



HAL
open science

Thromboses du système porto-spléno-mésaraïque compliquant la pancréatite aigüe : une étude observationnelle et multicentrique

Hugo Delgéry

► **To cite this version:**

Hugo Delgéry. Thromboses du système porto-spléno-mésaraïque compliquant la pancréatite aigüe : une étude observationnelle et multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03891361

HAL Id: dumas-03891361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03891361>

Submitted on 9 Dec 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2022

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Gastro-entérologie et Hépatologie)

par

Hugo Delgéry

né le 28 avril 1994 à CALAIS

Présentée et soutenue publiquement le 12/10/2022

**Thromboses du système porto-spléno-
mésaraïque compliquant la pancréatite aiguë :
une étude observationnelle et multicentrique.**

Président : Monsieur le Professeur Touchefeu Yann

Directeur de thèse : Madame le Docteur Charlotte GARRET

Remerciements

A Monsieur le **Professeur Yann Touchefeu**, président du jury,
Merci pour l'honneur que tu me fais d'avoir accepté la présidence de jury. Merci pour ta disponibilité et ton implication dans l'enseignement et la transmission des connaissances.

A Madame le **Dr Charlotte Garret**, directrice de thèse,
Merci de m'avoir proposé ce travail passionnant et de m'avoir accompagné avec bienveillance et humour. J'ai pris beaucoup de plaisir à réaliser ce travail. Et si tu avais déjà largement mon estime, tu as gagné mon admiration, notamment lors de mon stage en MIR, par ton dynamisme, la rigueur de ton travail et surtout, l'humanisme avec lequel tu pratiques la médecine. C'est une grande fierté d'avoir été accompagné et de, désormais, me préparer à prêter serment en ta présence au sein de ce jury.

A Monsieur le **Professeur Emmanuel Canet**, membre du jury,
Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse. Cela a été un vrai plaisir de travailler dans votre service pendant 6 mois. Merci pour la qualité de votre enseignement aussi bien au lit du patient qu'au sein des salles de cours.

A Madame le **Docteur Isabelle Archambeaud**,
Ta participation à ce jury me semblait indispensable.
Outre tes qualités de médecin et l'investissement avec lequel tu pratiques la médecine, la bienveillance et la confiance que tu m'as accordées lors de mon arrivée aux soins intensifs avec le Dr Le Berre, quand peu l'aurait fait, a été un moment essentiel de ma formation et de ma vie de jeune médecin. Pour cela, je te suis profondément reconnaissant

A Madame le **Dr Quenhervé Lucille**, membre du jury de thèse,
Merci d'avoir accepté de participer à cette étude depuis le CHU de Brest. C'est une très grande fierté de te compter parmi mon jury de thèse. Merci de t'investir tant dans la formation des internes en endoscopie. Ta bonne humeur et ton envie de transmettre sont contagieuses.

Aux équipes de recherche médicale et aux médecins ayant participé à l'étude PATHRO des CHU de Nantes et de Brest et du CHD Vendée, votre travail a été absolument précieux à la concrétisation de ce projet. Merci pour toute l'aide que m'avez apportée.

Merci aux équipes médicales des services de Gastro-entérologies du CHU de Nantes et du CHD Vendée pour leurs conseils avisés et leur pédagogie. C'est un vrai plaisir d'apprendre mon métier dans cet esprit de compagnonnage.

Aux infirmiers et aides-soignants des services de Gastro-entérologies du CHU de Nantes et du CHD Vendée, merci de m'avoir accueilli avec bienveillance. Vous avez été mes premiers guides dans l'apprentissage de ma spécialité. Votre bonne humeur et votre détermination à réaliser votre travail du mieux que vous le pouvez est le pilier sur lequel nous reposons tous. Vous avez toute ma gratitude.

A mes très chers parents, Merci de vous êtes tant occupé de nous, de nous avoir fait grandir dans ce véritable esprit de famille. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait pour nous offrir la plus belle enfance et le meilleur avenir possible. Merci de nous avoir transmis vos valeurs, non pas par des leçons, mais par l'exemple que vous incarnez de travail, de courage et d'amour.

Merci à mes très chers grands parents pour votre amour et gentillesse. Merci de nous avoir forgé de si beaux souvenirs d'enfance en votre présence. Merci à ma grand-mère Nicole pour son soutien quasiment quotidien depuis mon premier jour sur les bancs de la faculté d'Angers jusqu'à, encore, maintenant.

Merci à mon grand-père Paul, décédé cette année, pour son sourire et sa joie. Pour l'exemple qu'il était, de par son engagement au sein de la société et l'intérêt qu'il portait à chacun quel que soit son origine culturelle ou sociale. Il est un modèle pour le médecin que je souhaiterais devenir.

A mon frère aîné, Louis, je suis très fier de grandir à tes côtés. Nos différences m'ont plus appris sur moi-même que n'importe qui d'autre.

A mon frère cadet, Jean, merci d'avoir toujours été à mes côtés, d'avoir toujours aveuglément cru en moi, et parfois de m'avoir érigé en exemple. Je suis heureux désormais de te voir prendre ta propre voie avec tant de succès.

Merci à Corentin et Lucas, mes amis d'enfance, je ne suis pas sûr qu'en nous apprenant à colorier sans dépasser les bords, notre maitresse de maternelle se serait doutée du lien qui nous unirait pour encore plusieurs décennies, et du trio de brigands que ses collègues auraient à gérer pendant plusieurs années.

Merci à mes très chers amis d'externat, Johan, Léa, Héloïse, Eudes, Margaux, Edouard, David, Lauren, Pierre, Adeline, Julien, Candice, Pauline, Simon, Adèle, Aubert et Arthur. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité votre humour, et votre joie de vivre. Vous êtes des amis extraordinaires et vous avoir à mes côtés est inestimable.

Merci à mes amis de Nantes, Lise, Justine, Thomas, Gladys, Lucie et Aurélien. Qui eut cru que du sordide internat dans lequel nous nous sommes rencontrés, une si belle amitié pouvait

naître. Merci d'avoir été là tout au long de ces années pour partager nos galères et nos bons moments.

A mes co-internes de Gastro-entérologie, et désormais certains devenus chefs de clinique ou assistant, merci pour votre bonne humeur et pour votre soutien durant ces 4 années d'internat. Merci pour ces bons moments passés dans le service, à l'internat, aux soirées de DES ou des JFHOD.

Merci à Margaux, Samuel et Victor, mes co-internes de promotion, avec qui nous avons bravé nos premières gardes et autres difficultés de l'internat ensemble. C'est un plaisir d'apprendre notre spécialité à vos côtés.

Merci à Victoria, Giulia, Léo, Madeleine, Juliette et tous mes autres co-internes qui ont pensé à mon étude et qui m'ont aidé à inclure. Et encore plus, merci d'avoir continué à m'aider malgré ma promesse de vous payer en produit issu de l'agriculture brassicole, que je n'ai pas honorée.

Merci à mes co-internes rencontrés en Réanimation Médicale et en Radiologie pour tous les bons moments passés ensemble souvent une tasse de café ou une bière à la main.

Merci au Dr Xavier Decasteker, médecin généraliste dans ma ville d'enfance et ami de la famille, figure de bienveillance et de savoir qui, dès mes 10 ans, m'a donné envie de faire ce métier et désormais de le pratiquer selon ses valeurs.

Enfin, merci à Eloïse d'être à mes côtés depuis tant d'année. Merci pour, invariablement m'offrir chaque jour ton soutien, ta confiance et ton amour. Merci de toujours me pousser à donner le meilleur de moi-même. Une grande partie de mon chemin parcourue jusqu'ici, je te le dois. Merci infiniment.

Thromboses du système porto-spléno-mésaraïque compliquant la pancréatite aigüe : une étude observationnelle et multicentrique.

« Etude PATHRO »

Table des matières

INTRODUCTION	7
1. Epidémiologie, physiopathologie et principales complications des pancréatites aigües 7	
Epidémiologie de la pancréatite aigüe.	7
Physiopathologie de la pancréatite aigüe.....	7
Principales complications de la PA.....	8
<i>Les infections de coulées de nécrose</i>	8
2. La thrombose du système porto-spléno-mésaraïque : une complication méconnue....	9
Description du système porto-spléno-mésaraïque et incidence des thromboses splanchniques	9
Physiopathologie des thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque.....	12
Les complications des thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque. ...	12
Place de l'anticoagulation dans la prise en charge des thromboses du système porto- spléno-mésaraïque.....	14
3. Problématique et objectifs de l'étude.	16
MATERIEL ET METHODES	16
1. Design de l'étude et population	16
2. Données recueillies	17
3. Définitions	18

Définition du critère de jugement principal.	18
Définition des critères de jugements secondaires	18
Définition des scores recueillis lors de l'étude	21
4. Recueil de données et statistiques	22
Recueil de données.....	22
Statistiques.....	23
RESULTATS.....	23
1. Description de la population et caractéristiques à l'admission et proportion de patients traités par anticoagulation curative	23
2. Evolution et complications de la pancréatite aigue.....	25
3. Thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque et leur prise en charge. 29	
4. Devenir à long terme.....	31
Devenir des thromboses	31
Mortalité et réadmission	32
DISCUSSION	35
CONCLUSION	40
Liste des abréviations.....	42
Tableaux	42
Bibliographie	43
Serment médical	49

INTRODUCTION

1. Epidémiologie, physiopathologie et principales complications des pancréatites aiguës

Epidémiologie de la pancréatite aiguë.

La pancréatite aiguë (PA) est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle de 45/100000 habitants responsable de plus de 275 000 hospitalisations aux Etats-Unis(1) et dont l'incidence mondiale se majore depuis une décennie (2–4).

L'alcool et les lithiases sont les causes les plus fréquentes, chacune représentant environ 40% des étiologies (5–7) . Avec une mortalité globale de 2% (1,8), le pronostic est très variable selon la sévérité de la PA définie par la classification d'Atlanta (9). En effet, les formes bénignes, représentant 80% des PA, ont une mortalité de 1% (10), tandis que les PA modérées à sévères, définies par la présence de nécrose péri-pancréatique et/ou de défaillances d'organe, ont un taux de mortalité respectivement de 13% et de 15-35% (7,10).

Physiopathologie de la pancréatite aiguë

La physiopathologie de la PA n'est que partiellement connue. Le contact d'acides biliaires ou de produits issu du métabolisme de l'alcool sont responsables de lésions mitochondriales favorisant la majoration de calcium intra-cellulaire dans les cellules acineuses contribuant l'activation prématurée des pro-enzymes qui sont responsables d'une « autodigestion » de la glande pancréatique (11).

Par ailleurs, depuis les années 1990, il a été mis en évidence un phénomène d'ischémie-reperfusion au cours des PA. L'évènement déclencheur provoque une vasoconstriction locale responsable d'une hypoxie. Une vasodilatation consécutive à l'ischémie s'opère favorisant le relargage de radicaux libres responsable de lésions tissulaires et d'un environnement pro-inflammatoire.

Cet environnement pro-inflammatoire mène à un dérèglement entre les facteurs vasodilatateurs tel que le monoxyde d'azote (NO) et les facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline responsables d'une dysfonction endothéliale et de défaillances d'organe (12). Le taux sanguin de cytokine pro-inflammatoire et de protéines issu de la phase initiale de la PA est directement corrélé avec la sévérité de la PA (13).

Principales complications de la PA

Les infections de coulées de nécrose

Les infections de coulées de nécrose sont des infections concernant exclusivement les PA nécrosantes. Leur incidence est estimée à 32% des PA nécrosantes (14). L'apparition de cette complication est un marqueur de gravité équivalent aux défaillances d'organe avec une mortalité pouvant s'élever jusqu'à 30% (15). Il s'agit d'une complication tardive de la PA se développant rarement au cours des deux premières semaines d'évolution (8). La physiopathologie de l'infection de coulées de nécrose est incertaine. Il s'agirait d'une translocation bactérienne liée à une majoration de la perméabilité de la barrière intestinale consécutive à l'environnement pro-inflammatoire et aux troubles perfusionnels (16).

Sa prise en charge est basée sur une approche dite « step-up » s'appuyant sur l'antibiothérapie et un drainage percutané et si nécessaire un débridement des collections nécrotiques mini-invasif (8,17).

Complications hémorragiques au cours des pancréatites aiguës.

L'incidence des complications hémorragiques lors de pancréatite aiguë grave, reportée dans la littérature, varie entre 1.2% et 14.5% (18). Dans une étude majoritairement rétrospective dédiée à la question, *Gupta et al.* mettait en évidence une incidence de 13% (19).

Les complications hémorragiques au cours des PA sont des événements graves associées à une mortalité élevée de 34-52%(20).

Dans 60% des cas, il s'agit d'une rupture d'un pseudo-anévrisme artériel. Les pseudokystes hémorragiques sans anévrisme associé et les saignements capillaires, ou issus de petits vaisseaux, représentent chacun 20% des épisodes hémorragiques (12).

Les pseudo-anévrysmes sont la conséquence d'un relargage d'enzymes activées pancréatiques et d'une inflammation systémique au cours des PA graves favorisant la destruction de l'élastase au sein des parois artérielles. Un autre des mécanisme est l'érosion directe du vaisseaux par un pseudo-kyste, une collection nécrotiques ou un abcès (12,20).

Par ailleurs, les hémorragies iatrogènes ne peuvent être négligées, notamment en cas de collections symptomatiques pouvant nécessiter la mise en place de drains, ou des nécrosectomies endoscopiques voire parfois chirurgicales. Ces gestes sont particulièrement à risque chez des patients souvent, a minima, sous anticoagulation préventive car hospitalisés (20).

Les facteurs de risques des hémorragies au cours des PA sont la présence d'une ou plusieurs défaillances d'organe, la présence de nécrose pancréatique ainsi que les épisodes septiques (18,21).

2. La thrombose du système porto-spléno-mésaraïque : une complication méconnue

Description du système porto-spléno-mésaraïque et incidence des thromboses splanchniques

Le système porto-spléno-mésaraïque (PSM) est composé par :

- La veine splénique qui débute après le rassemblement de 5 à 6 branches courtes drainant la rate et qui longe la partie supérieure du pancréas avant de terminer en arrière de l'uncus où elle rejoint la veine mésentérique supérieure en angle droit.
- La veine mésentérique supérieure qui draine les anses grêliques, le colon ascendant et le colon transverse.
- La veine porte qui se forme en arrière de l'uncus pancréatique par la confluence de la veine mésentérique supérieure et la veine splénique et qui se divise en deux branches portales droite et gauche chacune perfusant leurs lobes hépatiques respectifs (22).

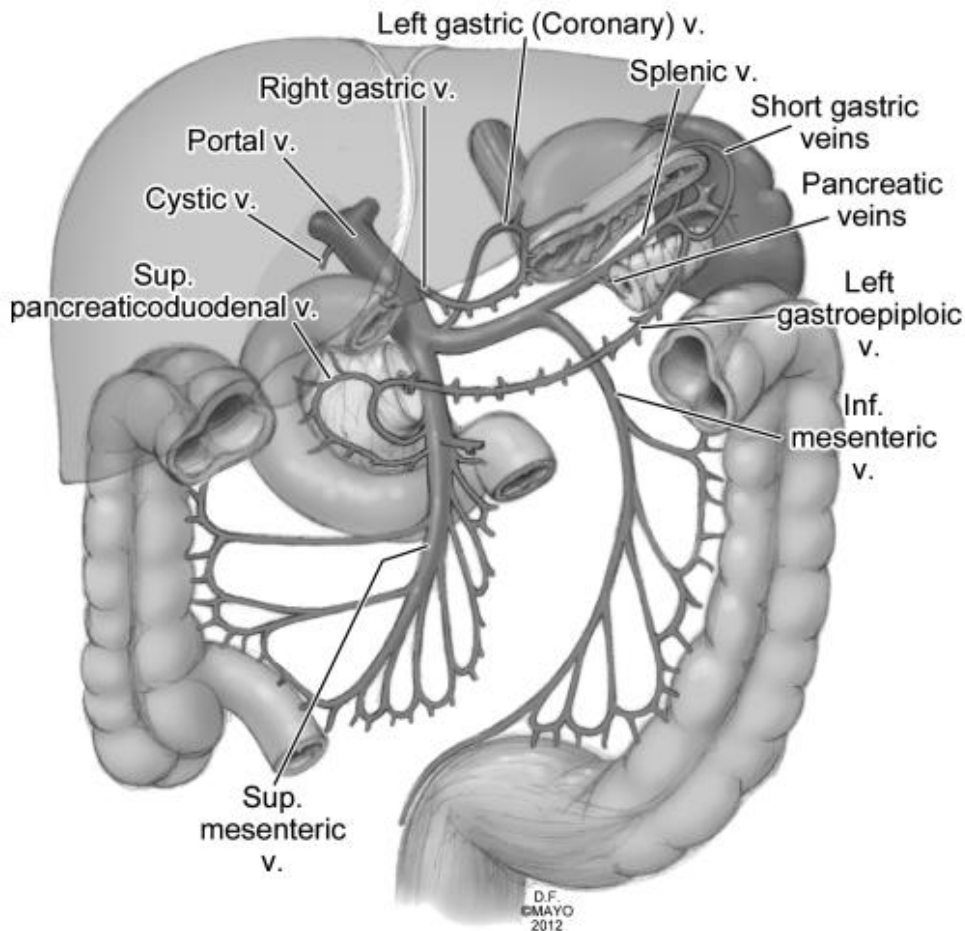


Figure 1 Anatomie du système porto-spléno-mésaraïque (22).

Les thromboses veineuses du système PSM sont une complication fréquente des PA. Elles peuvent se former dès le premier épisode de PA et peuvent apparaître lors de la présentation initiale ou au cours de la prise en charge (22).

Leur incidence au cours de la PA varie entre 0.3% et 62% selon les études (23).

Cette disparité d'incidence entre les études peut s'expliquer :

- Par l'hétérogénéité des niveaux de gravité de la PA au sein des populations étudiées. En effet, plusieurs études ont souligné la corrélation statistique de l'incidence des thromboses PSM avec la gravité de la PA sous-jacente (24) et aux complications locales (25). Dans une population de patients admis en soins intensifs ou en réanimation avec une PA modérée à sévère, une étude nantaise a mis en évidence une incidence de 51.7%

de thrombose PSM (25). De manière similaire, dans une étude rétrospective monocentrique, *Gonzelez et al.* ont objectivé que la totalité des patients ayant présenté une thrombose PSM présentaient une PA sévère et que 95% étaient en regard de collections pancréatiques (26).

- Par l'absence d'une définition des thromboses du système PSM consensuelle, certains auteurs considérant comme thrombose du système PSM, les veines avec un aspect laminé ou sub-occlusif (25,27–29) élargissant ainsi les critères de la définition au-delà de l'occlusion complète.
- Enfin, il est difficile d'apprécier l'incidence de cette complication, en raison d'une littérature pauvre, constituée en grande partie d'études monocentriques et rétrospectives avec un faible niveau de preuve (26–28,30,31).

De même que l'incidence globale des thromboses du système PSM au sein de PA est inconnue, leur répartition au sein des veines PSM est incertaine et extrêmement variable selon les études.

Dans la cohorte la plus large connue à ce jour ayant rapporté la localisation des atteintes, qui était rétrospective, *Harris et al.*, ont mis en évidence une atteinte préférentielle de la veine splénique avec une incidence de 67%, et de 52% et 38% pour la veine porte et la veine mésentérique supérieure respectivement. Les thromboses du système PSM n'impliquaient qu'une seule veine dans 63% des cas, deux veines dans 27%, et les trois veines dans 11% (31). Ces résultats sont discordants avec ceux de *Junare et al.*, seule étude prospective à ce jour, qui rapportait une répartition de 45,8%, 16,8% et 37,5% pour la veine splénique, la veine portale et la veine mésentérique supérieure respectivement (30). La prédominance des thromboses spléniques s'explique par la proximité anatomique de la veine splénique qui draine par des vaisseaux courts la partie supérieure du pancréas (26).

Physiopathologie des thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque.

La physiopathologie des thrombi est la conséquence à l'exposition à un ou plusieurs des facteurs de risques constituant la triade Virchow à savoir : une stase veineuse, une lésion vasculaire et un état d'hypercoagulabilité (32).

La stase veineuse est la conséquence de la compression mécanique du réseau veineux par l'œdème péri-pancréatique et, les collections nécrotiques ou pseudokystes. Dans une étude britannique 95% des thromboses du système PSM étaient développées au contact de collections pancréatiques (26). Des données équivalentes ont également été rapportées par d'autres auteurs (26,28,30).

Ensuite, des lésions vasculaires apparaissent à la phase initiale des PA en lien avec le recrutement de leucocytes actifs et une dysfonction endothéliale notamment consécutive au phénomène d'ischémie-reperfusion (11,22).

Enfin, la physiopathologie des thromboses du système PSM peut être expliquée par un état d'hypercoagulabilité acquis en lien avec un environnement pro-inflammatoire favorisant l'activation des facteurs coagulants (11,33,34) ou l'agrégation plaquettaire par la sécrétion de PAF (22). L'hypercoagulabilité est également favorisée par l'hypovolémie vasculaire relative (22) ainsi que par le relargage systémique de protéases pancréatiques (34).

Les complications des thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque.

Ischémie mésentérique.

La stase veineuse en amont des thromboses de la veine mésentérique supérieure ou de la veine portale peut être responsable d'ischémie mésentérique. L'apparition de cette complication est favorisée par d'autres événements associés aux PA graves, telles que l'hypertension intra-abdominale voire par un syndrome du compartiment abdominal, majorant l'hypoperfusion digestive (35).

L'incidence de l'ischémie mésentérique au cours des PA varie de 4.4% (25,27) à 16.6% (30) et représente un événement majeur dans l'évolution de la prise en charge avec un taux de

mortalité de 60% et un risque de syndrome de grêle court en cas de résection chirurgicale (36).

Ischémie hépatique.

La perfusion du parenchyme hépatique est assurée essentiellement par la vascularisation portale et de manière mineure par l'artère hépatique dont le débit varie selon une fonction inverse par rapport au flux portal appelée « Buffer response » (37). Dans l'étude rétrospective de *Junare et al.*, 12% des patients du groupe ayant une thrombose PSM ont présenté durant le suivi une décompensation hépatique (ictère, décompensation ascitique ou encéphalopathie hépatique) (30). L'évolution jusqu'à l'infarctus hépatique semble exceptionnelle avec seuls quelques cas rapportés à ce jour. (38)

Hypertension portale et cavernome

La persistance d'une thrombose du système PSM peut à terme favoriser l'obstruction définitive du vaisseau concerné et la formation de vaisseaux collatéraux formant un cavernome responsable d'un shunt de l'obstruction veineuse souvent porto-porte. L'incidence de cavernome chez les patients présentant une thrombose du système PSM est entre 15-30% en fonction des études et de leurs designs (30).

Les thromboses portales et les cavernomes peuvent favoriser la formation d'hypertension portale pouvant être responsable d'ascite ou bien de varices œsophagiennes et/ou gastriques pouvant mener à des hémorragies graves (36).

La présence d'une thrombose splénique isolée favorise la formation d'hypertension portale segmentaire gauche. Cette hypertension segmentaire se manifeste essentiellement par l'apparition d'une splénomégalie dans 51,9% des cas et, par une prévalence accrue de varices gastriques par rapport aux varices œsophagiennes en raison de la perméabilité persistante des veines gastriques droite et gauche dans ce contexte et d'une orientation du flux splénique vers les vaisseaux courts gastriques et donc la sous muqueuse gastrique.(22,39) Dans une méta-analyse comportant 805 patients suivi pour PA ou chronique associée à une thrombose splénique isolée, *Butler et al.* mettaient en évidence une prévalence de 53% de varices dont

77% étaient gastriques. Dans cette méta-analyse, le taux d'hémorragie gastro-intestinale était de 12.3%.⁽³⁹⁾

Place de l'anticoagulation dans la prise en charge des thromboses du système porto-spléno-mésaraïque

L'intérêt de l'anticoagulation dans la prise en charge des thromboses du système PSM est incertaine.

Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation quant à la prise en charge des thromboses splanchniques au cours de PA (8,10,40–46), et par analogie aux thromboses digestives sans cirrhose associée, l'anticoagulation curative est recommandée (36,47).

Mais ces recommandations ne prennent pas en considération le terrain particulier que représentent les PA.

D'abord, parce que les patients qui présentent des thromboses PSM et qui pourraient être éligibles à une anticoagulation curative sont souvent des patients présentant une PA grave, qui est un terrain statistiquement corrélé aux complications hémorragiques.

Ensuite, le bénéfice apporté par l'anticoagulation n'est pas certain. *Gonzelez et al.* ont mis en évidence un taux de recanalisation spontané de la veine splénique de 30% démontrant un risque de sur-traitement de près d'un patient sur trois dans ce contexte (26).

Enfin, si en dehors du contexte de PA, les bénéfices attendus de l'anticoagulation, pour les thromboses de la veine portale sont importants avec un taux de recanalisation passant de 16% sans anticoagulation à 52% sous anticoagulation (48), ces résultats diffèrent de ceux retrouvés en contexte de pancréatite aiguë. L'étude de *Gonzelez et al.* ne mettait en évidence aucune différence significative concernant le taux de recanalisation des thromboses portales semblant indiquer une inefficacité du traitement dans ce contexte (26). Par ailleurs, l'état d'hypercoagulabilité associé au PA est temporaire contrairement à de nombreuses autres causes de thromboses splanchniques (cirrhose, syndrome myéloprolifératif et cancer solide pour les étiologies les plus fréquentes).

Plusieurs études ont tenté d'apporter des éléments de réponse à cette problématique. Cependant, elles sont toutes d'un faible niveau de preuve en raison de leur caractère rétrospectif et monocentrique (25,26,28,31,49,50). Les résultats de ces études sont globalement discordants entre eux.

En termes de taux de recanalisation veineuse sous anticoagulation, 3 études (25–27) n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe sous anticoagulation et ceux n'en recevant pas. A contrario, *Pagliari et al.* mettait en évidence une différence significative du taux de recanalisation sous anticoagulation (68% vs 27,3%, $p=0.03$, OR 5.87)(31).

Concernant, la sécurité de l'anticoagulation, les résultats sont également discordants entre eux. Certaines études ont mis en évidence une sécurité totale du traitement avec une absence de complication hémorragique (26–28,31,49). Ces résultats s'opposent à ceux retrouvés par *Garret et al* observant un taux de complication hémorragique de 26% dans le groupe sous anticoagulation (25).

Plus récemment, la seule étude prospective constituée d'une cohorte de 24 patients présentant une PA majoritairement d'étiologie alcoolique avec une thrombose du système PSM n'a pas mise en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de recanalisation, de développement de signe d'hypertension portale, d'hémorragie et de mortalité (30).

Depuis 2020, plusieurs méta-analyses ont tenté de synthétiser les résultats parus jusqu'alors (24,51–53). Leurs résultats sont discordants avec une publication n'objectivant pas de différence en termes de recanalisation, ni d'hémorragie ou de développement d'hypertension portale (53). Deux autres concluaient à un bénéfice concernant les recanalisations sans différence concernant le taux de complication hémorragique (51,52). L'ensemble des auteurs semble cependant s'accorder sur un point : la faible qualité et l'hétérogénéité des études incluses menant à des résultats dont le niveau de preuve est faible.

Récemment, un groupe d'étude issu de la société chinoise de gastro-entérologie a proposé des recommandations de pratique, sans déterminer de véritables « guidelines » en raison du très faible niveau de preuve sur lesquelles reposent ces recommandations (54).

3. Problématique et objectifs de l'étude.

La littérature concernant les thromboses du système PSM au décours des PA est basée sur des études essentiellement monocentriques et souvent rétrospectives ne permettant un niveau de preuve suffisant à la mise en place de véritables « guidelines » concernant leur prise en charge.

Cette étude observationnelle, prospective et multicentrique a pour principal objectif d'évaluer la proportion d'utilisation d'anticoagulation chez les patients admis pour une PA et présentant une thrombose du système PSM. Les objectifs secondaires sont de décrire les évolutions de ces thromboses (reperméabilisation ou cavernome), les complications sous anticoagulation, ainsi que le devenir de ces patients.

MATERIEL ET METHODES

1. Design de l'étude et population

Cette étude observationnelle, prospective, multicentrique, a été menée dans les services de médecine intensive et réanimation, de soins intensifs de gastro-entérologie et de gastro-entérologie de deux CHUs de la région Ouest de la France (les CHUs de Nantes et Brest) et dans le Centre Hospitalier Départemental de La Roche-Sur-Yon entre 1^{er} novembre 2020 et le 15 juin 2022

Les critères d'inclusion étaient :

- Patient présentant un diagnostic de PA selon les critères d'Atlanta(9) ;
- Diagnostic au TDM injecté avec temps portal de thrombose veineuse du système PSM ou de veines laminées du système PSM.

Les critères de non-inclusion étaient un refus de participation à la recherche, une grossesse en cours ou un patient mineur ou sous tutelle.

Les objectifs de l'étude ainsi que les définitions étaient déterminés a- priori. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique de la SRLF (numéro CE SRLF 20-73) et déposé sur *clinicaltrials* (NCT04642794).

2. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies prospectivement :

- Caractéristiques démographiques des patients : présence d'hypertension artérielle, de dyslipidémie, antécédent d'immunodépression en cours, antécédent de pancréatite aigüe ou chronique calcifiante, index de comorbidités de Charlson, étiologie de la pancréatite aigüe
- Les scores de gravité clinico-biologiques et radiologiques :
 - En cas d'admission en Médecine intensive et Réanimation, le score IGSII (Index de Gravité Simplifié II) (55) à 24h, et les scores SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (56) et APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) (57) à 48H.
 - Score de gravité scanographique de la pancréatite aigüe au moment du diagnostic de la PA et au moment du diagnostic de la thrombose (Score Computed Tomography Severity Index (CTSI), Score modified Computed Tomography Severity Index (mCTSI) ou Score de Balthazar)
- Les données en cours d'hospitalisation relatives aux complications et aux traitements:
 - Pour les patients admis en médecine intensive et réanimation : le nombre de jours de ventilation mécanique, de support par vasopresseurs et d'épuration extra-rénale étaient recueillis ;
 - Durée de séjour à l'hôpital et en réanimation ;
 - La présence ou non d'une anticoagulation préventive au moment du diagnostic de PA ;
 - L'introduction d'une anticoagulation curative ;
 - La présence d'une anticoagulation curative pour une indication autre que la thrombose ;
 - Le diagnostic au cours de l'hospitalisation d'une infection de coulée de nécrose

- La nécessité d'un recours à un drainage ou nécrosectomie ;
- L'ensemble des données microbiologiques et lignes d'antibiothérapies et antifongiques introduites ;
- La mortalité hospitalière et en réanimation.
- Les données en lien avec le devenir des patients :
 - La présence d'ischémie digestive, hépatique ou splénique ;
 - La présence d'évènement hémorragique et la nécessité d'un recours à la transfusion ;
 - L'apparition d'un diabète de type II ou d'une insuffisance pancréatique exocrine ;
 - La persistance de l'aspect laminé ou de la thrombose ;
 - La formation d'un cavernome veineux lors de la tomodensitométrie de réévaluation ;
 - La mortalité à 1 an.

3. Définitions

Définition du critère de jugement principal.

Le critère de jugement principal correspond à la proportion de patients traité par une anticoagulation curative. Elle est définie par le rapport du nombre de patient sous anticoagulation à dose curative sur le nombre de patients admis avec une PA et une thrombose veineuse du système PSM durant la période d'inclusion.

Une thrombose du système PSM était définie par la mise en évidence d'un thrombus au sein de la veine splénique, veine mésentérique supérieure et veine porte responsable d'une occlusion partielle ou totale du vaisseau. Les vaisseaux laminés étaient définis par l'absence de passage de flux sanguin dans le vaisseau mais sans thrombus intraluminal visible et ils étaient également considérés comme des thromboses du système PSM.

Définition des critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires définis au préalable de l'étude étaient le taux de recanalisation complète et incomplète, l'apparition d'un cavernome portal, l'apparition d'un

diabète de type 2, d'une insuffisance exocrine, d'une ischémie digestive et d'une infection de coulées de nécrose. L'ensemble des définitions de ces événements est résumé dans le tableau 1. Le suivi des patients s'arrêtera 1 an après leur inclusion.

Les évènements hémorragiques, leur origine, le nombre de culot globulaire transfusé, et la réalisation ou non d'une intervention à visée hémostatique (endoscopique, radiologique ou chirurgicale) étaient également recueillis.

Tableau 1. Définitions des critères de jugements secondaires

Critères de jugements secondaires	Définition
Taux de recanalisation complète	Proportion de patient ayant reperméabilisé intégralement c'est-à-dire ne présentant plus de thrombus veineux résiduel dans le ou les vaisseaux concernés par une thrombose du système PSM au moment de l'inclusion.
Taux de recanalisation incomplète	Proportion de patient ayant présenté une évolution favorable de la thrombose, c'est-à-dire d'un aspect occlusif vers semi-occlusif ou laminé ou bien semi-occlusif vers un aspect laminé.
Cavernome portal	Apparition sur une imagerie médicale d'une absence de flux sanguin dans la veine portale et sur la présence de nombreux canaux vasculaires serpiginieux dans le porta hepatis.
Diabète de type 2 secondaire à la PA	Introduction d'insuline ou anti diabétique oraux dans les 3 mois suivant la sortie de l'hôpital (58)
Insuffisance pancréatique exocrine	Elastase fécale <200 et la nécessité d'un traitement par enzymes pancréatiques dans les 3 mois suivant la sortie de l'hôpital (58)
Ischémie digestive	Au moins un des critères parmi (59) : <ul style="list-style-type: none">• Absence de flux sanguin dans l'une des artères principales digestives (artère mésentérique supérieure, inférieure ou tronc cœliaque) avec une atteinte transmurale à l'imagerie (angio-TDM, angiographie ou IRM)• Mise en évidence en endoscopie d'une colite ischémique selon la classification de Favier (grade 1 : pétéchies, grade 2 : pétéchies et ulcérations superficielles, grade 3 : ulcérations nécrotiques et lésions polypoïdes)• Mise en évidence d'une ischémie digestive lors d'une procédure chirurgicale
Ischémie hépatique	Elévation des ASAT > 20N en moins de 72 heures, en l'absence de toute cause virale ou toxique (60)
Infection de coulée de nécrose	Présence d'une coulée de nécrose pancréatique ou péri pancréatique associée à un prélèvement bactériologique positif (radiologique, endoscopique ou chirurgicale)

Définition des scores recueillis lors de l'étude

Scores clinico-biologiques

Les scores de gravité clinico-biologiques étaient calculés prospectivement : le score IgSII (55) dans les 24h suivant l'admission et les scores APACHE II (57) et SOFA (56) à 48h.

Scores radiologiques

Parmi les scores radiologiques CTSI(61), mCTSI(62) et Balthazar(63) étaient recueillis prospectivement lors de leurs réalisation habituellement entre 72 et 96h après l'admission

Tableau 2 Score Computed Tomography Severity Index (CTSI)

Scanner	Points	Scanner après injection de produit de contraste	Points
Stade A : Pancréas normal	0	Pas de nécrose pancréatique	0
Stade B : élargissement de la glande pancréatique	1	Nécrose < 30% du parenchyme	2
Stade C : infiltration de la graisse péri-pancréatique	2	Nécrose >30% et <50% du parenchyme	4
Stade D : une coulée de nécrose	3	Nécrose >50% du parenchyme	6
Stade E : plus d'une coulée de nécrose ou présence de bulles d'air au sein d'une collection	4		

Tableau 3 modified CTSI score

mCTSI Score	Aspect scanographique de la glande pancréatique
Inflammation pancréatique	
0	Pancréas normal
2	Anomalie de la glande pancréatique avec ou sans inflammation de la graisse péri-pancréatique
4	Collection liquidienne pancréatique ou péri-pancréatique ou nécrose de la graisse péri-pancréatique
Nécrose pancréatique	
0	Absente
2	30% ou moins
4	Plus de 30%
Complication extra-pancréatique	
2	Présence d'un épanchement pleural ou d'ascite ou d'une complication vasculaire (thrombose veineuse, hémorragie artérielle, pseudo-anévrisme) ou complication parenchymateuse (infarctus, hémorragie, collection sous capsulaire), complication gastro-intestinale (inflammation perforation, collection luminale)

Tableau 4 Score de Balthazar

Grade	Critères
A	Pancréas normal
B	Elargissement focal ou diffus du pancréas
C	Pancréas hétérogène associé à une densification de la graisse péri-pancréatique
D	Présence d'une collection péri-pancréatique (coulées unique)
E	Présence d'au moins deux collections péri-pancréatiques (coulées) ou présence de gaz à l'intérieur d'une collection non drainée.

4. Recueil de données et statistiques

Recueil de données

Le recueil des données de chaque patient inclus est réalisé par l'investigateur local de chaque centre via un questionnaire en ligne WEPI sur l'ensemble de l'année de suivi. Chaque centre

possédait une base de données indépendante des autres centres. L'ensemble des données a, dans un second temps, été transmis à l'investigateur principal via un flux sécurisé.

Statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel BiostaTGV. Les variables continues ont été exprimées en médianes avec écart interquartile, 25-75ème percentiles. Les moyennes n'ont pas été présentées car la taille des effectifs ne permettait pas de mettre en évidence une distribution normale. Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquences et pourcentages. L'analyse univariée des caractéristiques entre les groupes avec anticoagulation curative (AC) et sans anticoagulation curative (NAC) a été réalisée à l'aide d'un test exact de Fischer pour les variables qualitatives car les effectifs étaient majoritairement faibles. En l'absence de distribution normale, un test de Mann-Withney a été utilisé pour les variables quantitatives sur toutes les données disponibles. Le risque alpha a été fixé à 5%.

RESULTATS

1. Description de la population et caractéristiques à l'admission et proportion de patients traités par anticoagulation curative

Du 1^{er} novembre 2020 au 15 juin 2022, 51 patients ont été inclus. Le diagramme de flux est représenté dans la Figure 2. Vingt-quatre patients (47%) avaient réalisé un suivi complet à 1 an au moment de l'analyse intermédiaire du 15 juin 2022. Cinq patients (9,8%) ont été perdus de vue, un dont les données n'ont pas pu être analysées car non disponibles avant le 15 juin 2022 par un des centres de recrutement. Les 4 autres patients ne se sont pas présentés aux consultations de suivi programmées. Trente-cinq (68,6%) patients ont été inclus au CHU de Nantes, 11 (21,6%) au CHU de Brest et 5 (9,8%) au CHD Vendée.

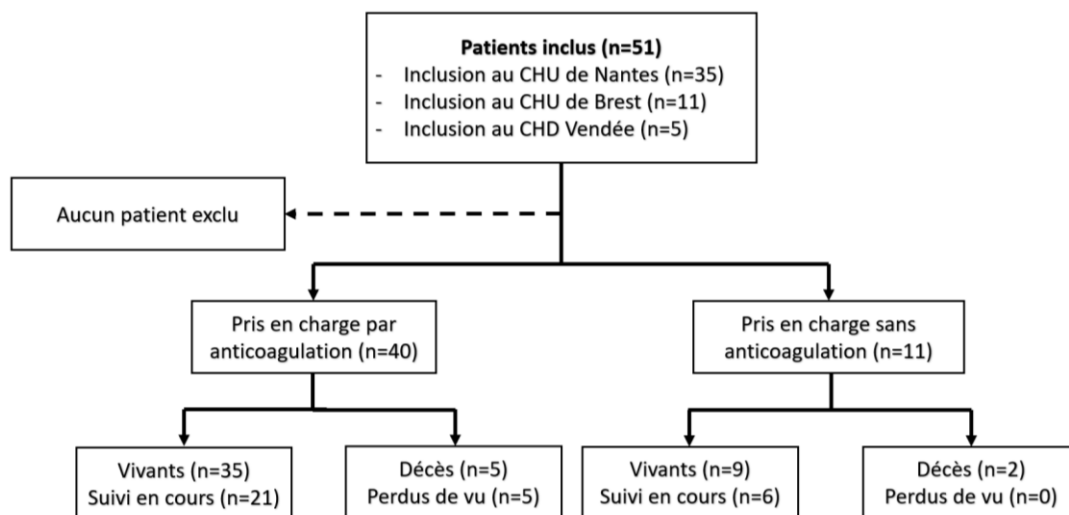


Figure 2 Diagramme de flux

Les données démographiques et de l'admission sont présentées dans le tableau 5. L'âge médian de la cohorte était de 57 ans [IQR 45-67] et composée majoritairement d'homme à 68,6%.

L'index de Charlson médian de la cohorte était 0 [0-0] et 25,5% des patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle, 13,7% de dyslipidémie, 3,9% de diabète. Un quart des patients (25,5%) présentait un antécédent de PA et 11,8% un antécédent de pancréatite chronique calcifiante.

L'étiologie des épisodes de PA était de cause biliaire chez 35,3% des cas et 39,2% étaient d'étiologie alcoolique.

A l'admission, le score mCTSI médian était 8 [6-10]. La moitié (50,6%) des patients présentait une PA scanographique sévère lors du scanner index réalisé à l'admission. Plus de la moitié des patients (57%) avait un diagnostic de thrombose sur le premier scanner.

Concernant la proportion de patients traités par anticoagulation curative, 40 patients (78%) ont été pris en charge par anticoagulation curative (groupe AC) et 11 (22%) n'ont pas reçu d'anticoagulant à dose curative (groupe NAC). Les caractéristiques générales à l'admission des patients étaient comparables dans les 2 groupes (tableau 5).

Tableau 5 Caractéristique générale à l'admission				
	Totale (N=51)	AC (N=40)	NAC (n=11)	p.
Age, année (médiane, [IQR])	57 [45-67]	58 [43-68]	53[47-63]	0.71
Homme, n (%)	35 (68,6)	28 (70)	7 (64)	0.87
IMC (médiane, [IQR])	27,4 [23,9 -33,2]	26,8 [23,9-32,2]	29,1 [27-33,9]	0.33
Comorbidités				
Hypertension artérielle, n (%)	13 (25,5)	9 (22,5)	4 (36,4)	0.44
Dyslipidémie, n (%)	7 (13,7)	7 (17,5)	0 (0)	0.32
Diabète, n (%)	2 (3,9)	2 (5)	0 (0)	1
Antécédents d'immunodépression récents*, n (%)	1 (2,0)	1 (2,5)	0 (0)	1
Antécédents de PA, n (%)	13 (25,5)	9 (22,5)	4 (36,3)	0,44
Pancréatite chronique calcifiante connue, n (%)	6 (11,8)	6 (15)	0 (0)	0.31
Index de Charlson (médiane, [IQR])	0 [0-0]	0,4 [0-0,25]	0,1 [0-0]	0.24
Etiologie de la PA				
Biliaire, n (%)	18 (35,3)	14 (35)	4 (36,4)	1
Alcoolique, n (%)	20 (39,2)	14 (35)	6 (54,6)	0.30
Autres, n (%)	13 (25,5) **	12 (30)	1 (9,1%)	0.25
Radiologique				
mCTSI (médiane, [IQR])	8 [6-10]	8 [6-10]]	7[6-8]	0.44
PA sévère***, n (%)	26 (50,6)	22 (55)	4 (36,4)	0.31
Thrombose sur le scanner réalisé à 72-96h, n (%)	29 (56,9)	25 (62,5)	4 (36,4)	0.17

AC : Anticoagulation ; NAC : non anticoagulé ; IQR : Intervalle interquartile ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : Pancréatite aigüe ; *Antécédent d'immunodépression (cancer récent<6mois, chimiothérapie en cours, greffes d'organes ou de moelle, immunosuppresseurs au long court, Corticoïdes équivalent>10mg/j depuis plus de 4 semaines). **médicamenteuse : 2% ; post-CPRE : 2% ; Poussée de pancréatite chronique calcifiante : 2% ; Hypertriglycémie : 2% ; Indéterminée 11,8% ; *** Pancréatite étant définie soit par un score mCTSI ≥ 7 ou CTSI ≥ 7 ou un score de Balthazar $\geq D$ ou E.

2. Evolution et complications de la pancréatite aigue

Le tableau 6 présente l'évolution et les complications au cours de l'hospitalisation pour les 2 groupes (AC et NAC). La durée médiane de séjour en hospitalisation était de 25 jours [IQR 11-59].

Plus de la moitié des patients (52,9%) a nécessité une hospitalisation en médecine intensive et réanimation. La durée médiane de l'hospitalisation en réanimation était de 7 jours [4-27]. Parmi ces patients admis en réanimation, les scores IGSII, SOFA et Apache II médian étaient respectivement 34,5 [24-40,8] ; 3 [1,25-4,75] ; et 15,5 [12-19,3]. La proportion de patients ayant nécessité une ventilation mécanique était significativement supérieure dans le groupe NAC (75% vs 27,3%, $p = 0.03$) et présentait une durée significativement supérieure de ventilation mécanique (NAC 8,5 jours [2,3-14,3] vs AC 0 jours [0-2,5] jours ; $p=0.05$). Il n'y avait pas de différence concernant les autres suppléances d'organes. Les durées médianes de support par vasopresseurs et d'épuration extra-rénale étaient respectivement de 0 [0-0,5] et 0 [0-0] jours.

Parmi la cohorte générale, 27,5% ont présenté une infection de coulées de nécrose ayant nécessité un nombre médian de 4 interventions [3-6]. Le délai médian d'intervention après admission était de 30 jours [18-45,5]. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'incidence des infections de coulées de nécrose ou leur prise en charge.

Concernant les ischémies digestives, 3,9% des patients de la cohorte ont présenté une ischémie mésentérique avec une incidence significativement plus élevée dans le groupe NAC (18,9% vs 0% $p=0,04$). Cette différence n'était pas retrouvée concernant les infarctus spléniques dont l'incidence dans la cohorte générale était de 7,8%.

Concernant les complications hémorragiques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Quinze épisodes hémorragiques ont été observés lors du suivi. Huit patients (20%) du groupe AC et 3 patients (27,3%) du groupe NAC ($p=0.68$) ont présenté une complication hémorragique concernant au total 21,6% des patients inclus. Près de 40% des patients ayant présenté un épisode hémorragique ont nécessité au moins une transfusion. Le nombre médian de culot globulaire transfusé par épisode était de 0,5 [0-2]. Quatre épisodes (26,7%) hémorragiques ont nécessité une intervention à visée hémostatique (AC 18,2% vs NAC 33,3%, $p=1$).

Les étiologies de ces hémorragies étaient dans 33,3% des cas per ou post-opératoires, et dans 26,7% des situations liées à une hémorragie intra-kystique. Parmi les étiologies moins fréquentes, dans le groupe AC, 2 patients ont présenté une hémorragie pseudo-anévrysmale,

2 autres une hémorragie secondaire à un ulcère gastro-duodéal et un patient a présenté un hématome spontané mésentérique. Un patient du groupe NAC a présenté une hémorragie d'étiologie indéterminée.

Il n'y avait pas de différence significative concernant la mortalité hospitalière, qui était de 7,5% dans le groupe AC et 18,2% dans le groupe NAC ($p=0.61$)

Tableau 6 Evolution et complications de la pancréatite aigüe

	Totale	AC	NAC	p.
Durée de séjour (médiane, [IQR])	25[11-59]	25 [10,8-64]	23,5 [12,5-43]	0.53
Admission en MIR, n (%)	27 (52,9)	19 (47,5)	8 (72,7)	0.18
Durée de séjour en MIR (médiane, [IQR])	7 [4-27]	6,5 [4-21,5]	8 [2-22,5]	0.77
IGS II (médiane, [IQR])	34,5 [24-40,8]	35 [24-40,5]	32,5 [16,8-42,3]	0.86
SOFA (médiane, [IQR])	3 [1,25-4,75]	3 [2-4]	2,5 [1-5,75]	0.77
Apache II (médiane, [IQR])	15,5 [12-19,3]	15,5 [12-19]	11,3 [6,5-23,5]	0.53
Ventilation mécanique, n (%)	11 (40,7)	5 (26,3)	6 (75)	0,03
Durée de ventilation mécanique (médiane, [IQR])	0 [0-9,5]	0 [0-2,5]	8,5 [2,3-14,3]	0,05
Support par vasopresseurs, n (%)	7 (25,9)	3 (15,8)	4 (50)	0.14
Durée de support par vasopresseurs (médiane, [IQR])	0 [0-0,5]	0 [0-0]	0,5 [0-3,5]	0.06
Epuration extra-rénale, n (%)	2 (7,41)	1 (5,26)	1 (12,5)	0.5
Durée d'épuration extra-rénale (médiane, [IQR])	0 [0-0]	0 [0-0]	0 [0-0]	0.52
Complications de la PA				
Infection de coulée de nécrose, n (%)	14 (27,5)	11 (27,5)	3 (27,3)	1
Nombre d'intervention* (médiane, [IQR])	4 [3-6]	4,5 [3-8]	3 [2-5]	0.31
Délai d'intervention à partir de l'admission, en jours (médiane, [IQR])	30 [18-45,5]	34 [18-50,5]	19 [14,5-24,3]	0.11
Ischémie mésentérique, n (%)	2 (3,9)	0 (0)	2 (18,9)	0.04
Complications spléniques, n (%)	4 (7,8)	4 (10)	0 (0)	0.57
Infarctus splénique, n (%)	4 (7,8)	4 (10)	0 (0)	0.57
Complication hémorragique, n (%)	11 (21,6)	8 (20)	3 (27,3)	0.68
Nombre total d'épisode hémorragique, n	15	12	3	
Patients transfusés, n (%) α	6 (40)	5 (62,5)	1 (33,3)	0.55
Nombre de culot globulaire transfusé par épisode hémorragique (médiane, [IQR])	0,5 [0-2]	1 [1-2]	0 [0-0]	1
Hémorragies ayant nécessité une intervention hémostatique, n (%)***	4 (26,7)	3 (18,2)	1 (33,3)	1

Tableau 6 Evolution et complications de la pancréatite aigüe (suite)

Etiologie des hémorragies				
Hémorragie per ou post-opératoire, n (%) **	5 (33,3)	4 (33,3)	1 (33,3)	1
Hémorragie intra-kystique, n (%) **	4 (26,7)	3 (25)	1 (33,3)	1
Pseudo-anévrisme, n (%) **	2 (13,3)	2 (16,7)	0 (0)	1
Ulcère gastro-duodéal, n (%) **	2 (13,3)	2 (16,7)	0 (0)	1
Hématome mésentérique, n (%) **	1 (6,7)	1 (8,3)	0 (0)	1
Indéterminée, n (%) **	1 (6,7)	0 (0)	1 (33,3)	0,2
Mortalité hospitalière, n (%)	6 (11,8)	4 (10)	2 (18,2)	0,61

AC : Anticoagulation ; NAC : non anticoagulé ; IQR : Intervalle interquartile ; MIR : Médecine Intensive et Réanimatoire ; IGSII : Index de Gravité Simplifié II ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment, APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II ; PA : Pancréatite aigüe ; * Drainage ou nécrosectomie de collections nécrotiques ; † parmi les patients ayant présenté une complication hémorragique (11) ; ** parmi l'ensemble des épisodes hémorragiques (15).

3. Thromboses veineuses du système porto-spléno-mésaraïque et leur prise en charge.

Concernant les complications vasculaires détaillées dans le tableau 7, 78,4% des patients présentaient initialement une thrombose splénique. Il y avait significativement plus de patients dans le groupe NAC présentant une thrombose splénique que dans le groupe AC (90,9% vs 75%, $p=0,04$). Cette différence était aussi présente pour les veines laminées (72,7% vs 39,2%, $p=0,02$), alors que les thromboses occlusives étaient significativement plus présentes dans le groupe AC (9,1% vs 30% $p=0,05$). Quinze patients (29,4%) et 21 patients (43,1%) des patients ont respectivement présenté une thrombose de la veine portale et de la veine mésentérique supérieure. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les thromboses de la veine portale (AC 32,5% vs NAC 18% $p=0,47$) et de la veine mésentérique supérieure (AC 45% vs NAC 27,3% ; $p=0,32$).

Tableau 7 Répartition des thromboses du système PSM				
Complication vasculaire	Totale(n=51)	AC (n=40)	NAC (n=11)	p.
Thrombose splénique, n (%)	40 (78,4)	30 (75)	10 (90,9)	0.041
Thrombose occlusive, n (%)	13 (25,5)	12 (30)	1 (9,1)	0.047
Partielle, n (%)	7 (13,7)	6 (15)	1 (9,1)	1
Laminée, n (%)	20 (39,2)	12 (30)	8 (72,7)	0.015
Thrombose Portale, n (%)	15 (29,4)	13 (32,5)	2 (18)	0.47
Occlusive, n (%)	3 (5,8)	3 (7,5)	0 (0)	1
Partielle, n (%)	6 (11,8)	6 (15)	0 (0)	0.31
Laminée, n (%)	6 (11,8)	4 (10)	2 (18)	0.59
Thrombose de la veine mésentérique supérieure, n (%)	21(43,1)	18 (45)	3 (27,3)	0.32
Occlusive, n (%)	5 (11,8)	5 (15)	0 (0)	0.57
Partielle, n (%)	7 (13,7)	7 (17,5)	0 (0)	0.32
Laminée, n (%)	9 (17,7)	6 (15)	3 (27,3)	0.41

AC : Anticoagulation ; NAC : non anticoagulé

Concernant l'anticoagulation introduite détaillée dans le tableau 8, le délai médian d'introduction de l'anticoagulant par rapport à la date de diagnostic de la thrombose était de 0 jours [0-2]. Une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM), héparine non fractionnée (HNF) et anticoagulants oraux directs (AOD) était choisie en première intention respectivement dans 77,5% ; 17,5% et 5% des situations. Près des deux-tiers des patients (62,5%) ont nécessité un changement de molécule d'anticoagulation avec dans 68% des cas un choix pour un AOD et 24% une HBPM. Aucun patient n'a été traité par anti vitamine K ni en première ni en deuxième intention.

Tableau 8 Modalité du traitement des thromboses du système PSM

Modalités de traitement	Groupe AC
Délai d'introduction de l'anticoagulation suite au diagnostic de thrombose, jours, (médiane, [IQR])	0 [0-2]
HNF en 1ère intention, n (%)	7 (17,5)
AOD en 1ère intention, n (%)	2 (5)
HBPM en 1ère intention, n (%)	31 (77,5)
Patients ayant nécessité un changement de molécule, n (%)	25 (62,5)
Changement pour un AOD en 2ème ligne, n (%) *	17 (68)
Changement pour un HBPM en 2ème ligne, n (%) *	6 (24%)
Changement pour un AVK en 2ème ligne, n (%) *	0 (0%)

AC : groupe des patients ayant reçu une anticoagulation curative. PSM : Porto-spléno-mésaraïque ; IQR : Intervalle interquartile ; HBPM héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; AOD : anticoagulants oraux directs ; AVK : Anti vitamine K ; *Parmi les patients ayant nécessité un changement de molécule (n=25)

4. Devenir à long terme

Devenir des thromboses

Concernant les réévaluations des thromboses du système PSM, 46 patients (90%) ont eu un scanner de réévaluation sans différence significative entre les deux groupes (AC 90% vs NAC 91% ; $p=0,9$). Le délai médian de réévaluation scanographique était de 81,5 jours [52-103,3] après le diagnostic de la thrombose (tableau 9).

Parmi les thromboses spléniques, 87,5% ont pu être réévaluées. Il y avait plus de patients présentant une recanalisation complète dans le groupe NAC bien que cette différence ne soit pas significative (AC 34,6% vs NAC 66,7% $p=0,12$).

Parmi les thromboses portales, 93% ont pu être réévaluées à distance. Le taux de recanalisation complète n'était pas significativement plus élevé dans le groupe AC (AC 75% vs NAC 50%, $p=0,5$).

Enfin, concernant les thromboses de la veine mésentériques supérieure, 95% des thromboses ont été réévaluées. Le taux de recanalisation complète était plus élevé dans le groupe AC sans atteindre une différence significative (AC 77,8% vs NAC 33,3%, $p=0.18$).

L'incidence de cavernome n'était pas différente significativement entre les 2 groupes (AC 8,33% et NAC 0%, $p=1$).

Mortalité et réadmission

Un quart des patients (26,7%) ont nécessité une réadmission en hospitalisation (tableau 9).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de mortalité à 1 an entre les 2 groupes (AC 12,5% vs NAC 18,2% $p=0,63$).

Le délai médian de décès était 47,5 jours [35-98]. L'étiologie des décès est détaillée dans le tableau 9. Les deux patients du groupe NAC sont décédés des suites d'une ischémie digestive. L'un d'entre eux présentait également un syndrome du compartiment abdominal associé à une ischémie hépatique, et est décédé au cours de 24 premières heures de la prise en charge. Parmi les cinq patients décédés du groupe AC, 2 sont décédés des suites d'un choc septique et 3 patients de défaillance multiviscérale. Aucun patient de la cohorte n'est décédé secondairement à un choc hémorragique.

Tableau 9 : Devenir à long terme

	Total	AC	NAC	p.
Réadmission en hospitalisation, n (%)	12 (26,7)	10 (27)	2 (22,2)	1
Nombre de patients avec réévaluation des thromboses, n (%)	46/51 (90,1)	36/40 (90)	10/11 (91)	0.9
Délai de réévaluation des thromboses (médiane, [IQR])	81,5 [52-103,3]	81,5 [52-106,8]	79 [38,8-92,5]	0.63
Thromboses spléniques avec scanner de réévaluation, n (%)	35/40 (87,5)	26/30 (86,7)	9/10 (90)	1
Absence complète de modification, n (%)	18/35 (51,4)	15/26 (57,7)	3/9 (33,3)	0.2
Recanalisation partielle, n (%)	2/35 (5,7)	2/26 (7,7)	0/9 (0)	1
Recanalisation complète, n (%)	15/35 (42,9)	9/26 (34,6)	6/9 (66,7)	0.12
Thrombose portale avec scanner de réévaluation, n (%)	14/15 (93,3%)	12/13 (92,3)	2/2 (100)	1
Absence de modification de la thrombose, n (%)	4/14 (28,6)	3/12 (25)	1/2 (50)	1
Recanalisation partielle, n (%)	0/14 (0)	0/12 (0)	0/2 (0)	1
Recanalisation, n (%)	10/14 (71,4)	8/12 (75)	1/2 (50)	0.50
Thromboses mésentériques supérieures avec scanner de réévaluation, n (%)	21/22 (95,5)	18/19 (94,7)	3/3 (100)	1
Absence de modification de la thrombose, n (%)	5/21 (23,8)	3/18 (16,7)	2/3 (66,7)	0.13
Recanalisation partielle, n (%)	1/21 (4,8)	1/18 (5,5%)	0/3 (0)	1
Recanalisation complète, n (%)	15/21 (71,4)	14/18 (77,8)	1/3 (33,3)	0.18
Cavernome, n (%)	3 (6,5)	3 (8,33)	0 (0)	1
Apparition diabète, n (%)	11 (21,6)	10 (25)	1 (9)	0.41
Apparition d'insuffisance pancréatique exocrine, n (%)	9 (17,7)	9 (22,5)	0 (0)	0.17
Mortalité totale à 1 an, n (%)	7 (13,73)	5 (12,5)	2 (18,2)	0.63
Délai de décès depuis admission, jours ; (médiane, [IQR])	47,5 [35-98]	25 [96-99]	33,5 [17,8-49,3]	

Tableau 9 : Devenir à long terme (suite)

Etiologie des décès				
Choc septique	2 (28,5)	2 (40)	0 (0)	1
Choc hémorragique	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Ischémie mésentérique	2 (28,5)	0 (0)	2 (100)	0.04
Défaillance multiviscérale	3 (43)	3 (60)	0 (0)	0.42

AC : Anticoagulation ; NAC : non anticoagulé ; IQR : Intervalle interquartile

DISCUSSION

Bien que les thromboses du système PSM soient une complication fréquente au cours des PA, peu de données fiables sont disponibles concernant leur évolution au cours de la prise en charge. Compte tenu de son design prospectif et multicentrique, notre étude apporte de nouvelles données descriptives sur cette complication.

Les principaux résultats montrent que les patients ayant une thrombose PSM présentent dans 50% des cas une PA sévère scanographiquement. Un quart des patients ont nécessité une hospitalisation en réanimation pour une mortalité globale de 7%. La moitié des thromboses étaient diagnostiquées d'emblée lors du scanner initial à 72-96h après le début des symptômes. Sur les 51 patients inclus, 78% ont été traité par anticoagulation curative. Concernant les complications, l'incidence d'ischémie mésentérique était significativement majorée dans le groupe NAC. Il n'y avait pas de différence concernant l'incidence des complications hémorragiques entre les groupes AC et NAC. Concernant le devenir à long terme, il n'y avait aucune différence entre les groupes en termes de mortalité, de recanalisation ou de développement de cavernome.

La répartition de l'étiologie des PA est équivalente à celle des pays occidentaux avec 35% de PA biliaires et 39% d'alcoolique ce qui diffère de la seule étude prospective menée à ce jour sur les thromboses du système PSM au cours des PA de *Junare et al.* dont 87,5% des PA étaient d'étiologie alcoolique (8,30).

Plusieurs études ont déjà démontrées que la présence de thromboses du système PSM est associée à la sévérité de l'épisode de PA et notamment à la présence de collections pancréatiques (26,28,30,54). Dans notre étude où tous les patients inclus présentaient une thrombose, la moitié présentait une PA scanographiquement sévère et 25% a nécessité une hospitalisation en réanimation médicale.

Enfin, en comparant avec les résultats de la méta-analyse de *Sissingh et al.*, la répartition des localisations des thromboses est approximativement similaire, avec 88% de thrombose splénique, 42% de thrombose portale et 35% de thromboses de la veine mésentérique supérieure pour respectivement dans notre cohorte, 78%, 29% et 43% (53). Dans notre étude, la quasi-totalité des thromboses du groupe NAC était essentiellement splénique et 80% de celles-ci étaient laminées. A l'inverse, la majorité des thromboses mésentériques supérieures et portales a reçu une anticoagulation curative. Cette tendance est en accord avec les avis d'expert qui recommandent l'absence d'anticoagulation curative en cas de thrombose splénique isolée et d'une anticoagulation curative qu'en cas d'atteinte de la veine portale ou mésentérique supérieure ou d'extension d'une thrombose splénique à un de ces deux territoires compte tenu du risque de complications associées à ces atteintes (54).

Le taux de recanalisation de la veine splénique dans le groupe NAC était de 66,7% sans être significativement supérieur à celui du groupe AC, ce qui est concordant avec les résultats de l'étude de Gonzelez et al., qui mettait en évidence un taux de recanalisation spontanée de la veine splénique important avec un bénéfice limité de l'anticoagulation curative dans cette situation (26,64). Cependant, ce taux de recanalisation n'était estimé qu'à 30% dans l'étude londonienne. Ce taux accru de recanalisation peut être expliquée par une grande majorité de thrombose laminée dans notre cohorte et une absence de description de l'aspect dans l'autre étude.

Le taux de recanalisation dans le groupe AC pour la veine porte et la veine mésentérique supérieure était supérieur sans être significatif dans le groupe AC. Ce résultat est similaire à de nombreuses autres études et une méta-analyse (25–27,30,53). De même, il n'y avait pas de différence en termes de formation de cavernome(25,30,53).

Enfin, les données actuelles de la littérature suggèrent un taux de recanalisation diminué en cas d'introduction de l'anticoagulation trop retardée et que seules les thromboses aiguës devraient faire discuter une anticoagulation curative (22,54). Dans notre cohorte, la majorité des thromboses était diagnostiquée précocement après le début des symptômes et l'anticoagulation était, très majoritairement, débutée le jour même du diagnostic de

thrombose limitant ainsi le risque que certaines thromboses chroniques avec un faible potentiel de recanalisation aient été anticoagulées.

Les HBPM étaient de loin l'anticoagulant choisi en première intention puisqu'elles ont été introduites dans 77,5% des cas, ce qui correspond aux recommandations d'expert (22). La majorité des patients a eu en deuxième intention un traitement par AOD. Bien qu'à l'heure actuelle il n'y ait pas de recommandations claires, cette attitude diffère d'autres études antérieures préférant une anticoagulation par anti vitamine K (26,27,30), mais qui reflètent les pratiques actuelles en terme de choix d'anticoagulant. Un quart des patients a présenté au moins une complication hémorragique ce qui est similaire à l'étude prospective de *Junare et al*, dans laquelle les patients étaient exclusivement traités par Warfarine en 2^{ème} intention (30).

Concernant les complications hémorragiques, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes aussi bien en termes d'incidence que de gravité. Environ un tiers des hémorragies sont apparues dans un contexte per ou post-opératoire faisant suggérer une majoration du risque lors des périodes de drainage des collections et des nécrosectomies. Les étiologies suivantes, par ordre de fréquence, étaient les hémorragies intra-kystiques et pseudo-anévrismales. Il n'y a pas eu d'épisode hémorragique directement corrélé à une thrombose PSM. Aucun patient n'est décédé d'une complication hémorragique.

Deux patients (3,9%) au sein de notre cohorte ont présenté une ischémie mésentérique ce qui correspond à la fourchette basse rapportée dans la littérature qui est de 4,4%. Les deux patients étaient dans le groupe NAC et sont décédés de cette complication. Aucune anticoagulation curative n'avait été débutée chez le premier en raison d'une balance bénéfice-risque défavorable dans un contexte de thrombose splénique laminée isolée considérée à faible risque d'extension par le clinicien, et de la nécessité de réaliser plusieurs nécrosectomies rapprochées à risque de saignement. L'ischémie localisée à une portion grêlique a été diagnostiquée scanographiquement ; aucune extension à la veine mésentérique ou portale n'a pu être évaluée en raison de l'absence d'injection de produit de contraste dans un contexte de défaillance multiviscérale associée. Le deuxième patient a présenté une défaillance multiviscérale brutale à l'admission avec un aspect d'ischémie mésentérique

diffuse en lien avec un bas débit de perfusion et un engainement du réseau artériel et veineux digestif au sein de coulées nécrotiques. L'anticoagulation curative n'a pas pu être discutée concernant la thrombose splénique laminée isolée qu'il présentait en raison d'un décès précoce quelques heures après son admission. Il semble que la présence ou non d'une anticoagulation curative n'aurait pas modifiée la survenue de l'ischémie mésentérique. Dans le cas où ce dernier événement ischémique est exclu de l'analyse, il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes (9% vs 0%, $p = 0.22$). Des données complémentaires sont nécessaires afin d'asseoir le rôle d'une anticoagulation curative dans la prévention de l'ischémie mésentérique dans ce contexte.

Il y avait significativement plus de patients ayant recours à une ventilation mécanique et pour une durée plus longue dans le groupe NAC. Cette différence était également retrouvée pour le support hémodynamique par vasopresseur sans être significatif. A notre connaissance, ce résultat n'a jamais été mis en évidence précédemment. Dans l'étude de Garret et al., parmi les patients admis en réanimation pour une PA, la ventilation mécanique est la suppléance d'organe la plus utilisée avec un recours dans 40% des cas, suivi par le support par vasopresseur et l'épuration extra-rénale dans respectivement 33,1% et 16,9% des cas (25). Il est admis que la présence d'une défaillance d'organe a un impact péjoratif majeur sur l'évolution des PA (43,65). Une des explications est possible serait qu'au vu du pronostic péjoratif de ces patients, l'introduction d'une anticoagulation est souvent repoussée voire écartée de crainte d'aggraver le pronostic par une complication hémorragique surajoutée.

Parmi les points forts de cette étude, notre cohorte est la plus large cohorte prospective disponible sur les thromboses veineuses du système PSM avec un effectif dépassant toutes les autres études disponibles, même rétrospectives. Nous avons, contrairement aux études précédentes, différencié plusieurs phénotypes thrombotiques en séparant ceux-ci, en laminé, semi-occlusif et occlusif. Le délai médian de réévaluation des thromboses était de 81,5 jours. Il n'y a pas, à ce jour, de recommandations concernant un délai adapté de réévaluation, mais compte tenu de la physiopathologie de ces thromboses qui sont liées à des facteurs transitoires un délai entre 3 et 6 mois semble pertinent (54). Par ailleurs, nous avons également relevé toutes les modalités d'anticoagulation curative qui sont des données souvent manquantes dans les études antérieures (25,28,49).

Notre étude présente également un certain nombre de limites. Il s'agit d'une analyse intermédiaire réalisée à 20 mois du début des inclusions pour une durée totale prévue de 3 ans finissant en novembre 2023. De ce fait, 52,9% de nos patients sont en cours de suivi au moment de l'analyse. Bien qu'un seul patient n'ait pu réaliser un scanner de suivi en raison d'une inclusion trop récente, une sous-estimation de certaines complications concernant le devenir à long terme est possible. De plus, bien que notre étude soit multicentrique, le recrutement est déséquilibré entre les centres avec l'un d'eux ayant inclus 68,6% des patients ce qui peut favoriser un effet centre. Par ailleurs, nous n'avons pas décrit la formation d'hypertension portale contrairement à d'autres auteurs (26–28,30). L'absence de définition consensuelle de l'hypertension portale et la difficulté de sa mise en évidence rend cette donnée difficilement analysable puisque son incidence au cours des études antérieures est évaluée entre 25 et 86% (28,30). De plus, les étiologies des complications hémorragiques étaient renseignées au cours du suivi, et malgré un suivi d'un an aucun des patients n'a développé de complication hémorragique consécutive à une thrombose. Le seul patient ayant présenté une hémorragie d'étiologie indéterminée n'avait pas développé de complications en lien avec la thrombose lors de son dernier scanner de suivi. Si l'on considère les études qui se sont intéressées aux complications hémorragiques dans ce contexte (26–28,30), avec un suivi médian supérieur à un an en moyenne sauf pour l'étude prospective de *Junare et al.* qui était de 6 mois, il n'y a eu à ce jour qu'un seul patient sur 166 suivis ayant présenté un épisode hémorragique directement relié à une thrombose PSM soit une incidence de 0,6% (27). Il s'agissait d'une hémorragie secondaire à une rupture de varices de l'œsophage. Bien que la présence d'un réseau veineux collatéral consécutif à ces thromboses soit un événement fréquent, celui-ci ne se complique que très rarement.

Ensuite, nous avons pris le parti d'évaluer l'incidence et le devenir de chaque thrombose selon sa localisation, sans prendre en considération le fait qu'une partie de nos patients, présente une atteinte de plusieurs localisations concomitantes. Cependant, la littérature récente est en faveur d'une réflexion davantage sur ce modèle avec une anticoagulation à privilégier en cas d'atteinte de la veine portale ou mésentérique et à éviter en cas d'atteinte splénique isolée (54). Nos résultats confortent cette attitude.

A notre connaissance l'ensemble de la littérature y compris notre étude, s'est essentiellement concentré sur le traitement par anticoagulation de l'hypercoagulabilité consécutive à l'état pro-inflammatoire lors des PA qui est responsable en partie des thrombi PSM. Cependant, peu d'auteurs se sont intéressés à la compression réalisée par les collections pancréatiques sur le système PSM et l'évolution des thromboses après la résolution de celles-ci. Or, l'effet compressif de ces collections est un aspect non négligeable de la physiopathologie de ces thrombi (26,28,30). L'impact du drainage ou du débridement sur l'évolution des thrombi reste incertain.

Enfin, nous n'avons pas réalisé de relecture centralisée de l'ensemble des scanners réalisés au cours du suivi. Toutefois, une relecture par un expert en radiologie digestive n'est pas toujours disponible lors de la prise en charge de ces patients, en cela notre étude est davantage le reflet des conditions réelles de pratique au sein des hôpitaux.

CONCLUSION

Les thromboses du système PSM sont des complications associées aux PA graves. Actuellement, les recommandations sur leur prise en charge se basent sur l'avis d'experts (54).

Trois-quarts des patients étaient traités par anticoagulation curative. Le taux d'ischémie digestive était significativement plus élevé dans le groupe NAC (18,9% vs 0% $p=0,04$). En termes de mortalité, de recanalisation du système PSM et de complications hémorragiques, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes.

L'utilisation d'une anticoagulation curative pour les thromboses concernant la veine splénique, d'autant plus si celles-ci présentent un aspect laminé, ne semble pas pertinent en raison d'un taux de recanalisation spontanée élevé. Par ailleurs, une absence d'anticoagulation lors de l'atteinte de la veine mésentérique supérieure ou portale ou

d'extension à l'une de ces deux veines d'une thrombose splénique pourrait favoriser la survenue d'ischémie mésentérique.

La plupart de nos résultats sont en accord avec les derniers avis d'experts (54) et permettent d'envisager de nouvelles études prospectives interventionnelles visant à évaluer les bénéfices et les risques d'une stratégie d'anticoagulation curative selon la localisation de la thrombose en privilégiant celle-ci pour les thromboses portales, mésentériques supérieures et celles concernant la veine splénique avec extension à une autre veine du système PSM.

Liste des abréviations

PA : Pancréatite aigüe

PSM : Porto-spléno-mésaraïque

AC : Groupe anticoagulé

NAC : Groupe non-anticoagulé

Tableaux

Tableau 1. Définitions des critères de jugements secondaires.....	20
Tableau 2 Score Computed Tomography Severity Index (CTSI).....	21
Tableau 3 modified CTSI score	22
Tableau 4 Score de Balthazar	22
Tableau 5 Caractéristique générale à l'admission	25
Tableau 6 Evolution et complications de la pancréatite aigüe	28
Tableau 7 Répartition des thromboses du système PSM	30
Tableau 8 Modalité du traitement des thromboses du système PSM	31
Tableau 9 Devenir à long terme	33

Figures

Figure 1 Anatomie du système porto-spléno-mésaraïque(22).....	10
Figure 2 Diagramme de flux	24

Bibliographie

1. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 1 mai 2013;144(6):1252-61.
2. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract*. mai 2014;64(622):e295-301.
3. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. sept 2004;2(9):831-7.
4. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005 [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/pmc/articles/PMC3662941/>
5. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. avr 2002;24(3):223-7.
6. Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *Campion EW, éditeur. New England Journal of Medicine*. 17 nov 2016;375(20):1972-81.
7. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):85-96.
8. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 17 nov 2016;375(20):1972-81.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. janv 2013;62(1):102-11.
10. Dijk SM van, Hallensleben NDL, Santvoort HC van, Fockens P, Goor H van, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 1 nov 2017;66(11):2024-32.
11. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *IJMS*. 8 févr 2017;18(2):354.
12. Mendelson RM, Anderson J, Marshall M, Ramsay D. Vascular complications of pancreatitis. *ANZ Journal of Surgery*. 2005;75(12):1073-9.
13. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2 nov 2015;52(6):273-83.

14. Brown LA, Hore TA, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. A systematic review of the extra-pancreatic infectious complications in acute pancreatitis. *Pancreatology*. nov 2014;14(6):436-43.
15. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as Determinants of Mortality in Patients With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. sept 2010;139(3):813-20.
16. Ralls MW, Demehri FR, Feng Y, Woods Ignatoski KM, Teitelbaum DH. Enteral nutrient deprivation in patients leads to a loss of intestinal epithelial barrier function. *Surgery*. avr 2015;157(4):732-42.
17. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. oct 2011;141(4):1254-63.
18. Flati G, Andrén-Sandberg Å, La Pinta M, Porowska B, Carboni M. Potentially Fatal Bleeding in Acute Pancreatitis: Pathophysiology, Prevention, and Treatment: *Pancreas*. janv 2003;26(1):8-14.
19. Gupta V, Krishna P, Kochhar R, Yadav TD, Bargav V, Bhalla A, et al. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 31 août 2020;24(3):292-300.
20. Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: Preventing catastrophic haemorrhage. *World J Gastroenterol*. 14 août 2017;23(30):5460-8.
21. Sharma PK, Madan K, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas*. mars 2008;36(2):141-5.
22. Nadkarni NA, Khanna S, Vege SS. Splanchnic Venous Thrombosis and Pancreatitis: *Pancreas*. août 2013;42(6):924-31.
23. Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of Splanchnic Vein Thrombosis in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology Research and Practice*. 2015;2015:1-23.
24. Norton W, Lazaraviciute G, Ramsay G, Kreis I, Ahmed I, Bekheit M. Current practice of anticoagulant in the treatment of splanchnic vein thrombosis secondary to acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. avr 2020;19(2):116-21.
25. Garret C, Péron M, Reignier J, Le Thuaut A, Lascarrou JB, Douane F, et al. Risk factors and outcomes of infected pancreatic necrosis: Retrospective cohort of 148 patients admitted to the ICU for acute pancreatitis. *United European Gastroenterology Journal*. juill 2018;6(6):910-8.

26. Gonzelez HJ, Sahay SJ, Samadi B, Davidson BR, Rahman SH. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *HPB*. déc 2011;13(12):860-4.
27. Harris S, Nadkarni NA, Naina HV. Splanchnic Vein Thrombosis in Acute Pancreatitis. *2013;42(8):4*.
28. Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, et al. Portosplenomesenteric Venous Thrombosis in Patients With Acute Pancreatitis Is Associated With Pancreatic Necrosis and Usually Has a Benign Course. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mai 2014;12(5):854-62.
29. Ding L, Deng F, Yu C, He WH, Xia L, Zhou M, et al. Portosplenomesenteric vein thrombosis in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *WJG*. 21 sept 2018;24(35):4054-60.
30. Junare PR, Udgirkar S, Nair S, Debnath P, Jain S, Modi A, et al. Splanchnic Venous Thrombosis in Acute Pancreatitis: Does Anticoagulation Affect Outcome? *Gastroenterol Res*. 2020;13(1):25-31.
31. Pagliari D, Cianci R, Brizi MG, Mancarella FA, Musso M, Cintoni M, et al. Anticoagulant therapy in the treatment of splanchnic vein thrombosis associated to acute pancreatitis: a 3-year single-centre experience. *Intern Emerg Med [Internet]*. 8 janv 2020 [cité 8 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11739-019-02271-5>
32. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7:9.
33. Kylanpaa L, Jr ZR, O'Reilly DA. The Clinical Course of Acute Pancreatitis and the Inflammatory Mediators That Drive It. *International Journal of Inflammation*. :10.
34. Lasson A, Ohisson K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *THROMBOSIS RESEARCH*. 15 janv 1986;
35. Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World J Surg*. juin 2016;40(6):1454-61.
36. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *Journal of Hepatology*. janv 2016;64(1):179-202.
37. Itai Y, Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology*. févr 1997;202(2):306-14.
38. Kulkarni A, Arif H, Veer M, Ziggas K, Kaura A, Sareen M. Hepatic infarction and acute pancreatitis: a case report and review of the literature. *ceh*. 2018;4(1):43-5.

39. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB*. déc 2011;13(12):839-45.
40. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. déc 2019;14(1):27.
41. Pezzilli R, Zerbi A, Campra D, Capurso G, Golfieri R, Arcidiacono PG, et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Digestive and Liver Disease*. 1 juill 2015;47(7):532-43.
42. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):85-96.
43. Banks PA, Freeman ML, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterology*. oct 2006;101(10):2379-400.
44. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/epdf/10.1002/jhbp.259>
45. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 1 juill 2013;13(4, Supplement 2):e1-15.
46. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018;50(5):524-46.
47. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol*. janv 2020;115(1):18-40.
48. Hall TC, Garcea G, Metcalfe M, Bilku D, Dennison AR. Management of Acute Non-cirrhotic and Non-malignant Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review. *World J Surg*. nov 2011;35(11):2510-20.
49. Toqué L, Hamy A, Hamel JF, Cesbron E, Hulo P, Robert S, et al. Predictive factors of splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: A 6-year single-center experience: Pancreatitis and thrombosis. *Journal of Digestive Diseases*. déc 2015;16(12):734-40.
50. Anderson W, Niccum B, Chitnavis M, Uppal D, Hays AR. Outcomes of Anticoagulation for Portal and/or Splenic Vein Thrombosis in Setting of Acute Pancreatitis: 11. *American Journal of Gastroenterology*. oct 2017;112:S6.

51. Chandan S. Use of therapeutic anticoagulation in splanchnic vein thrombosis associated with acute pancreatitis: a systematic review and metaanalysis. *aog* [Internet]. 2021 [cité 16 déc 2021]; Disponible sur: http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2021/ev-09-2021-04-AG_6028-0661.pdf
52. Anis FS, Adiamah A, Lobo DN, Sanyal S. Incidence and treatment of splanchnic vein thrombosis in patients with acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. [cité 7 févr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.15711>
53. Sissingh NJ, Groen JV, Koole D, Klok FA, Boekstijn B, Bollen TL, et al. Therapeutic anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. mars 2022;22(2):235-43.
54. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Practice guidance for diagnosis and treatment of pancreatitis-related splanchnic vein thrombosis (SHENYANG , 2020). *J Dig Dis*. janv 2021;22(1):2-8.
55. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
56. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Medicine*. nov 1998;26(11):1793-800.
57. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. oct 1985;13(10):818-29.
58. Schepers NJ, Hallensleben NDL, Besselink MG, Anten MPGF, Bollen TL, da Costa DW, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. juill 2020;396(10245):167-76.
59. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, Lascarrou JB, Ait Hssain A, Anguel N, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *The Lancet*. janv 2018;391(10116):133-43.
60. Mercier E. Ischemic hepatitis. *Réanimation*. sept 2003;12(6):449-54.
61. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. févr 1990;174(2):331-6.

62. Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. **A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis:** Improved Correlation with Patient Outcome. *American Journal of Roentgenology*. nov 2004;183(5):1261-5.
63. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology*. nov 1994;193(2):297-306.
64. Besselink MGH. Splanchnic vein thrombosis complicating severe acute pancreatitis. *HPB*. déc 2011;13(12):831-2.
65. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MG, Ahmed Ali U, Bollen TL, Gooszen HG, et al. Impact of characteristics of organ failure and infected necrosis on mortality in necrotising pancreatitis. *Gut*. juin 2019;68(6):1044-51.

Serment médical

Au moment d'être admis (e) 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 (e) 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 (e) et méprisé (e) si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse : THROMBOSES DU SYSTEME PORTO-SPLENO-MESARAÏQUE COMPLIQUANT LA PANCREATITE AIGÛE : UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE ET MULTICENTRIQUE.

RESUME

Introduction : Les thromboses du système porto-spléno-mésaraïque (PSM) sont des complications vasculaires fréquentes lors des pancréatites aiguës (PA). La littérature disponible est basée sur des études essentiellement monocentriques et rétrospectives ne permettant pas l'émergence de « guidelines » concernant leur prise en charge. Cette étude observationnelle, prospective et multicentrique a pour principal objectif d'évaluer la proportion d'utilisation d'anticoagulation chez les patients admis pour une PA et présentant une thrombose du système PSM et de décrire l'évolution de ces patients. **Matériel et Méthodes** : Les données de patients hospitalisés entre le 1^{er} novembre 2020 et le 15 juin 2022 dans les Centres Hospitaliers Universitaires de Nantes et Brest et du CHD Vendée pour une PA et présentant une thrombose du système PSM ont été recueillies prospectivement. **Résultats** : 51 patients ont été inclus. 40 (78%) patients ont été pris en charge par anticoagulation curative (groupe AC) et 11 (22%) n'ont pas été anticoagulé (groupe NAC). 50% des patients présentaient une PA sévère scanographique, 25% ont nécessité une hospitalisation en réanimation pour une mortalité globale de 7%. 50% des thromboses ont été diagnostiquées d'emblée lors du scanner initial à 72-96h après le début des symptômes. Il y avait significativement plus de patients avec une thrombose splénique dans le groupe NAC (90% vs 75%; $p=0,041$). La proportion et la durée de recours à la ventilation mécanique était significativement supérieure dans le groupe NAC (75%vs 26,3% ; $p=0,03$ et 8,5 [2,3-14,3] jours vs 0 [0-2,5] jours ; $p=0,05$). L'incidence d'ischémie mésentérique était significativement majorée dans le groupe NAC (18,9% vs 0% $p=0,04$). Concernant le devenir à long terme, il n'y avait aucune différence entre les groupes en termes de mortalité, de recanalisation, de formation de cavernome ou de complication hémorragique. **Conclusion** : Les thromboses du système PSM sont une complication des PA graves. L'anticoagulation ne permet pas de favoriser la recanalisation veineuse, ne limite pas l'apparition de cavernome et n'est pas associée à une augmentation des complications hémorragiques mais pourrait être associée à la survenue d'ischémie mésentérique. Une utilisation raisonnée de l'anticoagulation selon la localisation de la thrombose devrait être explorée dans le futur.

MOTS-CLES :

PANCREATITE AIGUE – THROMBOSE PORTO-SPLENO-MESARAÏQUE- ANTICOAGULATION –
HEMMORAGIE.