pancreatic (41.5%) and biliary tract (32.7%) cancers. Clinical presentation was similar, but cholestasis and CRP were higher in AAC. *E. coli* and *Klebsiella* spp. were the more frequent pathogens in blood but *E. coli* was less common in AAC (53.7% vs 72.4% $p=0.004$) due to higher frequency of group III enterobacteria (11/54 vs 1/48; $p=0.005$). For AAC, biliary drainage required more often 2 sessions (28.7% vs 8.3%, $p<0.0001$). Empirical antibiotherapy was not adapted in 37.3% of AC vs 15.6% of ANAC (OR: 3.18, $p=0.035$), history of AC being a risk factor in univariate analysis (OR 3.28, $p=0.024$). Outcomes on day 28 were favorable in 51.5% of cases in AAC vs 85.5% of ANAC ($p<0.0001$). Despite similar clinical presentations, management and prognosis of AAC is different from ANAC. The empirical antibiotherapy should be adapted to these findings, especially the frequent presence of enterococci and group 3 Enterobacteriales.

Keywords (english): Acute cholangitis, cancer, epidemiology, management

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06

