

# Pancréatite aiguë grave

**F. Hamel 1, A. Bessodes 1, L. Fournier 2, H. Bricard 1**

1 Département d'anesthésie-réanimation, 2 département de radiologie,  
CHU, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex, France

## Consensus d'actualisation SFAR 1999

### POINTS ESSENTIELS

- La pancréatite aiguë grave (PAG) est une pathologie sévère à la fois locale, régionale et générale. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire en unité de soins intensifs.
- Le diagnostic de gravité doit être fait le plus précocement possible. Il repose sur la clinique, les scores de gravité multifactoriels, le dosage de la protéine-C réactive et la scanographie avec injection de produit de contraste.
- La gravité et la survenue des complications sont étroitement liées à l'étendue de la nécrose à la scanographie et à son infection qui est à l'origine de 80 % de la mortalité.
- Seule, la ponction guidée à l'aiguille fine sous scanner, permet un diagnostic certain d'infection de la nécrose.
- Le traitement est d'abord médical et conservateur. Il aura pour objectif d'éviter la survenue des complications systémiques par les mesures de réanimation que réclame la gravité de la situation.
- Une nutrition précoce, parentérale au début, puis rapidement entérale par voie jéjunale (nasojéjunale ou jéjunostomie) participe efficacement à la prévention de l'infection.
- Une antibiothérapie adaptée sur le plan bactériologique et pharmacocinétique peut se justifier précocement dans les formes graves. Elle est recommandée avant les procédures invasives (chirurgie, cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique), indispensable en cas d'infection prouvée.
- Le doute diagnostique à l'admission peut justifier une laparotomie. La chirurgie n'a pas a priori d'indication si la nécrose est stérile. L'éradication de la nécrose infectée nécessite un traitement chirurgical rapide.
- La cure chirurgicale de la lithiase biliaire se fera à distance en dehors de la survenue de complications, la chirurgie précoce étant susceptible d'aggraver le pronostic.
- La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique, plus ou moins associée à une sphinctérotomie, devra, si elle est indiquée, être faite précocement et par un opérateur entraîné.

Dans son traité " Les diagnostics urgents de l'abdomen ", dont la première édition remonte à 1928, Henri Mondor nous apprend que c'est en Amérique en 1889 que Reginald Fitz rapporte dans un mémoire remarquable et pour la première fois, un diagnostic de pancréatite aiguë, effectué par Williams, chez un homme de 70 ans.

En France, Lenormant et Lecène furent les premiers à reconnaître la maladie chez un jeune homme de 19 ans admis à l'Hôpital Saint-Antoine le 21 février 1906 et qui devait décéder 2 jours plus tard après une laparotomie exploratrice ayant mis en évidence des lésions typiques de pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique. Dans les années 1930 et dans un ouvrage ayant pour titre " Quelques vérités premières (ou soi-disant telles) en chirurgie abdominale " édité chez Masson, Henri Mondor décrit la maladie avec le talent que l'on sait et avec un réalisme qui aujourd'hui encore est d'une remarquable actualité. Le terme de " pancréatite " couvre de multiples aspects de la maladie, de gravité variable, qui, pendant de nombreuses années, ont amené à une certaine confusion dans les esprits et dans la littérature. Il a fallu attendre plus d'un siècle pour qu'en 1992 le symposium international d'Atlanta retienne comme définition de la pancréatite aiguë grave (PAG) les atteintes de pancréatite aiguë associées à une défaillance d'organes et/ou à des complications locales particulières (nécrose, abcès ou pseudokystes). La PAG relève d'étiologies multiples à l'origine de phénomènes physiopathologiques complexes. Si la mortalité de la pancréatite aiguë, toutes formes confondues, est estimée aujourd'hui autour de 10 %, cette mortalité se concentre essentiellement sur les formes graves pour lesquelles elle peut atteindre 25 à 30 %. C'est dire l'importance d'un diagnostic précoce de gravité, d'une prise en charge multidisciplinaire et d'une surveillance continue en unité de soins intensifs voire de réanimation. La maladie est en effet évolutive pouvant se compliquer à tout moment et nécessiter de faire appel au radiologue, à l'endoscopiste ou au chirurgien.

La pancréatite a fait l'objet au fil des années d'une littérature pléthorique. On ne peut que recommander au lecteur de consulter trois travaux particulièrement importants parus récemment et permettant de formuler des recommandations pertinentes sur la prise en charge des PAG [1] [2] [3].

## **ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉTIOLOGIE**

### **Épidémiologie**

La pancréatite aiguë est une affection fréquente dont l'incidence paraît en augmentation avec pour certains auteurs une multiplication par un facteur dix entre 1960 et 1980. Les raisons de cette augmentation sont mal connues (augmentation de la consommation alcool, meilleure approche diagnostique, etc.).

En France, 4 % des patients hospitalisés en chirurgie pour douleurs abdominales ont une pancréatite aiguë, les PAG en représentent 20 à 25 %. La mortalité peut survenir dans la première semaine par échec de réanimation initiale d'un état de choc avec défaillance viscérale, notamment pulmonaire, mais plus volontiers au cours de l'évolution au-delà de la troisième semaine, le plus souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale. L'infection de la nécrose qui survient chez 20 % des patients est à l'origine de 80 % de cette mortalité.

### **Étiologies**

Elles sont multiples, dominées par la lithiase biliaire (45 %) et l'alcoolisme (35 %) qui représentent 80 % des causes de pancréatite. Dès 1901, Opie avait individualisé le rôle de la lithiase du cholédoque et c'est en 1917 que Symmers démontra celui de l'intoxication alcoolique. Les pancréatites lithiasiques sont plus fréquentes chez les femmes et les pancréatites alcooliques sont à prédominance masculine.

À côté de ces deux étiologies principales, d'autres causes, multiples, sont responsables de 10 % des pancréatites aiguës, l'absence d'étiologie dans 10 % des cas définissant, faute de mieux, les pancréatites dites idiopathiques.

Compte tenu des contraintes d'édition, nous ne pourrions que citer sans les détailler les principales causes reconnues de pancréatite : obstructives, toxiques et médicamenteuses, traumatiques, métaboliques, infectieuses et un certain nombre de causes rares, la pancréatite aiguë chez l'enfant étant une entité exceptionnelle [4].

Devant la multiplicité de ces étiologies, on comprend les difficultés qu'il y a à rassembler ces différentes causes dans une entité physiopathologique simple et uniciste.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La PAG est une maladie à la fois locale régionale et générale. C'est une agression majeure mimant les états septiques. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions locales et du syndrome inflammatoire intense et prolongé qui l'accompagne, ainsi que des manifestations systémiques à distance sont nombreux et intriqués, parfois seulement soupçonnés voire méconnus. Il en est de même des sources et des mécanismes à l'origine de l'infection de la nécrose et de sa gravité.

Trois facteurs principaux semblent impliqués dans la constitution d'une nécrose pancréatique. Il s'agit de l'activation intrapancréatique des enzymes digestives responsables de l'autodigestion de la glande pancréatique, de la stimulation excessive des cellules inflammatoires et de phénomènes vasculaires. Quelle que soit l'étiologie de la pancréatite, le phénomène initiateur de la maladie semble bien se situer au sein même des acini pancréatiques.

Les cellules acineuses contiennent sous forme de zymogènes, les enzymes protéolytiques (trypsinogène) et lipolytiques (phospholipase A2) et sous forme de lysosomes, la cathepsine B capable d'activer prématurément ces proenzymes digestives. Physiologiquement, les grains de zymogène, sécrétés par exocytose dans les canaux excréteurs pancréatiques, parviennent dans la lumière duodénale. L'entérokinase transforme alors le trypsinogène en trypsine qui active ensuite tous les autres zymogènes. Pour différentes raisons, mal ou non connues, on peut assister à une fusion prématurée du système lysosomal et des granules de zymogènes, réalisant le phénomène de crinophagie. La cathepsine B active alors le trypsinogène conduisant à la formation de trypsine. Celle-ci active ensuite les autres proenzymes pancréatiques. Or, il n'existe à l'état normal dans le suc pancréatique que de faibles quantités d'inhibiteurs non spécifiques des protéases (1 anti-trypsine et 2 macroglobuline) et un inhibiteur spécifique de la trypsine (pancreatic secretory trypsin inhibitor ou PSTI) ne correspondant qu'à 2 % du contenu potentiel total en trypsine.

Lorsque la trypsine est produite en quantité excessive, on observe un déséquilibre de la balance protéases-antiprotéases par consommation des inhibiteurs trypsiniques spécifiques et non spécifiques. Elle va alors activer les autres zymogènes (chymotrypsinogène, proélastase, phospholipase) ainsi que les divers systèmes de protéases (complément, kinines, coagulation et fibrinolyse) et déclencher une intense réaction inflammatoire [5] [6]. Au cours de celle-ci, la libération de différents médiateurs (PAF, cytokines, prostaglandines, leucotriènes) va stimuler la production des protéines de la phase aiguë (antiprotéases endogènes, C réactive protéine) et activer les granulocytes et les macrophages au sein même de la glande et dans les tissus péripancréatiques. La dégradation de ces cellules va libérer des enzymes protéo- et lipolytiques (polymorphonucléaire élastase ou PMN élastase) et interleukine 6 et générer la production de radicaux libres en quantité excessive, excédant les capacités naturelles de leur neutralisation. Ces activations en cascade, d'abord initiées dans la cellule acineuse, vont ensuite plus ou moins s'étendre à l'ensemble de la glande et à la région péripancréatique.

Le transport secondaire vers la circulation systémique, d'un certain nombre de substances produites au cours de la réaction inflammatoire, va alors entraîner des complications à distance : défaillance cardiocirculatoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale aiguë.

Ainsi, l'ensemble de ces données physiopathologiques permet de comprendre tout l'intérêt que peut représenter aujourd'hui le dosage de certains marqueurs biologiques (CPR, interleukine 6, PMN élastase, phospholipase A2). La cinétique d'apparition de ces marqueurs représente sans aucun doute un progrès pour la précocité du diagnostic de sévérité, le pronostic de la maladie et la mise en œuvre rapide des mesures thérapeutiques qui s'imposent.

L'infection de la nécrose survient dans environ 50 % des cas. Elle ne va qu'amplifier le syndrome inflammatoire et majorer le risque de défaillances viscérales multiples. Les sources à l'origine de l'infection sont diverses : voies biliaires, urines, mais surtout le côlon semble-t-il. La contamination de la nécrose peut se faire par les voies biliaires et le Wirsung, par translocation bactérienne à travers le péritoine et la cavité abdominale, par voie lymphatique et hématogène. Des études expérimentales ont bien montré le rôle majeur de la translocation bactérienne à partir du tube digestif [7]. En outre, au cours de la pancréatite, les capacités d'épuration des germes par le système réticulo-endothélial sont diminuées et l'immunité des patients atteints de PAG compromise [8]. C'est dire tout le soin qui devra être apporté à la prévention, au diagnostic précoce et à l'éradication de l'infection.

## **DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ - PRONOSTIC**

La gravité de la maladie dépend de son étiologie, du terrain sur lequel elle survient, des pathologies associées, mais surtout de la nature et de l'importance des lésions pancréatiques et particulièrement de la reconnaissance précoce d'une nécrose et de sa surinfection. Ce diagnostic devra reposer sur des critères fiables permettant de mettre en œuvre rapidement une prise en charge adaptée. Le diagnostic de gravité repose essentiellement sur la clinique, la biologie et les techniques d'imagerie.

### **Clinique - Terrain - Critères divers**

Les performances de l'examen clinique dépendent bien sûr de celles du clinicien et de son expérience ! À la 48e heure, la sensibilité de l'examen clinique approche les 80 %, rejoignant ainsi la sensibilité des scores multifactoriels. Si une ecchymose péri-ombilicale (signe de Cullen) ou une infiltration des flancs (signe de Grey Turner), en rapport avec l'extension de la nécrose sont des signes habituels de gravité, leur constatation n'augure pas obligatoirement d'une évolution péjorative. En revanche, l'existence d'un état de choc est pour certains un critère prédictif de mortalité [9]. D'autres proposent un score regroupant des critères cliniques fondés sur l'importance de l'iléus, de la symptomatologie péritonéale et de l'index de Charlson qui tient compte des pathologies associées [10]. Un certain nombre d'entre elles majorent la gravité de la pancréatite : affections cardiovasculaires, respiratoires, insuffisance hépatique, troubles neurologiques [11]. Un travail récent rapporte que les patients de sexe masculin, âgés de plus de 55 ans et souffrant de pancréatite alcoolique ou d'origine inconnue, auraient un risque de gravité supérieur [12].

L'obésité retrouvée comme facteur aggravant est rapportée comme un facteur de gravité certain [13]. D'autres travaux récents confirment un risque plus important de nécrose et de complications locales chez les sujets à *Body Mass Index* (BMI) élevé, supérieur à 25 kg · m<sup>-2</sup> [14] [15]. Ils suggèrent que l'importance des dépôts graisseux dans les espaces péripancréatiques et rétropéritonéaux chez les patients obèses est responsable de l'augmentation de ces complications (nécroses, abcès, etc.).

D'autres critères de gravité ont été évoqués. Il en est ainsi de la présence d'une ascite couleur jus de prune, d'une hypotension artérielle, d'une hypovolémie et d'une hypoxémie. L'équipe de

Saint-Antoine a défini un certain nombre de critères mineurs et de critères majeurs sur l'association desquels l'indication opératoire est portée [16].

## Scores de gravité multifactoriels

Il s'agit à la fois de scores spécifiques à la pancréatite, mais aussi de scores " généralistes " de gravité des patients en milieu de réanimation.

### Scores de Ranson, Imrie, Glasgow, Blamey

En 1974, Ranson décrit le score bien connu qui porte son nom (tableau I). Le recueil de 11 paramètres sur 48 heures lui permet dans une population de pancréatites majoritairement d'origine alcoolique de définir les PAG au-delà d'un score associant trois critères. On parle de pancréatite bénigne lorsque les scores sont inférieurs à 3 (< 1 % de mortalité), de pancréatite grave quand ils sont compris entre 3 et 5 (15 % de mortalité) et de pancréatite sévère au-delà de 5 (40 à 100 % de mortalité). En 1978, le nombre de critères est réduit à 9 dans le Score d'Imrie (tableau II), puis en 1981 à 8 dans les scores d'Osborne ou de Glasgow, faisant abstraction de l'âge, ainsi qu'en 1984 dans le score de Blamey, (tableau III) faisant lui abstraction des transaminases [17]. Ces modifications avaient pour but d'adapter le score aux étiologies biliaires de la pancréatite et aussi de simplifier le recueil de certains critères difficiles à évaluer (séquestration liquidienne par exemple). Si ces scores permettent une bonne classification des patients, pour ce qui est du risque de décès ou de complications majeures, il faut néanmoins reconnaître la sensibilité limitée du score de Glasgow et la faible spécificité du score de Ranson. On peut également leur reprocher le délai nécessaire au recueil de la totalité des paramètres (48 h), leur valeur limitée à cette période, excluant une évaluation au fil des jours de la gravité de la maladie.

**Tableau I. Score de Ranson.**

À l'admission ou au moment du diagnostic
- âge > 55 ans
- globules blancs > 16 000 · mm <sup>-3</sup>
- glycémie > 11 mmol · L <sup>-1</sup> (sauf diabète)
- LDH > 350 U · L <sup>-1</sup> (1,5 N)
- SGOT > 250 U · L <sup>-1</sup> (6 N)
Durant les 48 premières heures
- baisse hémocrite > 10 %
- ascension urée sanguine > 1,8 mmol · L <sup>-1</sup>
- calcémie < 2 mmol · L <sup>-1</sup>
- PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
- base déficit > 4 mmol · L <sup>-1</sup>
- séquestration liquidienne estimée > 6 000 mL

**Tableau II. Score d'Imrie.**

Âge > 55 ans
Globules blancs > 15 000 · mm <sup>-3</sup>
Glycémie > 10 mmol · L <sup>-1</sup> (sauf diabète)
LDH > 600 U · L <sup>-1</sup> (3,5 N)
Urée sanguine > 16 mmol · L <sup>-1</sup>
Calcémie < 2 mmol · L <sup>-1</sup>
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Albuminémie < 32 g · L <sup>-1</sup>
SGOT > 100 U · L <sup>-1</sup> (2 N)

**Tableau III. Score de Blamey.**

Âge > 55 ans
Globules blancs > 15 000 · mm <sup>-3</sup>
Glycémie > 10 mmol · L <sup>-1</sup>
Urée > 16 mmol · L <sup>-1</sup>
Calcémie < 2 mmol · L <sup>-1</sup>
PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg
Albuminémie < 32 g · L <sup>-1</sup>
LDH > 1,5 N

En 1996, une équipe a tenté de cibler les facteurs associés avec la mortalité des PAG de manière plus précise ; le décès était plus fréquent chez les patients âgés avec une créatinine élevée, l'utilisation de drogues inotropes et de vasopresseurs et la survenue d'une insuffisance rénale pendant le séjour en soins intensifs [18].

### **Scores Apache II, IGS, OSF**

Très rapidement en raison des limites exposées ci-dessus, les équipes médicochirurgicales ont cherché à évaluer la gravité de la pancréatite à l'admission et au cours de son évolution, par les scores de gravité non spécifiques utilisés dans les services de réanimation : Apache II [19], SAPS ou IGS [20], OSF [21], etc. De nombreux travaux ont comparé leurs performances, et le plus souvent montré leur supériorité par rapport aux scores initialement décrits [22] [23]. Ainsi, aucun décès ne survient chez les patients dont le score Apache II est inférieur à 10 dans les trois premiers jours [23]. D'autres auteurs reconnaissent la bonne sensibilité de l'Apache II et du SAPS pour prédire les complications locales et leur bonne spécificité pour prédire les complications systémiques, mais leur intérêt pratique néanmoins limité pour une classification pronostique initiale [24] [25]. L'intérêt majeur de ces scores est, pour la majorité des auteurs reconnu en raison de la possibilité de les recueillir à l'admission et dans les 24 premières heures. Ils sont répétitifs et permettent, par une évaluation quotidienne, un suivi régulier de l'évolution de la maladie et le dépistage des complications.

### **Marqueurs biologiques de gravité**

Les marqueurs biologiques permettent actuellement un diagnostic fiable et très précoce de sévérité. Les progrès dans ce domaine sont venus d'une meilleure connaissance de la physiopathologie de la pancréatite aiguë. En effet, les événements physiopathologiques étudiés précédemment sont à l'origine d'une libération de différentes substances, dont le dosage permet d'appréhender la sévérité de la pancréatite aiguë.

#### **Amylasémie et lipasémie**

Ces deux dosages disponibles partout permettent d'évoquer le diagnostic de pancréatite aiguë. Ils n'ont cependant pas de valeur pronostique et on se doit de le rappeler. Une élévation de l'amylasémie n'est pas spécifique et ses taux diminuent rapidement du fait de sa clairance rapide. Une élévation de la lipasémie à des taux supérieurs à trois fois la normale est créditée d'une sensibilité et d'une spécificité voisines de 100 % [26]. Toutefois une augmentation isolée de la lipasémie ne serait pas suffisante pour affirmer le diagnostic de pancréatite [27]. En revanche, l'élévation simultanée de l'amylasémie et de la lipasémie a une sensibilité et une spécificité diagnostique de 90 à 98 %.

## **Marqueurs de l'activation des polynucléaires et macrophages**

Il ressort, de toutes les études, que les concentrations sériques de PMN élastase (marqueur de l'activation des polynucléaires neutrophiles) sont la traduction directe et quasi immédiate de la sévérité de la pancréatite aiguë. Il s'agit d'un marqueur efficace, de dosage facile semble-t-il, capable dans un travail de différencier précocement les formes bénignes ( $348\ 79\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) des formes graves ( $897\ 183\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) ou des formes mortelles ( $799\ 244\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) [28]. Cet intérêt est retrouvé dans d'autres études. Dans une étude, on observe dès l'admission une différence significative entre formes sévères et modérées. Avec des valeurs prédictives positive et négative de 97 et 98 %, un pourcentage de bien classés de 98 % dès la 24<sup>e</sup> heure, l'intérêt de ce test est incontesté à la phase très précoce de la pancréatite aiguë [29]. Très récemment, l'intérêt du dosage des cytokines pour l'évaluation du pronostic des pancréatites aiguës et plus particulièrement l'importance de l'IL6 ont été rappelées [30]. Ce dosage malheureusement n'est pas réalisable partout en urgence.

Les neutrophiles synthétisent et libèrent quantité de médiateurs au cours de l'inflammation aiguë, dont l'interleukine 1, puissant inducteur de la production d'interleukine 6 par les monocytes circulants et les cellules endothéliales. Un des rôles de l'interleukine 6 est d'induire la synthèse par l'hépatocyte d'1 antitrypsine, de C réactive protéine (CRP) et de phospholipase A2. Les concentrations d'interleukine 6 dans le sérum s'élèvent durant les 24 premières heures de la pancréatite aiguë et un pic est observé entre la 24<sup>e</sup> et la 36<sup>e</sup> heure. Sa cinétique au cours du temps et surtout un pic de concentration supérieur à  $130\ \text{UI} \cdot \text{mL}^{-1}$ , permettent de distinguer les formes bénignes des formes sévères, avec une spécificité et une sensibilité respectivement de 71 % et 100 % [31].

## **Marqueurs de l'activation des protéases pancréatiques et dosage des antiprotéases**

L'activation du trypsinogène se traduit par l'apparition d'un petit peptide, dont le passage systémique et l'élimination urinaire indiquent une forme sévère. En 1990, une méthode de dosage dans les urines a été proposée [32]. Ce test est alors apparu très prometteur puisque pour un taux supérieur à  $2\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  à l'admission, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 80 et 90 %, et 87 % des patients pouvaient être classés entre formes bénignes et sévères [32]. L'intérêt de ce dosage, ainsi que celui d'un peptide d'activation de la phospholipase A2, a été confirmé avec une nouvelle technique de laboratoire [33].

Les protéases activées sont inhibées par des antiprotéases circulantes (2 macroglobuline, et 1 antitrypsine). L'2 macroglobuline va être consommée au cours de la pancréatite aiguë et ses taux vont être abaissés. Il existe une corrélation entre cette baisse et la gravité pour des valeurs seuils de  $15\ \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  à la 24<sup>e</sup> heure, de  $25\ \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  à la 48<sup>e</sup> heure. Ses faibles sensibilité (61,5 %) et spécificité (71,7 %) à la 24<sup>e</sup> heure font que ce paramètre est peu utilisé pour le diagnostic précoce de gravité. L'1 antitrypsine dont le taux s'élève proportionnellement à la sévérité de l'inflammation atteint un pic à la 72<sup>e</sup> heure ; la valeur seuil retenue est supérieure à  $70\ \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ . Toutefois, ce retard d'apparition lui enlève tout intérêt pour un diagnostic précoce de sévérité [34].

## **Protéines de l'inflammation**

La CRP, qui apparaît proportionnellement au taux d'interleukine 6, est un marqueur non spécifique de l'inflammation, facile à obtenir en urgence. Son pic est retardé (48 à 72 h). Lorsqu'il est supérieur à  $150\ \text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , il signe une forme sévère avec une sensibilité de 90 %, une spécificité de 80 % et une valeur prédictive positive de 75 %. Les valeurs seuil retenues sont de  $60\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  à 24 h,  $70\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  à 48 h et  $120\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  à 72 h [35].

La phospholipase A2, marqueur de l'activité phagocytaire au cours de l'inflammation, est impliquée dans le développement de la nécrose pancréatique et des complications pulmonaires. Dans une étude, portant sur 85 patients (50 pancréatites œdémateuses et 35 pancréatites nécrosantes), il a été montré que le dosage sérique de la phospholipase A2 permettait de différencier correctement les patients dans 80 % des cas, avec comme valeur seuil retenue 3,5

UI · L-1 entre le premier et le cinquième jour [36]. Il s'agit là cependant d'un dosage difficile non réalisable en routine [37].

## Imagerie

Les techniques d'imagerie et de radiologie interventionnelle ont été ces 20 dernières années d'un apport considérable pour la prise en charge des PAG. Les techniques standard (ASP et radiographie thoracique) gardent un intérêt certain dans le diagnostic des complications. Un travail récent souligne même l'intérêt en matière de pronostic de l'existence d'épanchements ou d'opacités pulmonaires dans les 24 premières heures de l'admission et leur accorde une valeur identique aux scores de Ranson ou de Glasgow [38]. L'échographie, la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) et la tomodensitométrie (TDM) sont importantes pour le diagnostic et l'évaluation de la pancréatite aiguë et de ses complications [39]. La TDM est cependant l'examen qui apporte le plus de renseignements en matière de gravité de la pancréatite et pour la prédiction de la survenue de complications et de la mortalité.

### Diagnostic de la nécrose

C'est la TDM avec injection d'iode qui est l'examen standard reconnu pour mettre en évidence la nécrose lorsque celle-ci atteint 30 % de la glande et on connaît l'importance de cette nécrose pour le pronostic [39].

Balthazar et Marshall ont décrit un index de sévérité à la scanographie, qui associe l'importance de l'atteinte pancréatique et de la nécrose (CT scan index ou CTSI). Plus le score est élevé, plus les risques de complications et de mortalité augmentent [40] [41] :

Pancréas		Nécrose	
Normal	0 (A)	Absente	= 0
Augmenté de volume	1 (B)	30 %	= 2
Inflammation péripancréas	2 (C)	50 %	= 4
1 coulée	3 (D)	> 50 %	= 6
2 coulées	4 (E)		
Scores	Complications	Mortalité	
0 - 3	8 %	3 %	
4 - 6	35 %	6 %	
7 - 10	92 %	17 %	

Les performances du scanner peuvent parfois être prises en défaut. C'est le cas notamment lorsque la nécrose est rare ou disséminée (lésion de moins de 3 cm intéressant moins de 30 % de la glande). D'autre part, s'il est réalisé trop précocement, un rehaussement normal de densité peut exister, alors que la nécrose pourra être individualisée plus tardivement. En effet, celle-ci est habituellement constituée 96 heures après le début des symptômes [42]. Aussi, si la scanographie avec injection ne semble pas justifiée en urgence ni en routine, il est important d'identifier avec les critères biocliniques les patients à haut risque de PAG et pour lesquels il sera utile de le pratiquer, au-delà de 48 h, entre le troisième et le 10e jour après l'admission. Aussi, pour Balthazar, les indications justifiées sont un doute diagnostique, une hyperamylasémie et signes cliniques sévères, une distension abdominale, une défense, une fièvre supérieure à 39 °C et une hyperleucocytose, un score de Ranson > 3 ou un score Apache II > 8, une absence d'amélioration après 72 h de traitement et une aggravation brutale après amélioration initiale.

## **Diagnostic de l'infection**

L'infection de la nécrose survient au-delà de la première ou deuxième semaine. Elle est à l'origine de la survenue de défaillances viscérales multiples et majoritairement de la mortalité, en l'absence de geste efficace d'éradication. Si la présence de bulles d'air au sein de la nécrose, au scanner, est un bon signe, seule la ponction dirigée, avec examen bactériologique direct et cultures, permet d'apprécier l'infection et commande son évacuation par les moyens les mieux adaptés, le plus souvent la chirurgie [43].

Les abcès surviennent plus tardivement, parfois après plusieurs semaines. Leur diagnostic relève de la même démarche, mais ils peuvent être eux accessibles à un drainage percutané.

## **Diagnostic d'une origine lithiasique**

Bien qu'il s'agisse là d'un diagnostic étiologique, il convient de citer l'intérêt de l'échographie et de la CPRE pour poser l'indication d'une levée d'obstacle urgente en cas d'ictère ou d'angiocholite. Elle peut également être utile pour objectiver une rupture du Wirsung au décours d'un traumatisme du pancréas.

## **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Son intérêt est sous-évalué pour la PAG. L'injection de Gadolinium peut mettre en évidence la nécrose avec un meilleur pouvoir de résolution et il n'y a pas d'irradiation. Mais, l'IRM est coûteuse et n'est pas disponible partout. L'accès des patients de réanimation pose problème en enceinte d'IRM [1].

# **TRAITEMENT MÉDICAL ET DE RÉANIMATION**

Il n'existe pas de traitement spécifique de la PAG. La prise en charge est une affaire d'équipe, chacun dans son domaine de compétence et de préférence après consultation au lit du patient devra être prêt à intervenir à tout moment. Aujourd'hui le traitement est d'abord médical et conservateur. Néanmoins, devant une complication chirurgicale (hémorragie, perforation) et, de façon indiscutable, devant une infection, il faudra intervenir [1] [2] [3].

## **Mesures de réanimation de base**

Elles viseront à corriger les conséquences plus ou moins importantes de l'atteinte pancréatique au premier rang desquelles les conséquences hémodynamiques et respiratoires, les déséquilibres hydroélectrolytiques et métaboliques sans oublier de nourrir les patients, de prévenir l'infection et de traiter la douleur. Un monitoring plus ou moins invasif devra être adapté à la situation et il faudra pouvoir disposer des moyens de réanimation lourds si nécessaires (respirateur, épuration extrarénale...) [1].

## **Hémodynamique**

La PAG peut s'accompagner d'un état hémodynamique voisin de celui d'un sepsis grave, lié à l'importance du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), à savoir un état hyperkinétique avec augmentation de l'index cardiaque. Il existe par ailleurs une hypovolémie constante en rapport initialement avec un troisième secteur lié à l'iléus et aux épanchements intrapéritonéaux voire à des phénomènes hémorragiques, rares à ce stade. Un remplissage vasculaire conséquent, associant cristalloïdes et colloïdes, est nécessaire pour maintenir une perfusion correcte dans le territoire mésentérique, toute ischémie à ce niveau étant susceptible d'aggraver les lésions abdominales. Une hémodilution modérée (Ht 30 %) s'est montrée efficace expérimentalement et ne peut qu'améliorer la microcirculation au niveau du pancréas. Le rétablissement de la volémie préviendra aussi la survenue d'une insuffisance rénale.

## **Hypoxémie - Insuffisance respiratoire**

Elles sont d'origine multifactorielle et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peut être présent d'emblée ou apparaître secondairement et nécessiter une ventilation mécanique. Elles sont secondaires à une gêne de la cinétique diaphragmatique liée à l'iléus et qui favorise les atelectasies des bases, mais aussi à des épanchements pleuraux uni ou bilatéraux et à des atteintes parenchymateuses pouvant exister dès les premières 24 heures et aggraver le pronostic [38]. De plus, une étude française de pancréatite expérimentale à la céruléine chez le rat a mis en évidence une véritable dysfonction diaphragmatique qui pourrait jouer un rôle dans la genèse de l'insuffisance respiratoire des pancréatites aiguës [44]. En l'absence de SDRA, l'oxygénothérapie par voie nasale, l'évacuation des épanchements, la kinésithérapie et une fibroscopie d'aspiration pour lever les atelectasies sont autant de moyens pour tenter d'éviter l'intubation et la ventilation mécanique.

## **Réanimation hydroélectrolytique et métabolique**

La séquestration liquidienne en rapport avec l'iléus, l'aspiration digestive, doivent être compensées pour éviter alcalose métabolique et hypokaliémie. Une hypomagnésémie est fréquente chez l'alcoolique chronique et l'hypocalcémie fait partie des facteurs de gravité de la maladie. Les troubles de la glycorégulation sont habituels et il ne faut pas hésiter à recourir à l'insuline pour corriger une hyperglycémie, afin d'assurer à ces patients une nutrition de bon niveau calorico-azoté.

## **Prise en charge nutritionnelle**

La PAG entraîne un hypercatabolisme protidique, une lipolyse, une augmentation de la néoglucogenèse et s'accompagne de troubles de la glycorégulation (diminution de sécrétion et résistance à l'insuline) [45] [46]. Les besoins nutritionnels sont élevés et ont été calculés par calorimétrie indirecte [47]. Les besoins de base sont multipliés par 1,49 (1,08-1,78). La nutrition doit être adaptée à cette situation et entreprise précocement, de façon à prévenir le catabolisme et ses conséquences notamment sur le plan immunitaire (infection). La nutrition par voie entérale (NE) doit être dès que possible préférée à la voie parentérale.

Pendant la période initiale, seule la voie parentérale est utilisable. Elle doit être continue par voie centrale et habituellement utilise des mélanges ternaires (glucides, acides aminés et lipides). Les lipides en effet ne sont pas contre-indiqués par cette voie, sauf en cas de dyslipidémie sévère à l'origine de la pancréatite. Pour certains, ils peuvent représenter 35 à 70 % des apports énergétiques ( $30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ ) sans dommage, permettant de réduire les apports glucidiques ( $150 \text{ g} \cdot \text{j}^{-1}$ ) si besoin [48]. Les apports azotés, de l'ordre de  $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  et par jour sont à base de solutions d'acides aminés pouvant être enrichies en cétoglutarate d'ornithine pour pallier une carence en glutamine [49] [50]. Les solutions lipidiques à base d'huile d'olive posséderaient un rôle protecteur contre la peroxydation lipidique des membranes ainsi qu'un effet bénéfique sur le plan immunitaire. Elles pourraient peut-être avoir un intérêt dans l'avenir. L'apport en vitamines A, E, B, C est indispensable chez ces patients souvent carencés et dont les apports calorico-azotés augmentent les besoins. La vitamine C pourrait en outre avoir un rôle bénéfique sur le plan physiopathologique comme anti-oxydant [51]. Les oligo-éléments et particulièrement le zinc et le sélénium devront également être apportés dans cette alimentation parentérale [45].

La voie entérale pourra et devra même être utilisée, dès que l'iléus aura disparu, le transit repris et en l'absence bien sûr de complication intra-abdominale. L'administration des nutriments se fera au mieux en site jéjunale, soit par une sonde positionnée par voie nasogastrique, soit par une jéjunostomie confectionnée lors d'une laparotomie si, pour des raisons diverses, celle-ci a été rendue nécessaire [52]. L'administration des nutriments en site jéjunale a pour but de diminuer la sécrétion pancréatique, dont on sait qu'elle est déclenchée par la stimulation acide duodénale. Les diètes administrées par cette voie seront préférentiellement, dans notre expérience, semi-élémentaires et à base de petits peptides et de triglycérides à chaîne moyenne. Le recours le plus précocement possible à ce type de nutrition, en tenant compte des réserves exprimées plus haut, permet de s'affranchir du risque septique lié au cathéter central, mais

aussi au risque de translocation bactérienne. L'alimentation entérale, en effet, permet d'améliorer la qualité de la barrière muqueuse du tube digestif qui s'oppose ainsi au passage des germes et de leurs toxines [53]. Deux études randomisées récentes viennent confirmer l'intérêt de la nutrition entérale sur la nutrition parentérale en matière de survenue de complications septiques [54] [55].

### **Prévention de l'infection - Antibiothérapie**

Compte tenu de la fréquence de survenue de la nécrose (40 à 50 %), de la gravité liée à son infection responsable de 80 % des décès, une antibiothérapie de prévention a été préconisée par certains. Les germes de surinfection les plus souvent rencontrés (E. coli, Klebsiella, enterobacter, anaérobies...) font évoquer une origine digestive par translocation bactérienne. Une étude récente semble montrer une contamination par des germes différents en fonction de l'étiologie de la pancréatite, les germes à Gram négatif étant plus fréquemment rencontrés dans les pancréatites biliaires que dans les pancréatites alcooliques [56]. Le choix de l'antibiotique doit tenir compte de sa pénétration dans le tissu pancréatique. La ciprofloxacine, l'ofloxacine et l'imipenem seraient les plus efficaces [57]. Un travail expérimental réalisé chez le rat, comparant placebo, ciprofloxacine et thiénamycine administrés les sept premiers jours d'une pancréatite expérimentale a montré une réduction significative de la contamination de la nécrose dans les groupes traités, mais pas de différence sur la survie à j 7. En revanche, en termes de survie à j 21, les groupes diffèrent : 23 % dans le groupe placebo, 52 % dans le groupe ciprofloxacine et 70 % dans le groupe thiénamycine [58].

En ce qui concerne les études cliniques, elles ont utilisé des antibiothérapies différentes avec des résultats variables. L'imipenem, à raison de 500 mg toutes les huit heures pendant 15 jours (contre un groupe sans antibiothérapie) diminue significativement les infections pancréatiques (12,2 %-30,3 %) et extrapancréatiques (14,6 %-48,5 %) mais ne diminue pas la mortalité ni les défaillances viscérales [59]. Une étude utilise une triple antibioprofylaxie pendant 10 jours associant ceftazidime, amikacine et métronidazole chez 11 patients randomisés contre 12 ne recevant pas d'antibiotiques. On observe sept infections graves et trois décès dans le groupe non traité et aucune infection grave, mais un décès dans le groupe traité [60]. Dans une étude randomisée, portant sur deux groupes de 30 patients, sont utilisés soit 400 mg 2 fois par jour de péfloxacin, soit 500 mg trois fois par jour d'imipenem pendant cinq jours après le début des symptômes. L'incidence de l'infection de la nécrose et des infections extrapancréatiques étaient respectivement de 34 et 44 % dans le groupe pefloxacin et de 10 à 20 % dans le groupe imipenem. Il n'y avait pas de différence significative de mortalité [61].

L'intérêt d'une décontamination digestive sélective (DDS) a fait l'objet d'un travail qui constate une diminution de la mortalité liée à une réduction des infections à germe Gram négatif. Dans cette étude cependant, les patients recevaient en plus de la DDS (norfloxacine, colistine, amphotéricine B), du céfotaxime intraveineux pendant cinq jours [62].

Dans une étude récente, le même auteur confirme l'importance pronostique en termes de mortalité d'une colonisation intestinale par des germes à Gram négatif nosocomiaux et précédant l'infection de la nécrose des PAG [63]. Une autre étude souligne la gravité particulière des infections intra-abdominales à candida qui multiplie la mortalité par quatre et pose le problème de l'intérêt d'un traitement antifongique associé [64].

Au total, il est clair qu'une infection reconnue doit être traitée par une antibiothérapie adaptée, associée aux gestes de drainage indispensables. Il en est de même des infections spécifiques biliaires, respiratoires, urinaires et sur cathéter. Une antibioprofylaxie est nécessaire avant toute procédure invasive telle une CPRE ou la chirurgie. Il semble y avoir une place pour une antibiothérapie précoce dans les PAG, mais la durée du traitement n'est pas clairement définie [1].

## **Prise en charge de la douleur**

L'aspiration digestive contribue à soulager la douleur mais est bien entendu souvent insuffisante. Le propacétamol par voie intraveineuse peut suffire. Sinon, nalbuphine, buprénorphine voire morphiniques en PCA sont utilisés malgré leur potentiel effet délétère sur le sphincter d'Oddi [65]. L'utilisation de l'analgésie péridurale a été préconisée, elle procure une meilleure analgésie et peut être bénéfique en diminuant la durée de l'iléus et en améliorant la vascularisation splanchnique. Elle comporte néanmoins des risques, en cas de survenue de troubles de la coagulation. Enfin, il ne faut pas oublier les vessies de glace avec la réserve d'une vasoconstriction. L'analgésie par voie interpleurale a également été semblé-t-il utilisée avec une bonne efficacité [66].

## **Mesures à visée physiopathologique**

Elles ont pour objectif de mettre au repos les sécrétions gastriques et pancréatiques, d'éliminer les enzymes libérées ou de prévenir la synthèse, la libération et les effets des médiateurs de l'inflammation. Les études expérimentales sont légions et parfois discutables. Les études cliniques se sont montrées décevantes voire totalement inefficaces [1] [2] [3].

### **Inhibiteurs des sécrétions gastriques et pancréatiques**

Seuls le jeûne et l'aspiration nasogastrique peuvent être retenus. Ils sont indispensables à la phase aiguë pour lutter contre l'iléus et la stimulation duodénale, liée au passage du suc gastrique. La sonde évite les nausées et vomissements et à un rôle antalgique indiscutable.

Les parasympholytiques, les anti-acides, les antiH<sub>2</sub>, le glucagon, la calcitonine sont inefficaces et peuvent même avoir des effets délétères. Il en est de même des inhibiteurs de synthèse des enzymes pancréatiques, cytostatiques et antimétaboliques.

La somatostatine et son dérivé d'action prolongée, l'octréotide, continuent d'être l'objet de multiples études tant expérimentales que cliniques. Puissant inhibiteur de la sécrétion pancréatique, stimulant du système réticulo-endothélial et régulateur de la réponse immunitaire, elle bloque la sécrétion de TNF et augmente l'activité phagocytaire des monocytes. Ces actions sont donc susceptibles d'être intéressantes. Néanmoins, elle entraîne une puissante vasoconstriction splanchnique potentiellement délétère [3]. On ne peut pas conclure aujourd'hui que la somatostatine améliore le pronostic de PA chez l'homme [2].

### **Inhibition ou élimination des enzymes et médiateurs libérés**

Les inhibiteurs des protéases qu'il s'agisse de l'aprotinine, du gabexate ou d'autres inhibiteurs des sérines protéases (trypsine, phospholipase A<sub>2</sub>, élastase, kallikréine) ne peuvent être actuellement recommandés [3] [67].

Le lavage péritonéal a pour but d'éliminer de la cavité abdominale des enzymes et médiateurs libérés et pourrait avoir un intérêt à condition d'être prolongé. Récemment, a été préconisée l'utilisation d'un lavage continu avec de l'aprotinine, du nafamostat et de l'imiprénème [68] [69].

Le drainage du canal thoracique a été proposé par l'équipe de Reynaert. Il serait efficace contre l'apparition d'un SDRA sans toutefois modifier la mortalité de la pancréatite [70].

La plasmaphérèse, l'exsanguinotransfusion et l'hémofiltration sont autant de techniques lourdes qui font partie de l'arsenal thérapeutique destiné à prendre en charge les formes gravissimes.

## **Modulation de la réaction inflammatoire**

L'indométacine a permis de réduire de façon significative la consommation d'antalgiques, mais n'a pas influencé l'évolution en termes de complications ou de mortalité.

Les inhibiteurs des cytokines, l'IL 10, les anti-oxydants (vitamines C, E, caroténoïdes) pourraient être intéressants. Actuellement c'est l'utilisation d'un antagoniste facteur d'activation des plaquettes (antiPAF) qui semble devoir être le plus intéressant dans l'avenir, dans la mesure où ce principe thérapeutique s'attaque à la cascade des médiateurs inflammatoires qui déterminent la sévérité de la maladie. Son approche sera dans doute dépendante de la précocité de sa mise en œuvre. Deux travaux de phase II et de phase III utilisant le Lexipafant® ont été réalisés et semblent présenter un intérêt qui demande à être confirmé [71] [72]. Enfin, des études récentes expérimentales se sont intéressées au rôle protecteur potentiel du monoxyde d'azote (NO) dans la PAG grâce à son effet microcirculatoire bénéfique et à une inhibition de l'activation leucocytaire [73].

## **Traitement des complications systémiques**

Les complications systémiques (états de choc divers, SDRA, troubles de l'hémostase, défaillance rénale, hépatique) survenant isolément ou le plus souvent dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale relèvent de traitements spécifiques qu'il n'est pas possible de détailler ici. L'important est de s'assurer que ces complications ne sont pas en rapport avec une infection qu'il convient de détecter et d'éradiquer par tous moyens (antibiothérapie, drainage, chirurgie, etc.).

## **PLACE DU TRAITEMENT CHIRURGICAL**

Il a fait l'objet de nombreuses controverses et est à l'origine de nombreux travaux. Qui opérer ? Quand ? Comment ? Avec quels risques ? Les indications chirurgicales sont dominées initialement par le doute diagnostique devant un tableau abdominal aigu qui ne fait pas la preuve de la pancréatite et au cours de l'évolution par l'éradication d'une infection, qu'il s'agisse de la nécrose infectée ou d'un abcès. La chirurgie peut également être indiquée en cas de perforation d'un organe creux, d'hémorragie ou plus rarement et plus tardivement sur un pseudokyste compliqué.

En cas de doute diagnostique, la laparotomie est indiquée. Si on découvre une pancréatite, il est logique de pratiquer un drainage des voies biliaires et une jéjunostomie [52] [74]. Toute tentative d'intervenir à ce stade sur le pancréas augmente le risque d'infection.

En cas d'infection patente de la nécrose, mise en évidence par la ponction guidée ou responsable de défaillances viscérales et après une appréciation de son étendue à la scanographie, l'intervention de référence est la nécrosectomie, qui consiste à retirer les foyers de nécrose pancréatique et péripancréatique en ménageant le pancréas sain. Des divergences portent sur la voie d'abord, les modalités et la durée du drainage, la laparostomie ayant encore une place pour certains [75] [76] [77].

En cas de nécrose stérile, il semble bien qu'il ne faille pas intervenir au risque d'infecter la nécrose, sauf chez les patients les plus sévèrement atteints et qui s'aggravent malgré la réanimation [78] [79]. L'intervention entraîne une mortalité de 17 % contre 6,3 % en traitement conservateur [77].

Les abcès survenant plus ou moins tardivement peuvent être drainés chirurgicalement, mais aussi par drainage percutané, ce qui n'est pas le cas de la nécrose infectée.

## **TRAITEMENT SPÉCIFIQUE DE LA PANCRÉATITE AIGÛE GRAVE D'ORIGINE BILIAIRE**

Deux aspects doivent être discutés : la date de l'intervention et la place de la cholangiopancréatographie rétrograde et de la sphinctérotomie endoscopiques.

### **Intervention sur la lithiase biliaire**

Une étude multicentrique rapporte l'influence de la date d'intervention chez 62 patients atteints de PAG grave d'origine biliaire : 35 ont été opérés la 1<sup>re</sup> semaine, 16 entre 7 et 20 jours et 11 après 20 jours. Elle ne montre aucune différence significative entre le taux de complications et de mortalité dans les trois groupes, mais le taux de complications et de mortalité est plus élevé chez les patients opérés précocement. Cette étude confirme sans preuve statistique que la chirurgie biliaire précoce aggrave le pronostic des PAG biliaires [80] [81].

### **Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique et sphinctérotomie**

L'exploration en urgence de la voie biliaire, à la recherche systématique d'une lithiase enclavée responsable de la pancréatite et d'une sphinctérotomie, a été proposée. Plusieurs études prospectives, randomisées, ont été réalisées comparant la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique et la sphinctérotomie à un traitement conservateur [82] [83] [84] [85]. Elles tendent à montrer un effet bénéfique lorsque la sphinctérotomie est réalisée précocement de 24 à 72 h. La controverse cependant est importante [86] [87] [88] et une étude, publiée par Freeman en 1996, a attiré l'attention sur les complications de cette technique et sur les facteurs favorisant ces complications (mauvaise indication ou opérateur inexpérimenté) [89]. Une publication plus récente, portant sur 7 764 pancréatites biliaires et 4 285 sphinctérotomies, rapporte 2,8 % d'hémorragies, 0,56 % de perforations ainsi que d'autres complications [90]. Les auteurs concluent que des précautions doivent être prises lors de la cholangiographie et que la sphinctérotomie doit être réalisée précocement par un opérateur entraîné. Dans ces conditions la sphinctérotomie réduit la nécessité de recourir à la chirurgie dans la PAG d'origine biliaire.

## **CONCLUSION**

Au terme de cet exposé, volontairement limitatif, concernant une pathologie grave aux multiples aspects, et malgré les échecs de nombreux essais thérapeutiques, ces dernières années des progrès considérables dus aux efforts de toutes les spécialités, chacune dans son domaine ont permis une amélioration considérable du pronostic. Certes le coût de la prise en charge de la maladie peut sembler élevé, mais la réhabilitation de ces patients est de qualité et justifie pleinement les efforts entrepris par les équipes médicales [91] [92] [93].

## RÉFÉRENCES

- 1 Glazer G, Mann DV. On the behalf of the working party of the British Society of gastroenterology. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998 ; 42 Suppl 2 : 1-13.
- 2 Millat B, Guillon F. Indices pronostiques dans la pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : B33-B40.
- 3 Wyncoll DL. The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 146-56.
- 4 Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994 ; 17 : 1198-210.
- 5 Ohlsson K. Acute pancreatitis. Biochemical, pathophysiological and therapeutics aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 1988 ; 51 : 3-12.
- 6 Gross V, Leser HG, Heinisch A, Schölmerich J. Inflammatory mediators and cytokines - new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993 ; 40 : 522-30.
- 7 Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993 ; 8 : 551-8.
- 8 Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Routes of spread of pathogens into the pancreas in a feline model of acute pancreatitis. *Gut* 1994 ; 35 : 1306-10.
- 9 Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1636-40.
- 10 Rabeneck L, Feinstein AR, Horwitz RI, Wells CK. A new clinical prognostic staging system for acute pancreatitis. *Am J Med* 1993 ; 95 : 61-70.
- 11 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mc Kenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987 ; 40 : 373-83.
- 12 Pezzilli R, Billi P, Morselli-Labate AH. Severity of acute pancreatitis: relationship with etiology, sex and age. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 1859-64.
- 13 Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 484-6.
- 14 Suazo-Barahona J, Carmona-Sanchez R, Robles-Diaz G, Milke-Garcia P, Vargas-Vorackova F, Uscanga-Dominguez L, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 1324-8.
- 15 Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998 ; 43 : 2251-4.
- 16 Parc R, Frileux P, Tiret E, Honiger J, Hannoun L, Nordlinger B, Levy E. Les pancréatites aiguës nécrotico-hémorragiques. Pourquoi, quand, et comment les drainer ? A propos de 106 cas. *Chirurgie* 1989 ; 115 : 651-6.
- 17 Leese T., Shaw D. Comparison of three Glasgow multifactor prognostic scoring systems in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1988 ; 75 : 460-2.

- 18 Malcynski JT, Iwanow IC, Burchard KW. Severe pancreatitis. Determinants of mortality in a tertiary referral center. *Arch Surg* 1996 ; 131 : 242-6.
- 19 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Apache II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-29.
- 20 Legall JR, Loirat P, Alperovitch A. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-25.
- 21 Tran DD, Cuesta MA. Evaluation of severity in patients with acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 111 : 369-75.
- 22 Larvin M, Mc Mahon MJ. Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989 ; 2 : 201-5.
- 23 Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis : a comparative study of Apache II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990 ; 77 : 1260-4.
- 24 Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Campos R, Yanguela J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of Apache II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993 ; 8 : 682-6.
- 25 Bouillot JL, Mariette D, Canel MA, Gaudez F, Baccot S, Boucherie JC, et al. Pronostic vital dans la pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 542-6.
- 26 Gumaste VV, Roditis M, Mehta D, Dave PD. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 2051-5.
- 27 Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 463-9.
- 28 Gross V, Schölmerich J, Leser HG, Salm R, Lausen M, Ruckauer K, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990 ; 35 : 97-105.
- 29 Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego JM, Rabago L, Simon MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicenter study. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 1230-4.
- 30 Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 213-8.
- 31 Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993 ; 34 : 41-5.
- 32 Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990 ; 335 : 4-8.
- 33 Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1995 ; 10 : 347-53.

34 Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, de Diego M, Gea F, Yangüela J, et al. Monitoring of serum proteinase antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 507-13.

35 Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989 ; 76 : 177-81.

36 Buchler M, Malferteiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Friess H, Beger HG. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 1521-6.

37 Gronroos JM. Phospholipases A2. What are they and what is their clinical significance in acute pancreatitis? *Ann Chir Gynaecol* 1998 ; 87 : 196-9.

38 Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, Rabitti PG, Billi P, Bassi C, et al. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 7-14.

39 Dalzell DP, Scharling ES, Ott DJ, Wolfmann NT. Acute pancreatitis: the role of diagnostic imaging. *Crit Rev Diagn Imaging* 1998 ; 39 : 339-63.

40 Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990 ; 174 : 331-6.

41 Marshall JB. Acute pancreatitis. A review with an emphasis on new developments. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 1185-97.

42 Isenmann R, Buchler M, Uhl W, Malferteiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1993 ; 8 : 358-61.

43 Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WC, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 1315-20.

44 Matuszczak Y, Viires N, Aubier M, Desmots JM, Dureuil B. Diaphragmatic function is markedly altered in cerulein-induced pancreatitis. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1327-31.

45 Zazzo JF. Nutrition des malades atteints de pancréatites aiguës. In : *Nutrition artificielle en réanimation*. SRLF. Paris : Arnette ; 1996. p. 273-86.

46 Dugernier T, Laterre PF, Reynaert M. Pronostic et réanimation des pancréatites aiguës sévères. *Rev Prat* 1996 ; 46 : 696-703.

47 Bouffard YH, Delafosse BX, Annat GJ, Viale JP, Bertrand OM, Motin JP. Energy expenditure during severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1989 ; 13 : 26-9.

48 Van Gossum A, Lemoyne M, Greig PD. Lipid-associated total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1988 ; 12 : 250-5.

49 Wernerman J, Hammarqvist F, Von Der Decken A, Vinnars E. Ornithine-alpha-ketoglutarate improves skeletal muscle protein synthesis as assessed by ribosome analysis and nitrogen use after surgery. *Ann Surg* 1987 ; 206 : 674-8.

50 Roth E, Zoch G, Schulz F, Karner J, Muhlbacher F, Hamilton G, et al. Amino acid concentrations in plasma and skeletal muscle of patients with acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Clin Chem* 1985 ; 31 : 1305-9.

- 51 Scott P, Bruce C, Shofield D, Shiel N, Braganza JM, Mc Cloy RF. Vitamin C status in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 750-4.
- 52 Kudsk KA, Campbell SM, O'Brien T, Fuller R. Postoperative jejunal feedings following complicated pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 1990 ; 5 : 14-7.
- 53 Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, Mc Ardle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992 ; 216 : 62-9.
- 54 Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1665-9.
- 55 Windsor AC, Kanwar S, Li AG, Barnes E, Guthrie JA, Spark JI, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* 1998 ; 42 : 431-5.
- 56 Raty S, Sand J, Nordback I. Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998 ; 24 : 187-91.
- 57 Buchler M, Malfertiner P, Friess H, Isenmann R, Vanek E, Grimm H, et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992 ; 103 : 1902-8.
- 58 Mithofer K, Fernandez-Del, Castillo CF, Ferraro MJ, Lewandrowski K, Rattner DW, et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 232-40.
- 59 Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993 ; 176 : 480-3.
- 60 Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics with treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996 ; 13 : 198-201.
- 61 Bassi C, Falconi M, Caldiron E, Salvia R, Bertazzoni EM, Pederzoli P. Use of antibiotics in necrotizing pancreatitis. *Prob Gen Surg* 1997 13 : 80-5.
- 62 Luiten EJ, Hop WCJ, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995 ; 222 : 57-65.
- 63 Luiten EJ, Hop WCJ, Endtz HP, Bruining HA. Prognostic importance of gram negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled clinical trial of selective decontamination. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 438-45.
- 64 Hoerauf A, Hammers S, Muller-Myhsok B, Rupprecht H. Intra abdominal candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 2010-5.
- 65 Attard AR, Corlett MJ, Kidnern NJ, Leslie AP, Fraser IA. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. *Br Med J* 1992 ; 305 : 554-6.
- 66 Ahlburg P, Noreng M, Molgaard J, Egebo K. Treatment of pancreatic pain with interpleural bupivacaine: an open trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990 ; 34 : 156-7.

- 67 Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Olivato R, Bassi C, Falconi M, et al. Effectiveness of gabexate mesilate in acute pancreatitis. A metaanalysis. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 734-8.
- 68 Takeda K, Matsuno S, Sunara M, Kakugawa Y. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotics in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 394-8.
- 69 Berling R, Borgstrom A, Ohlsson K. Peritoneal lavage with aprotinin in patients with severe acute pancreatitis. Effects on plasma and peritoneal levels of trypsin and leukocyte proteases and their major inhibitors. *Int J Pancreatol* 1998 ; 24 : 9-17.
- 70 Dugernier T, Reynaert MS, Deby-Dupont G. Prospective evaluation of thoracic-duct drainage in the treatment of respiratory failure complicating severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1989 ; 15 : 372-8.
- 71 Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1414-20.
- 72 Kingsnorth AN for the British Acute Pancreatitis Study Group. Early treatment with Lexipafant, a platelet activating factor antagonist reduces mortality in acute pancreatitis: a double blind randomized placebo controlled study. [abstract]. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 453.
- 73 Werner J, Fernandez Del Castillo C, Rivera JA, Kollias N, Lewandrowski KB, Rattner DW, et al. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998 ; 48 : 401-7.
- 74 Mac Fadden DW, Reber HA. Indications for surgery in severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1994 ; 15 : 83-90.
- 75 Borie D, Frileux P, Levy E, Entremont A, Berger A, Ollivier JM, et al. Chirurgie des pancréatites aiguës nécrosantes. Drainage actif prolongé chez 157 patients consécutifs. *Pres Méd* 1994 ; 23 : 1064-8.
- 76 Fagniez PL, Pezet D, Millat B, Cherqui D, Dziri C, Letoublon C, et al. Traitement chirurgical des pancréatites aiguës graves. Résultats d'une étude prospective multicentrique des associations de recherche en chirurgie. *Gastroentérol Clin Biol* 1994 ; 18 : 932-7.
- 77 Beger HG, Rau B, Isenmann R, Mayer J. Surgical treatment of acute pancreatitis. *Ann Clin Gynaecol* 1998 ; 87 : 183-9.
- 78 Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997 ; 173 : 71-5.
- 79 Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberger MH, Boeger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995 ; 181 : 279-88.
- 80 Kelly TR, Wagner DS. Gallstone pancreatitis: a prospective randomized trial of the timing of surgery. *Surgery* 1988 ; 104 : 600-5.
- 81 Fagniez PL. Influence de la date de l'intervention chirurgicale sur le pronostic des pancréatites aiguës biliaires graves. *Chirurgie* 1998 ; 123 : 368-72.
- 82 Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ, Bailey IA, James D, Fossard DP. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1988 ; 2 : 979-83.

- 83 Fan ST, Lai EC, Mok FPT, Lo CM, Zheng SS, Wong J. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 228-32.
- 84 Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 237-42.
- 85 Cuilleret J, Balique JG, Barthelemy C, Bonnot P, Tiffet O, Baccot S. Quelle place pour la sphinctérotomie endoscopique dans le traitement des pancréatites aiguës ? *Chirurgie* 1998 ; 123 : 131-8.
- 86 Uomo G, Slavin J. Endoscopic sphincterotomy for acute pancreatitis. arguments in favour. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 30 : 557-61.
- 87 Nitsche R. Endoscopic sphincterotomy for acute pancreatitis: arguments against. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 30 : 562-5.
- 88 Hay JM. Lithiase de la voie biliaire principale symptomatique : traitement endoscopique ou traitement chirurgical ? *J Chir* 1998 ; 135 : 4-9.
- 89 Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher P, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 909-18.
- 90 Gargiulo A, Barbaro F, Caserta G, Gargiulo A, Manzi F, Milizia U, et al. Endoscopic sphincterotomy in acute biliary pancreatitis: the complications. *Ann Ital Chir* 1998 ; 69 : 473-7.
- 91 Doepel M, Eriksson J, Halme L, Kumpulainen T, Hockerstedt K. Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 1583-6.
- 92 Fenton-Lee D, Imrie CW. Pancreatic necrosis: assessment of outcome related to quality of life and cost of management. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 1579-82.
- 93 Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998 ; 42 : 886-91.