

Pancréatite aiguë post-CPRE et Ringer lactate : où en sommes-nous ?

Post-ERCP pancreatitis and lactated Ringer's solution: What is the current knowledge?

Erwan Vo Quang
René Louis Vitte
Frédéric Moryoussef

Centre hospitalier de Poissy - Saint-Germain,
service d'hépatogastro-entérologie,
10, rue du Champ-Gaillard,
78200 Poissy, France

 Tirés à part : F. Moryoussef
fmoryoussef@chi-poissy-st-germain.fr

▼ Résumé

L'administration de Ringer lactate est considérée comme étant le soluté de choix dans la prise en charge de la pancréatite aiguë (PA) grâce à son pouvoir de remplissage vasculaire mais aussi grâce à une double action anti-inflammatoire et alcalinisante. Plusieurs essais randomisés contrôlés ont montré son intérêt dans la prévention de la PA post-cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) en termes de réduction d'incidence et de sévérité. Le protocole le plus fréquemment décrit consiste en une perfusion de 3 mL/kg par heure pendant la procédure suivi d'un bolus de 20 mL/kg juste après puis d'une perfusion de 3 mL/kg par heure durant les huit heures suivant la procédure. La tolérance est bonne dans les différents travaux sous réserve d'une sélection rigoureuse des malades. Trois points restent à préciser : son bénéfice chez les patients recevant des AINS intrarectaux (recommandés par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* [ESGE]), le volume idéal « minimal » (en vue d'une utilisation en ambulatoire et pour les malades avec comorbidités) et, enfin, la population cible idéale (patients à moyen ou haut risque de PA post-CPRE ?).

- **Mots clés** : Ringer lactate, pancréatite aiguë, CPRE, hyperhydratation

▼ Abstract

Lactated Ringer's solution administration is considered as first choice intravenous fluid in management of acute pancreatitis due to its capacity to expand vascular volume and both anti-inflammatory and alcalinisation properties. Several randomized controlled trials have shown its benefit for post-ERCP acute pancreatitis prevention in terms of reduced incidence and severity. Most frequently used protocol consists in a perfusion of 3 mL/kg/h during the procedure, a bolus of 20 mL/kg immediately after the procedure and during and a 3 mL/kg/h perfusion during eight hours after the procedure. Lactated Ringer's solution is well tolerated in carefully selected patients. Three key issues remain to be addressed: its benefit in patients receiving intrarectal NSAIDs (recommended by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy [ESGE]), the ideal "minimal" volume for outpatients or in those with comorbidities and, eventually, the target population (average or high-risk patients?).

- **Key words**: Ringer's lactate, acute pancreatitis, ERCP, hyper-hydration

Introduction

La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est indiquée dans les maladies des voies biliaires et pancréatiques. Depuis

1974, date de la première CPRE thérapeutique, le médecin doit prendre en considération le bénéfice-risque de la procédure. La pancréatite post-CPRE (PEP) reste la principale complication avec un coût

Pour citer cet article : Quang EV, Vitte RL, Moryoussef F. Pancréatite aiguë post-CPRE et Ringer lactate : où en sommes-nous ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 449-457. doi : 10.1684/hpg.2019.1770

économique important chiffré à 200 millions de dollars aux États-Unis. L'incidence communément admise est de l'ordre de 3,5-9,7 % pouvant atteindre 15 % chez les patients à haut risque [1-3]. Les autres complications sont moins fréquentes : hémorragies post-sphinctérotomie : 1 % ; perforations : 0,1 à 0,6 % et angiocholite : 1 % [4].

L'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), dans ses recommandations les plus récentes, recommande les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en intrarectal chez tous les patients sans distinction de risque ainsi que la pose d'une prothèse pancréatique chez les patients à haut risque [1]. Il n'existait pas alors suffisamment de preuves en faveur d'une hydratation agressive préventive.

Différents travaux ont étudié la place de l'hydratation agressive à savoir le type de soluté mais aussi le volume et la durée d'hydratation dans la prévention de la PEP. L'objectif de cette mise au point est de dresser un aperçu des connaissances concernant l'hydratation préventive au cours de la CPRE.

Définitions et incidence

Deux définitions de la PEP coexistent. La première définition proposée par Cotton *et al.* en 1991, et reprise dans la plupart des essais, était : « nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur d'allure pancréatique, avec une élévation de la lipasémie et/ou amylasémie à plus de 3N plus de 24 heures suivant le geste et la nécessité d'une nouvelle ou poursuite d'hospitalisation d'au moins deux nuits ». Plus récemment, le consensus d'Atlanta de 2012 a proposé la définition suivante : « deux critères parmi : une douleur abdominale de type pancréatique, des enzymes pancréatiques à plus de 3N et la mise en évidence d'une inflammation pancréatique par une imagerie abdominale ». L'inconvénient de cette dernière définition était qu'elle n'était pas dédiée à la PEP [1]. Par ailleurs, une imagerie abdominale serait nécessaire pour tout malade avec douleur pancréatique et lipasémie à moins de 3N, ce qui est rarement réalisé en pratique dans les suites immédiates d'une CPRE.

Dans le travail de Kochar *et al.*, sur l'ensemble des 8 857 patients présentant une PEP, 5,7 %, 2,6 % et 0,5 % des patients présentaient respectivement une PEP légère, modérée, et sévère. Chez les 2 345 patients à haut risque, le taux de sévérité suivait la même distribution : 8,6 %, 3,9 % et 0,8 %. L'incidence de la PEP était plus importante en Amérique du Nord (13 %) comparée à l'Europe (8,4 %) et l'Asie (9,9 %) [3].

/// La définition de la pancréatite post-CPRE prend en compte une nouvelle douleur ou aggravation d'une douleur d'allure pancréatique, l'élévation de la lipasémie à plus de 3N plus de 24 heures suivant le geste et la nécessité d'une nouvelle ou poursuite d'hospitalisation d'au moins deux nuits ///

Physiopathologie

Physiopathologie de la pancréatite aiguë post-CPRE

La physiopathologie de la PEP repose sur deux mécanismes plus ou moins intriqués.

Le premier mécanisme est l'obstruction canalaire pancréatique bloquant sa sécrétion. On sait que le trypsinogène est transformé en trypsine par l'entérokinase dans la lumière digestive [5]. Cependant, en cas d'obstruction, l'exocytose des granules de zymogène des cellules acinaires (contenant des enzymes digestives dont le trypsinogène) est limitée. Ces granules fusionnent alors avec des lysosomes intracellulaires permettant l'activation du trypsinogène en trypsine dans les acini (sous l'effet de la cathepsine B lysosomiale) qui va elle-même activer en cascade des pro-enzymes digestifs au sein de ces mêmes acini et entraîner leur autodigestion. Cette « autophagie » va stimuler la réponse inflammatoire avec libération de cytokines (interleukines) et de médiateurs pro-inflammatoires (TNF-alpha) entraînant une dysfonction de la microcirculation pancréatique avec augmentation de la perméabilité capillaire, un risque d'hypovolémie systémique et de défaillance d'organe. Cet état d'hypovolémie peut être de plus aggravé dans certains cas avant la CPRE par la mise à jeun pré-interventionnelle ou le sepsis. On comprend alors mieux certains des facteurs de risque d'obstruction canalaire per-procédure rappelés par l'ESGE en 2014 (*tableau 1*) : le nombre de tentatives de canulation biliaire (entraînant de facto une inflammation papillaire ou un spasme responsable de l'obstruction) et le nombre d'accès pancréatiques (entraînant une inflammation canalaire pariétale) [1].

L'autre mécanisme décrit est l'exposition aux produits de contraste radiologiques activant les voies de signalisation propres aux ions calcium et au NF- κ B déclenchant à leur tour une cascade inflammatoire au sein du parenchyme pancréatique [6, 7].

/// En cas d'obstruction du canal pancréatique, l'exocytose des granules de zymogène des cellules acinaires est limitée, permettant l'activation du trypsinogène en trypsine dans les acini activant en cascade des pro-enzymes digestifs avec pour conséquence leur autodigestion ///

Ainsi, une hydratation agressive améliorerait la micro-perfusion pancréatique et préviendrait donc l'initiation de la cascade inflammatoire et les défaillances d'organe. *In vivo*, il a été en effet démontré qu'une hydratation insuffisante était associée à une insuffisance d'organe et une sévérité accrue de la pancréatite aiguë (PA) [8-12]. La prise en charge de la PA en termes d'hyperhydratation repose, entre autres, sur l'expansion volémique agressive par Ringer lactate (RL)

TABLEAU 1 • Facteurs de risque indépendants relatifs à la pancréatite aiguë post-cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) d'après l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) [1].

	Odds ratio ajustés (95 % intervalle de confiance entre parenthèses)
<i>Risques liés au patient</i>	
Risques certains	
Dysfonction sphinctérienne suspectée (DSO)	1,91 (1,37-2,65)
Sexe féminin	3,5 (1,1-10,6)
Antécédent de pancréatite	2,46 (1,93-3,12)
Risques probables	
Antécédent de PEP	8,7 (3,2-23,86)
Âge jeune	intervalle : 1,09-2,87
Voies biliaires non dilatées	
Absence de pancréatite chronique	1,87 (1,00-3,48)
Taux de bilirubine normal	1,89 (1,22-2,93)
<i>Risques liés à la procédure</i>	
Risques certains	
Tentative de canulation > 10 minutes	1,76 (1,13-2,74)
Taux de canulation pancréatique > 1	2,77 (1,79-4,30)
Injection pancréatique	2,2 (1,60-3,01)
Risques probables	
Précoupe biliaire	2,3 (1,4-3,7)
Sphinctérotomie pancréatique	3,07 (1,64-5,75)
Dilatation au ballon du sphincter biliaire	4,51 (1,51-13,46)
Persistance de lithiase dans la voie biliaire	3,35 (1,33-9,10)

recommandée par le Consensus international de 2013. La dose recommandée est de 5-10 mL/kg par heure à adapter en fonction des comorbidités (âge et état cardiovasculaire) jusqu'à amélioration clinico-biologique [13]. Le travail randomisé récent de Buxbaum *et al.* confirmait ces recommandations en termes d'amélioration clinico-biologique et de prévention du syndrome de réponse inflammatoire et systémique (SIRS) dans les PA modérées à la dose de 20 mL/kg bolus puis 3 mL/kg par heure jusqu'à amélioration clinique [14]. Concernant la PEP, on sait par ailleurs que des taux élevés pré-procéduraux d'urée, marqueur d'hémoconcentration, étaient associés à son développement et à sa sévérité [15, 16]. En encadrant nos CPRE, l'hyperhydratation permettrait ainsi de préserver une perfusion et une oxygénation optimales pancréatique. Cependant, aucune recommandation d'hyperhydratation n'existe à ce jour.

/// Hors pancréatite post-CPRE, la prise en charge de la pancréatite aiguë repose, entre autres, sur l'expansion volémique agressive par Ringer lactate ///

Pourquoi privilégier le Ringer lactate ?

Deux solutés d'hydratation sont trouvés dans la littérature : le sérum salé et le RL. À volume égal d'hyperhydratation perfusé, la plupart des travaux démontre la supériorité du RL sur le sérum salé dans le traitement de la PA et la prévention de la PEP *via* deux mécanismes : la diminution de la réponse inflammatoire et l'amélioration du pH systémique.

Pour rappel, le RL est une solution cristalloïde neutre isotonique destinée au remplissage vasculaire et à la rééquilibration hydro-électrolytique (possédant une composition ionique proche du liquide extracellulaire ; sodium, potassium, calcium et chlorure) dont une des propriétés est liée à l'ion lactate, un anion tampon métabolisé par le foie précurseur du bicarbonate participant à la régulation de l'équilibre acidobasique (source : Vidal 2019).

Concernant son action anti-inflammatoire, Wu *et al.* en 2011 suggérèrent, d'après les résultats d'un essai randomisé sur 40 patients, que le RL comparé au sérum salé dans le traitement des PA limitait significativement

l'incidence du SIRS et le taux de protéine C réactive (CRP) à 24 heures (critères secondaires) [19]. De-Madaria *et al.* confirmèrent ces résultats *in vivo* et *in vitro* via l'inhibition de l'induction inflammatoire des macrophages et de l'activation du NF- κ B (transcripteur principal de la voie de l'inflammation). L'effet n'était pas observé avec du « RL sans lactate » suggérant une action directe anti-inflammatoire de l'ion lactate [20].

Concernant son action alcalinisante, on sait qu'un environnement acide joue un rôle clé dans le développement de la PA. À partir de modèles animaux, il a été mis en évidence que l'activation du trypsinogène serait un mécanisme pH-dépendant et qu'un pH bas favorisait les lésions des acini et leur sévérité après CPRE. Le lactate métabolisé en bicarbonate par le foie protégerait mieux de l'acidose métabolique que la solution saline. Il empêcherait ainsi une baisse du pH intra-acinaire, contrairement à la solution saline composée d'un excès de chlore favorisant l'acidose hyperchlorémique, et diminuerait donc l'activation du trypsinogène et le développement des lésions de PA [19-21].

/// Le Ringer lactate est une solution cristalloïde neutre isotonique destinée au remplissage vasculaire dont une des propriétés est liée à l'ion lactate, un anion tampon précurseur du bicarbonate participant à la régulation acidobasique ///

Quels sont les moyens actuels de prévention de la pancréatite post-CPRE ?

Recommandations de 2014 de l'ESGE

Ces recommandations font le point sur la prévention de la PEP. Le groupe de travail a identifié des facteurs de risque indépendants liés au patient (suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, sexe féminin, antécédent de PA) et liés à la procédure (plus de dix minutes de temps de canulation biliaire, plus d'un passage pancréatique au guide, et opacification pancréatique) résumés dans le *tableau 1* [1].

L'ESGE recommande l'administration de 100 mg de diclofénac ou d'indométacine (IND) soit avant, soit après le geste de CPRE chez tous les patients ne présentant pas de contre-indication propre aux AINS. Si le patient est considéré comme à haut risque de PEP, la mise en place d'un stent pancréatique 5-Fr à visée préventive trouve son indication [1].

Alors que la place de l'hydratation préventive n'était pas mentionnée dans les recommandations de l'ESGE 2010, plusieurs travaux sont apparus dans les suites. Deux études préliminaires rétrospectives de cohorte sur un total de 245 patients avec PEP concluaient que, quel que soit le soluté choisi, un plus grand volume de soluté

administré en péri-interventionnel était inversement corrélé à la sévérité de la PEP [17, 18]. Dans l'étude pilote randomisée, conduite par Buxbaum *et al.* et rapportée dans les recommandations de l'ESGE 2014, il existait un bénéfice de l'hydratation agressive par RL dans la prévention de la PEP pour les 62 patients inclus. Aucun des patients qui recevaient une « hydratation agressive » (3 mL/kg par heure pendant la procédure puis pendant huit heures, bolus de 20 mL/kg par heure après la procédure) ne présentait de PA, tandis que 17 % dans le groupe « hydratation standard » (soluté de RL, perfusé à 1,5 mL/kg par heure pendant huit heures après la procédure) avaient eu une PA ($p = 0,016$) [22]. L'ESGE concluait ainsi en 2014 que l'hydratation agressive semblait efficace pour prévenir la PEP mais que des essais contrôlés randomisés étaient nécessaires pour conclure.

Depuis 2014, qu'apporte la littérature scientifique concernant l'hyperhydratation ?

• Efficacité de l'hyperhydratation au Ringer lactate

Shaygan-Nejad *et al.*, en 2015, ont publié une étude monocentrique, contrôlée, randomisée sur une population de 150 patients « tout-venant », assignée soit à une hydratation agressive par RL (3 mL/kg par heure durant la procédure, un bolus après procédure de 20 mL/kg puis 3 mL/kg par heure lors des huit heures suivant la procédure) soit à une hydratation standard par RL (1,5 mL/kg par heure pendant la procédure puis durant huit heures). Vingt et un patients ont eu une PA sur l'ensemble de la population, soit 22,7 % des patients recevant une hydratation standard *versus* 5,3 % recevant une hydratation agressive ($p = 0,002$). Ces résultats confirmaient l'efficacité du RL « agressif » dans la prévention de l'incidence de la PEP [23]. Ces mêmes résultats étaient confirmés par Choi *et al.*, en 2017, qui ont comparé dans une étude multicentrique, randomisée, en double insu, sur une population de 510 patients à risque moyen ou élevé, une hydratation agressive par RL (bolus initial de 10 mL/kg avant la procédure, 3 mL/kg par heure pendant la procédure, bolus de 10 mL/kg juste après, suivi d'une perfusion continue de 3 mL/kg par heure durant les huit heures après la procédure) à une hydratation standard par du RL (1,5 mL/kg par heure pendant et huit heures après la procédure). Onze patients dans le groupe hydratation agressive ont développé une PEP (4,3 %) comparé aux 25 patients (9,8 %) dans le groupe standard ($p = 0,016$). Autrement dit, afin d'éviter un épisode de PEP, 18 patients devaient être traités par le protocole « hydratation agressive ». La sévérité de la PEP était étudiée comme jugement secondaire et l'incidence des PEP modérés à sévères était significativement inférieure dans le groupe « hydratation agressive » *versus* « standard » ($p = 0,04$) [24].

La prévention par ce protocole d'hydratation agressive joue donc à la fois sur l'incidence et sur la sévérité de la PEP. Dans ces deux derniers travaux, les deux principales limites étaient des critères d'exclusion assez larges et donc peu représentatifs de notre pratique, tels que l'âge (respectivement plus de 70 et 75 ans) et l'absence d'administration d'AINS pourtant recommandé par l'ESGE... Dans cette perspective, Mok *et al.*, la même année, ont mené un travail randomisé, monocentrique, prospectif, en double insu, étudiant un bolus de 1 L de RL avec des suppositoires d'IND chez 192 patients à haut risque de PEP selon le protocole suivant : solution saline + suppositoire placebo *versus* solution saline + suppositoire IND *versus* RL + placebo *versus* RL + suppositoire IND. L'administration de 1 L de solution saline ou de RL se faisait en 30 minutes juste avant la CPRE. Une incidence plus faible de PEP était significativement notée dans le groupe RL + IND (6 %) comparée au groupe solution saline + placebo (21 %) ($p = 0,03$) mais pas *versus* solution saline + IND (13 %) ni *versus* RL + placebo (19 %) [25]. L'absence de différence mise en évidence entre les groupes RL + IND et solution saline + IND/RL + placebo pouvait être expliquée par le choix des auteurs de simplifier le protocole par 1 L de Ringer avant la CPRE et/ou par un manque de puissance. Enfin, les auteurs ne trouvaient pas de différence en termes de sévérité de PEP entre les groupes. Enfin, Park *et al.*, en 2017, ont monté une étude prospective, randomisée et multicentrique sur 395 patients à risque moyen et haut, répartis en trois groupes : hydratation agressive par RL, hydratation agressive par sérum salé et hydratation standard par RL. Le protocole d'hydratation agressive était très proche de celui de l'étude de Choi *et al.* à savoir : 3 mL/kg par heure pendant le geste, bolus de 20 mL/kg et 3 mL/kg par heure durant les huit heures après le geste. Une différence significative en termes d'incidence de PEP était mise en évidence entre le groupe hydratation agressive par RL et le groupe hydratation standard par RL ($p = 0,008$). Aucune différence significative n'existait par contre entre le groupe hydratation agressive par sérum salé et le groupe hydratation standard par RL. Les auteurs concluaient que l'hydratation agressive avait un bénéfice seulement si le type de soluté utilisé était du RL. Les deux limites de ce travail semblent être à nouveau l'absence d'utilisation des AINS intrarectaux (non disponibles en Corée du Sud) et l'absence de groupe témoin « sérum salé » non agressif [26].

Les résultats en faveur d'une hydratation agressive par RL dans la prévention de la PEP sont confirmés sur deux méta-analyses de 2017. Celle de Zhang *et al.* reprenait sept études randomisées avec 1 047 patients et comparait les groupes bénéficiant d'une hydratation agressive à base de RL, à une hydratation standard par RL. Une différence de protocole entre les études résidait dans les modalités du bolus : soit 20 mL/kg après procédure, soit 10 mL/kg avant et, après, soit 10 mL/kg après la procédure. L'hydratation agressive par RL réduisait l'incidence de la PEP de 50 % environ (OR = 0,47 [0,30-0,72 ;

$p = 0,0006$]) comparée à l'hydratation standard. Il apparaissait aussi qu'une hydratation supérieure à 3 500 mL sur neuf heures (volume calculé pour un patient de 75 kg et une CPRE d'une durée d'une heure) était le volume efficace pour réduire le taux de PEP [27]. Wu *et al.*, dans la deuxième méta-analyse, reprenaient trois études, celle de Buxbaum *et al.* [22], Shaygan-Nejad *et al.* [23] ainsi que de Choi *et al.* [24] et confirmaient la supériorité de l'hydratation agressive par RL sur l'hydratation standard en termes d'incidence (OR = 0,29 [0,16-0,53]), de sévérité (OR = 0,16 [0,03-0,96]), de durée d'hospitalisation et de douleurs abdominales [28].

/// L'hydratation agressive par Ringer lactate réduisait l'incidence de la pancréatite post-CPRE d'au moins 50 % comparée à l'hydratation standard ///

À noter que les travaux cités étaient assez homogènes sur leurs critères d'exclusion à savoir les femmes enceintes, les patients avec troubles électrolytiques (Na < 130 mmol/L et Na > 150 mmol/L) et ceux à risque de surcharge ou de décompensation d'organe (cirrhose, insuffisance cardiaque NYHA > 2 ou FEVG < 45 % ou infarctus du myocarde de moins de trois mois, insuffisance rénale chronique [clairance comprise entre 15 et 40 mL/kg selon les études] et insuffisance respiratoire chronique). Les critères comprenaient souvent un l'âge limite variant de 70 (à plus haut risque d'insuffisance cardiaque ou rénale non diagnostiquée) [22, 23] à 80 ans [26] ou sans limite dans l'étude de Mok *et al.* (mais plus faible volume administré dans cette dernière) [25]. Par ailleurs, les patients à bas risque de PEP (pancréatite chronique, antécédent de sphinctérotomie) étaient exclus.

Il apparaît ainsi dans la littérature disponible que le protocole « 3 mL/kg par heure pendant le geste suivi immédiatement d'un bolus de 20 mL/kg et de huit heures de perfusion à 3 mL/kg par heure après le geste » est le plus décrit dans la prévention de la PEP (tableau 2). Cependant, en pratique, ce protocole est complexe à prescrire notamment en ambulatoire et en raison de quelques réticences de nos confrères anesthésistes. On notera de plus que trop peu de travaux (hormis celui de Mok *et al.*) se penchent sur le bénéfice du RL joint à l'administration d'AINS intrarectaux. Or, on peut aisément deviner un effet synergique entre AINS et hydratation qui agissent chacun sur différentes étapes du développement de la PEP ; les AINS limitent la réaction inflammatoire et l'hydratation préserve une microvascularisation pancréatique suffisante. Un essai prospectif randomisé danois a d'ailleurs débuté (incluant plus de 400 malades par bras) comparant hyperhydratation « agressive » par RL *versus* hydratation standard chez des patients à risque moyen et élevé de PEP recevant tous des AINS dans les 30 minutes avant ou après la procédure (FLUYT trial) [29].

TABEAU 2 • Principaux travaux randomisés contrôlés évaluant le bénéfice du Ringer lactate dans la prévention de la pancréatite aiguë post-cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE).

Références	Type d'étude	Pays/années	Effectif	Intervention	Résultats
Buxbaum <i>et al.</i> [22]	Étude pilote, monocentrique Deux bras	États-Unis/ 2014	Patients à moyen-haut risque (<i>n</i> = 62)	AH avec RL : 3 mL/kg/h durant la procédure et durant les 8 h suivant la procédure, et un bolus de 20 mL/kg après procédure SH avec RL : 1,5 mL/kg/h pendant le geste et 8 h après	AH > SH ; RR = 0,36 ; <i>p</i> = 0,016
Shaygan-Nejad <i>et al.</i> [23]	Monocentrique Deux bras	Thaïlande/ 2015	Patients à moyen-haut risque (<i>n</i> = 150)	AH avec RL : 3 mL/kg/h durant la procédure et durant les 8 h suivant la procédure, et un bolus de 20 mL/kg après procédure SH avec RL : 1,5 mL/kg/h pendant le geste et 8 h après	AH > SH ; RR = 0,19 ; <i>p</i> = 0,002
Choi <i>et al.</i> [24]	Multicentrique Deux bras	Corée du Sud /2017	Patients à moyen-haut risque (<i>n</i> = 510)	AH avec RL : bolus de 10 mL/kg avant et juste après la procédure, 3 mL/kg/h durant la procédure et durant les 8 h suivant la procédure, SH avec RL : 1,5 mL/kg/h pendant la procédure et pendant 8 h	AH > SH ; RR = 0,41 ; <i>p</i> = 0,016
Mok <i>et al.</i> [25]	Monocentrique Quatres bras : - RL + IND - RL + placebo - SS + IND - SS + placebo	États-Unis/ 2017	Patients à haut risque (<i>n</i> = 192)	1 L de perfusion (solution salée ou RL) en moins de 30 minutes avant la procédure AINS intrarectaux 100 mg	RL + IND > SS + placebo (<i>p</i> = 0,04) RAR : 14,6 % ; RRR : 70 %
Park <i>et al.</i> [26]	Multicentrique, randomisée Trois bras	Corée/2017	Patients à moyen-haut risque (<i>n</i> = 395)	AH avec RL : 3 mL/kg/h durant la procédure et durant les 8 h suivant la procédure, et un bolus de 20 mL/kg après la procédure AH avec soluté salin : 3 mL/kg/h durant la procédure et durant les 8 h suivant la procédure, et un bolus de 20 mL/kg après procédure SH avec RL : 1,5 mL/kg/h pendant le geste et 8 h	AH au RL > SH au RL ; RR = 0,26 ; <i>p</i> = 0,008

AH : hydratation agressive ; SH : hydratation standard ; IND : indométacine ; RL : Ringer lactate ; RAR : réduction absolue de risque ; RRR : réduction relative de risque.

/// **Le protocole le plus décrit consiste en une perfusion de Ringer lactate selon le schéma suivant : 3 mL/kg par heure pendant la CPRE, un bolus de 20 mL/kg en post-procédure immédiat puis 3 mL/kg par heure durant les huit heures après le geste** ///

• Tolérance de l'hyperhydratation

Les deux principaux effets secondaires attendus liés à une hyperhydratation sont la surcharge hydrique (périphérique et pulmonaire avec œdème aigu du poumon) et l'hémorragie post-sphinctérotomie. Cependant, dans aucun des travaux randomisés, une différence significative en termes de tolérance n'était notée. Shaygan *et al.*, en 2015, ne constatèrent aucun signe de surcharge [23].

Choi *et al.* ne notaient pas non plus de différence significative en termes de surcharge ou d'hémorragie post-sphinctérotomie (un cas sur 255 patients dans le groupe hydratation agressive d'œdème périphérique résolutif en 24 heures après arrêt de l'hydratation et deux cas d'hémorragie dans chaque bras) [24]. Dans le travail de Mok *et al.*, un seul épisode de surcharge était relevé dans le groupe hydratation standard [25]. Dans l'essai de Park *et al.*, 1 % des patients des groupes hydratation agressive (sérum salé ou RL, soit quatre patients sur 395) présentaient des signes de surcharge tous résolutifs après diurétiques ou arrêt simple. Il n'existait d'ailleurs pas de différence entre les groupes concernant le risque de saignement après sphinctérotomie [26]. Ces résultats rassurants sont confirmés par la méta-analyse de Zhang *et al.*, qui ne notait pas de différence significative parmi les études analysées en termes d'effets secondaires entre groupes hydratation

standard et agressive ($p = 0,23$) [27]. Avant de pouvoir généraliser l'utilisation du RL, il faut cependant garder en mémoire que les études sélectionnaient drastiquement les malades. Elles excluaient les patients avec dysfonction chronique d'organe (hépatique, rénale, pulmonaire et cardiaque) avec une limite d'âge de 80 ans (sauf le travail de Mok *et al.*, cf. *supra*). À nous, ainsi, en accord avec nos anesthésistes, de bien sélectionner nos malades. Enfin, les patients inclus étant tous hospitalisés, la possibilité d'appliquer ce protocole en ambulatoire n'est pas démontrée.

/// Aucune différence significative en termes de tolérance n'était notée... mais les études reprises sélectionnaient drastiquement les malades excluant les patients avec dysfonction chronique d'organe et un âge > 80 ans ///

• **Quel est le volume idéal à administrer en prévention de pancréatite aiguë post-CPRE ?**

Comme rappelé plus haut, un traitement par perfusion intraveineuse de 5-10 mL/kg par heure doit être instauré dès la phase initiale lors de la prise en charge de la PA en respectant des objectifs clinicobiologiques de remplissage [13]. On sait par ailleurs que le « sur-remplissage » n'est pas sans conséquence en termes d'aggravation du risque du syndrome de compartiment abdominal, de sepsis, du besoin d'intubation et de mortalité [30]. En considérant le volume d'hydratation agressif dans les études ci-dessus, l'ensemble du volume perfusé (3 mL/kg par heure durant la procédure et pendant huit heures, bolus de 20 mL/kg juste après la procédure) se rapproche de celui de la prise en charge d'une PA. Dans la situation où une PA surviendrait dans les suites du geste, le patient aurait une hydratation agressive plus précocement.

Dans la méta-analyse de Zhang *et al.*, une analyse en sous-groupe mettait en évidence un bénéfice de l'hydratation agressive à partir de 3 500 mL en neuf heures pour un homme de 75 kg, soit 5,2 mL/kg par heure. Une hydratation inférieure à 2 000 mL en neuf heures, pour le même poids n'était pas efficace [27].

Par ailleurs, toutes les études citées précédemment excluaient les patients avec une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale chronique ou un âge élevé. Or, ces patients sont fréquemment rencontrés en pratique clinique. Quel protocole d'hydratation leur proposer ? Des études sont nécessaires afin de déterminer un protocole d'hydratation minimal. À l'heure actuelle, notre attitude est de ne pas leur proposer d'hyperhydratation.

Enfin, la tendance actuelle est de réaliser de plus en plus de CPRE en ambulatoire, chez des patients sélectionnés. Dans ce cas, le protocole couramment utilisé, avec durée

totale de neuf heures (avec la CPRE), reste difficilement généralisable. L'étude Mok *et al.*, qui avait le mérite de s'intéresser à un protocole court proposant une perfusion de 1 L de RL sur moins de 30 minutes, ne permettait pas de conclure à son efficacité lorsque les AINS étaient utilisés [25]. Buxbaum, dans un commentaire adressé aux auteurs, expliquait que le taux de 19 % de PA dans le bras RL seul était probablement imputable à une hydratation insuffisante, ce volume se rapprochant plutôt du volume reçu dans les trois heures post-CPRE du bras contrôle de son étude. Pour les patients ambulatoires, ce dernier adapte donc en pratique le protocole suivant : une perfusion de 2 à 3 L de RL au total (selon le poids) dans les trois heures après le début du geste [31].

• **Pour quels patients ?**

Quand décider d'hyperhydrater nos malades en pratique ? Le **tableau 2** reprend les niveaux de risque de PEP. Les principaux travaux avaient inclus tous les malades sauf ceux à bas risque de PEP, c'est-à-dire les patients sphinctérotomisés et les patients avec pancréatite chronique calcifiante [22, 24, 26]. Mok *et al.* n'avaient inclus que les malades à haut risque mais, comme mentionné plus haut, les résultats sont à interpréter avec prudence en raison d'un probable manque de puissance [25].

En pratique, dans notre centre, nous utilisons en routine les suppositoires d'IND. L'efficacité de RL associée aux AINS n'ayant pas été prouvée de manière formelle jusqu'à maintenant, nous avons choisi de façon empirique de ne débiter l'hyperhydratation, indépendamment de l'utilisation d'un stent pancréatique, après avis des anesthésistes et respect des contre-indications au remplissage vasculaire (cf. *supra*) qu'en présence de critères de hauts risques de PEP chez des malades non ambulatoires : moins de 50 ans et sexe féminin, antécédent de PA récidivantes, suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, sphinctérotomie pancréatique, injection pancréatique, manœuvres dans les voies pancréatiques, dilatation d'un sphincter d'Oddi intact, ampullectomie et enfin canulation difficile (définie par les variables suivantes : temps de canulation de plus de cinq minutes, plus de cinq tentatives, et plus de deux passages de guide dans le canal pancréatique) [1, 24].

/// Nous avons choisi de ne débiter l'hyperhydratation qu'en présence de critères de haut risque de pancréatite aiguë post-CPRE chez des malades non ambulatoires après respect des contre-indications ///

Conclusion

Les études montrent dans leur ensemble le bénéfice d'une hydratation agressive par RL dans la prévention



TAKE HOME MESSAGES

- La pancréatite aiguë reste la principale complication de la CPRE avec une incidence oscillant entre 3,5-9,7 % pour les patients à risque moyen et pouvant atteindre jusqu'à 15 % pour les patients à haut risque.
- En plus de son pouvoir de remplissage, le RL a des propriétés anti-inflammatoires et de régulation de l'équilibre acidobasique *via* l'ion lactate.
- L'hydratation agressive par RL a montré son efficacité dans la prévention de la PA post-CPRE d'au moins 50 % et la réduction de sa sévérité dans plusieurs essais contrôlés randomisés avec une bonne tolérance.
- Le protocole d'hydratation au RL n'est pas consensuel. Le plus utilisé consiste en 3 mL/kg par heure durant la CPRE, suivi d'un bolus de 20 mL/kg juste après la CPRE et 3 mL/kg par heure pendant les huit heures qui suivent.
- Des points restent à évaluer en particulier le protocole exact minimal, son bénéfice exact lors de l'utilisation conjointe des AINS intrarectaux ainsi que la population cible (malades à moyen ou haut risque ? hospitalisés ou ambulatoires ? et avec quelles comorbidités ?).

de la PEP. Ce soluté favoriserait en effet la perfusion pancréatique tout en maintenant un pH alcalin avec des propriétés anti-inflammatoires [1]. Cependant, seule une étude a évalué le bénéfice de l'utilisation conjointe de l'hyperhydratation et des AINS de même que le volume « idéal » minimal à perfuser. Ainsi, à ce jour, l'hyperhydratation en pratique se prescrit « à la carte » en fonction de l'âge, des facteurs de risque de PEP identifiés en pré- et peropératoire et de l'état cardiovasculaire. D'autres études restent nécessaires afin de déterminer un volume minimal efficace et son bénéfice exact à l'heure des AINS dans la prévention de la PEP.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, *et al.* Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline – updated June 2014. *Endoscopy* 2014 ; 46 (9) : 799-815.

2 • Cheon YK, Cho KB, Watkins J, *et al.* Frequency and severity of post-ERCP pancreatitis correlated with extent of pancreatic ductal opacification. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65(3) : 385-93.

3 • Kochar B, Akshintala V, Afghani E, *et al.* Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81(1) : 143-149.e9.

4 • Elmunzer BJ. Reducing the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Dig Endosc* 2017 ; 29(7) : 749-57.

5 • Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015 ; 386 (9988) : 85-96.

6 • Jin S, Orabi A, Le T, *et al.* Exposure to radiocontrast agents induces pancreatic inflammation by activation of nuclear factor- κ B, calcium signaling, and calcineurin. *Gastroenterology* 2015 ; 149(3) : 753-764.e11.

7 • Hackert T, Werner J, Gebhard M-M, Klar E. Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis. *Surgery* 2004 ; 135(2) : 131-8.

8 • Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6(10) : 1070-6.

9 • Wall I, Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011 ; 40(4) : 547-50.

10 • Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, Slivka A, Papachristou GI. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104(1) : 164-70.

11 • Kusterer K, Enghofer M, Zendler S, Blöchl C, Usadel KH. Microcirculatory changes in sodium taurocholate-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol* 1991 ; 260(2 Pt 1) : G346-351.

12 • Strate T, Mann O, Kleinhans H, *et al.* Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas* 2005 ; 30(3) : 254-9.

13 • Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 ; 13 (4 Suppl. 2) : e1-15.

14 • Buxbaum JL, Quezada M, Da B, *et al.* Early aggressive hydration hastens clinical improvement in mild acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112(5) : 797-803.

15 • Coté GA, Sagi SV, Schmidt SE, *et al.* Early measures of hemoconcentration and inflammation are predictive of prolonged hospitalization from post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2013 ; 42(5) : 850-4.

16 • Kushner T, Gonzalez S. 449 blood urea nitrogen as a predictor of development of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a case-control study (trad.). *Gastrointestinal Endoscopy* 2012 ; 75(4 Suppl.) : ab141-ab142.

17 • Sagi V, Schmidt S, Fogel E, *et al.* Association of greater intravenous volume infusion with shorter hospitalization for patients with post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 29(6) : 1316-20.

18 • DiMaggio MJ, Wamsteker EJ, Maratt J, *et al.* Do larger periprocedural fluid volumes reduce the severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *Pancreas* 2014 ; 43(4) : 642-7.

19 • Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, *et al.* Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9(8) : 710-717.e1.

20 • de-Madaria E, Herrera-Marante Y, Gonzalez-Camacho V, *et al.* Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: a triple-blind, randomized, controlled trial. *United Eur Gastroenterol J* 2018 ; 6(1) : 63-72.

21 • Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 90(5) : 1265-70.

22 • Buxbaum J, Yan A, Yeh K, Lane C, Nguyen N, Laine L. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 (2) : 303-307.e1.

23 • Shaygan-Nejad A, Masjedizadeh AR, Ghaiveld A, Ghojzadeh M, Khoshbaten M. Aggressive hydration with lactated Ringer's solution as the prophylactic intervention for postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled double-blind clinical trial. *J Res Med Sci* 2015 ; 20 (9) : 838-843.

24 • Choi J-H, Kim HJ, Lee BU, Kim TH, Song IH. Vigorous periprocedural hydration with lactated Ringer's solution reduces the risk of pancreatitis

after retrograde cholangiopancreatography in hospitalized patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 (1) : 86-92.e1.

25 • Mok SRS, Ho HC, Shah P, Patel M, Gaughan JP, Elfant AB. Lactated Ringer's solution in combination with rectal indomethacin for prevention of post-ERCP pancreatitis and readmission: a prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 85 (5) : 1005-13.

26 • Park CH, Paik WH, Park ET, *et al.* Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy* 2018 ; 50(4) : 378-385.

27 • Zhang Z-F, Duan Z-J, Wang L-X, Zhao G, Deng W-G. Aggressive hydration with lactated Ringer solution in prevention of postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51(3) : e17-26.

28 • Wu D, Wan J, Xia L, Chen J, Zhu Y, Lu N. The efficiency of aggressive hydration with lactated Ringer solution for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51(8) : e68.

29 • Smeets XJNM, da Costa DW, Fockens P, *et al.* Fluid hydration to prevent post-ERCP pancreatitis in average- to high-risk patients receiving prophylactic rectal NSAIDs (FLUYT trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 ; 19 : 207. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2583-x>.

30 • Forsmark CE, Swaroop Vege S, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2016 ; 375(20) : 1972-81.

31 • Buxbaum J, Yu CY. Indomethacin and lactated Ringer's hydration to prevent post-ERCP pancreatitis: right combination but wrong volume. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 86(5) : 925-6.