

Mise-au-point

Pancréatites aiguës : tout ce qu'il faut faire et savoir

*Acute pancreatitis: All that it is
necessary to know and to make*

Frédérique Maire, Bénédicte Jaïs

Hôpital Beaujon, Service de pancréatologie, 92118 Clichy cedex,
France

e-mail : <frederique.maire@aphp.fr>

Résumé

La pancréatite aiguë (PA) est une affection fréquente, responsable de nombreuses hospitalisations. Elle peut être d'origine variée ; les deux causes les plus fréquentes sont la lithiase biliaire et l'alcool, mais il faut aussi savoir rechercher une origine obstructive tumorale. L'évaluation de sa gravité est une étape indispensable et repose sur des paramètres cliniques, biologiques et morphologiques (scanographie réalisée au mieux 72 à 96 heures après le début des douleurs), à la recherche de complications locales et/ou systémiques. À distance, la principale complication de la PA nécrosante est la surinfection des coulées de nécrose (non traitée dans cette mise au point, car faisant l'objet de *L'entretien avec les experts*). L'hydratation intraveineuse et la réalimentation orale ou entérale rapide sont les points-clés de la prise en charge, associées à une anticoagulation préventive et au contrôle de la douleur. Une antibioprophylaxie n'est pas recommandée. En cas d'origine biliaire, la cholécystectomie doit être proposée le plus rapidement possible.

■ **Mots clés** : pancréatite aiguë, lithiase biliaire, sphinctérotomie endoscopique, nutrition entérale, score de gravité, nécrose infectée, grossesse

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is one of the more common gastrointestinal conditions requiring acute hospitalization and has a rising incidence. Gallstones and alcohol misuse are the main risk factors for acute pancreatitis, but it is also necessary to look for a tumoral obstructive origin. The evaluation of its gravity is essential and depends on clinical, biological and morphological parameters (CTscan at best 72-96 hours after the beginning of the pain). The classification of moderately severe pancreatitis and severe pancreatitis are defined by the presence of complications that are systemic, local, or both. The main complication of necrotizing AP is secondary infection of pancreatic or peripancreatic necrotic tissue (untreated here, because being the object of The interview of the Experts). The fluid resuscitation and the oral-enteral refeeding are main therapeutic issues, associated with a preventive anti-coagulation and pain management. Prophylaxis with antibiotic therapy is not recommended. In case of biliary

Pour citer cet article : Maire F, Jaïs B. Pancréatites aiguës : tout ce qu'il faut faire et savoir. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 688-706. doi : 10.1684/hpg.2018.1645

doi: 10.1684/hpg.2018.1645

origin, the cholecystectomy must be proposed as soon as possible.

■ **Key words:** acute pancreatitis, gallstones, endoscopic sphincterotomy, enteral nutrition, severity score, infected necrosis, pregnancy

Quelques chiffres

L'incidence annuelle de la pancréatite aiguë (PA) est de 13-45 cas pour 100 000 habitants [1]. Il existe des variations selon les pays avec une incidence de 10 pour 100 000 en Angleterre, de 15 à 37 pour 100 000 dans les pays du nord de l'Europe, de 44 pour 100 000 aux États-Unis [2, 3]. La principale raison de ces fluctuations est liée à la consommation d'alcool (figure 1) [1].

Une augmentation d'incidence est notée dans le monde sur ces dix dernières années, en lien avec l'augmentation de l'obésité et de la cause biliaire des pancréatites [4]. Ainsi, aux États-Unis, la pancréatite aiguë représente 275 000 admissions par an, chiffre en constante augmentation. En France, une évaluation à partir des données du PMSI rapportait 27 550 admissions pour PA sur l'année 2013 [5]. La mortalité associée à la PA est inférieure à 5 % dans les formes bénignes, mais peut atteindre 30 % dans les formes nécrosantes (figures 2 et 3) [6, 7].

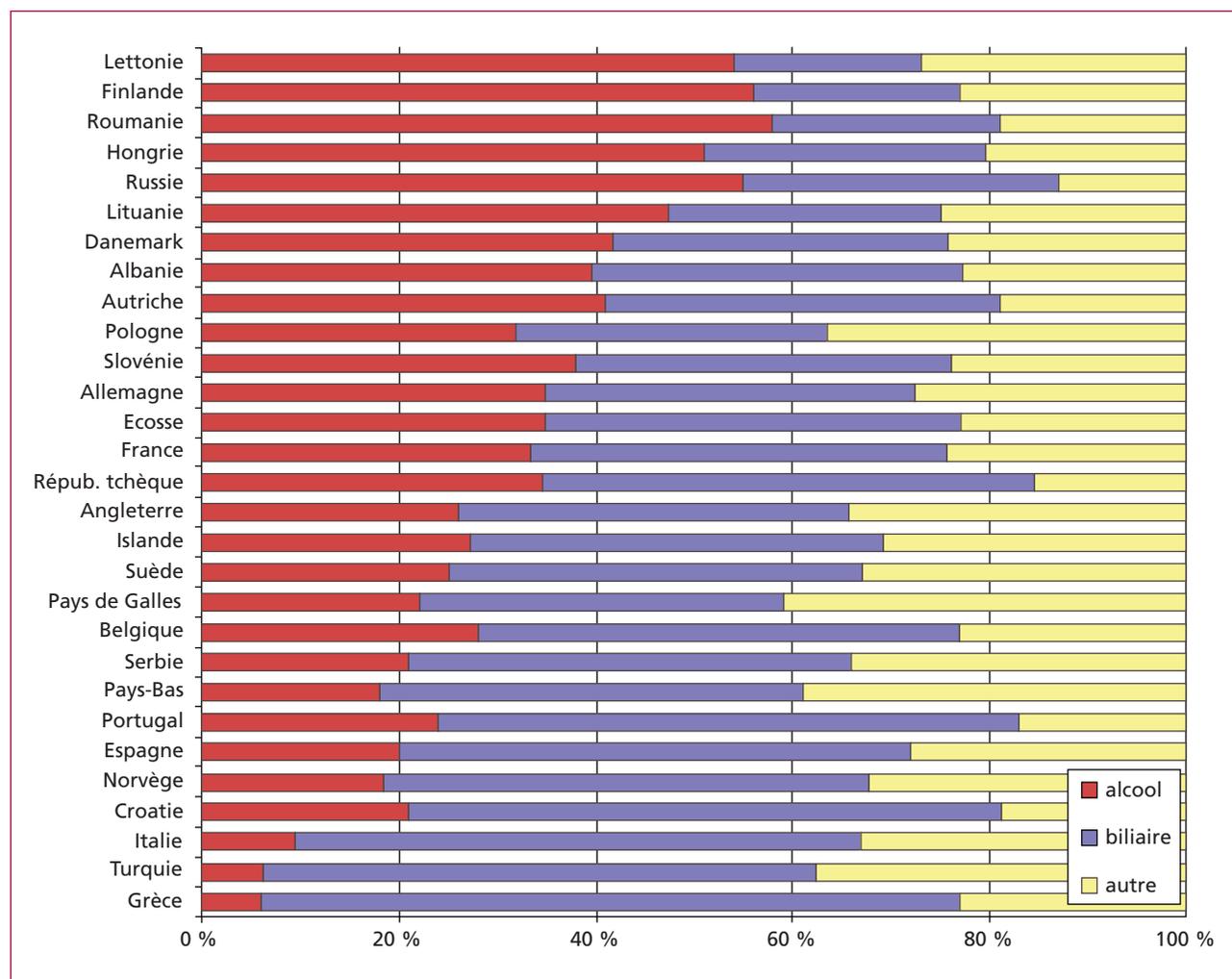


Figure 1. Répartition des causes de pancréatite aiguë selon les pays en Europe (d'après Roberts, et al. [3]).

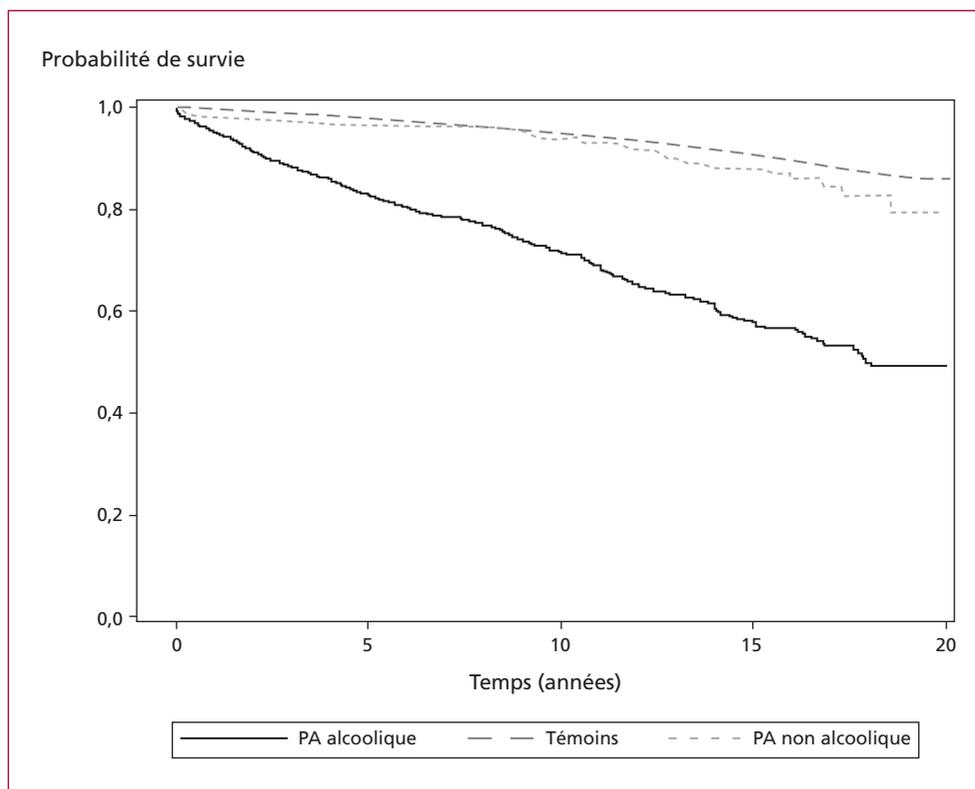


Figure 2. Survie après une première pancréatite aiguë, comparativement à un groupe témoin apparié sur l'âge et le sexe, et selon la cause alcoolique ou non de la pancréatite (d'après Karjula, *et al.* [6]).

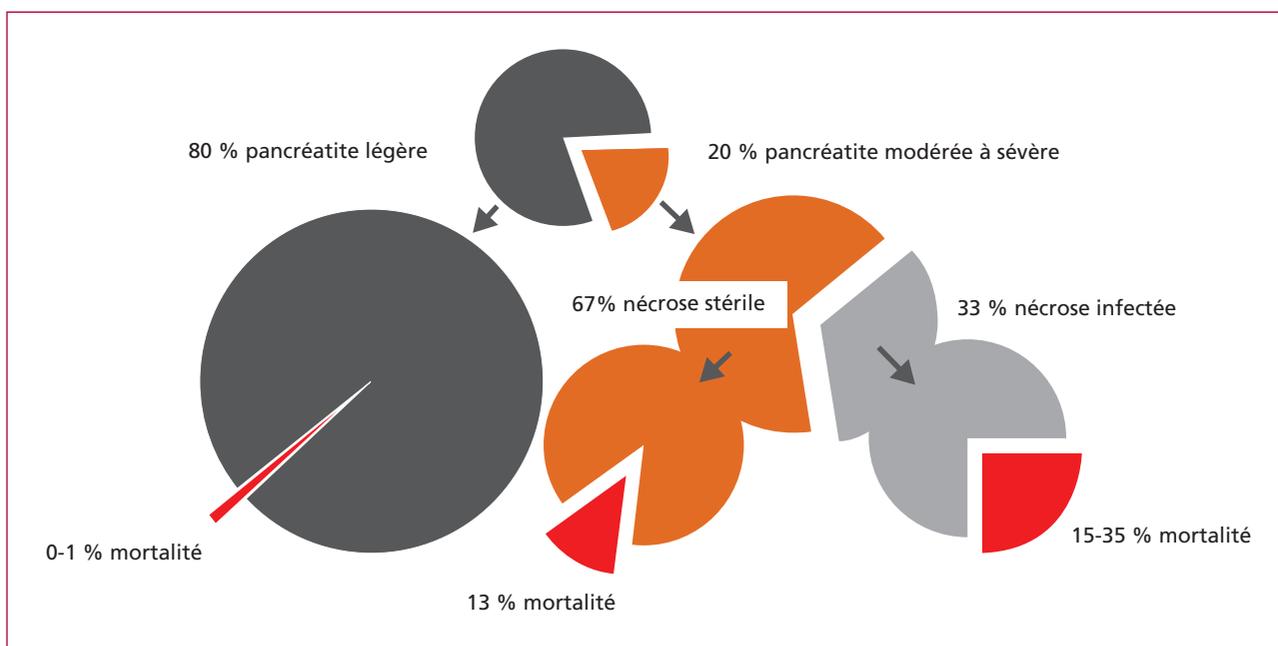


Figure 3. Taux de mortalité dans la pancréatite aiguë (d'après van Dijk, *et al.* [7]).

Le diagnostic

Les guidelines de l'*International Association of Pancreatology* (IAP) ont été mises à jour en 2013 [8]. Le diagnostic de pancréatite aiguë requiert au moins deux des trois critères suivants : 1) douleur abdominale évocatrice d'une origine pancréatique, 2) lipase sérique (ou amylase encore utilisée dans certains pays) supérieure à trois fois la normale, 3) imagerie (échographie, scanographie ou IRM) évocatrice de pancréatite aiguë. En cas de douleurs typiques et de lipasémie > 3N, l'imagerie n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de pancréatite aiguë.

Les modalités optimales du scanner sont un scanner multi-barrettes avec coupes minces (≤ 5 mm), injection de produite de contraste, et phases pancréatiques et portales (50-70 sec). En cas d'insuffisance rénale, un scanner sans injection est une option à proposer. Le score CTSI (*CT Severity Index*) est à utiliser pour caractériser l'inflammation péripancréatique et l'éventuelle nécrose de la glande pancréatique (tableau 1).

Le test urinaire rapide du trypsino-gène-2 est une méthode non invasive avec une sensibilité de 82 % et spécificité de 94 % pour le diagnostic de PA dans une récente méta-analyse, mais il n'a pas été retenu dans les guidelines en raison de sa faible disponibilité [9].

“ Le diagnostic de pancréatite aiguë requiert au moins deux des trois critères suivants : 1) douleur abdominale évocatrice d'une origine pancréatique, 2) lipase sérique supérieure à 3 fois la normale, 3) imagerie évocatrice de pancréatite aiguë ”

Les causes

La lithiase biliaire et l'alcool représentent environ 80 % des causes de PA (figure 1).

La lithiase biliaire est la cause la plus fréquente de PA. La migration d'un calcul est alors responsable d'une obstruction temporaire du canal pancréatique principal au niveau de l'ampoule de Vater. La prévalence de la lithiase vésiculaire est d'environ 20 % dans les pays occidentaux, elle augmente avec l'âge pour atteindre 60 % après 80 ans. Les facteurs de risque de la lithiase biliaire cholestérolique sont l'âge, le sexe féminin, le surpoids (et les variations importantes de poids), la multiparité, le jeûne prolongé, l'hypertriglycéridémie et certains médicaments (fibrates, œstrogènes). Même s'il s'agit le plus souvent d'une lithiase vésiculaire, il faut aussi savoir chercher une lithiase de la voie biliaire principale *de novo* ou résiduelle chez un patient cholécystectomisé ou des calculs intrahépatiques. Le diagnostic de lithiase intrahépatique cholestérolique ou syndrome LPAC (*Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis*) associé aux mutations MDR3 doit être évoqué devant un âge < 40 ans, une récurrence de symptômes biliaires après cholécystectomie, une histoire familiale de lithiase chez les parents du premier degré, ou un antécédent de cholestase gravide. La lithiase pigmentaire, plus rare, peut être observée dans un contexte de maladies hémolytiques, d'infection biliaire (et certaines parasitoses) ou d'obstacle biliaire.

L'alcool est la seconde cause la plus fréquente de PA. Une consommation régulière d'alcool est nécessaire. Chez les sujets ayant une consommation excessive d'alcool, le risque de pancréatite tout au long de leur vie est de 2 % à 5 %. Le risque est supérieur chez les hommes. Dans la plupart des cas, des lésions de pancréatite chronique sont déjà présentes. Le mécanisme de toxicité de l'alcool est complexe et inclut une toxicité directe de l'alcool et des mécanismes immunologiques [10]. L'alcool agit à la fois sur les canaux (par précipitation des sécrétions pancréatiques formant des plugs protéiques qui vont obstruer les canaux pancréatiques) et les cellules acineuses (libération d'enzymes lysosomiales générant des métabolites toxiques). Le type d'alcool ingéré et la consommation « *binge drinking* » n'influencent pas le risque de pancréatite.

Tableau 1. Le score CTSI (*CT Severity Index*).

	Point(s)
Inflammation pancréatique et péripancréatique	
Pancréas normal	0
Élargissement focal ou diffus	1
Infiltration de la graisse péripancréatique	2
Coulée péripancréatique unique	3
Coulées multiples ou bulles d'air au sein d'une coulée	4
Nécrose pancréatique	
Pas de nécrose	0
Nécrose < 30 %	2
Nécrose 30-50 %	4
Nécrose > 50 %	6
Total	Sur 10

La PA peut être de cause obstructive. Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques (TIPMP) peuvent se révéler par une PA dans 8 à 34 % des cas [11, 12]. Il s'agit le plus souvent de pancréatite non grave. Mais la présentation sous forme de PA ne semble pas prédictive du phénotype de la TIPMP (atteinte des canaux secondaires ou principal, degré de dysplasie) dans la littérature. Un authentique adénocarcinome pancréatique de type ductulaire est beaucoup plus rarement révélé par une PA.

Les pancréatites auto-immunes (PAI) représentent une cause rare de PA. La PA est une manifestation révélatrice dans les PAI de type 2 (lésions granulocytaires épithéliales, sujet jeune, association fréquente aux maladies inflammatoires chroniques intestinales) plus fréquemment que dans les PAI de type 1 (infiltrat lympho-plasmocytaire dans le cadre de la maladie à IgG4). Les PA associées aux PAI sont rarement graves.

Deux causes métaboliques sont à chercher : il s'agit de l'hypertriglycéridémie et de l'hypercalcémie. Les PA associées à une hypertriglycéridémie surviennent au-delà de 10 mmol/L et peuvent être graves [13]. En l'absence de consommation d'alcool associée, la prise en charge d'une hypertriglycéridémie justifie un avis spécialisé. L'hypercalcémie (> 3 mmol/L) est plus rarement en cause, souvent associée à une hyperparathyroïdie.

Les médicaments sont dans moins de 5 % des cas à l'origine de PA. Ceux les plus souvent associés à la survenue de PA sont l'azathioprine, le 6-mercaptopurine, le didanosine, l'acide valproïque, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la mésalamine. Le risque associé à la prise d'agonistes GLP1 est très controversé.

Les causes génétiques de PA sont maintenant bien connues [14]. Elles sont à évoquer particulièrement chez des sujets jeunes et/ou en présence d'antécédents familiaux. Plusieurs mutations ou polymorphismes de gènes sont associés à la survenue de pancréatites : il s'agit des gènes du trypsino-gène cationique (PRSS1), *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance regulator* (CFTR), *Serine Protease Inhibitor Kazal type 1* (SPINK 1), *Chymotrypsinogène C* (CTRC), *CAlcium-Sensing Receptor* (CASR) ou claudine 2 (agissant comme co-facteur en synergie avec l'alcool).

Le rôle du pancréas divisum est débattu dans la littérature. Il est lié à un défaut de fusion entre le pancréas ventral et le pancréas dorsal au cours de l'embryogenèse. Sa prévalence atteint 5-14 % de la population générale. Mais moins de 10 % des patients ayant un pancréas divisum sont symptomatiques. Il existe cependant des éléments en faveur de son implication dans la survenue de PA : a) la prévalence du pancréas divisum est augmentée en cas de PA dite idiopathique, b) il existe des formes de pancréatite chronique localisées au pancréas dorsal, c) le traitement endoscopique (sphinctérotomie de la papille mineure) ou anciennement chirurgical du pancréas

divisum permet de diminuer la fréquence des pancréatites aiguës et/ou des épisodes douloureux [15, 16]. Il est probable que le pancréas divisum soit un cofacteur de la survenue de PA, chez des patients porteurs de mutations prédisposant à la survenue de PA, particulièrement des mutations du gène CFTR [17].

La dysfonction du sphincter d'Oddi est un trouble moteur affectant le sphincter d'Oddi avec un retentissement biliaire et/ou pancréatique. L'expression clinique de la dysfonction du sphincter d'Oddi est principalement biliaire, notamment après cholécystectomie, mais il existe des manifestations pancréatiques sous la forme de PA récurrentes bénignes. Ce diagnostic est difficile à poser (la manométrie oddienne n'est pas disponible en France et la scintigraphie biliaire manque de sensibilité) et doit rester un diagnostic d'élimination [18].

Enfin, le contexte peut faire évoquer des causes traumatiques, post-CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique), post-chirurgicales ou infectieuses (tableau 2).

Une association significative a également été trouvée entre diabète, obésité et survenue de PA et pancréatite chronique.

Le tabac est associé à un risque relatif de 2,29 de PA (intervalle de confiance 95 % : 1,63-2,22), qui est dose-dépendant et diminue après 20 ans d'arrêt. Il aggrave les modifications fonctionnelles et morphologiques en cas de pancréatite chronique liée à l'alcool. L'effet délétère du tabac sur le pancréas a été initialement montré chez l'animal et, en 2011, van Geenen *et al.* [19] a décrit pour la première fois chez l'homme l'association entre tabac et fibrose pancréatique, médiée par l'activation des cellules stellaires pancréatiques. La physiopathogénie de la toxicité du tabac n'est pas encore totalement élucidée, elle est probablement multifactorielle (rôle de la nicotine, des nitrosamines, des hydrocarbures polycycliques aromatiques) [20]. La consommation de cannabis peut également être responsable de PA, notamment chez des sujets jeunes (13 % des patients âgés de moins de 35 ans faisant une PA [21]).

Dans 5 à 10 % des cas, aucune cause ne sera trouvée aboutissant au diagnostic de PA idiopathique.

“ L'alcool et la lithiase biliaire sont les deux causes les plus fréquentes de pancréatite aiguë ”

Quand et comment chercher la cause ?

Démarche initiale

La recherche de la cause de la PA doit être une préoccupation dès l'admission du patient aux Urgences.

Tableau 2. Liste des causes de la pancréatite aiguë.

Cause	Fréquence	Diagnostic	Remarques
Lithiase biliaire	40 %	Calculs vésiculaires ou sludge, élévation transitoire des transaminases	Échographie transpéritéale : à faire rapidement Échoendoscopie : examen le plus sensible, VPN 100 % pour la détection de microlithiase vésiculaire
Alcool	40 %	Diagnostic à l'interrogatoire. Poussée aiguë sur pancréatite chronique	
Obstruction canalaire	15-20 %	Tumeur pancréatique (adénocarcinome ductulaire, tumeur neuroendocrine, TIPMP) Pancréas divisum (controversé) Dysfonction du sphincter d'Oddi (controversé)	Intérêt de l'EE et de l'IRM à distance de la poussée ++
Hypertriglycéridémie	2-5 %	Seuil de triglycéridémie > 10 mmol/L	PA souvent grave
Hypercalcémie	< 1 %	Seuil de calcémie > 3 mmol/L	Contexte d'hyperparathyroïdie
Génétique	< 5 %	Âge jeune Poussées aiguës sur pancréatite chronique Antécédents familiaux	
Toxique	< 5 %	Contexte d'allergie médicamenteuse rarement observé	PA le plus souvent non grave
Auto-immune	< 1 %	Type 1 : ictère, atteinte d'autres organes (maladie des IgG4), élévation des IgG4 sériques, réponse aux corticoïdes Type 2 : sujet jeune, pas d'élévation des IgG4, association aux maladies inflammatoires chroniques intestinales, réponse aux corticoïdes	PA le plus souvent non grave
Post-CPRE	5-10 % des patients post-CPRE	Facteurs de risque liés au patient et liés au geste bien identifiés Entérocopie simple ou double ballon : cause rare de PA (< 1 %)	Prévention par suppositoire d'AINS et/ou prothèse pancréatique temporaire
Infection	< 1 %	Rare Virus : herpès, CMV, oreillons, EBV Parasites : ascaris, anisakis	
Traumatisme	< 1 %	Interrogatoire	
Chirurgie	< 5 %	Contexte (surtout chirurgie cardiaque ou abdominale)	PA ischémique par bas débit, fréquemment sévère

L'interrogatoire doit être orienté à la recherche d'une consommation d'alcool et/ou de tabac, d'une lithiase (calcul vésiculaire connu, sexe féminin, âge > 50 ans, per ou post-partum), d'une hypertriglycéridémie ou d'une hypercalcémie, des antécédents familiaux, d'un contexte auto-immun, de maladie inflammatoire intestinale ou de cancer, de prises médicamenteuses, d'un antécédent de traumatisme abdominal, d'une intervention récente endoscopique ou chirurgicale.

Les examens complémentaires à réaliser dès l'admission du patient aux urgences, en vue du diagnostic étiologique de la PA, sont : les tests hépatiques, le dosage des

triglycérides et de la calcémie ainsi qu'une échographie abdominale. Une ascension des ALAT > 2 ou 3N dans les 48 premières heures suivant le début des douleurs a une forte valeur prédictive positive (VVP) pour le diagnostic de l'origine biliaire de la PA : une valeur seuil d'ALAT > 150 UI/L est associée à une VPP supérieure à 85 % [22]. Cependant, des tests hépatiques normaux ou peu modifiés n'éliminent pas pour autant une PAB : les ALAT sont inférieures à 2N dans 15 % des cas d'authentiques PAB. L'interprétation des tests hépatiques doit toujours être couplée à la réalisation d'une échographie abdominale, examen simple, rapide et facilement disponible.

La sensibilité de l'échographie pour la détection des calculs intravésiculaires est de 95 %, mais chute à 70 % en cas de PAB du fait de la présence fréquente d'un iléus [23]. Elle est également médiocre (55 %) pour le diagnostic de micro-lithiases (calcul < 3 mm) ou de sludge biliaire. Par contre, sa VPP est excellente (100 %). L'échographie abdominale doit être réalisée dans les 24 à 48 heures suivant l'admission. En effet, le jeûne généralement instauré dès la prise en charge d'une PA peut induire rapidement la formation d'un sludge. L'imputabilité d'une lithiase ou de sludge biliaire sur une échographie abdominale tardive est alors difficile à affirmer. Le diagnostic initial de pancréatite aiguë biliaire repose donc sur la présence d'au moins un de ces trois critères : une ascension précoce des ALAT > 3N, la présence de calculs ou de sludge intravésiculaire ou intracholédocien et/ou la mise en évidence d'une dilatation de la VBP en échographie abdominale.

À distance

En l'absence d'orientation étiologique, il faudra réaliser à distance une échoendoscopie (EE) bilio-pancréatique (couplée à une duodéoscopie) et une cholangio-pancréato-IRM (comprenant des séquences en T1 sans et avec injection de gadolinium, T2, coupes épaisses, et diffusion) à la recherche :

a) d'une micro-lithiase vésiculaire : l'EE a une sensibilité et une précision diagnostique respectivement de 91 % et 97 % pour la lithiase biliaire. Ainsi, chez des patients avec une PA dite idiopathique avec échographie abdominale normale, l'EE permet de redresser le diagnostic de l'origine biliaire dans 40 % des cas par la mise en évidence de microlithiases ou de sludge. Cependant, le timing optimal pour réaliser l'EE n'est pas défini. Dans une PA non grave, l'EE précoce permet d'obtenir un diagnostic rapide et la réalisation d'une cholécystectomie dans la foulée. Dans une PA sévère, l'exploration est gênée par les remaniements inflammatoires et les coulées de nécrose, ainsi l'EE n'est le plus souvent réalisée que quatre à six semaines après la pancréatite. La cholangio-IRM est également un examen performant pour le diagnostic de lithiase biliaire (sensibilité de 93 % et spécificité de 96 %) avec l'avantage d'être non invasif. Deux méta-analyses ont comparé l'EE et la cholangio-IRM pour la détection des calculs de la VBP [24]. Les performances diagnostiques de l'IRM ne sont pas statistiquement différentes de l'EE, mais la sensibilité de l'IRM chute à 62 % pour le diagnostic des petits calculs < 6 mm ;

b) d'anomalies ampullaires ;

c) d'anomalies canalaire pancréatiques à type de sténose ou dilatation. Une dilatation du canal pancréatique principal peut révéler une petite tumeur

obstructive. Une dilatation des canaux secondaires et/ou du canal principal sans obstacle suggère une TIPMP. Le diagnostic de pancréatite auto-immune devra être évoqué devant des signes parenchymateux (élargissement diffus ou focal de la glande pancréatique associé à une diminution de la prise de contraste périphérique en halo) et canalaire (sténose(s) du canal pancréatique principal sans dilatation d'amont). L'atteinte d'autres organes (cholangite, néphrite interstitielle, fibrose rétropéritonéale, aortite) sera un fort argument pour une PAI de type 1 dans le cadre d'une maladie à IgG4 ;

d) de signes de pancréatite chronique débutante. Les critères échoendoscopiques de Rosemont ont été proposés, associant des critères majeurs (foyers hyperéchogènes avec cône d'ombre correspondant à des calcifications, lobularité augmentée avec aspect en rayon de miel) et des critères mineurs (kystes, canal principal dilaté > 3,5 mm, contours irréguliers du canal principal, canaux secondaires > 1 mm, parois canalaire hyper-échogènes, stries hyperéchogènes, foyers hyperéchogènes sans cône d'ombre) [25]. Ces critères ont une excellente sensibilité, supérieure à l'IRM, mais les critères mineurs manquent de spécificité, *a fortiori* si l'échoendoscopie est faite précocement après une PA ou chez un patient alcoolique.

Une méta-analyse récente montre que l'EE et l'IRM sont deux techniques complémentaires, l'EE étant plus performante que l'IRM pour la détection de maladies biliaires et le diagnostic de pancréatite chronique, l'IRM est supérieure pour la mise en évidence d'anomalies canalaire pancréatiques, et notamment le pancréas divisum [26].

Si un syndrome LPAC est évoqué, une échographie hépatique ciblée doit être demandée à la recherche d'images échogènes dans les voies biliaires intrahépatiques avec un aspect en queue de comète ou un artéfact de scintillement en doppler.

Enfin, si le bilan étiologique reste négatif, des causes plus rares seront à chercher, notamment des mutations génétiques (PRSS1, CFTR, SPINK 1, CTSC, CASR). Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur l'âge pour faire cette recherche (avant 35 ans ?), ni sur le nombre requis de poussées (au moins deux PA ?).

“ Pour chercher une cause biliaire à la pancréatite aiguë, il est indispensable de réaliser, dès l'admission aux urgences, des tests hépatiques et une échographie abdominale ”

“ À distance de la pancréatite aiguë, et en l'absence de cause évidente, il faudra réaliser une IRM et une échoendoscopie biliopancréatique ”

La prédiction de la gravité

Environ 20 % des pancréatites aiguës seront modérées ou graves avec de la nécrose pancréatique et/ou une défaillance d'organe. La prédiction de la gravité est un élément déterminant de la prise en charge des patients ayant une PA. La mortalité globale des patients ayant une PA est de 2 % ; mais elle atteint 30 % en cas de PA sévère avec défaillance d'organe persistante < 48 h.

Les facteurs cliniques à prendre en compte sont l'âge du patient, ses comorbidités et l'index de masse corporelle. Biologiquement, l'élévation de la lipasémie n'est pas corrélée à la gravité de la PA. Le bilan initial doit comprendre hémogramme, hémostase, glycémie, transaminases, PAL, créatinine, urée. En cas de saturation < 95 %, des gaz du sang artériels sont indiqués.

La classification d'Atlanta de 1992 a été révisée en 2012 et distingue trois catégories (tableau 3) : légère en l'absence de complication locale ou systémique, modérée si complication locale ou systémique (décompensation d'une maladie préexistante ou défaillance d'organe) transitoire (< 48 h), et sévère en cas de défaillance d'organe persistante (> 48 h) [8, 27]. La corrélation de cette classification avec la durée d'hospitalisation et la mortalité est excellente [28].

De très nombreux scores ont été proposés pour évaluer et surtout prédire la gravité de la PA, tels que l'*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II), le score de Ranson, le score modifié de Glasgow/Imrie, le *Harmless Acute Pancreatitis Score* (HAPS), le *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP). Le point faible de tous ces scores est un taux élevé de faux positifs, c'est-à-dire beaucoup de patients avec un score élevé ne vont pas développer de PA grave. Des marqueurs biologiques ont également montré leur intérêt (protéine C-réactive, hématokrite, procalcitonine, urée). Mais aucun de ces scores ou paramètre biologique n'a montré sa supériorité par rapport à la recherche d'un SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), qui est donc retenu dans les recommandations de l'*International Association of Pancreatitis* [28]. Un SIRS se définit par la présence d'au moins deux des quatre critères suivants :

Tableau 3. Gravité de la pancréatite aiguë selon la classification d'Atlanta révisée en 2012 (d'après Banks, et al. [27]).

Légère	Absence de complication locale ou systémique
Modérée	Complication locale ou systémique (décompensation d'une maladie préexistante ou défaillance d'organe) transitoire (< 48 h)
Sévère	Défaillance d'organe persistante (> 48 h)

Tableau 4. Définition du SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique).

Pouls	> 90/min
Température	< 36 °C ou > 38 °C
Globules blancs	< 4 000 ou > 12 000/mm ³
Respiration	Fréquence respiratoire > 20/min ou PCO ₂ < 32 mmHg

température < 36 °C ou > 38 °C, pouls > 90/min, fréquence respiratoire > 20/min, globules blancs < 4 000 ou > 12 000/mm³ (tableau 4). La recherche d'un SIRS à l'admission et à la 48^e heure est simple et fiable pour prédire la gravité de la PA [29] : un SIRS persistant au-delà de la 48^e heure est associé à un risque de défaillance multiviscérale et de mortalité de 25 % [28].

En imagerie, il est recommandé d'utiliser le score CTSI (*CT Severity Index*) pour évaluer la nécrose pancréatique et extrapancréatique. Cette évaluation sera au mieux réalisée entre la 72^e et la 96^e heure du début des douleurs. La seule indication d'un scanner précoce, dès l'admission, est le doute diagnostique (diagnostic différentiel avec une ischémie intestinale ou une perforation digestive, qui peuvent elles-mêmes compliquer une authentique PA). Le scanner n'est en effet pas recommandé d'emblée pour les raisons suivantes : il n'est pas démontré qu'un scanner précoce améliore le pronostic des patients, le score de gravité tomodynamométrique n'est pas supérieur aux scores cliniques ou clinico-biologiques pour prédire la gravité de la pancréatite, l'injection de produit de contraste augmente le risque de toxicité rénale, le scanner précoce risque de sous-estimer la gravité de la PA car les lésions de nécrose pancréatique et extrapancréatique se constituent en environ 72 heures. En cas d'insuffisance rénale, un scanner sans injection est une option à proposer.

Au cours du suivi, un scanner sera indiqué en l'absence d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation. La phase portale après injection de produit de contraste sera le plus souvent suffisante. L'évolution des collections au cours du temps sera classée en phase précoce ou tardive (tableau 5) [27]. Un scanner multi-phase sera indiqué si suspicion d'hémorragie, de pseudo-anévrisme ou d'infarctus mésentérique. Il n'y a pas d'argument pour réaliser à titre systématique un scanner hebdomadaire. Une échographie ou une IRM (avec séquence T2) sera intéressante pour faire la distinction entre un pseudo-kyste ou de la *walled-off necrosis*, car les performances du scanner sont médiocres pour évaluer le contingent solide au sein d'une collection.

Tableau 5. Complications locales de la pancréatite aiguë et évolution au cours du temps (d'après Banks, et al. [27]).

	Phase précoce < 4 semaines	Phase tardive > 4 semaines
Pancréatite œdémateuse « non nécrosante »	Collection liquidienne aiguë	Pseudo-kyste pancréatique
Pancréatite nécrosante	Collection nécrotique aiguë (intra- ou extrapancréatique)	Nécrose collectée « <i>Walled-off necrosis</i> »

“ La recherche d'un SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), défini par la présence d'au moins 2 des 4 critères suivants : température < 36 °C ou > 38 °C, pouls > 90/min, fréquence respiratoire > 20/min, globules blancs < 4 000 ou > 12 000/mm³, est simple et fiable pour prédire la gravité de la pancréatite aiguë ”

“ Il est recommandé de réaliser la scannographie abdominale entre la 72^e et la 96^e heure du début des douleurs, pour évaluer au mieux la nécrose pancréatique et extra-pancréatique à l'aide du score CTSI (CT Severity Index) ”

La prise en charge initiale

L'hydratation intraveineuse est un point-clé de la prise en charge des patients ayant une PA. L'hypovolémie associée à la PA est d'origine multifactorielle : les vomissements, le jeûne, l'augmentation de la perméabilité capillaire et la constitution d'un troisième secteur secondaires à la cascade de réponse inflammatoire systémique. Cette hypovolémie participe, par un phénomène d'hypoperfusion pancréatique, à l'aggravation de la nécrose pancréatique.

Le but de l'hydratation est de rétablir rapidement une volémie correcte, de limiter la cascade inflammatoire et de maintenir l'intégrité des capillaires et de la barrière intestinale. Il a ainsi été montré qu'une hydratation précoce diminuait le risque de SIRS prolongé, de défaillance d'organe voire de mortalité en cas de PA grave. Mais il n'y a pas de consensus dans la littérature sur le type de soluté, le débit optimal et les objectifs clinico-biologiques à atteindre. La plupart des études sont rétrospectives et le niveau de preuve des quelques études randomisées est faible [30]. Les résultats avec les solutés

de remplissage type colloïdes (*hydroxyéthyl starch*, HES) sont discordants, une augmentation du risque d'insuffisance rénale a été rapportée en cas de sepsis sévère [31]. Un essai randomisé sur 40 patients a montré que le Ringer Lactate diminuait le risque de SIRS comparativement au sérum salé [32]. L'*International Association of Pancreatitis* recommande l'administration de Ringer Lactate [8]. Les résultats des essais ayant comparé différents débits au cours des 24 premières heures semblent montrer qu'une hydratation trop agressive aboutissant à une hémodilution brutale était associée à une morbidité et une mortalité accrues. Une quantité de 2 500 à 4 000 mL est généralement suffisante pour les premières 24 h. L'adaptation du débit de remplissage à chaque patient, selon ses comorbidités notamment cardiaques, est préférable [33]. Le but est de maintenir une hémodynamique correcte (pouls < 120/min, PA moyenne entre 68 et 85 mmHg, débit urinaire > 0,5 à 1 mL/kg/h) (tableau 6).

En parallèle à l'hydratation des patients, la douleur doit bien sûr être prise en charge dès l'admission. Les essais comparant les différents analgésiques sont de qualité médiocre [34]. Les bonnes pratiques sont d'éviter les anti-inflammatoires, de faire attention à l'usage du paracétamol si les tests hépatiques sont perturbés et de ne pas hésiter à utiliser des morphiniques si nécessaire [35].

“ L'hydratation intraveineuse est le point-clé de la prise en charge des patients ayant une pancréatite aiguë ”

Les antibiotiques ? La décontamination digestive ? Les probiotiques ?

Après plusieurs essais randomisés et méta-analyses, il est maintenant clairement établi qu'une antibioprophyllaxie n'est pas recommandée pour la prévention des complications infectieuses de la PA [8, 36, 37]. Ainsi, les

Tableau 6. Récapitulatif des recommandations d'hydratation lors de la prise en charge initiale d'une pancréatite aiguë (d'après Aggarwal, et al. [33]).

Début de l'hydratation	<i>"the earlier the resuscitation, the better the outcome"</i>
Type de solutés	Parmi les cristalloïdes, le Ringer Lactate est supérieur au sérum salé Utilisation de colloïdes si albumine < 20 g/L ou hémocrite < 35 %
Quantité dans les premières 24 heures	Entre 3 et 4 L, ne pas dépasser 4 L
Débit de perfusion	Bolus initial : 1 000 mL en 1 h puis 3 mL/kg/h (200 mL/h) pour 24-48 h
Surveillance	Diurèse > 0,5 mL/kg/h, hémocrite 25 % à 35 %, diminution de l'urémie <i>La pression veineuse centrale n'est pas un bon critère car 3^e secteur et hypoalbuminémie</i>
Durée de la réhydratation	24-48 h minimum, jusqu'à disparition des signes d'hypovolémie

antibiotiques ne sont indiqués que lorsqu'une infection est prouvée ou fortement suspectée.

Il a été rapporté qu'une décontamination digestive pouvait diminuer le risque de complications infectieuses, mais le niveau de preuve est faible [38]. Et c'est finalement la nutrition entérale qui est la mesure la plus efficace pour diminuer le risque de translocation bactérienne à partir du tube digestif.

L'utilisation de probiotique n'a jamais démontrée son efficacité, il a même été rapporté une augmentation de la mortalité dans un essai randomisé [39]. Une récente méta-analyse incluant six essais et 536 patients a montré l'absence de bénéfice ou d'aggravation liés aux probiotiques, avec la réserve liée au fait que ces études sont hétérogènes sur le type de probiotiques, leurs doses et leur durée.

Des résultats encourageants en termes de diminution des infections et de la mortalité ont été observés avec une supplémentation en glutamine, mais cet effet n'est rapporté que chez des patients ayant une nutrition parentérale et cette supplémentation n'est pas recommandée chez des patients recevant une nutrition entérale [40].

Enfin, il n'a pas été démontré d'efficacité des antioxydants [41].

“ Une antibioprofylaxie n'est pas recommandée en cas de pancréatite aiguë ”

L'anticoagulation

La thrombose des veines portale, mésentérique ou splénique est une complication classique de la PA. Sa prévalence

est variable, allant de 13-15 % dans les études anciennes à 30-37 % dans les études plus récentes [42]. Dans une récente méta-analyse, la prévalence était de 14 % : la thrombose de la veine splénique est plus fréquente (11 %), que la thrombose porte (6 %) ou mésentérique (3 %) [43]. Les thromboses veineuses sont liées aux phénomènes inflammatoires locaux provoquant des lésions vasculaires endothéliales et/ou à la compression des vaisseaux par des coulées de nécrose ou des pseudo-kystes. L'index de sévérité tomodynamométrique de la PA et la survenue d'une infection de nécrose sont significativement associés à la survenue d'une thrombose veineuse. En revanche, il n'a pas été trouvé d'association significative à des facteurs innés ou acquis de thrombophilie [42].

À la phase aiguë de la PA, la thrombose veineuse splanchnique ne donne le plus souvent aucun symptôme et est diagnostiquée par la scanographie abdominale. Les risques sont le développement d'une hypertension portale segmentaire ou non (varices œsophagiennes, varices gastriques, splénomégalie), et d'ischémie veineuse mésentérique. En cas de PA nécrosante, la survenue d'une thrombose veineuse splanchnique est associée à une mortalité accrue, une augmentation des complications et une durée d'hospitalisation plus longue [44].

Des équipes travaillent actuellement à l'établissement de scores ou nomogrammes pour prédire le risque de manifestations cliniques associées à la thrombose veineuse en cas de PA [45]. Le risque de saignement par rupture de varice dans ce contexte n'est pas bien connu, il est rapporté étant inférieur à 5 % dans de petites séries rétrospectives.

Il n'y a pas d'étude randomisée ayant évalué l'intérêt d'une anticoagulation efficace à la phase aiguë de la thrombose. Il est classiquement prescrit une héparine de bas poids moléculaire puis un relais par anti-vitamine K, pour une durée non définie. Il n'est pas rapporté de risque

significatif de complications des anticoagulants dans cette indication. Mais, même sous traitement, une répermeabilisation veineuse n'est rapportée que dans environ un tiers des cas [46]. Elle est obtenue plus fréquemment si l'anticoagulation a été instaurée de façon précoce plutôt que tardive (60 % de repermeabilisation si débutée dans la première semaine, vs. 25 % si débutée après la 2^e semaine). Il a également été rapporté des repermeabilisations spontanées. Lorsqu'une circulation collatérale s'est développée formant un cavernome, l'anticoagulation efficace ne semble pas utile.

Aucun travail dans la littérature ne répond à la question de la prophylaxie primaire de la rupture de varices dans ce contexte de pancréatite [47]. Dans l'expérience de l'hôpital Beaujon, nous ne recommandons pas de prophylaxie primaire si l'hypertension portale est segmentaire par thrombose splénique. Par contre, la prescription de bêta-bloquants est souhaitable en cas de thrombose porte associée à des varices gastriques ou œsophagiennes de grande taille.

“ En raison des phénomènes inflammatoires locaux, la pancréatite aiguë est associée à un risque de thrombose des veines portale, mésentérique ou splénique et justifie une anticoagulation préventive. En cas de thrombose, une anticoagulation efficace est recommandée à la phase aiguë ”

Comment alimenter un patient ayant une pancréatite aiguë ?

Si l'hydratation est un point-clé de la prise en charge d'un patient ayant une PA, la question de l'alimentation doit se poser rapidement et il faut choisir entre nutrition orale, entérale ou parentérale.

Pancréatite non grave

Dans le cas général des PA non graves, les recommandations de l'IAP préconisent une réalimentation orale précoce dans les 48 premières heures de la prise en charge avec une alimentation solide d'emblée [8]. Cette stratégie n'entraîne pas plus de récurrences douloureuses et permet une diminution de la durée d'hospitalisation [48, 49].

Cependant, dans le cas particulier des PAB, la reprise d'une alimentation orale va entraîner des contractions de la vésicule biliaire qui font courir le risque de nouvelles complications biliaires. Ainsi dans une méta-analyse, 18 % de réadmissions pour nouvelle complication biliaire sont rapportées dans les six semaines suivant une PAB non

grave en cas de cholécystectomie retardée, vs. 0 % en cas de cholécystectomie précoce [50]. Dans la seule grande étude randomisée ayant comparé cholécystectomie précoce ou retardée après PAB non grave, le taux de complications bilio-pancréatiques ou décès dans les six mois était respectivement de 17 % dans le bras retardé vs. 5 % dans le bras précoce [51]. Il est intéressant de noter que, chez les 128 patients du groupe cholécystectomie précoce (dont 93 n'ayant pas eu de sphinctérotomie biliaire initiale), tous réalimentés par voie orale, aucun n'a eu de récurrence de complication biliaire avant la chirurgie. Ainsi il est recommandé de réaliser une cholécystectomie rapidement (48 à 96 heures) au cours de la même hospitalisation chez tout patient ayant présenté une PAB non grave, puis de réalimenter de suite le patient par voie orale. Dans le temps d'attente de la cholécystectomie, il n'y a pas de données dans la littérature pour recommander ou non de laisser les patients à jeun. À l'Hôpital Beaujon, nous préférons, durant ce court intervalle, ne pas prendre de risque et laisser les patients à jeun, avec boissons autorisées et apports hydro-électrolytiques suffisants par voie veineuse.

“ En cas de pancréatite aiguë non grave, il est recommandé une réalimentation orale précoce dans les 48 premières heures avec une alimentation solide d'emblée. Si la pancréatite aiguë est d'origine biliaire, la cholécystectomie doit se faire rapidement au cours de la même hospitalisation ”

Pancréatite grave

En cas de PA grave, l'hypoperfusion intestinale et l'augmentation de la perméabilité intestinale augmentent le risque de translocation bactérienne responsable des complications infectieuses, à l'origine d'une mortalité pouvant atteindre 20 % [52].

Jusque dans les années 1990, la voie d'alimentation préférentielle en cas de PA grave était la nutrition parentérale (NP). Celle-ci a été peu à peu abandonnée au profit de la nutrition entérale (NE). De nombreuses études et une méta-analyse ont en effet montré que la NE diminuait significativement la mortalité, les défaillances multiples d'organes et les infections systémiques, comparativement à la NP en cas de PA grave [53]. La NE est donc à privilégier car elle préserve la trophicité de la muqueuse intestinale, limitant le risque de translocation bactérienne [8]. Le site gastrique comme le site jéjunal peuvent être utilisés, avec des résultats identiques, comme cela a été montré dans deux essais randomisés avec de faibles effectifs [54, 55]. Le site gastrique a l'avantage de sa

facilité, car la pose d'une sonde gastrique d'alimentation peut être faite au lit du malade sans recours à l'endoscopie, permettant d'initier rapidement la NE. Les seules indications de la NP dans les PA graves sont désormais le syndrome d'hyperpression du compartiment et l'occlusion intestinale.

En cas de PA grave, quelle est la place de l'alimentation orale ? L'alimentation orale a les mêmes avantages en théorie que la NE puisqu'elle permet de maintenir un flux intestinal et donc la trophicité de la muqueuse. Elle évite l'inconfort de la sonde, sa pose itérative si celle-ci tombe ou se bouche, et les risques d'œsophagite. Cependant, en pratique, elle peut être difficile du fait de l'anorexie des patients, de l'iléus réflexe associé à la pancréatite et/ou des complications respiratoires.

Une étude hollandaise récente menée par Bakker *et al.* [56] a récemment remis en cause le dogme de la NE. Il s'agissait d'une étude multicentrique prospective qui comparait la NE précoce à une réalimentation orale chez des patients avec une PA toute cause confondue et avec facteurs prédictifs de sévérité. L'objectif principal était un critère composite d'infections sévères et de décès. Il n'a pas été montré de supériorité à la NE, comparativement à la réalimentation orale. Mais, dans cette étude, les scores prédictifs de sévérité utilisés sont contestables. De plus, 31 % des patients du groupe réalimentation orale ont eu besoin au final d'un support exclusif ou complémentaire par NE du fait d'une intolérance de l'alimentation orale. En fait, il est probable qu'une prise en charge de la PA grave adaptée à la présence ou non de nécrose parenchymateuse serait préférable. Dans une étude prospective multicentrique ayant inclus 639 patients avec PA nécrosante, les patients ayant une nécrose extra-parenchymateuse seule, comparés aux patients ayant une nécrose parenchymateuse, avaient moins de défaillance d'organes (21 % vs. 45 %), d'infections de nécrose (16 % vs. 47 %), d'interventions radiologiques ou chirurgicales (18 % vs. 57 %) et de mortalité (9 % vs. 20 %) [57], probablement du fait d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique moins intense. Une réalimentation orale serait donc probablement possible dans les PA graves sans nécrose parenchymateuse.

Dans le cas spécifique des PA graves d'origine biliaire, la reprise d'une alimentation orale se heurte au risque de nouvelles complications bilio-pancréatiques. Dans l'étude hollandaise sus-citée [56], 55 % des PA étaient d'origine biliaire, mais malheureusement il n'y a pas eu d'analyse spécifique des complications dans ce sous-groupe.

En pratique, en cas de PAB grave, une NE est le plus souvent instaurée pour 4 à 6 semaines avant réévaluation clinique, biologique et scannographique. Si l'inflammation autour de la vésicule biliaire a bien régressé, et en l'absence d'autre complication, la cholécystectomie sera alors réalisée, permettant une réalimentation orale dans

les suites immédiates. Si par contre l'inflammation locale est encore trop importante, avec un risque élevé de complications postopératoires, la NE peut être prolongée. Une alternative est de réaliser une sphinctérotomie endoscopique biliaire, qui limite le risque de récurrence de PAB et autorise une réalimentation orale ; la cholécystectomie sera alors retardée, lorsque les conditions locales le permettront. Deux études rétrospectives ont montré l'absence de récurrence de PA quand cette stratégie était appliquée [58].

“ En cas de pancréatite aiguë grave, la nutrition entérale est à privilégier, elle permet de diminuer le risque de surinfection de nécrose ”

Pancréatite post-CPRE

Depuis son introduction il y a 50 ans, la CPRE est devenue un examen indispensable dans la prise en charge thérapeutique des maladies bilio-pancréatiques. Cet examen n'est pas sans risque : perforation duodénale, hémorragie digestive, angiocholite, cholécystite et surtout pancréatite aiguë. Cette dernière complication est la plus fréquente avec une incidence rapportée entre 3,5 % et 10 % [59].

Des facteurs de risques liés au patient et aux manœuvres endoscopiques ont été identifiés. Une méta-analyse récente de 108 essais contrôlés randomisés incluant 13 296 patients rapportait une incidence de PA post-CPRE de 9,7 %, avec une incidence majorée à 14,7 % chez les patients à risque. La plupart de ces PA était bénigne et la mortalité était à 0,7 % [59].

Beaucoup d'études se sont efforcées de trouver des moyens techniques ou médicamenteux pour limiter ce risque. Ce chapitre repose principalement sur les recommandations des sociétés endoscopiques européennes (ESGE) et américaines (ASGE) [60, 61].

Facteurs de risque des pancréatites post-CPRE liés au patient et aux techniques endoscopiques

Les facteurs de risque liés au patient et au geste endoscopique sont présentés dans le *tableau 7* [60]. La pancréatite chronique a été décrite comme facteur protecteur, probablement en rapport avec l'insuffisance pancréatique exocrine et l'atrophie parenchymateuse pancréatique [62]. La pré-coupe infundibulaire n'est plus considérée comme un facteur de risque. L'usage de cette technique est souvent nécessaire en cas de cannulation biliaire difficile avec une papille traumatique, ce qui est un facteur confondant. Au contraire, une pré-coupe précoce

Tableau 7. Facteurs de risque de pancréatite aiguë post-CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique).

Facteurs de risques liés au patient	Facteurs de risque liés à l'endoscopie
Suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi	Cannulation biliaire difficile
Sexe féminin	Passage du fil guide dans le canal pancréatique
Âge jeune	Opacification pancréatique
Antécédents de pancréatite aiguë	Sphinctérotomie pancréatique
Antécédents de pancréatite aiguë post-CPRE	Dilatation biliaire au ballonnet
Absence de pancréatite chronique	
Taux de bilirubine normal	

dans les cas de cannulation difficile permet de diminuer le risque de PA post-CPRE. À noter que ces facteurs de risque sont cumulatifs. Ainsi, une femme avec une suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, un taux de bilirubine normal et une cannulation biliaire difficile a 40 % de risque de développer une PA post-CPRE [62].

Comment diminuer le risque de pancréatites post-CPRE ?

• Les suppositoires d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

De nombreux médicaments ont été testés pour prévenir les PA post-CPRE, généralement en ciblant la cascade inflammatoire générée par la PA. Parmi eux, l'administration par voie rectale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a démontré son efficacité en réduisant l'incidence et la sévérité des PA post-CPRE. L'étude princeps était un essai randomisé avec 602 patients à haut risque de PA post-CPRE [63]. Après la CPRE, ils recevaient soit 100 mg d'indométhacine par voie rectale, soit un placebo. Le taux de PA post-CPRE était de 9,2 % dans le groupe indométhacine contre 16,9 % dans le groupe placebo ($p = 0,005$). De plus, il y avait significativement moins de PA de gravité moyenne ou sévère dans le groupe indométhacine (4,4 % vs. 8,8 %). L'utilisation de Diclofenac[®] par voie rectale présente les mêmes bénéfices et l'administration avant ou après la CPRE a la même efficacité [64]. Récemment, un essai contrôlé randomisé a démontré que la prise d'un suppositoire d'AINS lors de la CPRE diminuait également le taux de PA post-CPRE chez les patients avec des facteurs de risque faibles [65]. La dose habituellement recommandée est de 100 mg, liée principalement au fait que cette dose est celle utilisée dans la plupart des études. Pour autant, une étude japonaise a montré une diminution de la PA post-CPRE *versus* placebo à des doses de 50 mg ou 25 mg données respectivement à

des patients de > 50 kg ou < 50 kg [66]. Le timing d'insertion du suppositoire, avant ou après la CPRE, est lui aussi mal codifié. Même si la majorité des études donnait le suppositoire avant la CPRE, une étude récente a montré une diminution similaire de la PA post-CPRE que le suppositoire soit administré avant ou après la CPRE [65].

• L'hydratation intensive per-opératoire

L'hydratation est l'un des traitements clés dans la prise en charge initiale d'une PA. Elle permet de lutter contre l'hypoperfusion vasculaire qui aggrave les lésions pancréatiques. Partant de ce principe, une équipe américaine a randomisé 62 patients venant pour une première CPRE pour recevoir soit une hydratation intensive par Ringer Lactate, soit une hydratation standard avec le même soluté [67]. L'hydratation intensive consistait en la perfusion de Ringer Lactate à 3 mL/kg/h durant la CPRE, suivie d'un bolus de 20 mL/kg puis 3 mL/kg/h pendant 8 h après la procédure. Aucun des patients ayant reçu une hydratation intensive n'a eu de PA post-CPRE contre 17 % dans le groupe hydratation standard ($p = 0,016$).

Une méta-analyse récente a confirmé ces données : l'hydratation intensive permet une réduction de l'incidence de PA post-CPRE (OR = 0,29 [0,16-0,53]) et une diminution de la gravité des PA (OR = 0,16 [0,03-0,96]) [68]. Une étude contrôlée, randomisée récente n'a pas démontré de supériorité de l'hydratation intensive associée ou non aux AINS *versus* AINS seul ; mais le volume de Ringer Lactate était plus faible dans cette étude [69]. La place de l'hydratation intensive reste donc à définir.

• Techniques endoscopiques

La définition d'une cannulation biliaire difficile est définie par : un temps de cannulation > 5 minutes, > 5 tentatives de cannulation, ou 2 passages du fil-guide en intrapancréatique. Ces facteurs sont associés à une

augmentation de plus de 10 % de PA post-CPRE. Dans ces situations, la réalisation d'une pré-coupe papillaire précoce, l'utilisation d'un fil guide pancréatique ou d'une prothèse pancréatique peuvent faciliter la cannulation biliaire et donc diminuer le risque de PA post-CPRE.

Plusieurs essais et méta-analyses ont démontré l'efficacité de la prothèse pancréatique prophylactique par une diminution de l'incidence et de la sévérité de la PA. Ainsi, une méta-analyse incluant 1 541 patients montrait une diminution de 40 % du taux de PA post-CPRE [70]. Ces résultats s'appliquaient aux patients à faible ou haut risque. De plus, cette méthode est coût-efficace chez les patients à haut risque [71]. Il est recommandé d'utiliser des prothèses pancréatiques de 5 Fr, plus efficaces que celles de 3 Fr [72]. Pour autant, la pose d'une prothèse pancréatique peut être chronophage, techniquement complexe et non sans risque de pancréatite. Avec la généralisation du suppositoire d'AINS préventif, quelle est donc la place de la prothèse pancréatique ? Des études indirectes ont montré que l'administration rectale d'AINS serait supérieure à la pose d'une prothèse pancréatique ainsi qu'à la combinaison AINS-prothèse dans la prévention de la PA post-CPRE [73]. Pour répondre à cette question, une étude randomisée, contrôlée, est en cours comparant AINS seul par voie rectale *versus* combinaison AINS-prothèse pancréatique [74].

Stratification du risque et stratégie préventive

Afin de diminuer le risque de PA post-CPRE, la première chose à faire est de bien sélectionner les malades et d'éviter toute CPRE inutile après un bilan diagnostique exhaustif par EE bilio-pancréatique et bili-IRM. Si la CPRE est indiquée, il faut ensuite identifier les malades à risque de PA post-CPRE, et adapter les techniques endoscopiques en cas de cannulation biliaire difficile. L'ESGE et l'ASGE recommandent l'administration de 100 mg d'indométhacine ou de Diclofenac[®] par voie rectale à tous les patients ayant une CPRE tous risques confondus. Dans les situations à haut risque de PA post-CPRE, l'ESGE suggère d'associer AINS et mise en place d'une prothèse pancréatique provisoire. Ces situations à risque concernent les cas de : suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi, cannulation biliaire difficile, sphinctérotomie pancréatique, cannulation biliaire assistée d'un fil-guide pancréatique, dilatation biliaire au ballonnet, ampullectomie et la présence de plus de trois facteurs de risques résumés dans le *tableau 1*.

“ L'administration par voie rectale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a démontré son efficacité pour réduire l'incidence et la sévérité des pancréatites aiguës post-CPRE ”

La pancréatite aiguë au cours de la grossesse

L'incidence de la PA est d'un cas pour 1 000 à 4 000 grossesses [75]. Il existe un pic de fréquence lors de la 3^e décennie et chez des patientes multipares. La PA peut survenir à tout moment de la grossesse : elle est rare aux 1^{er} et 2^e trimestres (12 %) alors qu'elle est fréquente au 3^e trimestre (50 %) et en post-partum (37 %).

Les causes de pancréatite en cours de grossesse

Toutes les causes connues de PA sont possibles en cours de grossesse, mais leur fréquence respective est différente.

Le risque de lithiase biliaire augmente pendant la grossesse : les taux élevés de progestérone induisent une hypotonie des voies biliaires et une augmentation de la pression du sphincter d'Oddi, ce qui aboutit à une stase biliaire d'une bile dont la composition est modifiée, plus lithogène, du fait de l'imprégnation en œstrogènes [76]. Plus la grossesse avance, plus le risque de lithiase biliaire augmente (10 % en fin de grossesse). Le principal facteur de risque est le surpoids avant la grossesse (risque relatif de 4,4 en cas d'index de masse corporelle ≥ 30 kg/m²). Chez la femme enceinte, une pancréatite est d'origine biliaire dans environ deux tiers des cas [77].

La cause alcoolique est rare en cours de grossesse (5 %). Il s'agit alors le plus souvent de patientes ayant une pancréatite chronique alcoolique sous-jacente, présentant des poussées aiguës le plus souvent du fait de la poursuite de l'intoxication éthylique.

L'hypertriglycéridémie constitue une cause rare de PA lors de la grossesse (1/25 000 grossesses) [78]. Les mécanismes de décompensation des dyslipidémies sont la prise de poids excessive, le diabète, la consommation d'alcool, certaines prises médicamenteuses (stéroïdes, diurétiques, bêta-bloquants) ou des anomalies génétiques latentes de la LPL, de l'apoC2 voire de l'apoE s'exprimant lors du troisième trimestre. Comme hors grossesse, le risque de PA est réel au-delà d'un seuil de 10 g/L de triglycérides. Dans 60 % des cas, ces pancréatites s'accompagnent de menace d'accouchement prématuré. Un antécédent d'hypertriglycéridémie nécessite une surveillance biologique et un régime strict durant la grossesse en raison du risque d'aggravation ou de récidive.

“ En cours de grossesse, la première cause de pancréatite aiguë est la lithiase biliaire ”

Présentation clinique

Les critères diagnostiques et biologiques pour poser le diagnostic de PA sont les mêmes que ceux utilisés hors grossesse, mais le diagnostic de l'origine biliaire peut être

délicat chez la femme enceinte, du fait des difficultés d'interprétation de l'examen clinique, de l'hyperleucocytose (physiologique chez la femme enceinte jusqu'à $16\,000/\text{mm}^3$), des tests hépatiques (les phosphatases alcalines peuvent atteindre 3N en cours de grossesse) et de la limitation des examens morphologiques irradiants. L'échographie abdominale transpariétale est un examen simple non invasif qui peut mettre en évidence une lithiase vésiculaire. Si elle n'est pas contributive, l'IRM peut apporter des arguments pour une origine biliaire et apprécier si la VBP est libre ou non.

Appréciation de la gravité

Les PA sévères au cours de la grossesse sont rares, elles sont alors le plus souvent d'origine biliaire ou liées à une hypertriglycéridémie et surviennent plus fréquemment lors du troisième trimestre [77]. L'appréciation de la gravité de la PA est basée sur l'évaluation clinique, les paramètres biologiques habituels (*C-reactive protein*) et l'imagerie qui cherchera une nécrose parenchymateuse ou extra-parenchymateuse. En complément de l'échographie abdominale, il est préférable de proposer une IRM plutôt qu'une tomodensitométrie. Plusieurs études ont évalué les résultats de l'IRM en cours de grossesse : aucune morbidité ni mortalité n'était rapportée aussi bien chez la mère que chez le fœtus [79]. Si elle est utile au diagnostic, l'injection de gadolinium est possible, de préférence aux 2^e et 3^e trimestres, mais le gadolinium traverse le placenta et un risque accru de malformations squelettiques a été rapporté chez l'animal [79]. Même s'il n'a jamais été décrit de toxicité chez le fœtus humain, son innocuité à long terme n'est pas établie.

Les risques de la PA gravidique pour le fœtus sont une menace d'accouchement prématuré et la mort fœtale. Pour la mère, les risques sont ceux habituellement liés à la nécrose, à savoir la défaillance multiviscérale et la surinfection de nécrose. L'hématome rétroplacentaire est une complication très rare et grave de la PA gravidique.

Traitement de la pancréatite aiguë biliaire en cours de grossesse

La prise en charge doit considérer à la fois le risque maternel et le risque fœtal (risque de l'irradiation lors de la CPRE, risque de l'anesthésie générale et de la coelioscopie). La prise en charge de la PA en elle-même est identique à celle préconisée hors grossesse : jeûne, antalgiques, prise en charge nutritionnelle et des différentes complications. La décision d'extraction fœtale dépend du terme, de la gravité de la pancréatite et des données du monitoring fœtal. Il n'y a pas de recommandation sur la technique d'extraction. Lorsque la voie basse est possible, elle est bien sûr à privilégier, limitant ainsi le risque de surinfection de nécrose associé à une

laparotomie pour césarienne. Une approche multidisciplinaire associant gastroentérologues, chirurgiens et obstétriciens est souhaitable [75].

• Quelle est la place de la cholécystectomie ?

En 2008, Date *et al.* [80] a publié une méta-analyse de douze études ayant comparé le traitement conservateur à la chirurgie dans la prise en charge de la PAB en cours de grossesse. Aucune mortalité maternelle n'était rapportée. La morbidité maternelle, la morbidité fœtale et la mortalité fœtale étaient faibles et non significativement différentes entre les deux groupes. L'incidence des accouchements prématurés était plus élevée dans le groupe traité de façon conservatrice. Le principal problème est le taux élevé de récurrence de manifestations bilio-pancréatiques (60-70 %) en cas de traitement conservateur [81].

Plusieurs études ont comparé la cholécystectomie par coelioscopie ou par laparotomie et concluaient à l'absence de différence significative entre ces deux techniques (mortalité maternelle nulle, mortalité fœtale respectivement de 0,01 % et 0,03 %, accouchement prématuré respectivement de 7 % et 3 %) [80, 82]. En conclusion, la cholécystectomie sous coelioscopie est possible en cours de grossesse, quel que soit le terme, sans morbidité materno-fœtale majeure [82]. Le deuxième trimestre est la période idéale, car le fœtus a terminé son organogénèse et l'utérus n'est pas encore trop volumineux.

En plus des avantages habituellement reconnus de la coelioscopie (durée d'hospitalisation plus courte, reprise plus rapide du transit, diminution du risque de thrombose veineuse post-opératoire), on note une durée moindre d'injection de narcotiques (responsable de dépression respiratoire fœtale), une taille d'incision nettement diminuée et une manipulation utérine réduite à son strict minimum, point d'autant plus important que celle-ci est associée à un risque d'accouchement prématuré. Les précautions préconisées sont d'éviter les fortes pressions intra-péritonéales, de privilégier le décubitus latéral gauche pour minimiser la compression aortico-cave, d'éviter les changements de position rapide et d'utiliser l'électrocoagulation avec prudence et le plus à distance de l'utérus [82].

“ La cholécystectomie sous coelioscopie est possible en cours de grossesse, quel que soit le terme, sans morbidité materno-fœtale majeure. Le deuxième trimestre est la période la plus favorable pour la réaliser ”

• Quelle est la place de la sphinctérotomie endoscopique ?

La sphinctérotomie endoscopique biliaire permet d'obtenir une clairance biliaire en cas de lithiase cholédocienne

Take home messages

■ Le diagnostic de pancréatite aiguë requiert au moins deux des trois critères suivants : 1) douleur abdominale évocatrice d'une origine pancréatique, 2) lipase sérique supérieure à trois fois la normale, 3) imagerie évocatrice de pancréatite aiguë.

■ L'alcool et la lithiase biliaire sont les deux causes les plus fréquentes de pancréatite aiguë.

■ Pour chercher une cause biliaire à la pancréatite aiguë, il est indispensable de réaliser, dès l'admission aux urgences, des tests hépatiques (élévation des ALAT ?) et une échographie abdominale (calculs biliaires ?).

■ À distance de la pancréatite aiguë, et en l'absence de cause évidente, il faudra réaliser une IRM et une échocardiographie biliopancréatique.

■ La recherche d'un SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), défini par la présence d'au moins deux des quatre critères suivants : température < 36 °C ou > 38 °C, pouls > 90/min, fréquence respiratoire > 20/min, globules blancs < 4 000 ou > 12 000/mm³, est simple et fiable pour prédire la gravité de la pancréatite aiguë.

■ Il est recommandé de réaliser la scanographie abdominale entre la 72^e et la 96^e heure du début des douleurs, pour évaluer au mieux la nécrose pancréatique et extrapancréatique à l'aide du score CTSI (*CT Severity Index*).

■ À la phase initiale, le pronostic vital peut être engagé par défaillance multiviscérale. À partir de la 2^e-3^e semaine, le principal risque est la surinfection de nécrose.

■ L'hydratation intraveineuse est le point-clé de la prise en charge initiale des patients ayant une pancréatite aiguë.

■ Une antibioprophylaxie n'est pas recommandée en cas de pancréatite aiguë.

■ En raison des phénomènes inflammatoires locaux, la pancréatite aiguë est associée à un risque de thrombose des veines portale, mésentérique ou splénique et justifie une anticoagulation préventive. En cas de thrombose, une anticoagulation efficace est recommandée à la phase aiguë.

■ En cas de pancréatite aiguë non grave, il est recommandé une réalimentation orale précoce dans les 48 premières heures. Si la pancréatite aiguë est

d'origine biliaire, la cholécystectomie doit se faire rapidement au cours de la même hospitalisation.

■ En cas de pancréatite aiguë grave, la nutrition entérale est à privilégier, elle permet de diminuer significativement le risque de surinfection de nécrose.

■ Le risque de pancréatite aiguë post-CPRE est d'environ 10 %. L'administration par voie rectale d'anti-inflammatoires non stéroïdiens a démontré son efficacité pour réduire l'incidence et la sévérité des pancréatites aiguës post-CPRE et elle est donc recommandée à titre systématique.

■ En cours de grossesse, la cause la plus fréquente de pancréatite aiguë est la lithiase biliaire. La cholécystectomie sous coelioscopie est possible en cours de grossesse, quel que soit le terme, sans morbidité materno-fœtale majeure. Le deuxième trimestre est la période la plus favorable pour la réaliser.

■ En raison du risque de diabète et d'insuffisance exocrine à distance d'une pancréatite aiguë grave, il est recommandé de vérifier les fonctions exocrine et endocrine dans le suivi des patients.

associée à la pancréatite et de prévenir le risque de récurrence de pancréatite. Depuis les années 90, plus d'une dizaine d'études ont rapporté les résultats de la CPRE en cours de grossesse : toutes ont montré l'absence de complication grave pour la mère (risque de PA post-CPRE < 5 %) et le fœtus (risque de prématurité < 5 %) [83]. La dose moyenne d'irradiation délivrée est de 0,0001 à 0,003 gray, ce qui est inférieur au seuil de 0,005 Gy considéré comme toxique pour le fœtus, particulièrement lors du premier trimestre (risque de microcéphalie, retard de croissance, mort fœtale). Il est recommandé de limiter le temps de fluoroscopie (voir de ne pas en faire du tout), de réduire le champ d'irradiation au maximum, et que la procédure soit réalisée par un endoscopiste expérimenté. Une prothèse biliaire plastique peut être mise en place surtout en cas de gros calcul ou d'incertitude sur l'obtention d'une clairance biliaire complète. Les indications de la CPRE avec sphinctérotomie endoscopique biliaire sont : a) comme hors grossesse, l'ictère ou l'angiocholite compliquant la PA ; b) la prévention des récurrences si la réalisation de la cholécystectomie n'est pas envisageable (notamment au cours du troisième trimestre où la taille de l'utérus peut gêner le chirurgien).

Conclusion

Au final, vu le risque élevé de récurrence de PA en cas de traitement conservateur, et bien qu'il n'existe aucune étude randomisée, une stratégie assez consensuelle peut

être proposée tenant compte des risques spécifiques de chaque traitement selon le terme de la grossesse [75] :

- 1^{er} trimestre : traitement médical conservateur et cholécystectomie au deuxième trimestre ;
- 2^e trimestre : cholécystectomie sous coelioscopie ;
- 3^e trimestre : traitement médical conservateur ou sphinctérotomie biliaire endoscopique puis cholécystectomie en post-partum.

Le devenir à long terme après une pancréatite aiguë

Après une PA nécrosante, il peut apparaître une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine. Plusieurs études récentes ont évalué ce retentissement à long terme.

Une intolérance au glucose ou un diabète était observé chez respectivement 30 % et 29 % des patients après une PA grave. L'étendue de la nécrose pancréatique > 50 %, la présence d'une *Walled-off Necrosis* et d'une insulino-résistance étaient les facteurs de risques indépendants associés au diabète après PA [84]. Une insuffisance pancréatique exocrine modérée (définie par une élastase fécale entre 100 et 200 µg/g) ou sévère (élastase fécale < 100 µg/g) était décrite chez 29 % et 6 % respectivement des patients. Un autre travail a rapporté les chiffres de 45 % de diabète et 25 % d'insuffisance exocrine à 3 ans après PA nécrosante [85]. La gravité de la PA initiale (nécrose parenchymateuse) et la nécessité d'un traitement chirurgical (nécrose infectée) sont, dans la plupart des travaux, associés au risque d'insuffisance exocrine et de diabète, alors que la corrélation avec des anomalies morphologiques séquellaires n'est le plus souvent pas significative [84, 86]. Une enquête sur la qualité de vie après une PA a montré une diminution significative du score de qualité de vie à 14 mois. Le seul facteur significativement associé était la survenue initiale d'une défaillance multi viscérale [87].

Par ailleurs, une augmentation du risque d'ostéoporose, déjà connue en cas de pancréatite chronique, a également été rapporté (RR de 1,27) après une PA [88].

En pratique, il est recommandé de vérifier les fonctions exocrine et endocrine dans les mois suivants une PA nécrosante.

“ En raison du risque de diabète et d'insuffisance exocrine à distance d'une pancréatite aiguë grave, il est recommandé de vérifier les fonctions exocrine et endocrine dans le suivi des patients ”

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. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of recurrent acute and chronic pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci* 2017 ; 62 : 1683-91.
2. Omdal T, Dale J, Lie SA, et al. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1389-98.
3. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017 ; 17 : 155-65.
4. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, et al. The changing epidemiology of acute pancreatitis hospitalizations: A decade of trends and the impact of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2017 ; 46 : 482-8.
5. Vedie AL, Perozziolo A, Belaid J, et al. Etude de la mortalité de la pancréatite aiguë à partir des données nationales PMSI en France en 2013-2014. *JFHOD* 2017 (abst.).
6. Karjula H, Saarela A, Ohtonen P, et al. Long-term outcome and causes of death for working-age patients hospitalized due to acute pancreatitis with a median follow-up of 10 years. *Ann Surg* 2017 Dec 4. doi : 10.1097/SLA.0000000000002612.
7. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis : recent advances through randomised trials. *Gut* 2017 ; 66 : 2024-32.
8. Working Group, IAP/APA, Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 ; 13 : 1-15.
9. Chang K, Lu W, Zhang K, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis : a meta-analysis. *Clin Biochem* 2012 ; 45 : 1051-6.
10. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015 ; 386 : 85-96.
11. Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, et al. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas* 2010 ; 39 : 658-61.
12. Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery* 2015 ; 158 : 1219-25.
13. Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr* 2017 ; S0261-5614(17)31360-2.
14. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, et al. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTFR genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 : 1320-9.
15. Kanth R, Samji NS, Inaganti A, et al. Endotherapy in symptomatic pancreas divisum: A systematic review. *Pancreatology* 2014 ; 14 : 244-50.
16. Liao Z1, Gao R, Wang W, et al. A systematic review on endoscopic detection rate, endotherapy, and surgery for pancreas divisum. *Endoscopy* 2009 ; 41 : 439-44.
17. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 311-7.
18. Coté GA, Imperiale TF, Schmidt SE, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 1502-9.
19. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, et al. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1161-6.
20. Sun X, Huang X, Zhao R, et al. Meta-analysis: Tobacco smoking may enhance the risk of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2015 ; 15 : 286-94.

- 21.** Culetto A, Bournet B, Haennig A, et al. Prospective evaluation of the aetiological profile of acute pancreatitis in young adult patients. *Dig Liver Dis* 2015 ; 47 : 584-9.
- 22.** Levy P, Boruchowicz A, Hastier P, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: Multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology* 2005 ; 5 : 450-6.
- 23.** van Geenen EJ, van der Peet DL, Bhagirath P, et al. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 7 : 495-502.
- 24.** Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 2 : CD011549.
- 25.** Wan J, Ouyang Y, Yu C, et al. Comparison of EUS with magnetic resonance cholangiopancreatography in idiopathic acute pancreatitis : a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017 dec 7. pii : S0016-5107(17)32534-8.
- 26.** Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 1251-61.
- 27.** Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013 ; 62 : 102-11.
- 28.** Kadiyala V, Suleiman SL, McNabb-Baltar J, et al. The Atlanta Classification, Revised Atlanta Classification, and Determinant-Based Classification of Acute Pancreatitis: Which Is Best at Stratifying Outcomes ? *Pancreas* 2016 ; 45 : 510-5.
- 29.** Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 435-41.
- 30.** Sharma V, Rana SS, Sharma R, et al. Naso-jejunal fluid resuscitation in predicted severe acute pancreatitis : Randomized comparative study with intravenous Ringer's lactate. *J Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 31 : 265-9.
- 31.** Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 124-34.
- 32.** 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 ; 8 : 710-7.
- 33.** Aggarwal A, Manrai M, Kochhar R. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 18092-103.
- 34.** Meng W, Yuan J, Zhang C, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2013 ; 13 : 201-6.
- 35.** Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 7 : CD009179.
- 36.** Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 261-70.
- 37.** Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 5 : CD002941.
- 38.** Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995 ; 222 : 57 e65.
- 39.** Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 651-9.
- 40.** Asrani V, Chang WK, Dong Z, et al. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013 ; 13 : 468-74.
- 41.** Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007 ; 56 : 1439-44.
- 42.** Rebours V, Boudaoud L, Vullierme MP, et al. Extrahepatic portal venous system thrombosis in recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis is caused by local inflammation and not thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 1579-85.
- 43.** Xu W, Qi X, Chen J, et al. Prevalence of splanchnic vein thrombosis in pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gastroenterol Res Pract* 2015 ; 2015 : 245460.
- 44.** Zhou J, Ke L, Tong Z, et al. Risk factors and outcome of splanchnic venous thrombosis in patients with necrotizing acute pancreatitis. *Thromb Res* 2015 ; 135 : 68-72.
- 45.** Zhou J, Ke L, Yang D, et al. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis. *Pancreatology* 2016 ; 16 : 973-8.
- 46.** Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis : a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010 ; 51 : 210-8.
- 47.** Garcia-Pagán JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 919-28.
- 48.** Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007 ; 26 : 758-63.
- 49.** Li J, Xue GJ, Liu YL, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2013 ; 42 : 88-91.
- 50.** van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of biliary resection after mild biliary pancreatitis : a systematic review. *Ann Surg* 2012 ; 255 : 860-6.
- 51.** da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 1261-8.
- 52.** Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2014 ; 101 : 1644-56.
- 53.** Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 1 : CD002837.
- 54.** Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 432-9.
- 55.** Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: A prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 : 431-4.
- 56.** Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1983-93.
- 57.** Bakker OJ, van Santvoort H, Besselink MG, et al. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis : a separate entity in necrotising pancreatitis? *Gut* 2013 ; 62 : 1475-80.
- 58.** Sanjay P, Yeeting S, Whigham C, et al. Endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy are reasonable alternatives to index cholecystectomy in severe acute gallstone pancreatitis. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 1832-7.
- 59.** Kochar B, Akshintala V, Afghani E. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: A systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 : 143-9.
- 60.** Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014 ; 46 : 799-815.
- 61.** Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 85 : 32-47.
- 62.** Freeman ML, DiSario J, Nelson DB. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001 ; 54 : 425-34.
- 63.** Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 1414-22.
- 64.** Sethi S, Sethi N, Wadhwa V. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014 ; 43 : 190-7.

- 65.** Luo H, Zhao L, Leung J. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 : 2293-301.
- 66.** Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012 ; 47 : 912-7.
- 67.** Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 303-7.
- 68.** Wu D, Wan J, Xia L. 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 : 68-76.
- 69.** Mok SRS, Ho HC, Shah P, et al. 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 : 1005-13.
- 70.** Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post ERCP pancreatitis: An updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014 ; 49 : 343-55.
- 71.** Das A, Singh VP, Sivak M. Pancreatic-stent placement for prevention of post-ERCP pancreatitis: A cost-effectiveness analysis. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 960-8.
- 72.** Afghani E, Akshintala VS, Khashab MA, et al. 5-Fr vs. 3-Fr pancreatic stents for the prevention of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: A systematic review and network meta-analysis. *Endoscopy* 2014 ; 46 : 173-80.
- 73.** Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 778-83.
- 74.** Elmunzer BJ, Serrano J, Chak A, et al. Rectal indomethacin alone versus indomethacin and prophylactic pancreatic stent placement for preventing pancreatitis after ERCP: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016 ; 17 : 1-6.
- 75.** Ducarme G, Maire F, Chatel P, et al. Acute pancreatitis during pregnancy: A review. *J Perinatol* 2014 ; 34 : 87-94.
- 76.** Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005 ; 41 : 359-65.
- 77.** Robertson KW, Stewart IS, Imrie CW. Severe acute pancreatitis and pregnancy. *Pancreatology* 2006 ; 6 : 309-15.
- 78.** Crisan LS, Steidl ET, Rivera-Alsina ME. Acute hyperlipidemic pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 57-9.
- 79.** Birchard KR, Brown MA, Hyslop WB, et al. MRI of acute abdominal and pelvic pain in pregnant patients. *AJR* 2005 ; 184 : 452-8.
- 80.** Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008 ; 196 : 599-608.
- 81.** Othman MO1, Stone E, Hashimi M, Parasher G. Conservative management of cholelithiasis and its complications in pregnancy is associated with recurrent symptoms and more emergency department visits. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 76 : 564-9.
- 82.** Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 849-61.
- 83.** Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, et al. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 453-61.
- 84.** Nikkola J1, Laukkarinen J, Lahtela J, et al. The long-term prospective follow-up of pancreatic function after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: Recurrence predisposes one to pancreatic dysfunction and pancreatogenic diabetes. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 183-90.
- 85.** Umaphathy C, Raina A, Saligram S, et al. Natural history after acute necrotizing pancreatitis: A large US tertiary care experience. *J Gastrointest Surg* 2016 ; 20 : 1844-53.
- 86.** Chandrasekaran P, Gupta R, Shenvi S, et al. Prospective comparison of long term outcomes in patients with severe acute pancreatitis managed by operative and non operative measures. *Pancreatology* 2015 ; 15 : 478-84.
- 87.** Machicado JD, Gougol A, Stello K, et al. Acute pancreatitis has a long-term deleterious effect on physical health related quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 15 : 1435-43.
- 88.** Lin SY, Hsu WH, Lin CC, et al. Effect of acute pancreatitis on the risk of developing osteoporosis: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0179358.