



HAL
open science

Lidocaïne intraveineuse dans la pancréatite aiguë sévère : impact sur la morbi-mortalité et modalités d'utilisation en soins critiques

Émilien Paul Umbdenstock

► To cite this version:

Émilien Paul Umbdenstock. Lidocaïne intraveineuse dans la pancréatite aiguë sévère : impact sur la morbi-mortalité et modalités d'utilisation en soins critiques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03710528

HAL Id: dumas-03710528

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03710528>

Submitted on 30 Jun 2022

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

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



Université de Nice Sophia-Antipolis

Faculté de Médecine de Nice
Année universitaire 2021-2022

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE

En vue de l'obtention du
Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Présentée par Emilien Paul UMBDENSTOCK
Né le 26 Avril 1993 à Colmar

Lidocaïne intraveineuse dans la pancréatite aiguë sévère : impact sur la morbi-mortalité et modalités d'utilisation en soins critiques

Soutenue publiquement le vendredi 24 Juin 2022 à 18h00
Amphithéâtre René Bourgeon – Faculté de Médecine de Nice

Spécialité Anesthésie – Réanimation et Médecine Péri-opératoire

Composition du jury :

Madame le Professeur Carole ICHAI	Présidente du jury
Monsieur le Professeur Jean-Christophe ORBAN	Assesseur
Madame le Docteur Eve GELSI	Assesseur
Monsieur le Docteur Olivier PERUS	Assesseur
Monsieur le Docteur Rémi PLATTIER	Assesseur
Monsieur le Docteur Romain ROZIER	Directeur de thèse



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	GILSON Eric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Physiologie ; médecine vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérard	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	GUERIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CARLES Michel	Maladies infectieuses - maladies tropicales (45.03)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Physiologie (44.02)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUEVARA Nicolas	Oto-Rhino-laryngologie (55.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ILIÉ Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
Mme	LEROY Sylvie	Pneumologie-Addictologie (51.01)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	COURJON Johan	Maladie infectieuses - maladies tropicales (45.03)
Mme	DADONE-MONTAUDIÉ Bérangère	Cancérologie-radiothérapie (47.02)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	JOZWIACK Mathieu	Médecine intensive-Réanimation (48.02)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MARTIS Nihal	Méd interne-gériatrie et biologie du vieillissement (53.01)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
M.	MONTAUDIÉ Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)
Mme RAQUIN-POUILLON Maud Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BÉRARD Etienne	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HOFLIGER Philippe
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LACOUR Jean-Philippe
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	M. MOUROUX Jérôme
M. DE PERETTI Fernand	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FENICHEL Patrick	M. THYSS Antoine
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
M. BENOLIEL José
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FOSSE Thierry
M. FRANKEN Philippe

M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire
M. TESTA Jean



Liste des enseignants au 1er septembre 2021 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	17
RÉSULTATS.....	22
DISCUSSION.....	32
CONCLUSION.....	36
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	37
ANNEXES.....	42
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	44
ABSTRACT.....	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Par ordre alphabétique

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AL	Anesthésiques locaux
ATP	Adenosine-triphosphate
BISAP	Bedside index for severity in acute pancreatitis
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CJP	Critère de jugement principal
CJS	Critères de jugement secondaires
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPRE	Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CRP	C-reactiv protein
CVVH	Continous venovenous hemofiltration
DO	Défaillances d'organes
DS	Déviation standard
EER	Épuration extra-rénale
EI	Écart interquartile
EVA	Échelle visuelle analogique
IC	Intervalle de confiance
IGS II	Indice de gravité simplifié II
IL	Interleukines
IMC	Indice de masse corporelle
IOT	Intubation oro-trachéale

IRA	Insuffisance rénale aiguë
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LIV	Lidocaïne intraveineuse
NAD	Noradrénaline
ONHD	Oxygénothérapie nasale à haut débit
OR	Odds ratio
PA	Pancréatite aiguë
PCT	Procalcitonin
PNN	Polynucléaires neutrophiles
P-SILI	Patient self-inflicted lung injury
SARS-COV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SFAR	Société française d'anesthésie-réanimation
SOFA	Sequential organ failure assessment
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
TNF α	Tumor necrosis factor α
UI	Unité internationale
VNI	Ventilation non invasive
VS	Versus

INTRODUCTION

La pancréatite aiguë (PA) est définie comme une inflammation aiguë de la glande pancréatique. C'est une pathologie fréquente dont la prévalence est d'environ 30/100 000 habitants chez l'homme et 20/100 000 chez la femme dans les pays occidentaux. En France l'incidence annuelle est de 15 000 nouveaux cas par an majoritairement secondaires à une obstruction biliaire ou une intoxication éthylique. Les critères révisés d'Atlanta en 2012 (1) ont déterminé de manière consensuelle la notion de gravité d'une PA en s'appuyant sur la présence ou non de défaillance d'organe et de complication locale ou systémique :

- bénigne : absence de défaillance d'organe et de complication locale et systémique ;
- modérément sévère : présence de défaillance(s) d'organe(s) transitoire(s) et/ou de complication(s) locale(s) et/ou systémique(s) ;
- sévère : persistance au-delà de 48 heures de défaillance(s) d'organe(s) ;

Quelle qu'en soit l'étiologie, les mécanismes de protection intracellulaire visant à empêcher l'activation du trypsinogène ou à réduire l'activité de la trypsine sont dépassés, aboutissant à une libération incontrôlée d'enzymes pancréatiques et à une réaction inflammatoire.

Dans la majorité des cas (80-90%) ce processus inflammatoire reste locorégional, responsable d'une forme dite « œdémateuse interstitielle » d'évolution favorable après quelques jours.

Néanmoins, dans 10 à 20% des cas s'en suit une véritable autodestruction glandulaire ayant pour conséquence une réponse inflammatoire systémique (SRIS) dérégulée faisant intervenir cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, TNF α), cellules immunitaires (PNN, macrophages) et le système du complément. Cet emballement inflammatoire associé à un système immunitaire affaibli entraînent de multiples défaillances d'organes responsables du tableau de PA sévère avec une mortalité atteignant jusqu'à 35% (2). Cependant, il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique en mesure de protéger spécifiquement le pancréas de cet orage cytokinique (3). En effet, malgré leur profil thérapeutique séduisant, ni les corticoïdes, ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ni les antioxydants n'y sont parvenus comme le soulignent les dernières recommandations formalisées d'experts SFAR de 2021 (4, 5) limitant la stratégie thérapeutique au simple contrôle des conséquences du SRIS.

Souvent seul symptôme révélateur de la maladie, la douleur abdominale est présente dans plus de 90% des cas et est le témoin de cette agression majeure. Classiquement décrite comme violente, transfixiante et résistante aux antalgiques usuels, elle perturbe la mécanique ventilatoire et influence directement le pronostic de la maladie (6, 7). En conséquence, l'optimisation de l'analgésie représente un enjeu primordial de la prise en charge (8). La prise en charge analgésique des PA hospitalisées en soins critiques a été peu évaluée et l'association de plusieurs antalgiques puissants reste la règle en dépit d'effets secondaires non négligeables. En effet, en raison de leur action sur le système nerveux autonome, les opioïdes entretiennent le phénomène d'iléus réflexe pérennisant ainsi le cercle vicieux « douleur-iléus - hypoventilation ». Les AINS sont également à employer avec parcimonie du fait de leur impact sur la fonction rénale, fréquemment défaillante à cause de l'hypovolémie secondaire à l'hyperperméabilité endothéliale. Enfin l'utilisation d'anesthésiques locaux (AL) par voie péri-médullaire thoracique dans cette indication, bien qu'ayant fait ses preuves sur des modèles expérimentaux (9, 10), reste décevante en pratique clinique avec une place qui reste à définir (11). En résumé, bien qu'essentiel, le contrôle de la douleur reste complexe dans ce contexte. Ainsi, en raison de l'hétérogénéité des données disponibles, il n'existe aucun consensus à l'heure actuelle sur les modalités analgésiques à privilégier dans le but de diminuer la morbidité-mortalité des PA sévères (12).

Parmi l'ensemble des stratégies analgésiques très peu d'études se sont intéressées à l'utilisation d'AL par voie intraveineuse au cours de la PA (13, 14) et aucune ne concernait l'utilisation de lidocaïne intraveineuse (LIV). Pourtant, son profil d'utilisation est séduisant sur plusieurs points. Premièrement en diminuant l'excitabilité-conduction des fibres nociceptives C ainsi qu'en déprimant les réflexes polycinétiques centraux elle permet un effet analgésique puissant par l'addition d'effets périphériques et centraux (15). Démontré au travers de plusieurs méta-analyses en contexte de chirurgie abdominale majeure, elle permet une réduction de l'intensité douloureuse, de la consommation d'opiacés, de l'incidence des nausées-vomissements post opératoires, de la durée de l'iléus post opératoire et de la durée moyenne d'hospitalisation (16-22). Deuxièmement la LIV a des effets anti-inflammatoires bien démontrés (23). Elle inhibe l'activation des polynucléaires neutrophiles, leur adhésion, démargination, chimiotactisme et sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines. En diminuant la réponse inflammatoire à l'ischémie tissulaire, elle atténue ainsi les dommages tissulaires induits par les cytokines endothéliales et vasculaires par le biais d'un mécanisme impliquant les canaux potassiques ATP-sensibles mitochondriaux (24). Ce rationnel préclinique fort est par ailleurs

bien démontré dans plusieurs modèles de PA expérimentaux (25, 26) en limitant notamment la sévérité de l'agression pulmonaire liée à l'intensité du SRIS induit (27). Troisièmement elle bénéficie d'un profil de sécurité d'emploi robuste comme l'attestent de nombreuses études de pharmacocinétique (28, 29). Par exemple, la concentration plasmatique de lidocaïne considérée comme efficace et sûre se situe entre 1 et 5 $\mu\text{g/ml}$ obtenue après un bolus de 1.5 mg/kg suivie d'une perfusion continue de 1.5 mg/kg/h, avec des seuils de toxicité neurologique et cardiologique respectivement compris entre 15 et 20 $\mu\text{g/ml}$, soit après un bolus de 8mg/kg chez le sujet sain. Compte tenu de son pléiotropisme marqué d'une part par ses propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, et d'autre part de la connaissance de son profil pharmacocinétique lui conférant une totale sécurité d'utilisation, la LIV pourrait représenter une molécule de choix dans la prise en charge de la PA.

L'objectif principal a été d'évaluer l'impact sur la mortalité en réanimation de l'utilisation de la LIV au cours de la prise en charge des PA sévères.

Secondairement, nous nous sommes également intéressés à son impact sur la morbidité, les durées de séjour (hospitalier et en réanimation) et la gestion de l'analgésie.

Enfin, notre intérêt s'est porté sur la caractérisation de ses modalités d'utilisation et de sa sécurité d'emploi.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle descriptive rétrospective dans deux services de soins critiques du CHU de Nice (Réanimation médico-chirurgicale et transplantation hépatique de l'Archet 2 et Réanimation médicale de l'Archet 1) entre octobre 2013 et novembre 2021.

Considération éthique

Cette étude a été enregistrée au registre interne des études du CHU de Nice sous la référence n°494 par la référente de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Madame Huynh-Van Elisabeth) après information auprès de la déléguée à la protection des données personnelles du groupe hospitalier territorial des Alpes-Maritimes. Toutes les données recueillies ont été anonymisées et centralisées sur un fichier unique protégé.

Sélection des patients

Critères d'inclusion

Étaient inclus tous les patients de plus de 18 ans admis en unité de soins intensifs ou réanimation pour prise en charge d'une PA sévère.

Le diagnostic de PA a été posé par la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants :

- une douleur typique épigastrique-transfixiante dans le dos ;
- un taux de lipase sérique supérieur à 3 fois la normale ;
- un examen radiologique évocateur ;

Le caractère « sévère » de la PA était défini par la persistance de défaillances d'organes au-delà de 48 heures selon les critères révisés d'Atlanta (1). (*annexe 1*)

Les patients étaient pris en charge de manière conventionnelle selon les recommandations nationales en vigueur au CHU de Nice. Le site de l'Archet 2, centre de référence de prise en charge de la PA, dispose d'un plateau technique adapté avec salle d'endoscopie, de radiologie interventionnelle et bloc opératoire opérationnels 24h/24 et 7 jours/7.

Critères de non-inclusion

Étaient exclus les patients présentant :

- un âge inférieur à 18 ans ;
- une suite de prise en charge d'un autre centre faute de données disponibles ;
- des complications en lien avec la phase tardive ;
- une gravité initiale extrême évoluant vers le décès dans les 24 premières heures ;
- une étiologie tumorale sous-jacente ;

Critères de sélection des patients traités par LIV

Étaient traités par LIV les patients présentant :

- des douleurs abdominales persistantes ;
- malgré une analgésie multimodale intraveineuse associant différents paliers, laissée à la discrétion du clinicien ;
- dans le respect des contre-indications classiques des AL ;

Constitution de cohortes

Afin de caractériser les conditions d'usage de la LIV et de réaliser secondairement notre analyse comparative univariée sur la gestion analgésique et la morbidité-mortalité occasionnée, nous avons séparé les patients inclus en deux groupes :

- LIV + défini par un patient ayant reçu au moins une dose de LIV au cours de son hospitalisation ;
- LIV – défini par un patient n'ayant reçu aucune dose de LIV ;

Le critère de jugement principal (CJP) était la mortalité en réanimation.

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient :

- La mortalité hospitalière ;
- La durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ;
- La morbidité cardio-vasculaire, respiratoire, rénale, digestive, infectieuse, hématologique ;
- La gestion de l'analgésie ;
- L'analyse descriptive de l'utilisation de la LIV ;

Données recueillies

Pour chaque patient inclus, étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé (Métavision®, Clinicom®, Orbis®) les informations suivantes :

- les caractéristiques démographiques : âge, sexe, poids et taille avec calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) exprimé en kg/m^2 ;
- la présence de comorbidités : obésité (définie par un $\text{IMC} > 30$), tabagisme actif, alcoolisme chronique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance respiratoire chronique, diabète de type 1 ou 2, maladie rénale chronique au stade dialysé, cirrhose hépatique, antécédent de PA, pancréatite chronique calcifiante ;
- l'ensemble des données biologiques dont la lipasémie maximale, la CRP encadrant les 24 premières heures d'admission en réanimation, la CRP-PCT-lactatémie maximale durant la première semaine de réanimation ;
- l'étiologie de la PA : alcoolique, lithiasique, hypertriglycémie ($> 10 \text{ mmol/l}$), hypercalcémie (calcium total $> 2.6 \text{ mmol/l}$), post CPRE (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique), médicamenteuse, idiopathique ;
- le stade radiologique Balthazar maximal (*annexe 2*) ainsi que les scores composites : SRIS et BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) (*annexe 3*)
Le score BISAP bien que moins connu est un score composite du SRIS associé à d'autres facteurs cliniques et biologiques, rapide à calculer et spécifique de la PA (30).
- la mortalité intra-hospitalière et en réanimation ;
- la morbidité :
 - la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital ;
 - le calcul du score IGS II (Indice de Gravité Simplifié II) (*annexe 4*) ;
 - la survenue d'une ou plusieurs défaillances d'organes (DO) telles que :

Hémodynamique

- présence d'un état de choc distributif ou cardiogénique défini par une insuffisance circulatoire aiguë avec hypotension artérielle (pression artérielle moyenne $< 65 \text{ mmHg}$) respectivement secondaire à une altération de la redistribution des débits sanguins régionaux avec vasoplégie ou à une défaillance myocardique ;
- l'administration de catécholamines (noradrénaline ou dobutamine), leur délai d'administration et la dose maximale (en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ;

Respiratoire

- les modalités d'oxygénothérapie (lunettes nasales standard, haut débit ONHD) et de support ventilatoire (non invasif par VNI ou invasif avec recours à l'IOT) ;
- la présence ou non d'un SDRA non léger (défini par un rapport PaO₂/FiO₂ < 200) et la durée de ventilation mécanique ;

Rénale

- la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) selon la classification KDIGO (*annexe 5*)
- le recours et la durée d'une épuration extra-rénale (EER) par hémofiltration continue veino-veineuse (Continuous Venovenous Hemofiltration ou CVVH) ;

Digestive

- les méthodes de drainage d'infection de nécrose (endoscopique, radiologique, chirurgical) ;
- la durée de l'iléus depuis l'admission en réanimation et sa confirmation scanographique entre 48-72 heures post début des symptômes ;

Infectieuse

- le recours aux antibiotiques en réanimation
- l'incidence de pneumopathie, bactériémie, infection de cathéter, angiocholite, infection urinaire, infection de nécrose

Hématologique

- l'apparition de complication thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde native ou sur cathéter, embolie pulmonaire, thrombose porte)
- l'apparition de complication hémorragique grave définie par son caractère entraînant une instabilité hémodynamique et/ou nécessitant un geste hémostatique urgent.

- gestion de l'analgésie :

- le recours aux morphiniques ainsi que leur dose totale à J7 de l'admission en réanimation ;
- le recours à la kétamine associée à la LIV ;
- le délai entre le début des douleurs et : l'admission à l'hôpital, l'admission en réanimation, l'instauration de LIV, le recours à l'IOT ;

- conditions d'utilisation de la LIV :
 - son administration avant admission en réanimation ou en réanimation, son délai d'administration depuis le début des douleurs et l'admission en réanimation, la durée et dose totale administrée, son délai entre son administration et la mise sous ventilation mécanique ;
 - la survenue de complications potentiellement imputables : goût métallique, dysarthrie, dysesthésie bucco-linguale, vertiges, nausées, acouphènes, myoclonies, malaise, confusion, céphalées, paresthésies, convulsion, coma, bradycardie, troubles de la conduction ou du rythme, collapsus, arrêt cardio-respiratoire ;
 - les causes d'arrêt : complications mentionnées ci-dessus, patient indolore, IOT, reprise de sédation, décès, transfert, inconnu ;

Analyse statistique

La distribution des variables quantitatives a été analysée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et de leur déviation standard (DS) si leur distribution est normale, ou sous forme de médiane et de leurs 25ème et 75ème percentiles (écart interquartile EI) si leur distribution n'est pas normale. Les variables catégorielles sont présentées sous forme de pourcentages avec leurs fréquences.

Un test t de Student était utilisé pour la comparaison des variables quantitatives de distribution normale. Un test de U Mann et Whitney était utilisé pour la comparaison de variables quantitatives de distribution non normale. Un test du Chi2 a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. Pour l'ensemble des analyses descriptives, les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était < 0.05 . Un modèle de régression logistique univarié puis multivarié a été réalisé pour tester l'association des différentes variables d'intérêts avec la mortalité en réanimation. Les variables incluses dans le modèle de régression étaient celles considérées comme cliniquement pertinentes et avec une valeur de p < 0.1 après élimination des variables colinéaires. Les résultats sont présentés en odds ratio (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Les données ont été entrées et stockées dans un fichier Microsoft® Excel. Il n'y avait aucune donnée manquante dans notre jeu de données. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel de statistiques « p value » édité par Medistica® et le logiciel libre « r ».

RÉSULTATS

Entre octobre 2013 et novembre 2021, 195 patients ont été admis dans les services de Réanimation médico-chirurgicale et transplantation hépatique de l'Archet 2 et Réanimation médicale de l'Archet 1 pour une PA sévère.

1. Caractéristiques de la population étudiée

Dans notre population, 57 patients (29%) ont reçu de la LIV. Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée sont résumées dans le *tableau 1*. Notre population était répartie de manière équitable concernant le sexe bien que majoritairement masculine (75% dans le groupe LIV+ vs 72% dans LIV-). L'âge moyen était différent avec des patients plus jeunes dans le groupe LIV+ par rapport au groupe LIV- (54 ans vs 61 ans, $p < 0,01$). Les patients présentaient un IMC moyen comparable d'environ 29 kg/m².

En termes d'antécédents et comorbidités les 2 groupes étaient comparables sur les critères suivants : alcoolisme chronique, tabagisme actif, BPCO, maladie rénale chronique dialysée, cirrhose, PA antérieure ou pancréatite chronique calcifiante. En revanche on note dans le groupe LIV+ moins de patients diabétiques de type 2 (8,8% vs 24%, $p = 0,015$) et coronariens (14% vs 31%, $p = 0,013$).

Concernant l'étiologie de la PA, les 2 groupes étaient comparables en tout point hormis pour l'hypertriglycéridémie, majoritaire dans le groupe LIV+ (12% vs 2,9%, $p = 0,016$).

Concernant les marqueurs biologiques et scores composites de gravité, les patients étaient comparables sur la lipasémie maximale moyenne (3071 UI/L vs 2856 UI/L, $p = 0,72$), la CRP maximale moyenne (325 mg/L vs 300 mg/L, $p = 0,2$), la PCT maximale moyenne (6,28 ng/mL vs 10,8 ng/mL, $p = 0,17$) et la présence d'un SRIS (96% vs 93%, $p = 0,51$). Toutefois on note que les scores de gravité généraux tels que l'IGS II ou plus spécifiques de la PA tel que le BISAP, étaient moins élevés dans le groupe LIV+ que dans le groupe LIV-.

A contrario c'est dans le groupe LIV+ que les PA avaient une tendance à être plus graves sur le plan scanographique (84% vs 73%, $p = 0,089$).

	Total (n = 195)	LIV + (n = 57)	LIV - (n = 138)	p
Caractéristiques démographiques				
Sexe masculin, n (%)	142 (73)	43 (75)	99 (72)	0,6
Age (années), moyenne ± DS	59 ± 16	54 ± 14	61 ± 17	<0,01
IMC (kg/m ²), moyenne ± DS	28,9 ± 6,3	28,6 ± 5,6	29 ± 6,6	0,67
Antécédents, n (%)				
Alcoolisme chronique	85 (44)	27 (47)	58 (42)	0,49
Tabagisme actif	84 (43)	26 (46)	58 (42)	0,65
Diabète de type 2	38 (19)	5 (8,8)	33 (24)	0,015
Cardiopathie ischémique	51 (26)	8 (14)	43 (31)	0,013
BPCO	40 (21)	10 (18)	30 (22)	0,51
Maladie rénale chronique dialysée	3 (1,5)	0 (0)	3 (2,2)	0,56
Cirrhose	15 (7,7)	4 (7)	11 (8)	1
Pancréatite aiguë antérieure ou chronique calcifiante	40 (21)	12 (21)	28 (20)	0,9
Étiologie de la pancréatite aiguë, n (%)				
Lithiasique	73 (37)	20 (35)	53 (38)	0,66
Alcoolique	65 (33)	21 (37)	44 (32)	0,5
Post CPRE	10 (5,1)	1 (1,8)	9 (6,5)	0,29
Médicamenteuse	3 (1,5)	0 (0)	3 (2,2)	0,56
Hypertriglycéridémie	11 (5,6)	7 (12)	4 (2,9)	0,016
Hypercalcémie	1 (0,51)	0 (0)	1 (0,72)	1
Idiopathique	33 (17)	8 (14)	25 (18)	0,49
Gravité - pronostic de la pancréatite aiguë				
Score IGS II, moyenne ± DS	45 ± 18	38 ± 13	48 ± 19	<0,01
Lipasémie max. (UI/L), moyenne ± DS	2917 ± 3554	3071 ± 3798	2856 ± 3466	0,72
CRP max. (mg/L), moyenne ± DS	308 ± 124	325 ± 126	300 ± 123	0,2
PCT max. (ng/mL), moyenne ± DS	9,57 ± 18,8	6,28 ± 16,4	10,8 ± 19,5	0,17
SRIS présent à l'admission, n (%)	183 (94)	55 (96)	128 (93)	0,51
Score BISAP à l'admission, moyenne ± DS	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	0,023
Score Balthazar D ou E, n (%)	147 (76)	48 (84)	99 (73)	0,089

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée

2. Analyse du critère de jugement principal : la mortalité en réanimation

a) Analyse descriptive sur la mortalité en réanimation

Sur la totalité des patients inclus, 38 sont décédés en réanimation équivalent à une mortalité de 19%. Le *tableau 2* résume les facteurs de risque potentiellement associés à la mortalité en réanimation.

Dans cette première analyse, la LIV semble être associée à un meilleur pronostic de la PA sévère. En effet, le recours à la LIV était plus fréquent dans le groupe des survivants en comparaison au groupe décès (33% vs 13% $p = 0,015$). De plus, sans impacter sur la dose médiane cumulée, la dose initiale de LIV était significativement plus élevée dans le groupe des survivants (1,0 mg/kg/h vs 0,9 mg/kg/h, $p = 0,017$).

Par ailleurs, à en juger par le délai médian entre l'administration de la LIV et l'admission en réanimation (17 heures dans le groupe décès vs 1 heure dans le groupe vivants, $p = 0,08$), une introduction précoce de la LIV aurait tendance à favoriser la survie dans ce contexte.

Sur le plan biologique, les seuls marqueurs significativement associés à la mortalité étaient la PCT (pic médian 8,65 ng/ml dans le groupe décès vs 1,73 ng/ml dans le groupe vivants, $p < 0,01$) ainsi que la lactatémie (pic moyen 9,4 mmol/l dans le groupe décès vs 2,5 mmol/l dans le groupe vivants, $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative sur les pics moyens de CRP et de lipasémie. De manière attendue, les scores IGS II et BISAP étaient plus élevés dans le groupe décès (64 vs 40, $p < 0,001$ et 4 vs 2, $p < 0,001$ respectivement).

Le recours à l'intubation orotrachéale tout comme un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ étaient plus fréquents dans le groupe décès (89% vs 40%, $p < 0,001$ et 92% vs 61%, $p < 0,001$).

L'utilisation de noradrénaline ainsi que sa dose moyenne maximale étaient plus importantes dans le groupe décès (92% vs 39%, $p < 0,001$ et 1,28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vs 0,43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $p < 0,001$ respectivement).

Le taux d'IRA tous stades confondus ainsi que KDIGO 3 ou nécessitant une méthode d'épuration artificielle étaient eux aussi plus importants dans le groupe décès (95% vs 78%, $p = 0,016$ et 82% vs 29%, $p < 0,001$ respectivement).

Enfin la durée médiane d'iléus tout comme sa présence sur le scanner de H48-72 étaient plus importantes dans le groupe décès (6 jours vs 3 jours, $p = 0,035$ et 61% vs 40%, $p = 0,023$ respectivement).

	Total (n = 195)	Décès (n = 38)	Vivant (n = 157)	p
Caractéristiques démographiques				
Age, moyenne ± DS	59 ± 16	66 ± 16	57 ± 18	0,011
Sexe masculin, n (%)	142 (73)	27 (71)	115 (73)	0,78
Lidocaïne intraveineuse				
Recours, n (%)	57 (29)	5 (13)	52 (33)	0,015
Délai entre admission en réa. et recours (heures), médiane [Q25-Q75]	2 [1 - 19]	17 [3 - 25]	1 [1 - 17]	0,08
Dose initiée (mg/kg/h), médiane [Q25-Q75]	1,1 [0,9 - 1,3]	0,9 [0,7 - 0,9]	1,0 [0,9 - 1,3]	0,017
Dose cumulée totale (mg), médiane [Q25-Q75]	3075 [1200 - 5408]	2909 [2720 - 6000]	3077 [1193 - 5408]	0,81
Temps d'administration (heures), médiane [Q25-Q75]	38 [15 - 61]	36 [34 - 100]	39 [15 - 60]	0,47
Marqueurs biologiques				
CRP max. (mg/L), moyenne ± DS	308 ± 124	287 ± 122	313 ± 124	0,24
PCT max. (ng/mL), médiane [Q25-Q75]	2,0 [0,63 - 7,63]	8,65 [2,0 - 16,6]	1,73 [0,5 - 5,12]	<0,01
Lipasémie max. (UI/L), moyenne ± DS	2917 ± 3554	3786 ± 4118	2711 ± 3389	0,15
Lactatémie max. (mmol/L), moyenne ± DS	3,9 ± 4,6	9,4 ± 7,1	2,5 ± 1,9	<0,001
Scores composites				
Score IGS II, moyenne ± DS	45 ± 18	64 ± 17	40 ± 14	<0,001
SRIS présent à l'admission, n (%)	183 (94)	38 (100)	145 (92)	0,13
Score BISAP à l'admission, moyenne ± DS	3 ± 1	4 ± 1	2 ± 1	<0,001
Score Balthazar D ou E, n (%)	147 (76)	32 (86)	115 (74)	0,1
Morbidité respiratoire, n (%)				
Intubation orotrachéale	97 (50)	34 (89)	63 (40)	<0,001
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ < 200	131 (67)	35 (92)	96 (61)	<0,001
Morbidité cardiovasculaire				
Recours à la noradrénaline, n (%)	97 (50)	35 (92)	62 (39)	<0,001
Dose maximale de noradrénaline (µg/kg/min), moyenne ± DS	0,73 ± 0,86	1,28 ± 1,11	0,43 ± 0,48	<0,001
Morbidité rénale, n (%)				
Incidence d'insuffisance rénale aiguë	158 (81)	36 (95)	122 (78)	0,016
Incidence d'insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 ou EER	77 (39)	31 (82)	46 (29)	<0,001
Morbidité infectieuse, n (%)				
Antibiothérapie avant admission	88 (45)	27 (71)	61 (39)	<0,001
Morbidité digestive				
Durée d'iléus (jours), médiane [Q25-Q75]	4 [2 - 6]	6 [3 - 8]	3 [2 - 6]	0,035
Iléus retrouvé sur scanner H48-H72, n (%)	86 (44)	23 (61)	63 (40)	0,023

Tableau 2 : Analyse descriptive des facteurs de risque potentiels de mortalité en réanimation

b) Modèle de régression logistique

En régression logistique univariée, le recours à la LIV était le seul facteur associé à une mortalité moindre avec un OR à 0.31 (0.10-0.77, $p = 0.020$).

A l'inverse, l'âge, la lactatémie maximale, le recours à l'IOT, le recours à la noradrénaline, l'IRA KDIGO 3 ou nécessitant le recours à l'EER et l'antibiothérapie avant l'admission étaient des facteurs péjoratifs avec respectivement des OR à 1.03 (1.01-1.06, $p = 0.005$), 1.46 (1.29-1.70, $p < 0.001$), 12.68 (4.77-44.04, $p < 0.001$), 17.88 (6.10-76.43, $p < 0.001$), 10.69 (4.62-28.01, $p < 0.001$), 3.86 (1.83-8.66, $p = 0.001$).

Après ajustement en analyse multivariée, la relation entre LIV et mortalité n'était plus statistiquement significative avec un OR à 0.31 (0.03-1.97, $p = 0.268$).

Les seules variables restant associées à la mortalité en réanimation étaient l'âge et la lactatémie maximale avec respectivement des OR à 1.05 (1.00-1.10, $p = 0.047$) et 1.41 (1.17-1.84, $p = 0.002$).

L'intégralité des résultats du modèle de régression logistique est résumée dans le *tableau 3*.

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Age (années)	1.03 (1.01-1.06)	0.005	1.05 (1.00-1.10)	0.047
Recours à la lidocaïne intraveineuse	0.31 (0.10-0.77)	0.02	0.31 (0.03-1.97)	0.268
PCT max. (ng/mL)	1.01 (0.99-1.03)	0.142	/	/
Lactatémie max. (mmol/L)	1.46 (1.29-1.70)	<0.001	1.41 (1.17-1.84)	0.002
Stade Balthazar D ou E	2.28 (0.90-7.02)	0.109	/	/
Recours à l'intubation orotrachéale	12.68 (4.77-44.04)	<0.001	6.06 (0.51-104.48)	0.179
Recours à la noradrénaline	17.88 (6.10-76.43)	<0.001	2.74 (0.32-37.26)	0.395
Insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 ou EER	10.69 (4.62-28.01)	<0.001	0.96 (0.20-4.37)	0.957
Antibiothérapie avant admission	3.86 (1.83-8.66)	0.001	1.36 (0.34-5.61)	0.662

Tableau 3 : Facteurs de risque de mortalité en réanimation après analyse uni et multivariée

3. Analyse des critères de jugement secondaires

a) Mortalité hospitalière et durée de séjour

Les patients du groupe LIV+ semblaient présenter un tableau clinique moins sévère avec une différence significative sur la mortalité intra-hospitalière (12% vs 27%, $p = 0,027$).

Les durées de séjour moyennes, hospitalière ou en réanimation, ne semblaient pas différer (36 vs 29 jours, $p = 0,16$ et 18 vs 12 jours, $p = 0,11$ respectivement). (*tableau 4*)

	Total (n = 195)	LIV + (n = 57)	LIV - (n = 138)	p
Mortalité, n (%)				
Intra-hospitalière	44 (23)	7 (12)	37 (27)	0,027
Durée de séjour (jours), moyenne \pm DS				
Hospitalière totale	31 \pm 33	36 \pm 32	29 \pm 33	0,16
En réanimation	14 \pm 22	18 \pm 26	12 \pm 20	0,11

Tableau 4 : Comparaison de la morbi-mortalité chez les patients ayant reçu de la LIV ou non : mortalité hospitalière & durée de séjour

b) Morbidité selon chaque organe

Sur le plan respiratoire, le recours à l'ONHD était plus fréquent dans le groupe LIV+ que dans le groupe LIV- (53% vs 35%, $p = 0,021$). Il n'y avait pas de différence significative sur la profondeur initiale de l'hypoxémie ni sur le recours à la ventilation non invasive ou invasive après IOT. En revanche si cette dernière était requise, la durée médiane de ventilation mécanique était plus longue dans le groupe LIV+ (19 jours vs 7 jours, $p < 0,01$).

Sur le plan cardio-vasculaire, le pic moyen de lactatémie était moins élevé dans le groupe LIV + (2,7 mmol/L vs 4,38 mmol/l, $p < 0,01$). Il n'y a pas eu de différence significative sur le recours à la noradrénaline mais si elle était employée sa dose maximale médiane était moins élevée dans le groupe LIV+ (0,2 μ g/kg/min vs 0,57 μ g/kg/min, $p < 0,001$). En revanche il y a eu moins recours à la dobutamine dans le groupe LIV+ (5,3% vs 20%, $p < 0,01$).

Sur le plan rénal les taux de survenue d'IRA tous stades confondus et KDIGO 3 étaient moins élevés dans le groupe LIV+ (70% vs 86%, $p = 0,013$ et 28% vs 44%, $p = 0,036$ respectivement). En cas de nécessité d'épuration extra-rénale, il n'y avait pas de différence sur la durée moyenne d'épuration.

Sur le plan infectieux il n'y a pas eu de différence significative sur le recours aux antibiotiques. En regard des différentes portes d'entrées septiques avérées, seules les angiocholites ont été moins fréquentes dans le groupe LIV+ (1,8% vs 13%, $p = 0,016$).

Sur le plan digestif la durée moyenne d'iléus était plus longue dans le groupe LIV+ (6 jours contre 4 jours, $p = 0,012$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la méthode de drainage des coulées de nécrose infectées.

Sur le plan hématologique il n'y avait pas de différence sur l'incidence de thrombose veineuse ou d'hémorragie grave entre les 2 groupes. (tableau 5)

	Total (n = 195)	LIV + (n = 57)	LIV - (n = 138)	p
Morbidité respiratoire				
Oxygénothérapie aux lunettes nasales, n (%)	191 (98)	56 (98)	135 (98)	1
Oxygénothérapie à haut débit nasal, n (%)	78 (40)	30 (53)	48 (35)	0,021
Ventilation non invasive, n (%)	65 (33)	21 (37)	44 (32)	0,5
Intubation orotrachéale, n (%)	97 (50)	26 (46)	71 (51)	0,46
Délai entre admission en réanimation et IOT (heures), moyenne \pm DS	35 \pm 176	34 \pm 84	35 \pm 202	0,95
Délai entre début des symptômes et IOT (jours), médiane [Q25-Q75]	4 [3 - 6]	5 [4 - 7]	4 [3 - 6]	0,073
Durée de ventilation mécanique invasive (jours), médiane [Q25-Q75]	9 [4 - 22]	19 [9 - 30]	7 [2 - 19]	<0,01
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ < 200 à J1, n (%)	131 (67)	42 (74)	89 (64)	0,21
Morbidité cardio-vasculaire				
Pic de lactatémie (mmol/L), moyenne \pm DS	3,89 \pm 4,59	2,7 \pm 2,96	4,38 \pm 5,04	<0,01
Recours à la noradrénaline, n (%)	97 (50)	25 (44)	72 (52)	0,29
Dose maximale de noradrénaline (μ g/kg/min), médiane [Q25-Q75]	0,45 [0,2 - 1,0]	0,2 [0,13 - 0,4]	0,57 [0,3 - 1,0]	< 0,001
Recours à la dobutamine, n (%)	31 (16)	3 (5,3)	28 (20)	< 0,01
Morbidité rénale				
Incidence d'insuffisance rénale aiguë, n (%)	158 (81)	40 (70)	118 (86)	0,013
Incidence d'insuffisance rénale aiguë KDIGO 2, n (%)	41 (21)	11 (19)	30 (22)	0,7
Incidence d'insuffisance rénale aiguë KDIGO 3 ou EER, n (%)	77 (39)	16 (28)	61 (44)	0,036
Durée d'épuration extra-rénale (jours), moyenne \pm DS	3 \pm 9	3 \pm 9	3 \pm 9	1
Morbidité infectieuse, n (%)				
Recours aux antibiotiques en réanimation	143 (73)	39 (68)	104 (75)	0,32
Incidence de				
pneumopathie	72 (37)	22 (39)	50 (36)	0,72
bactériémie	64 (33)	19 (34)	45 (33)	0,88
infection de cathéter	36 (19)	13 (23)	23 (17)	0,3
angiocholite	19 (9,8)	1 (1,8)	18 (13)	0,016
infection urinaire	28 (15)	10 (13)	18 (13)	0,4
infection de nécrose	41 (21)	13 (23)	28 (20)	0,67
Morbidité digestive				
Durée d'iléus (jours), moyenne \pm DS	5 \pm 3	6 \pm 4	4 \pm 3	0,012
Iléus retrouvé sur scanner H48-H72, n (%)	86 (44)	30 (53)	56 (41)	0,12
Incidence de péritonite, n (%)	27 (14)	7 (12)	20 (15)	0,7
Méthode de drainage d'infection de nécrose, n (%)				
endoscopique	11 (5,6)	5 (8,8)	6 (4,3)	0,3
radiologique	25 (13)	10 (18)	15 (11)	0,2
chirurgicale	14 (7,2)	6 (11)	8 (5,8)	0,24
Morbidité hématologique, n (%)				
Incidence de complications thrombo-emboliques	49 (25)	16 (29)	33 (24)	0,52
Incidence d'hémorragie grave	21 (11)	9 (16)	12 (8,8)	0,14

Tableau 5 : Comparaison de la morbidité chez les patients ayant reçu de la LIV ou non : morbidité selon chaque organe

c) Gestion de l'analgésie

Premièrement, il faut noter que le recours à la morphine dans notre cohorte d'étude était extrêmement faible. En effet, seulement 4,6 % de l'effectif total étudié a eu besoin d'au moins une dose de morphine au cours de sa prise en charge analgésique. En cas de recours à la morphine, celui-ci était plus fréquent dans le groupe LIV+ (11% vs 2,2 %, $p = 0,02$). Parallèlement à l'usage de la LIV dans la stratégie multimodale de gestion de l'analgésie, seul un patient a reçu de la kétamine sur la population totale observée. Il faisait partie du groupe LIV+.

	Total (n = 195)	LIV + (n = 57)	LIV - (n = 138)	<i>p</i>
Gestion de l'analgésie				
Recours à la morphine, n (%)	9 (4,6)	6 (11)	3 (2,2)	0,02
Dose cumulée de morphine à J7 de l'admission (mg), médiane [Q25-Q75]	4 [2 - 4]	3 [2 - 4]	4 [4 - 4,5]	0,12
Recours à la kétamine, n (%)	1 (0,51)	1 (1,8)	0 (0)	0,29

Tableau 6 : Comparaison de la morbidité chez les patients ayant reçu de la LIV ou non : gestion de l'analgésie

d) Analyse descriptive de l'utilisation de la LIV

▪ Modalités d'utilisation

Pour rappel, 57 patients (29%) sur les 195 inclus ont reçu de la LIV. Parmi ceux-ci, 91% ont reçu la LIV en réanimation et 9% l'ont reçue dans les services d'amont tels que les soins intensifs de gastroentérologie. (figure 1)

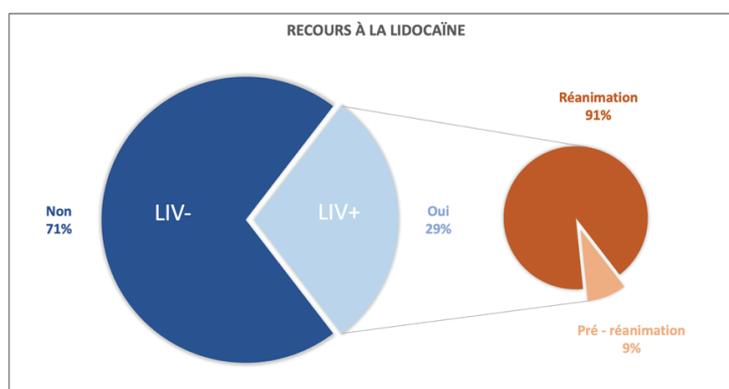


Figure 1 : Répartition de l'usage de la LIV au sein de la population étudiée

Secondairement, nous avons analysé la dynamique de l'usage de la LIV en fonction des années d'inclusion dans notre population d'étude. Sur une moyenne d'une trentaine de PA sévères admises en réanimation par an, on note une augmentation de son utilisation à partir de 2018, atteignant un pic en 2020, dépassant ainsi le nombre de patient LIV-. (figure 2)

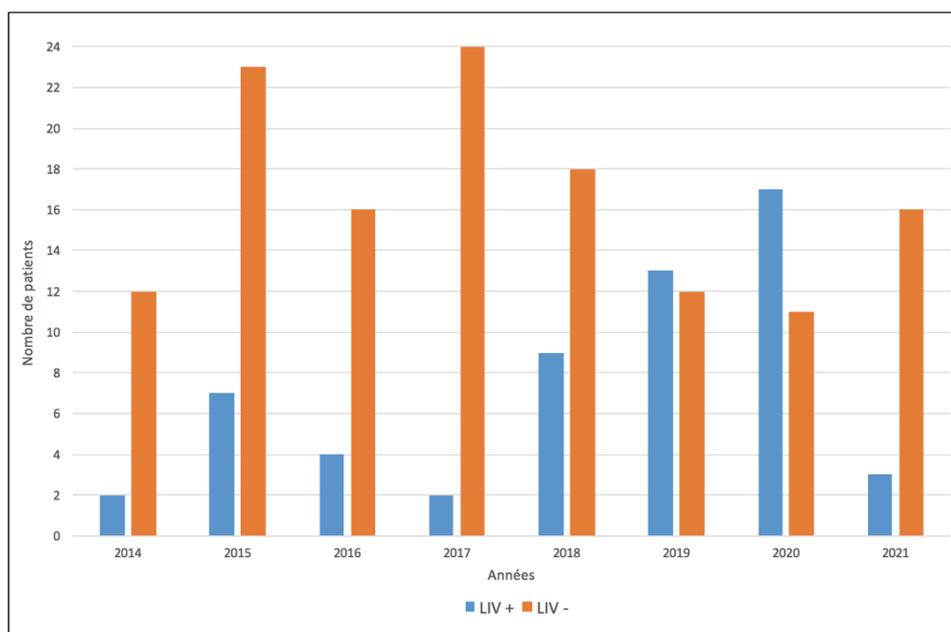


Figure 2 : Recours à la LIV en fonction des années

Le délai moyen entre l'admission en réanimation et le début d'administration de la LIV était de 41 heures. Pour 25% des patients, l'administration de la LIV débutait dans l'heure suivant l'admission. La durée d'administration moyenne était de 55 heures pour une maximale à 184 heures. La dose initiée moyenne était de 1,1 mg/kg/h pour une maximale à 2,2 mg/kg/h. (tableau 7)

	Moyenne \pm DS	Médiane [Q25 - Q75]	Min.	Max.	n
Délai entre					
Début des symptômes et début LIV (jours)	6 \pm 5	4 [2 - 7]	1	26	57
Admission en réanimation et début LIV (heures)	41 \pm 103	2 [1 - 19]	0	517	57
Début LIV et IOT (heures)	50 \pm 87	22 [2 - 73]	0	432	26
Fin LIV et IOT (heures)	25 \pm 82	1 [0 - 14]	0	419	26
Durée					
D'administration de LIV (heures)	55 \pm 101	38 [15 - 61]	6	184	57
Dose					
Initiée (mg/kg/h)	1,1 \pm 0,3	1,1 [0,9 - 1,3]	0,5	2,2	57
Cumulée totale (mg)	4585 \pm 6361	3075 [1200 - 5408]	517	46050	57

Tableau 7 : Modalités d'utilisation de la LIV

- Sécurité d'emploi

Parmi les motifs d'arrêt de perfusion de LIV, la régression des douleurs était le critère majoritaire (28%) suivi par le recours à l'IOT (19,3%).

Les effets secondaires potentiellement imputables aux anesthésiques locaux (8,8%) sont plutôt modestes, tous représentés par des symptômes à type de confusion. (*tableau 8*)

	n	%
Critère d'arrêt de la lidocaïne		
Indolore	16	28
Intubation oro-trachéale	11	19,3
Reprise sédation	3	5,2
Sortie de réanimation	9	15,9
Décès	2	3,5
Inconnu	11	19,3
Effets secondaires des anesthésiques locaux	5	8,8
Goût métallique	0	
Dysarthrie	0	
Dysesthésies	0	
Vertiges	0	
Nausées	0	
Acouphènes	0	
Myoclonies	0	
Malaise	0	
Céphalées	0	
Confusion	5	8,8
Convulsion	0	
Coma	0	
Bradycardie extrême	0	
Tb. de la conduction	0	
Tb. du rythme ventriculaire	0	
Collapsus	0	
Arrêt cardiocirculatoire	0	

Tableau 8 : Sécurité d'emploi de la LIV

DISCUSSION

Bien qu'associée à une mortalité moindre en analyse univariée [OR à 0.31 (0.10-0.77), $p = 0.020$], le recours à la LIV ne ressort pas protecteur en analyse multivariée [OR à 0.31 (0.03-1.97), $p = 0.268$]. Cette discordance témoigne incontestablement d'un biais dans la sélection des patients destinés à recevoir la LIV. En effet, les patients du groupe LIV+ correspondaient à une population plus jeune, moins comorbide, moins grave tant sur les scores pronostiques (IGS II, BISAP) que sur la sévérité des défaillances d'organes (besoins en noradrénaline, recours à l'épuration extra-rénale). Or, ces défaillances d'organes (circulatoire, hépatique, rénale...) sont elles-mêmes des contre-indications à l'utilisation des AL faisant de facto obstacle à l'usage de LIV. D'une autre manière, la défaillance respiratoire nécessitant notamment le recours à la ventilation mécanique a également été un frein à l'usage de la LIV. Comme en témoignent nos résultats, l'introduction de l'analgo-sédation impliquait en pratique de stopper aussitôt la perfusion de LIV. Si les données de la littérature sont abondantes quant à l'utilisation de la LIV en période péri-opératoire (31), elle n'est pas recommandée à visée sédatrice comme adjuvant aux morphiniques en réanimation (32). Néanmoins, des données cliniques récentes ont montré un bénéfice potentiel de la LIV sur la réduction des scores de douleur et de la consommation en morphiniques en soins critiques (33).

Enfin, en cohérence avec les données de la littérature, notre étude rapportait une mortalité en réanimation liée à la PA sévère de 19% (41). Après analyse multivariée, l'âge et la lactatémie maximale apparaissaient comme des facteurs de risque indépendants de mortalité en réanimation [OR respectifs à 1.05 (1.00-1.10), $p = 0.047$ et 1.41 (1.17-1.84), $p = 0.002$]. Ces résultats sont superposables avec ceux d'études récentes s'étant intéressé à l'élaboration d'un modèle prédictif de mortalité des PA sévères (42, 43). En effet au-delà d'une augmentation de la morbidité, l'équipe de Shu et al. a surtout démontré qu'une lactatémie supérieure à 4 mmol/l multipliait par 10 le risque de mortalité (44).

Sur le plan physiopathologique, l'agression liée à la chirurgie majeure et la PA sévère semblent partager des mécanismes lésionnels communs (réaction inflammatoire locale et systémique, libération excessive et dérégulée de médiateurs pro-inflammatoires couplée au stress oxydatif...) à l'origine des lésions tissulaires multi-organes et de la stimulation des voies nociceptives (34). Compte tenu de la preuve de son efficacité sur le contrôle de l'analgésie et

la récupération post opératoire en chirurgie abdominale majeure (31), la LIV pourrait également jouer un rôle pertinent dans la prise en charge de la PA.

Dans notre étude, la dose médiane d'initiation était de 1,1 mg/kg/h, quasiment deux fois plus faible que celle administrée entre 1.5 à 2 mg/kg/h en contexte péri-opératoire. Ceci traduirait une certaine prudence des réanimateurs à l'égard de la fragilité du terrain des patients rencontrés en soins critiques (insuffisant cardiaque, rénal, hépatique...). Les modifications pharmacocinétiques (ex : réduction du débit sanguin hépatique provoquant une augmentation des demi-vies d'élimination) dans ces populations particulières doivent inciter à réduire la dose de LIV administrée (35-37). Selon nos résultats en médiane, une dose d'initiation de LIV inférieure à 1 mg/kg/h serait associée à une surmortalité (0,9 mg/kg/h groupe décès vs 1 mg/kg/h groupe vivant, $p = 0,017$). Cependant cette différence de quelques milligrammes ne nous a pas paru cliniquement pertinente et n'a donc pas été retenue dans l'analyse multivariée. Dans notre étude, la durée d'administration de LIV, laissée à la discrétion du clinicien, était de 55 heures en moyenne, objectivant une utilisation presque deux fois plus longue qu'en contexte péri-opératoire. En effet, la LIV est majoritairement interrompue avant ou dès le retour du patient en hospitalisation conventionnelle, limitant sa durée d'administration post opératoire à environ 24 heures (38). Parallèlement à ces modalités d'administration, le seul effet secondaire potentiellement imputable à la LIV ayant conduit à son arrêt immédiat était la confusion à 8,8%. Malgré le profil de sécurité connu d'utilisation de la LIV (29), ces données ne nous permettent pas de conclure sur sa totale innocuité. Néanmoins aucun événement indésirable grave cardiaque ou neurologique n'a été identifié. En l'état actuel de nos résultats, l'administration de la LIV au cours de la PA doit se faire de manière protocolisée et sous couvert d'un monitoring rapproché en soins critiques.

Par ailleurs, le délai médian d'instauration de la LIV tendait à favoriser la survie plus il était court (17 heures groupe décès vs 1 heure groupe vivant, $p = 0,08$). D'ores et déjà démontré sur modèle expérimental (39), la LIV va agir dès les premières secondes du SRIS en empêchant l'adhésion et la migration leucocytaire vers l'endothélium vasculaire. Elle inhibe également l'activation des PNN, la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires et la production de radicaux libres. De manière intéressante en contexte péri-opératoire, son efficacité serait sous tendue par son délai d'instauration précoce dès l'induction anesthésique, au plus tard 30 minutes avant l'incision chirurgicale (31, 38), et permettrait ainsi de limiter le déclenchement de la cascade inflammatoire. Cependant, le parallèle avec la PA reste difficile en pratique car contrairement à la planification d'une intervention chirurgicale, il est impossible d'anticiper la survenue d'une telle agression. De plus, le délai médian de 27 heures (40) entre l'admission à

l'hôpital et le début des douleurs est malheureusement suffisant pour laisser l'emballement inflammatoire se mettre en place et conduit à s'éloigner du timing idéal supposé d'efficacité de la LIV. Ainsi, tout l'enjeu serait probablement de débiter son administration le plus précocement possible dès le diagnostic établi.

Faisant écho à la volonté d'épargne morphinique en contexte péri-opératoire, de récentes méta-analyses recommandent de faire preuve d'une certaine prudence vis-à-vis de l'utilisation des morphiniques au cours de la prise en charge analgésique des PA sévères (12, 45). Nos résultats confirment ce recours extrêmement faible avec l'utilisation de morphine chez à peine 9 patients. Rendant la comparaison entre les 2 groupes critiquable même si significative, on peut retenir de cette faible utilisation une volonté forte d'épargne morphinique afin de ne pas pérenniser le cercle vicieux « morphine-iléus-douleurs ».

Pourtant perçu comme une cible privilégiée des effets anti-inflammatoires de la LIV (46-54), aucune véritable protection n'a été mise en évidence sur la fonction ventilatoire dans notre étude. En effet, le recours à la LIV était associé d'une part à une utilisation plus importante d'ONHD (53% groupe LIV+ vs 35% groupe LIV-, $p = 0,021$) et aucune différence n'a été retrouvée sur le recours à l'IOT (46% groupe LIV + vs 51% groupe LIV-, $p = 0,46$). D'autre part les patients ayant reçu la LIV sont restés intubés plus longtemps (durée médiane 19 jours groupe LIV+ vs 7 jours groupe LIV-, $p < 0,01$). Cette augmentation de durée de ventilation mécanique n'exclut pas la possibilité d'avoir retardé l'indication d'IOT ayant pour conséquences l'apparition de lésions pulmonaires auto-infligées par le patient ou P-SILI (Patient self-inflicted lung injury). Comme rappelé précédemment et contrairement au contexte péri-opératoire, le timing optimal d'efficacité de LIV permettant de laisser suffisamment de temps aux effets anti-inflammatoires d'agir sans aggraver l'œdème lésionnel reste encore à déterminer.

Malgré son action inhibitrice sur le muscle lisse de la paroi digestive ainsi que sur le plexus nerveux mésentérique (55) nous n'avons pas mis en évidence d'effet bénéfique sur la diminution de la durée de l'iléus. Au contraire cette durée était prolongée de 2 jours en moyenne (6 vs 4 jours, $p = 0,012$) en cas d'utilisation de LIV. Ceci pouvant être expliqué par son utilisation « de secours » chez les patients plus douloureux traités par fortes doses de morphine avant leur admission.

Les propriétés antimicrobiennes théoriques de la LIV sur certains germes (56) souvent associés aux complications infectieuses des PA comme les *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida albicans* n'ont pas été retrouvées. Il est fort probable que le schéma d'utilisation

actuel de la LIV, d'une durée relativement limitée, agisse davantage sur les complications de la phase précoce de la PA plutôt que celles propres à la phase tardive.

Le point fort de notre étude tient dans l'originalité de la question posée. En effet il s'agit de la première à notre connaissance à évaluer l'utilisation de la LIV en pratique clinique au cours de la prise en charge des PA sévères. Elle a été réalisée dans le centre de référence régional expert en réanimation digestive disposant d'un plateau technique complet (secteur d'endoscopie d'urgence, radiologie interventionnelle, bloc opératoire). Ce caractère régional unique nous a permis de recueillir un effectif important bénéficiant d'une prise en charge multidisciplinaire homogène et codifiée. Elle permet une description des caractéristiques démographiques des patients hospitalisés sur quasiment une décennie et présente une bonne validité externe de leur gravité reflétée par 19% de mortalité. Enfin, elle permet d'esquisser le cadre de son utilisation en soins critiques et de décrire parallèlement ses modalités d'utilisation ainsi que sa tolérance.

Elle comporte néanmoins plusieurs limites. Premièrement il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, ce qui en limite sa puissance et l'extrapolation des données malgré un recueil effectué sur plusieurs années. Deuxièmement nos 2 groupes d'études (LIV+ et LIV-) n'étaient pas strictement comparables, notamment en raison d'un défaut de randomisation. Afin de pallier à cette limite méthodologique, nous aurions pu envisager de calculer les scores de propension des patients n'ayant pas reçu la LIV (LIV-), susceptibles de la recevoir. Cette approche statistique est utile pour s'affranchir des facteurs de confusion liés aux différences de caractéristiques des patients inclus dans chaque groupe. La pseudo-randomisation qui en découle permet d'avoisiner des niveaux de puissance statistique quasi-similaires à ceux rencontrés dans les essais cliniques randomisés (57, 58). Troisièmement, en l'absence de protocole d'analgésie standardisé faute de recommandation sur la stratégie analgésique optimale (12), les modalités d'attribution de la LIV étaient laissées libres à la discrétion du clinicien. Les convictions personnelles de chacun ont conduit à l'émergence naturelle de biais de confusion et de sélection. Quatrièmement nous ne sommes pas parvenus à évaluer son impact sur le contrôle de la douleur, conséquence directe du caractère rétrospectif de notre l'étude. L'absence de protocole d'analgésie standardisé en termes de molécule, posologie, valeurs d'EVA, fréquence de recueil sont autant de facteurs ayant rendu impossible une évaluation fiable et reproductible de la douleur entre les deux groupes.

Si notre intérêt s'est porté sur la LIV dans la PA, d'autres équipes s'intéressent également au pléiotropisme de la LIV en contexte inflammatoire majeur. En effet, l'équipe strasbourgeoise du Dr Chamaroux-Tran cherche actuellement à évaluer l'impact de la LIV sur le stress inflammatoire lié à la pneumopathie à SARS-COV2 (étude LidoCovid) (59).

Nous pourrions à terme envisager d'appliquer une approche similaire dans la PA afin d'évaluer les propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, organo-protectrices de la LIV de manière prospective, randomisée et standardisée.

D'autre part en l'absence de recommandation, nous pourrions réaliser une enquête de pratique nationale afin d'évaluer les pratiques en termes de stratégie analgésique multimodale dans la PA sévère et d'y préciser ou non la place de la LIV.

CONCLUSION

En l'absence de prise en charge analgésique recommandée et de traitement pharmacologique spécifique, il s'agit de la première étude s'intéressant à l'usage de la LIV dans la prise en charge de la PA sévère en soins critiques.

Malgré l'absence d'effet protecteur sur la morbi-mortalité, notre usage de la LIV semble dénué d'évènements indésirables majeurs.

Fort de cette étude préliminaire, il est temps d'envisager un projet d'étude de plus grande ampleur permettant d'évaluer de manière rigoureuse et protocolisée l'efficacité et la tolérance de la LIV dans ce contexte.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102–11.
2. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379–400.
3. Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 21;4(4):CD011384.
4. Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, Zhao SJ, Zhang D, Chen Y, Wang YS. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jul 1;8(7):7654-60.
5. Jaber S, Garnier M, Asehnoune K, Bounes F, Buscaïl L, Chevaux JB, et al. Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis [Internet]. Paris (France) : Société Française d'Anesthésie et Réanimation; 2021 sep 10 [updated 2021 sep 25]. Available from: <https://sfar.org/pancreatite-aigue-grave-du-patient-adulte-en-soins-critiques/>
6. Phillip V, Schuster T, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, et al. Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas*. (2013) 42:647–54.
7. Kapoor K, Repas K, Singh VK, Conwell DL, Morteale KJ, Wu BU, et al. Does the duration of abdominal pain prior to admission influence the severity of acute pancreatitis? *Jop*. (2013) 14:171–5.
8. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, Ball CG, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019 Jun 13;14:27.
9. Sielenkämper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mucosal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):844-51.
10. Freise H, Anthonen S, Fischer LG, Van Aken HK, Sielenkämper AW. Continuous thoracic epidural anesthesia induces segmental sympathetic block in the awake rat. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):255-262.
11. Bulyez S, Pereira B, Caumon E, Imhoff E, Roszyk L, Bernard L, et al ; EPIPAN Study Group; AzuRea network. Epidural analgesia in critically ill patients with acute pancreatitis: the multicentre randomised controlled EPIPAN study protocol. *BMJ Open*. 2017 May 29;7(5):e015280.

12. Cai W, Liu F, Wen Y, Han C, Prasad M, Xia Q, Singh VK, Sutton R, Huang W. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 17;8:782151.
13. Kahl S, Zimmermann S, Pross M, Schulz HU, Schmidt U, Malfertheiner P. Procaine hydrochloride fails to relieve pain in patients with acute pancreatitis. *Digestion*. 2004;69(1):5-9.
14. Layer P, Bronisch HJ, Henniges UM, Koop I, Kahl M, Dignass A, Ell C, Freitag M, Keller J. Effects of systemic administration of a local anesthetic on pain in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreas*. 2011 Jul;40(5):673-9.
15. Lauretti GR. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. *Rev Bras Anesthesiol*. 2008;58:280-6.
16. Ortiz MP, Godoy MC de M, Schlosser RS, Ortiz RP, Godoy JPM, Santiago ES, et al. Effect of endovenous lidocaine on analgesia and serum cytokines: double-blinded and randomized trial. *J Clin Anesth*. déc 2016;35:70- 7.
17. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008;95:1331-8.
18. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*. 2010;70:1149-63.
19. Vigneault L, Turgeon AF, Côté D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*. 2011;58:22-37.
20. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1183-94.
21. Ventham NT, Kennedy ED, Brady RR, Paterson HM, Speake D, Foo I, Fearon KC. Efficacy of intravenous lidocaine for postoperative analgesia following laparoscopic surgery: A meta-analysis. *World J Surg*. 2015;39:2220-34.
22. Cooke C, Kennedy ED, Foo I, Nimmo S, Speake D, Paterson HM, Ventham NT. Meta-analysis of the effect of perioperative intravenous lidocaine on return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *Tech Coloproctol*. 2019;23:15-24.
23. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000;93:858-75.
24. de Klaver MJM, Buckingham MG, Rich GF. Lidocaine attenuates cytokine-induced cell injury in endothelial and vascular smooth muscle cells. *Anesth Analg*. 2003 Aug;97(2):465-470.

25. Mäkelä A, Kuusi T, Schröder T. Inhibition of serum phospholipase-A2 in acute pancreatitis by pharmacological agents in vitro. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997 Aug;57(5):401-7.
26. Antkowiak R, Antkowiak Ł, Grzegorzczyn S, Nalik-Iwaniak K, Kabała N, Arent Z, Warmusz-Reichman E, Stęplewska K, Domoślawski P. Efficacy of intra-arterial lidocaine infusion in the treatment of cerulein-induced acute pancreatitis. *Adv Clin Exp Med.* 2020 May;29(5):587-595.
27. Kiyonari Y, Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med.* févr 2000;28(2):484-9.
28. Hsu Y-W, Somma J, Newman MF, Mathew JP. Population pharmacokinetics of lidocaine administered during and after cardiac surgery.
29. Waller ES. Pharmacokinetic principles of lidocaine dosing in relation to disease state. *J Clin Pharmacol.* avr 1981;21(4):181- 94.
30. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008 Dec;57(12):1698-703. doi: 10.1136/gut.2008.
31. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, Hollmann MW, Poepping DM, Schnabel A, Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 4;6:CD009642.
32. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Read Online Crit Care Med Soc Crit Care Med.* sept 2018;46(9):e825.
33. Mo Y, Thomas MC, Antigua AD, Ebied AM, Karras GE. Continuous Lidocaine Infusion as Adjunctive Analgesia in Intensive Care Unit Patients. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(7):830- 6.
34. Conrad C, Eltzschig HK. Disease Mechanisms of Perioperative Organ Injury. *Anesth Analg.* 2020 Dec;131(6):1730-1750.
35. Nation RL, Triggs EJ, Selig M. Lignocaine kinetics in cardiac patients and aged subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1977;4:439-48.
36. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, Padrini R, Palatini P. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 ;55:86-93.
37. De Martin S, Orlando R, Bertoli M, Pegoraro P, Palatini P. Differential effect of chronic renal failure on the pharmacokinetics of lidocaine in patients receiving and not receiving hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:597-606.

38. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;16:CD009642.
39. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Mar;50(3):265-82.
40. Phillip V, Schuster T, Hagemes F, Lorenz S, Matheis U, Preinfalk S, Lippl F, Saugel B, Schmid RM, Huber W. Time period from onset of pain to hospital admission and patients' awareness in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 May;42(4):647-54.
41. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017 Nov;66(11):2024-2032.
42. Li C, Ren Q, Wang Z, Wang G. Early prediction of in-hospital mortality in acute pancreatitis: a retrospective observational cohort study based on a large multicentre critical care database. *BMJ Open*. 2020 Dec 23;10(12):e041893.
43. Valverde-López F, Matas-Cobos AM, Alegría-Motte C, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, Redondo-Cerezo E. BISAP, RANSON, lactate and others biomarkers in prediction of severe acute pancreatitis in a European cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep;32(9):1649-1656.
44. Shu W, Wan J, Chen J, He W, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Zhu Y, Xia L, Lu N. Initially elevated arterial lactate as an independent predictor of poor outcomes in severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Apr 19;20(1):116.
45. Thavanesan N, White S, Lee S, Ratnayake B, Oppong KW, Nayar MK, Sharp L, Drewes AM, Capurso G, De-Madaria E, Siriwardena AK, Windsor JA, Pandanaboyana S. Analgesia in the Initial Management of Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World J Surg*. 2022 Apr;46(4):878-890.
46. Krishnamoorthy V, Chung L. Bench-to-bedside: The use of local anesthetics to attenuate inflammation in acute respiratory distress syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(2):98- 100.
47. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Effect of lidocaine pretreatment on endotoxin-induced lung injury in rabbits. *Anesthesiology*. sept 1994;81(3):689- 99.
48. Takao Y, Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Lidocaine attenuates hyperoxic lung injury in rabbits. *Acta Anaesthesiol Scand*. mars 1996;40(3):318- 25.
49. Nishina K, Mikawa K, Takao Y, Shiga M, Maekawa N, Obara H. Intravenous lidocaine attenuates acute lung injury induced by hydrochloric acid aspiration in rabbits. *Anesthesiology*. mai 1998;88(5):1300- 9.
50. Huang TK, Uyehara CFT, Balaraman V, Miyasato CY, Person D, Egan E, et al. Surfactant Lavage with Lidocaine Improves Pulmonary Function in Piglets after HCl-Induced Acute Lung Injury. *Lung*. 2004;182(1):15- 25.
51. Flondor M, Listle H, Kemming GI, Zwissler B, Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol*. janv 2010;27(1):53- 60.

52. Van Der Wal S, Vaneker M, Steegers M, Van Berkum B, Kox M, Van Der Laak J, et al. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiol Scand*. janv 2015;59(1):47- 55.
53. Chen L-J, Ding Y-B, Ma P-L, Jiang S-H, Li K-Z, Li A-Z, et al. The protective effect of lidocaine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through NF- κ B and p38 MAPK signaling pathway and excessive inflammatory responses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(7):2099-108.
54. Lin S, Jin P, Shao C, Lu W, Xiang Q, Jiang Z, et al. Lidocaine attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects against endotoxemia in mice by suppressing HIF1 α -induced glycolysis. *Int Immunopharmacol*. mars 2020;80:106150.
55. Rimbäck G, Cassuto J, Tolleson PO. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*. 1990;70:414-9.
56. Aydin ON, Eyigor M, Aydin N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other local anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol*. oct 2001;18(10):687- 94.
57. Concato J, Shah N, Horwitz RI: Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000; 342:1887–1892
58. Benson K, Hartz AJ: A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342:1878–1886)
59. Muller M, Lefebvre F, Harlay ML, Glady L, Becker G, Muller C, Aberkane O, Tawk M, Julians M, Romoli A, Hecketsweiler S, Schneider F, Pottecher J, Chamaroux-Tran TN. Impact of intravenous lidocaine on clinical outcomes of patients with ARDS during COVID-19 pandemic (LidoCovid): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021 Feb 11;22(1):131.

ANNEXES

Annexe 1 : Définition de la gravité d'une PA selon les critères d'Atlanta révisés

Bénigne	Absence de DO, de complication locale ou générale et/ou de nécrose
Modérément sévère	Présence de DO s'améliorant rapidement, et/ou de complications locales, et/ou de complications systémiques
Sévère	Persistance de DO (> 48 H)

DO = Défaillance d'organe

Annexe 2 : Score de gravité radiologique Balthazar

AVANT INJECTION			APRÈS INJECTION	
Classe	Lésion	Points	Points	Nécrose
A	Pancréas normal	0	0	0 %
B	Elargissement focal/diffus du pancréas	1	2	< 30 %
C	Infiltration de la graisse péripancréatique	2	4	30-50 %
D	1 seule collection péripancréatique	3	6	> 50 %
E	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 collections péripancréatique • OU une collection contenant des bulles d'air 	4		

Annexe 3 : Scores de gravité SRIS et BISAP

SRIS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Température < 36° ou > 38° ▪ Fréquence cardiaque > 90 bat/mn ▪ PaCo2 < 32 mmHg ou FR > 20 R/mn ▪ GB > 12000 10⁹/l ou < 4000 10⁹/l ou >10 % cellules immatures
Score de BISAP risque de mortalité augmenté au-delà de 3 critères	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Urée > 25 mg/dl ▪ Troubles de la conscience ▪ SRIS ▪ Age > 60 ans ▪ Épanchement pleural

Annexe 4 : Score de gravité en réanimation IGS II

Age (années) points	< 40 0	≥ 40 et < 60 7	≥ 60 et < 70 12	≥ 70 et < 75 15	≥ 75 et < 80 16	≥ 80 18
FC (bpm) points	< 40 11	≥ 40 et < 70 2	≥ 70 et < 120 0	≥ 120 et < 160 4	≥ 160 7	
PAS (mm Hg) points	< 70 13	≥ 70 et < 100 5	≥ 100 et < 200 0	≥ 200 2		
T° (°C) points	< 39 0	≥ 39 3				
PaO ₂ / FIO ₂ (mm Hg) si sous VM ou CPAP points	< 100 11	≥ 100 et < 200 9	≥ 200 6			
Diurèse (l/24H) points	< 0,5 11	≥ 0,5 et < 1 4	≥ 1 0			
Urée (mmol/l) points	< 10 0	≥ 10 et < 30 6	≥ 30 10			
Leucocytes (/mm ³) points	< 1 000 12	≥ 1 000 et < 20 000 0	≥ 20 000 3			
Kaliémie (mmol/l) points	< 3 3	≥ 3 et < 5 0	≥ 5 3			
Natrémie (mmol/l) points	< 125 5	≥ 125 et < 145 0	≥ 145 1			
HCO ₃ ⁻ (mmol/l) points	< 15 6	≥ 15 et < 20 3	≥ 20 0			
Bilirubine si ictère (μmol/l) points	< 68,4 0	≥ 68,4 et < 102,6 4	≥ 102,6 9			
Score de Glasgow points	< 6 26	6, 7 ou 8 13	9 ou 10 7	11, 12 ou 13 5	14 ou 15 0	
Maladies chroniques points	aucune 0	cancer métastasé 9	mal. hémato. maligne 10	SIDA 17		
Type d'admission points	chir. urgente 8	chir. programmée 0	médecine 6			
TOTAL score IGS 2						

Annexe 5 : Définition universelle de l'insuffisance rénale aiguë selon les KDIGO 2012

Stade IRA	Créatininémie	Diurese
1	Augmentation > 26 μmol/L (3 mg/L) en 48 h ou > 50 % en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 h
2	Créatininémie x 2 en 7 jours	< 0,5 ml/kg/h ≥ 12 h
3	Créatininémie x 3 en 7 jours ou créatininémie > 354 μmol/L (40 mg/L) en l'absence de valeur antérieure ou nécessité de dialyse	< 0,3 ml/kg/h ≥ 24 h ou anurie ≥ 12 h

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ABSTRACT

Intravenous lidocaine in severe acute pancreatitis : impact on morbi-mortality and terms of use in critical care.

Introduction

Acute severe pancreatitis (AP) is a frequent pathology with a mortality rate that can reach up to 35% due to major inflammatory reaction (SIRS), whatever the etiology. However, to date there is no pharmacological treatment capable of specifically protecting the pancreas, limiting the therapeutic strategy to the simple control of SIRS consequences. Furthermore, although essential, the control of the pain remains complex without consensus on the analgesic modalities to be favored in order to reduce morbidity and mortality. Despite a strong preclinical rationale and among all the analgesic strategies, no study has focused on the use of intravenous lidocaine (IVL) during AP. Given its pleiotropism marked by its analgesic and anti-inflammatory properties, it could represent an excellent molecule to be chosen in this particular context. Thus, the objectives of our study were to assess the impact of the use of IVL on morbi-mortality in intensive care unit, and to characterize its terms and safety of use.

Material and method

This is a retrospective observational cohort study carried out in two ICU of the University Hospital of Nice. Adults patients whom presented severe AP between October 2013 and November 2021 were included and compared according to whether they received (IVL+) or not (IVL-) of the IVL. The primary outcome variable was mortality in ICU. The variables considered to be clinically relevant and with a p-value < 0.1 after elimination of collinear variables were included in a univariate and multivariate logistic regression model in order to test their association with the primary outcome variable. Secondary outcomes were mortality in hospital, length of ICU and at the hospital, organ failure (OF), analgesia management, and descriptive analysis of IVL use. For all the descriptive analyses, differences were considered significant when p-value was < 0.05.

Results

On 195 patients, 57 (29%) were treated with IVL and 38 (19%) died in ICU. In univariate logistic regression, the use of IVL was the only factor associated with lower mortality [OR 0.31 (0.10-0.77), p = 0.020] but this connection disappeared after adjusting confounding factors [OR 0.31 (0.03-1.97), p = 0.268]. The only variables remaining associated with mortality in intensive care in multivariate analysis were age and maximum lactatemia with respectively OR 1.05 (1.00-1.10, p = 0.047) et 1.41 (1.17-1.84, p = 0.002). Patients from the IVL+ group presented a less serious clinical picture with a difference in intra-hospital mortality (12% vs 27%, p = 0,027) as well as the IGSII (38 vs 48, p < 0,01) and BISAP (2 vs 3, p = 0,023). The average length of stay, at the hospital or in ICU, did not seem to differ (36 vs 29 days, p = 0,16 et 18 vs 12 days, p = 0,11 respectively). Organ failure severity was also lower with less noradrenalin needs (0,2 µg/kg/min vs 0,57 µg/kg/min, p < 0,001) and less KDIGO 3 acute kidney injury (28% vs 44%, p = 0,036). The use of morphine was extremely low with only 4,6 % of the sample. The median initiation dose of IVL was 1,1 mg/kg/h and its average duration of administration was 55 hours, which is almost twice as low with a two times multiplied duration compared to its use in a peri-operative context. Among the reasons for stopping the treatment, the regression of the pain was the main criterion (28%) followed by the use of orotracheal intubation. The only potential side effect accountable for IVL that led to its immediate discontinuation was confusion (8,8%).

Conclusion

Despite the lack of protective effect on morbi-mortality, our use of IVL seems devoid of major unwanted effects. Fortified by this preliminary study, we could consider a larger study project to evaluate, in a rigorous and more formal way, the effectiveness and tolerance of IVL in this context of severe AP hospitalized in critical care.