



HAL
open science

Pancréatite aiguë grave du patient adulte en soins critiques 2021

Samir Jaber, Marc Garnier, Karim Asehnoune, Fanny Bounes, Louis Buscail, Jean-Baptiste Chevaux, Claire Dahyot-Fizelier, Lucie Darrivere, Matthieu Jabaudon, Olivier Joannes-Boyau, et al.

► **To cite this version:**

Samir Jaber, Marc Garnier, Karim Asehnoune, Fanny Bounes, Louis Buscail, et al.. Pancréatite aiguë grave du patient adulte en soins critiques 2021. *Anesthésie & Réanimation*, 2022, 8 (6), pp.654-678. 10.1016/j.anrea.2022.10.004 . hal-03837391

HAL Id: hal-03837391

<https://hal.science/hal-03837391>

Submitted on 3 Nov 2022

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

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

Pancréatite aiguë grave du patient adulte en soins critiques 2021^{☆,☆☆}

Samir Jaber^{a,b}, Marc Garnier^c, Karim Asehounne^{d,e}, Fanny Bounes^{f,g}, Louis Buscail^h, Jean-Baptiste Chevauxⁱ, Claire Dahyot-Fizelier^{j,k}, Lucie Darrivere^l, Matthieu Jabaudon^{m,n}, Olivier Joannes-Boyau^o, Yoann Launey^p, Eric Levesque^{q,r}, Philippe Levy^s, Philippe Montravers^{t,u}, Laurent Muller^v, Thomas Rimmelé^{w,x}, Claire Roger^{v,y}, Céline Savoye-Collet^z, Philippe Seguin^{aa}, Jean-Pierre Tasu^{ab,ac}, Ronan Thibault^{ad}, Geoffroy Vanbiervliet^{ae}, Emmanuel Weiss^{af,ag,ah}, Audrey de Jong^{a,b}

- a. Département d'Anesthésie-Réanimation Saint-Eloi (DAR B), CHU de Montpellier, Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France
- b. PhyMedExp, Université de Montpellier, INSERM, CNRS, CHU de Montpellier, Montpellier, France
- c. Sorbonne Université, GRC 29, DMU DREAM, Service d'Anesthésie-Réanimation et Médecine Périopératoire Rive Droite, Paris, France
- d. Service d'Anesthésie, Réanimation chirurgicale, Hôtel Dieu/HME, CHU Nantes, Nantes cedex 1, France
- e. Inserm, UMR 1064 CR2TI, team 6, France
- f. Toulouse University Hospital, Anaesthesia Critical Care and Perioperative Medicine Department, Toulouse, France
- g. Équipe INSERM Pr Payrastra, I2MC, Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France
- h. Department of Gastroenterology & Pancreatology, University of Toulouse, Rangueil Hospital, Toulouse, France
- i. Service Hépatogastroentérologie, Brabois Adultes, CHRU Nancy, France
- j. Anaesthesiology and Intensive Care Department, University hospital of Poitiers, Poitiers, France
- k. INSERM U1070, University of Poitiers, Poitiers, France
- l. Department of Anaesthesia and Critical Care Medicine, AP-HP, Hôpital Lariboisière, F-75010 Paris, France
- m. Department of Perioperative Medicine, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
- n. iGRéD, Université Clermont Auvergne, CNRS, INSERM, Clermont-Ferrand, France
- o. Service d'Anesthésie-Réanimation SUD, CHU de Bordeaux, Hôpital Magellan, Bordeaux, France
- p. Critical Care Unit, Department of Anaesthesia, Critical Care and Perioperative Medicine, University Hospital of Rennes, Rennes, France
- q. Department of Anaesthesia and Surgical Intensive Care, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Créteil, France
- r. Université Paris-Est Créteil, EnvA, DYNAMiC, Faculté de Santé de Créteil, Créteil, France
- s. Service de Pancréatologie et d'Oncologie Digestive, DMU DIGEST, Université de Paris, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy, France
- t. Université de Paris Cité, INSERM UMR 1152 – PHERE, Paris, France
- u. Département d'Anesthésie-Réanimation, APHP, CHU Bichat-Claude Bernard, DMU PARABOL, APHP, Paris, France
- v. Réanimations et surveillance continue, Pôle Anesthésie Réanimation Douleur Urgences, CHU Nîmes Caremeau, Montpellier, France
- w. Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- x. Pathophysiology of Injury-induced Immunosuppression, Pi3, Hospices Civils de Lyon-Biomérieux-Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
- y. Department of Intensive care medicine, Division of Anaesthesiology, Intensive Care, Pain and Emergency Medicine, Nîmes University Hospital, Nîmes, France

* Texte validé par le Comité des référentiels cliniques le 24/06/2021, par le Conseil d'administration de la SFAR le 30/06/2021, par le CA de la SFED le 10/09/2021, et par le CA de la SFNCM le 09/09/2021.

** Avec la participation de : la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ; l'Association française de chirurgie (AFC) ; la Société française de radiologie (SFR) ; la Société francophone de nutrition clinique et métabolique (SFNCM) ; la Société française d'endoscopie digestive (SFED).

- z. Department of Radiology, Normandie University, UNIROUEN, Quantif-LITIS EA 4108, Rouen University Hospital-Charles Nicolle, Rouen, France
- aa. Service d'Anesthésie Réanimation 1, Réanimation chirurgicale, CHU de Rennes, Rennes, France
- ab. Service de radiologie diagnostique et interventionnelle, CHU de Poitiers, Poitiers, France
- ac. LaTim, UBO and INSERM 1101, University of Brest, Brest, France
- ad. Service Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, CHU Rennes, INRAE, INSERM, Université de Rennes, NuMeCan, Nutrition Metabolisms Cancer, Rennes, France
- ae. Department of Digestive Endoscopy, CHU de Nice, Nice, France
- af. Department of Anaesthesiology and Critical Care, Beaujon Hospital, DMU Parabol, AP-HP Nord, Clichy, France
- ag. University of Paris, Paris, France
- ah. Inserm UMR_S1149, Centre for Research on Inflammation, Paris, France, Paris, France

Correspondance :

Samir Jaber, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier, département d'anesthésie-réanimation « B », 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France.
s-jaber@chu-montpellier.fr

Mots clés

Recommandation
Pancréatite aiguë
Sepsis
SDRA
Soins critiques

■ Résumé

Objectif > Émettre des recommandations pour la prise en charge du patient de soins critiques avec une pancréatite aiguë grave.

Conception > Un comité de 22 experts a été constitué. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée et respectée durant tout le processus de réalisation du référentiel. De même, celui-ci n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé (médicament ou dispositif médical). Le comité devait respecter et suivre la méthode GRADE® (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations.

Méthodes > Les dernières recommandations SFAR sur la prise en charge du patient de réanimation avec une pancréatite aiguë ont été publiées en 2001. Nous avons souhaité réactualiser ces recommandations après analyse de la littérature selon la méthodologie GRADE® en identifiant les 3 champs suivants : évaluation et admission en soins critiques ; prise en charge initiale ; prise en charge des complications évolutives. Chaque question a été formulée selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*).

Résultats > Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 24 recommandations. Parmi les recommandations, 8 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1±) et 12 un niveau de preuve faible (GRADE 2±). Pour 4 questions, la méthode GRADE ne pouvant pas s'appliquer, la recommandation s'appuie sur des avis d'experts. Il n'a pas été possible de statuer pour 4 autres questions.

Conclusion > Vingt-quatre recommandations, avec un accord fort entre experts, sur la prise en charge des patients de soins critiques avec une pancréatite aiguë grave, ont été formulées.

■ Summary

Guidelines for the management of patients with severe acute pancreatitis 2021

Objective > To provide guidelines for the management of the intensive care patient with severe acute pancreatitis.

Design > A consensus committee of 22 experts was convened. A formal conflict-of-interest (COI) policy was developed at the beginning of the process and enforced throughout. The entire guidelines process was conducted independently of any industrial funding (i.e. pharmaceutical, medical devices). The authors were required to follow the rules of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE®) system to guide assessment of quality of evidence. The potential drawbacks of making strong recommendations in the presence of low-quality evidence were emphasized.

Keywords

Guidelines
Severe acute pancreatitis
Acute respiratory distress syndrome
Sepsis
Intensive care unit
Critical care

Methods > The last SFAR and CNGOF guidelines on the management of the patient with severe pancreatitis were published in 2001. The literature seems now sufficient for an update. The committee studied 14 questions within 3 fields. Each question was formulated in a PICO (Patients Intervention Comparison Outcome) format and the evidence profiles were produced. The literature review and recommendations were made according to the GRADE® methodology.

Results > The experts' synthesis work and the application of the GRADE® method resulted in 24 recommendations. Among the formalized recommendations, 8 have high levels of evidence (GRADE 1±) and 12 have low levels of evidence (GRADE 2±). For 4 recommendations, the GRADE method could not be applied, resulting in expert opinions. Four questions did not find any response in the literature. After one round of scoring, strong agreement was reached for all the recommendations.

Conclusions > There was strong agreement among experts for 24 recommendations to improve practices for the management of intensive care patients with severe acute pancreatitis.

Coordonnateurs d'experts

Samir Jaber (SFAR).

Organisateurs

Audrey De Jong et Marc Garnier pour le CRC de la SFAR.

Groupe d'experts (ordre alphabétique)

Karim Asehnoune (SFAR), Fanny Bounes (SFAR), Louis Buscaill (SNFGE), Jean-Baptiste Chevaux (SFED), Claire Dahyot-Fizelier (SFAR), Lucie Darrivere (SFAR), Matthieu Jabaudon (SFAR), Olivier Joannes-Boyau (SFAR), Yoann Launey (SFAR), Eric Levesque (SFAR), Philippe Levy (SNFGE), Philippe Montravers (SFAR), Laurent Muller (SFAR), Thomas Rimmelé (SFAR), Claire Roger (SFAR), Céline Savoye-Collet (SFR), Philippe Seguin (SFAR), Jean-Pierre Tasu (SFR), Ronan Thibault (SFNCM), Geoffroy Vanbiervliet (SFED), Emmanuel Weiss (SFAR).

Groupes de Lecture

Comité des référentiels clinique de la SFAR : Marc Garnier (président), Alice Blet (secrétaire), Hélène Charbonneau, Philippe Cuvillon, Hugues de Courson, Audrey De Jong, Marc-Olivier Fischer, Denis Frasca, Catherine Huraux, Matthieu Jabaudon, Daphné Michelet, Emmanuel Weiss.

Conseil d'administration de la SFAR : Hervé Bouaziz (président), Laurent Delaunay (vice-président), Pierre Albaladejo (vice-président), Marie-Laure Cittanova (trésorière), Karine Nouette-Gaulain (trésorière adjointe), Jean-Michel Constantin (secrétaire général), Marc Leone (secrétaire général adjoint), Julien Amour, Hélène Beloeil, Valérie Billard, Julien Cabaton, Xavier Capdevila, Marie Paule Chariot, Isabelle Constant, Delphine Garrigue, Pierre Kalfon, Frédéric Lacrox, Olivier Langeron, Sigismond Lasocki, Frédéric Le Sache, Luc Mercadal, Frédéric Mercier, Olivier Rontes, Paul Zetlaoui.

Introduction

La pancréatite aiguë est une pathologie fréquente, dont la prévalence est d'environ 30/100 000 habitants chez l'homme et 20/100 000 habitants chez la femme dans les pays occidentaux, ce qui correspond en France à environ 15 000 cas par an.

La pancréatite aiguë entraîne une atteinte inflammatoire du pancréas pouvant aller du simple œdème à la nécrose par activation enzymatique intra-glandulaire. Son évolution est marquée par deux phases :

- initiale (première semaine), qui s'accompagne de dysfonction (s) ou défaillance(s) d'organe(s) ;
- tardive (après la première semaine), qui s'accompagne de complications locales (nécrose parfois infectée, abcès ou formation de pseudokyste, etc.).

Dans la grande majorité des cas (80–90 %), la pancréatite aiguë est une maladie de gravité modérée (pancréatite aiguë œdémateuse interstitielle). Néanmoins, dans 10 à 20 % des cas, la pancréatite aiguë est grave, pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation.

La classification révisée d'Atlanta [1] a identifié deux phases d'évolution de la pancréatite aiguë : précoce et tardive. La gravité de la pancréatite aiguë est classée en peu grave, modérément grave ou grave. La pancréatite aiguë peu grave, la forme la plus courante, est définie par l'absence de défaillance d'organe, de complications locales ou systémiques. La pancréatite aiguë modérément grave est définie par une défaillance d'organes transitoires, des complications locales ou une exacerbation d'une maladie préexistante. La pancréatite aiguë grave est définie par une défaillance d'organes persistante (> 48 h). Les complications locales sont la présence de collections liquidien-nes, la nécrose pancréatique et péripancréatique, le pseudokyste et l'hémorragie. Des grandes lignes de prise en charge de la pancréatite aiguë grave ont pu être établies, malgré les nombreuses controverses suscitées par l'abondante littérature. Les dernières recommandations françaises émises par la SFAR

concernant la prise en charge du patient avec pancréatite aiguë grave datent d'il y a plus de 20 ans, alors que de nouvelles recommandations internationales ont été publiées en 2013 [2]. Compte tenu des publications et des progrès réalisés ces 20 dernières années dans la prise en charge du patient de soins critiques de manière globale, et de la pancréatite aiguë grave en particulier, une réactualisation des dernières recommandations de la SFAR est apparue nécessaire. Les objectifs de ces nouvelles recommandations sont non seulement de proposer des critères d'admission en soins critiques du patient adulte pour pancréatite aiguë grave, mais également d'aborder la prise en charge à la phase initiale et les complications évolutives.

Pour rappel, les trois grands domaines des « soins critiques » sont définis en France par le décret n° 2002-465 du 5 avril 2002 et comprennent la réanimation, la surveillance continue et les soins intensifs [3].

Ces recommandations ont été construites selon la méthode GRADE® et sont majoritairement fondées sur des preuves issues de la littérature internationale. Elles ont été conçues par des experts de manière multidisciplinaire, dans le but de constituer un outil actualisé et validé, afin d'aider les cliniciens pour la prise en charge des patients de réanimation présentant une pancréatite aiguë grave.

Méthodologie

Dans un premier temps, le comité d'organisation a défini, avec les coordonnateurs d'experts, les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon le format PICO (*Patients, Intervention, Comparison, Outcome*). Une recherche bibliographique extensive depuis 2000 a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Cochrane. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être postérieures à 2000 et en langue anglaise ou française.

Introduction générale sur la méthode GRADE®

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE®. Cette méthode permet, après une analyse qualitative et quantitative de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves et, donc, de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement, puis un niveau global de preuve est défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive, soit négative, et soit forte, soit faible :

- forte : il est recommandé/il n'est pas recommandé de faire (GRADE 1+ ou 1-) ;
- faible : il est probablement recommandé/il n'est probablement pas recommandé de faire (GRADE 2+ ou 2-).

Introduction générale sur la méthode GRADE Grid

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE Grid :

- estimation de l'effet ;
- le niveau global de preuve : plus il est élevé, plus probablement la recommandation sera forte ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la recommandation sera faible.

Pour valider une recommandation, au moins 50 % des participants devaient émettre une opinion lors du vote et moins de 20 % préférer la proposition contraire. Pour qu'une recommandation soit « forte », au moins 70 % des participants devaient être d'accord. Si les experts ne disposaient pas d'études traitant précisément du sujet ou si aucune donnée sur les critères principaux n'existait, aucune recommandation n'était émise. Un avis d'experts pouvait être formulé en le différenciant clairement des recommandations. Un avis d'expert n'était validé que si plus 70 % des participants étaient d'accord.

Résultats

Champs des recommandations

Nous avons choisi de traiter 14 questions réparties en 3 champs. Ces questions ont été sélectionnées pour trois raisons différentes : soit elles paraissaient particulièrement importantes, soit elles avaient fait l'objet de progrès significatifs depuis les précédentes recommandations, soit elles donnaient lieu à des discussions auxquelles la littérature nous permettait de répondre. Les champs et questions suivants ont été retenus pour le recueil et l'analyse de la littérature :

- champ 1 : évaluation et admission en soins critiques du patient adulte :
 - quels sont les critères à évaluer pour décider de l'admission en unité de soins critiques des patients présentant une pancréatite aiguë grave afin de prévenir l'apparition de complications secondaires ?,

- chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quels sont les examens complémentaires à réaliser au cours des 72 premières heures pour établir le diagnostic étiologique ?,
- chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quels sont les éléments de surveillance spécifique à mettre en place au cours des 72 premières heures pour diagnostiquer précocement des complications ? ;
- champ 2 : prise en charge à la phase initiale :
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles modalités de prise en charge hémodynamique permettent de diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles stratégies permettent de prévenir les complications respiratoires ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles modalités de prises en charge nutritionnelles permettent de diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle prise en charge interventionnelle médocochirurgicale en urgence permettent de diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle est la place des thérapeutiques non conventionnelles médicamenteuses (somatostatine, insuline) ou non-médicamenteuses (échanges plasmatiques) pour diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quel est le traitement antalgique à administrer pour diminuer la morbi-mortalité ? ;
- champ 3 : prise en charge des complications évolutives :
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, faut-il administrer un traitement anti-infectieux préventif pour diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) est (sont) à utiliser pour faire le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) de drainage de la nécrose pancréatique infectée est (sont) à utiliser pour diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients de soins critiques dont l'évolution de la pancréatite aiguë grave s'est compliquée d'infection de nécrose, quelle(s) modalité(s) de traitement antibiotique est (sont) à utiliser pour diminuer la morbi-mortalité ?,
 - chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) est (sont) à utiliser pour prévenir et traiter les complications vasculaires ?

Recommandations

Après synthèse du travail des experts et application de la méthode GRADE, 24 recommandations ont été formalisées. La totalité des recommandations a été soumise au groupe d'experts pour une

cotation avec la méthode GRADE Grid. Après deux tours de cotations, un accord fort a été obtenu pour 100 % des recommandations. Parmi les recommandations, 9 ont un niveau de preuve élevé (GRADE 1±) et 11 un niveau de preuve faible (GRADE 2±). Pour 4 questions, la méthode GRADE ne pouvant pas s'appliquer, la recommandation s'appuie sur des avis d'experts. Il n'a pas été possible de statuer pour 4 recommandations.

Ces RFE se substituent aux recommandations précédentes émanant de la SFAR, sur un même champ d'application. La SFAR incite tous les anesthésistes-réanimateurs à se conformer à ces RFE pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention qui est la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

Champ 1 : évaluation et admission en soins critiques

Question : quels sont les critères à évaluer pour décider de l'admission en unité de soins critiques des patients présentant une pancréatite aiguë grave afin de prévenir l'apparition de complications secondaires ?

Experts : Eric Levesque (SFAR), Emmanuel Weiss (SFAR)

R1.1 – Chez les patients admis à l'hôpital pour pancréatite aiguë, il est probablement recommandé d'utiliser les critères suivants pour décider de l'admission en unité de soins critiques afin de prévenir l'apparition de complications secondaires : présence d'une pancréatite aiguë grave (définie par une forme associée à une ou des défaillance(s) d'organe(s) (cardiovasculaire, respiratoire, rénale) avec ou sans coulée de nécrose infectée ; ou d'une pancréatite aiguë considérée comme à risque de devenir grave après évaluation multidisciplinaire des données clinicobiologiques du patient, sans que l'utilisation d'un score particulier puisse être recommandée à ce jour.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : Parmi les patients présentant une pancréatite aiguë, environ 20 % développent une forme grave, associée à une mortalité de l'ordre de 13 à 35 % [3,4]. Plusieurs classifications ont été proposées pour définir la gravité de la pancréatite aiguë. Les deux classifications les plus utilisées sont la classification d'Atlanta révisée (RAC = *Revised Atlanta Classification*) et la *Determinant-Based Classification* (DBC) [5,6]. Ces deux classifications séparent, selon l'existence d'au moins une défaillance d'organe transitoire ou persistante, la pancréatite aiguë en 3 grades (légère, modérée ou

TABLEAU I

Score modifié de Marshall définissant les défaillances d'organe

Organe	Score				
	0	1	2	3	4
Poumon (PaO ₂ /FiO ₂) ^a	> 400	301-400	201-300	101-200	≤ 100
Rein (créatinémie)	≤ 134	134-169	170-310	311-439	> 439
Cardiovasculaire (PAS en mmHg) ^b	> 90	< 90, réponse au remplissage vasculaire	< 90, pas de réponse au remplissage vasculaire	< 90, pH < 7,3	< 90, pH < 7,2

Un score de 2 ou plus pour chaque organe définit l'existence d'une défaillance d'organe. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.

^aPour les patients non ventilés, la FiO₂ est estimée à 21 % (en air ambiant) à 25 % (sous 2 l/min d'oxygène), à 30 % sous 2 l/min d'oxygène, à 40 % sous 6-8 l/min d'oxygène, à 50 % sous 9-10 l/min d'oxygène.

^bSans amines.

grave) pour la classification RAC et 4 stades (légère, modérée, grave ou critique) pour la classification DBC. Les formes graves et critiques sont définies par l'existence d'une défaillance d'organe persistante ou/et l'existence d'une coulée de nécrose péri-pancréatique infectée. Les défaillances d'organes sont définies selon le score de Marshall modifié [7] (tableau I). Plusieurs études ont montré que les formes graves sont associées à des taux de complications et de mortalité importants nécessitant une hospitalisation en unité de soins critiques [8-12]. Aussi, identifier avant la survenue des

défaillances d'organes les patients pouvant présenter une forme grave est essentiel (figure 1). De nombreux marqueurs biologiques ont été étudiés comme facteur prédictif de la gravité de la pancréatite aiguë. La C-reactive protein (CRP) est considérée, par beaucoup, comme le marqueur de référence pour estimer la gravité de la pancréatite aiguë. Une CRP > 150 mg/L dans les 72 h suivant l'admission peut être utilisée comme un facteur pronostique pour les formes graves [13].

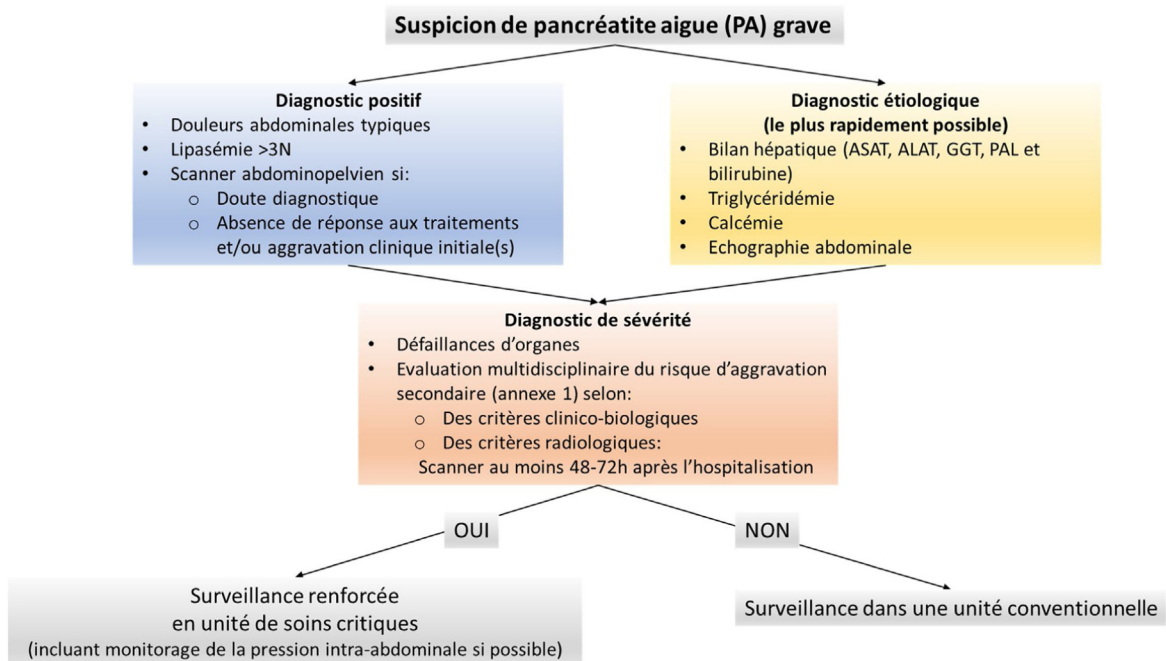


FIGURE 1

Éléments du diagnostic positif, étiologique, de modalités d'hospitalisation et de surveillance précoce d'une pancréatite aiguë grave

Il n'y a pas de score pronostique suffisamment fiable pour prédire la survenue d'une pancréatite aiguë grave [14]. La liste des critères et des scores existants à prendre en compte pour juger du risque d'aggravation d'une pancréatite aiguë est présentée en [Supplément en ligne](#). Le score BISAP (*Bedside index of severity of acute pancreatitis score*) est probablement le plus performant pour prédire la survenue d'une pancréatite aiguë grave. Ce score regroupe 5 critères évaluable tous les jours [15]. La présence de 2 critères ou plus prédit la survenue d'une forme grave [15]. Parmi ces critères, le syndrome de réponse inflammatoire systémique persistant a été, à lui seul, identifié comme un facteur de risque de mortalité [16].

La classification d'Atlanta révisée distingue les pancréatites aiguës œdémateuses (80–85 % des cas) d'ordinaire peu graves et les pancréatites aiguës nécrosantes. Ces dernières sont caractérisées par une nécrose de la glande pancréatique et/ou des tissus péri-pancréatiques (appelées coulées de nécrose pancréatique). Le scanner abdominopelvien avec injection permet de quantifier l'étendue de la nécrose pancréatique (parenchyme ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste) et le nombre et l'étendue des coulées de nécrose pancréatique. Balthazar et al. ont établi un score scanographique (secondairement révisé) de gravité de la pancréatite aiguë, basé sur le degré d'inflammation, la présence de collections liquidiennes, l'existence de nécrose et son étendue [16,17]. Ce score est corrélé avec la morbi-mortalité, mais n'aide pas à la décision d'hospitalisation [18–22]. Le moment auquel est réalisé le scanner d'évaluation est particulièrement important. Lorsqu'il est réalisé durant les 48 heures suivant l'hospitalisation, il risque de sous-estimer la sévérité et l'étendue de la nécrose pancréatique ainsi que l'existence de complications locales [3,23].

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quels sont les examens complémentaires à réaliser au cours des 72 premières heures pour établir le diagnostic étiologique ?

Experts : Emmanuel Weiss (SFAR), Claire Dahyot-Fizelier (SFAR)

R1.2.1 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, en cas de doute diagnostique à l'issue de l'anamnèse, de l'examen clinique et du dosage de la lipasémie, ou en l'absence de réponse aux traitements ou en cas de détérioration de l'état clinique, il est recommandé de

réaliser un scanner abdominopelvien le plus tôt possible afin de confirmer le diagnostic positif.

GRADE 1+ (accord FORT)

R1.2.2 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est recommandé d'effectuer le plus rapidement possible les examens complémentaires suivants : bilan hépatique (ASAT, ALAT, γ GT, PAL et bilirubine), un dosage sanguin des triglycérides, un dosage sanguin de la calcémie et une échographie abdominale, afin de préciser le diagnostic étiologique.

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire :

Diagnostic positif

Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de pancréatite aiguë peut être établi sur la base de douleurs abdominales typiques et d'une élévation des enzymes pancréatiques [24] (*figure 1*). Alors, la réalisation précoce d'un scanner abdominal ne semble pas modifier la prise en charge ou le pronostic des patients, sous réserve que peu de patients relevant d'une prise en charge en soins critiques aient été inclus dans ces études observationnelles multicentriques [25,26]. De plus, la réalisation précoce d'un scanner abdominal peut contribuer à aggraver une insuffisance rénale aiguë en cas d'injection de produit de contraste. Cependant, les limites concernant la performance de l'élévation de la lipasémie (> 3 N) pour le diagnostic de pancréatite aiguë ont été soulignées dans une revue Cochrane [27] montrant une sensibilité de 0,79 IC95 % (0,54–0,92) et une spécificité de 0,89 IC95 % (0,46–0,99). Près de 32 % des patients atteints de pancréatite aiguë ne présentaient pas d'élévation de la lipasémie > 3 N ; à l'inverse, 7 % des patients avec une élévation de la lipasémie > 3 N n'avaient pas de pancréatite aiguë. De plus, plus le délai entre les premières douleurs et la réalisation du dosage de lipase augmentait, plus sa performance diminuait. Enfin, l'absence d'élévation des enzymes pancréatiques et l'absence de douleurs abdominales pourraient être respectivement associées à certaines formes graves et à une mortalité plus élevée [24].

Dans ce contexte d'incertitude diagnostique, le scanner abdominopelvien peut être utilisé à visée de diagnostic positif devant une urgence abdominale non étiquetée. Il peut confirmer le diagnostic de pancréatite aiguë ou, à l'inverse, poser un diagnostic alternatif, tel une perforation digestive, une occlusion intestinale ou une ischémie mésentérique notamment. Ainsi, selon les recommandations internationales d'Atlanta, le diagnostic de pancréatite aiguë requiert au moins deux critères parmi les trois suivants : une douleur abdominale typique, une élévation des enzymes pancréatiques (lipasémie ou amylasémie > 3 fois la normale) et des signes caractéristiques à l'imagerie (le scanner

étant la technique de choix) [28]. Les anomalies scanographiques évocatrices de pancréatite aiguë sont les suivantes [29] : un élargissement focal ou diffus du parenchyme pancréatique, une hypodensité liée à l'œdème ou plus rarement une hyperdensité en cas de forme hémorragique, un aspect flou des bords pancréatiques dus à l'inflammation, une infiltration de la graisse rétropéritonéale environnante, une nécrose du parenchyme pancréatique se traduisant par une absence de rehaussement du parenchyme (idéalement 1 semaine après l'apparition des symptômes pour différencier l'hyporehaussement du pancréas secondaire à l'œdème). Ainsi, s'il reste une incertitude diagnostique à l'issue de l'examen clinique et du bilan biologique ou s'il existe une discordance entre données cliniques et lipasémie, la réalisation d'un scanner abdominal est recommandée. Enfin, le scanner peut également être utile pour identifier une complication précoce en l'absence de réponse aux traitements initiaux ou en cas de détérioration de l'état clinique [30].

Diagnostic étiologique

Dans les pays occidentaux, la pathologie biliaire lithiasique représente la cause la plus fréquente de pancréatite aiguë (40-50 % des cas). L'alcool, deuxième cause la plus fréquente, est responsable de 20 à 30 % des cas suivant les régions du globe [31,32]. Les autres causes de pancréatite aiguë sont l'hypercalcémie, l'hypertriglycéridémie, certains médicaments (parmi lesquels losartan, acide valproïque, azathioprine, méthyl dopa, didanosine, pentamidine...), une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (2-20 %), un virus ou un traumatisme. Déterminer rapidement l'étiologie de la pancréatite aiguë permet d'adapter la prise en charge initiale et de débiter précocement un traitement spécifique (s'il en existe un). Le contexte clinique, l'interrogatoire et l'examen physique sont des éléments majeurs d'orientation dans le diagnostic étiologique de pancréatite aiguë. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la normale à l'admission a une valeur prédictive positive de 88 %, une spécificité de 84 % et une sensibilité de 74 % pour le diagnostic de migration lithiasique [33]. Toutefois, il faut préciser que l'élévation des transaminases n'a plus aucune valeur diagnostique au-delà des 48 premières heures suivant l'admission, soulignant l'importance du moment de réalisation du dosage. Les tests hépatiques permettent également le diagnostic d'angiocholite associée.

Le dosage de triglycérides permet d'orienter vers une pancréatite hypertriglycéridémique en cas de concentration supérieure à 1000 mg/dL habituellement considérée comme pancréato-toxique. Lorsqu'une hypertriglycéridémie existe mais qu'elle est inférieure à 1000 mg/dL, celle-ci est plus probablement liée à l'hyperlipémie secondaire à l'inflammation pancréatique et constitue un marqueur de gravité [34], mais ne doit pas être considérée comme la cause de la pancréatite.

Une maladie lithiasique doit être recherchée par une échographie, examen facilement disponible, non invasif et peu coûteux. La présence de lithiases biliaires ou d'une dilatation de la voie biliaire principale suggère une étiologie lithiasique à la pancréatite aiguë même si la partie distale des voies biliaires et le pancréas sont souvent mal visualisés. La réalisation de l'échographie doit être précoce afin de limiter le risque de lithiasie induite par le jeûne. Dans 10 à 25 % des cas, l'étiologie de la pancréatite reste indéterminée [32]. Dans ces cas de pancréatite idiopathique, un bilan de seconde intention est nécessaire et inclut la réalisation d'une écho-endoscopie afin de sensibiliser la détection de lithiasie [33].

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quels sont les éléments de surveillance spécifique à mettre en place au cours des 72 premières heures pour diagnostiquer précocement des complications ?

Experts : Claire Dahyot-Fizelier (SFAR), Emmanuel Weiss (SFAR)

R1.3 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave ventilés de façon invasive, il est recommandé d'effectuer un monitoring de la pression intra-abdominale pour diagnostiquer et traiter précocement une hypertension intra-abdominale.

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire : en cas de pancréatite aiguë grave, la réponse inflammatoire majeure et la réanimation volémique associée contribuent au développement d'un œdème péritonéal et viscéral. Cet œdème peut avoir pour conséquence une hypertension intra-abdominale (HIA) retrouvée chez plus de la moitié des patients atteints de pancréatite aiguë hospitalisés en soins critiques [35]. L'HIA est définie par une augmentation soutenue de la pression intra-abdominale (PIA) supérieure ou égale à 12 mmHg, et le syndrome du compartiment abdominal est défini par une élévation prolongée de la PIA au-dessus de 20 mmHg associé à au moins une défaillance d'organe. La mesure indirecte de la PIA la plus largement répandue est la mesure de la pression vésicale, devant être mesurée chez un patient en décubitus dorsal strict, le zéro de la tête de pression à la crête iliaque, en fin d'expiration après une instillation d'un volume de sérum physiologique de 25 mL maximum. Cette mesure nécessite pour être valide une bonne synchronie patient-ventilateur (i.e. pas d'efforts inspiratoire ni expiratoire pendant la mesure).

Une méta-analyse, à partir de 14 études, retrouvait que la pancréatite aiguë était un facteur de risque indépendant d'HIA (OR = 4,73 ; IC95 % (1,96-11,41)) et que chez les patients avec pancréatite aiguë, la sévérité élevée et un apport important de cristalloïdes à la phase initiale de la réanimation étaient des facteurs de risque d'HIA [36]. Dans une étude prospective multicentrique récente, toutes pathologies confondues, les patients de soins critiques avec HIA avaient une mortalité à j28 et à j90 significativement plus élevée que ceux sans HIA (27,1 % vs 10,8 %) et (36,7 % vs 16,3 %) respectivement. La sévérité de l'HIA (grade II (PIA : 16-20 mmHg) et III (PIA : 21-25 mmHg)) pendant les 2 premières semaines d'hospitalisation en soins critiques était également un facteur de risque indépendant de mortalité à j90 [37].

Cette hypertension intra-abdominale peut être à l'origine d'un syndrome du compartiment abdominal, lui-même responsable d'une majoration des défaillances d'organes et de l'augmentation significative de la mortalité des patients de soins critiques. Une revue systématique sur le syndrome du compartiment abdominal (7 études ; $n = 271$ patients) rapportait une prévalence de 38 % des patients atteints de pancréatite aiguë et une mortalité significativement plus élevée chez ces patients (49 % versus 11 %) [38].

Ainsi, la surveillance continue de la PIA est justifiée afin de détecter précocement une éventuelle HIA et d'instaurer des mesures pour la limiter (figure 1).

Le traitement de première intention du syndrome du compartiment abdominal est un traitement médical conservateur. Il peut associer aspiration du contenu du tube digestif, drainage d'un éventuel épanchement péritonéal, limitation des apports volémiques, approfondissement de la sédation, voire curarisation. En cas d'échec, une décompression chirurgicale peut être discutée sans qu'aucune étude n'ait montré un bénéfice sur la mortalité [39,40].

Champ 2 : prise en charge à la phase initiale

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles modalités de remplissage vasculaire permettent de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Olivier Joannes-Boyau (SFAR), Matthieu Jabaudon (SFAR)

R2.1 – chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé

d'utiliser systématiquement une stratégie de remplissage vasculaire massif (entre 3 et 5 mL/kg/h pendant les premières 24 heures) dans la phase aiguë pour diminuer la mortalité, la survenue d'insuffisance rénale aiguë ou la durée de séjour.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : Il existe une littérature assez importante sur le sujet mais de qualité médiocre, avec quelques études randomisées contrôlées comportant des biais et des effectifs souvent faibles. Il n'existe qu'une seule méta-analyse ayant inclus des essais randomisés contrôlés et des études de cohortes prospectives ou rétrospectives. Dans cette méta-analyse qui portait sur 1229 patients recevant un remplissage vasculaire massif (« aggressive fluid filling », entre 3 et 5 mL/kg/h pendant les premières 24 heures) et 1397 patients recevant un remplissage vasculaire qualifié de « standard », il n'y avait pas de différence de mortalité en faveur d'une stratégie ou d'une autre (RR 1,3 IC95 % (0,79-2,12) ; I^2 51 %) [41]. De plus, de par sa qualité méthodologique modérée et de par l'absence d'utilisation des données sources, cette méta-analyse ne permettait pas de statuer définitivement sur la mortalité. En revanche, une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë était mise en évidence dans le groupe des patients ayant reçu un remplissage vasculaire massif (RR 2,17 IC95 % (1,67-2,83) ; I^2 0 %). Les quelques études randomisées disponibles sont d'un niveau de preuve très bas et avec des effectifs réduits (moins de 100 patients) ; elles montraient une tendance à la surmortalité dans le groupe remplissage vasculaire massif [42,43]. Néanmoins, les experts ont décidé d'abaisser le niveau de la recommandation en GRADE 2, malgré la méta-analyse, en raison du niveau de preuve insuffisant de l'ensemble des études.

Même s'il n'existe pas d'argument clair dans la littérature en ce sens, il semble important pour les experts de baser le remplissage vasculaire sur les données d'un monitoring hémodynamique, surtout si des volumes importants sont utilisés.

Enfin, la littérature ne permet pas de statuer à ce jour sur l'impact éventuel du type de soluté utilisé, de l'utilisation d'albumine, du monitoring hémodynamique, de la « goal-directed therapy » ou du recours aux vasopresseurs sur la morbi-mortalité [44].

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles stratégies permettent de prévenir les complications respiratoires ?

Experts : Matthieu Jabaudon (SFAR), Olivier Joannes-Boyau (SFAR)

R2.2 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé d'utiliser des probiotiques par voie entérale pour diminuer la mortalité ou la survenue de pneumonie associée aux soins.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : dans la seule étude randomisée contrôlée multicentrique disponible sur le sujet, l'administration entérale d'une préparation de plusieurs probiotiques n'influence pas la survenue d'une pneumonie associée aux soins (24/152 patients dans le groupe interventionnel vs 16/144 dans le groupe contrôle, $p = 0,31$), mais est, en revanche, associée à une surmortalité (RR 2,53 IC95 % (1,22–5,25), $p = 0,01$) et à une incidence plus élevée d'ischémie mésentérique (9/152 patients dans le groupe interventionnel vs 0/144 dans le groupe contrôle, $p = 0,004$) [45].

Absence de recommandation – chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est pas possible, à ce jour, d'émettre de recommandation sur l'utilisation de la ventilation non invasive, de l'oxygénothérapie à haut débit, de la stratégie de ventilation mécanique invasive ou de la stratégie de sédation pour prévenir les complications respiratoires.

Argumentaire : il n'existe, à ce jour, aucune étude dans la littérature évaluant l'impact de la ventilation non invasive, de l'oxygénothérapie à haut débit, de la stratégie de ventilation mécanique invasive ou de la stratégie de sédation sur la morbi-mortalité des patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave.

significative de la mortalité sur les pancréatites aiguës en général (RR 0,50 IC95 % (0,28–0,91)), ainsi que dans un sous-groupe de 136 pancréatites aiguës graves comprenant 4 études (RR 0,18 (0,06–0,58)) [46]. Deux méta-analyses plus récentes [47,48], publiées en 2018, incluant respectivement 500 et 348 patients, confirmaient une réduction significative de la mortalité des pancréatites aiguës graves (RR 0,36 (0,20–0,65) et 0,31 (0,18–0,54), respectivement). L'effet attendu de la NE sur le risque infectieux par translocation bactérienne à partir du tube digestif est sous tendu par l'hypothèse d'une amélioration de la perfusion locorégionale, de la motilité intestinale et un effet protecteur de la muqueuse intestinale [49]. La méta-analyse d'Al-Oman publiée en 2010 distinguait les infections systémiques des infections locales et montrait une réduction significative des infections systémiques, sans effet sur les infections pancréatiques avec cependant une hétérogénéité importante entre les études incluses [46]. L'intégration, dans les méta-analyses les plus récentes, d'études prospectives randomisées publiées depuis lors, montrait une réduction significative des infections qu'elles soient pancréatiques ou d'autres natures [48,50–54]. Trois méta-analyses rapportaient également une réduction significative des défaillances d'organes, hormis celle d'Al-Oman dans le sous-groupe des pancréatites aiguës les plus graves pour laquelle il faut souligner une forte hétérogénéité entre les études [45–48]. La NE n'a pas d'impact significatif sur les durées de séjour ou les complications locales autres qu'infectieuses [45,48,51]. L'effet de la NE sur la réduction de la réponse inflammatoire systémique montrait des résultats divergents dans deux études randomisées [53,55].

R2.4 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est pas recommandé d'introduire de manière systématique la nutrition entérale précocement (dans les 24–48 premières heures de prise en charge) pour diminuer la mortalité, les infections ou les défaillances d'organes.

GRADE 1- (accord Fort)

Argumentaire : si, comparée à la nutrition parentérale, la nutrition entérale (NE) réduit la morbi-mortalité, l'intérêt d'une administration précoce (≤ 48 h) est plus discuté. Deux revues systématiques ont été récemment publiées [56,57]. Elles incluaient des pancréatites aiguës sans différencier leur gravité ni les modalités d'alimentation du groupe « contrôle » (per os, nutrition entérale ou parentérale) ainsi que des études pour lesquelles la définition de nutrition précoce reposait sur des critères cliniques imprécis, conduisant à une grande hétérogénéité clinique [56,57]. Au regard de ces réserves, il n'était pas retrouvé de différence significative entre nutrition précoce ou tardive sur la mortalité, la survenue de défaillance(s)

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelles modalités de prises en charge nutritionnelle permettent de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Philippe Seguin (SFAR), Ronan Thibault (SFNCM)

R2.3 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est recommandé d'utiliser une nutrition entérale plutôt qu'une nutrition parentérale pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire : plusieurs méta-analyses ont montré une réduction significative de la mortalité lorsque les patients recevaient une nutrition entérale (NE) plutôt qu'une nutrition parentérale exclusive. Une première méta-analyse d'essais randomisés publiée en 2010 incluait 348 patients et montrait une réduction

d'organe(s) ou les complications infectieuses locales [56,57]. Une autre méta-analyse utilisait une méthodologie par comparaison indirecte d'études randomisées dont l'un des bras comportait une NE ; les patients étant alors séparés en deux groupes (NE précoce ≤ 24 h vs > 24 h) [58]. Sur l'ensemble de la population étudiée ($n = 165$), le risque de défaillance(s) d'organe(s) ainsi qu'un critère composite comprenant infection pancréatique, défaillance d'organe ou mortalité étaient significativement diminués (respectivement, OR = 0,42 [0,19-0,94] et OR = 0,44 [0,20-0,96]) [58]. Par contre, prise séparément, la NE précoce ne réduisait pas la mortalité (OR = 0,38 [0,09-1,56]) ni le risque d'infection pancréatique (OR = 0,65 [0,21-1,99]). Par ailleurs, un sous-groupe de patients ($n = 95$) avec critères prédictifs de sévérité était étudié et sur l'ensemble des critères précités, la NE précoce ne différait pas d'une nutrition plus tardive [58]. Une méta-analyse récente a évalué une NE précoce (≤ 48 h) chez des patients atteints de pancréatites aiguës avec critères prédictifs de sévérité ou de pancréatites aiguës graves [59]. Elle montrait une réduction significative des infections (pancréatiques et globales) sans effet sur la mortalité, avec pour cette dernière une hétérogénéité significative entre les études [59]. Deux études prospectives randomisées avaient plus particulièrement inclus des patients avec critères prédictifs de sévérité [60,61]. L'étude de Bakker *et al.*, prospective, multicentrique, comportait un collectif de 205 patients [55]. Elle comparait une NE précoce (≤ 24 h) à une alimentation *per os* retardée (> 72 h) et ne montrait pas de différence entre les deux groupes sur l'objectif principal qui était un critère composite comprenant infection majeure ou mortalité (RR = 1,07 (0,79-1,44)). Les mêmes résultats étaient observés dans un sous-groupe prédéfini de pancréatites aiguës graves (APACHE II ≥ 13 , $n = 92$; RR = 0,92 (0,57-1,49)). Pris isolément, la mortalité et les infections n'étaient pas significativement différentes d'un groupe à l'autre, de même que la survenue de défaillance(s) d'organe(s) qu'elle(s) soi(en)t unique(s), multiple(s), transitoire(s) ou persistante(s). La tolérance de la nutrition précoce était bonne, sans différence sur la fréquence des nausées, vomissements, diarrhée, iléus et pneumonie d'inhalation entre les deux groupes [60]. L'étude de Stimac *et al.*, monocentrique, comparait une NE précoce (≤ 24 h) à une alimentation orale retardée à partir du 3^e jour chez 214 patients [61]. La réduction de la réponse inflammatoire systémique n'était pas différente d'un groupe à l'autre [61]. La principale critique de ces deux études tient à l'inclusion de patients *in fine* pas tous graves (respectivement 55 % et 73 % dans l'étude de Bakker [60] et Stimac [61]). De façon générale, la tolérance de la NE est rapportée comme bonne, même lorsqu'elle est administrée précocement [62-64]. Une intolérance digestive sur les premiers jours d'initialisation

avec recours, temporaire, à une interruption ou diminution des débits d'administration a été rapportée [62-64]. Dans une étude prospective randomisée, les symptômes gastro-intestinaux ne différaient pas entre NE et nutrition parentérale [65]. De même, la NE n'était pas associée à une augmentation du nombre de cas d'hypertension intra-abdominale sur les 8 premiers jours d'hospitalisation par rapport à une nutrition parentérale, avec néanmoins une moins bonne tolérance digestive pour des pressions > 15 mmHg [64]. Par ailleurs, la place de la NE précoce (≤ 48 h) dans la population non sélectionnée des patients de réanimation a été récemment revue par un panel d'experts [59]. Malgré l'absence de preuves, il a été recommandé de retarder l'introduction de la NE dans certaines circonstances dont indubitablement certaines peuvent s'intégrer dans la prise en charge d'une pancréatite aiguë grave (choc non contrôlé, hypoxémie et acidose non contrôlées, hémorragie digestive supérieure non contrôlée, aspiration gastrique > 500 mL/6 h, ischémie intestinale, obstruction intestinale, syndrome du compartiment abdominal et fistule à haut débit sans voie d'abord nutritionnelle digestive distale) [59].

R2.5 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est pas recommandé de recourir en première intention à une sonde naso-jéjunale pour améliorer la tolérance de la nutrition entérale.

GRADE 1- (accord FORT)

Argumentaire : une méta-analyse récente montrait qu'une NE par sonde nasogastrique n'était pas différente d'une NE par sonde naso-jéjunale sur la mortalité, les infections et les défaillances d'organes. De même, les complications liées à la NE ou l'exacerbation des douleurs n'étaient pas différentes en fonction du site digestif de nutrition [66]. Il n'y a donc pas lieu de nourrir systématiquement les patients atteints de pancréatite aiguë grave en post-pylorique par l'intermédiaire d'une sonde naso-jéjunale par rapport à une nutrition par sonde nasogastrique. En revanche, en cas d'impossibilité de NE par sonde nasogastrique, le recours à la NE par voie naso-jéjunale est préférable à la nutrition parentérale. En effet, la majorité des études incluses dans les méta-analyses ayant évalué une NE en comparaison à une nutrition parentérale était réalisée par l'intermédiaire d'une sonde naso-jéjunale [67-69]. Une étude récente randomisée contrôlée en simple aveugle, suggérait que l'adjonction de polydextrose à une NE par sonde naso-jéjunale améliorait la tolérance digestive (diminution de l'incidence de distension abdominale, diarrhée, constipation) et permettait d'atteindre plus rapidement la cible énergétique [70].

R2.6 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé de privilégier des mélanges semi-élémentaires ou élémentaires

pour la nutrition entérale plutôt que des mélanges polymériques, et d'utiliser une immuno-nutrition entérale plutôt qu'une nutrition entérale « standard », pour diminuer la morbi-mortalité ou améliorer la tolérance de la nutrition entérale.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire :

Mélanges semi-élémentaires

Une étude randomisée a comparé la NE à l'aide d'un mélange semi-élémentaire (composé de petits peptides et d'une proportion élevée de triglycérides à chaînes moyennes) à un mélange polymérique [71]. Il s'agissait d'une étude monocentrique comportant un faible nombre de patients, atteints de pancréatites aiguës non graves, ne permettant pas de tirer d'autre conclusion cliniquement pertinente qu'une bonne tolérance de la NE dans les deux groupes [71]. En l'absence d'études prospectives randomisées, Petrov et al. ont réalisé une méta-analyse par comparaison indirecte de 10 études randomisées dont l'un des bras comportait une NE par un mélange semi-élémentaire ou un mélange polymérique [72]. Il n'y avait pas de différence entre les deux types de mélanges de NE sur la mortalité, les complications infectieuses et la tolérance digestive [72]. Plus récemment, une étude rétrospective réalisée à partir d'une base de données nationale au Japon a inclus 948 patients atteints de pancréatites aiguës et comparait mélange élémentaire vs semi-élémentaire/polymérique [73]. Quel que soit le critère d'évaluation (mortalité, infection, durée de séjour, tolérance) et la gravité, aucune différence n'était mise en évidence entre les types de mélanges de NE [73].

Immuno-nutrition

Les pharmaco- ou immuno-nutriments sont des nutriments qui possèdent des propriétés pharmacologiques ou immunitaires indépendamment de leurs valeurs nutritionnelles [74]. Les potentiels bénéfiques des acides gras polyinsaturés ω -3 et de micronutriments antioxydants ont été évalués dans la pancréatite aiguë pour leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes [75-80]. De nombreuses méta-analyses ont été publiées, essentiellement au cours de pancréatites aiguës non graves. Les immuno-nutriments composant l'immuno-nutrition étaient très variables d'une étude à l'autre, associant parfois des antioxydants qui n'étaient pas des nutriments et/ou des groupes « contrôles » inadéquats (patients laissés à jeun ou ne recevant que de l'eau) [75-77,79,80]. Elles sont donc à interpréter avec prudence. Une méta-analyse a inclus 6 études prospectives randomisées très hétérogènes et n'a pas identifié de différence en termes de mortalité, complications infectieuses et défaillances d'organes [76]. Lorsque la méta-analyse était réduite aux 4 études dans lesquelles le groupe contrôle recevait une NE (polymérique

± fibres), la mortalité, les complications infectieuses et les défaillances d'organes n'étaient pas non plus différentes d'un groupe à l'autre [76]. De même, restreinte aux 2 études incluant des pancréatites aiguës graves, aucune différence n'était retrouvée [76]. D'autres méta-analyses ont démontré dans des analyses en sous-groupes que l'adjonction d'immuno-nutriments à la NE, notamment la glutamine, ne réduisait pas la mortalité ou les complications infectieuses [75,77,79].

R2.7 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, en cas d'intolérance avérée ou de contre-indication à la nutrition entérale, il est probablement recommandé d'apporter de la glutamine par voie intraveineuse (0,20 g/kg/jour de L-glutamine) en complément à la nutrition parentérale pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : une nutrition parentérale exclusive ou de complément peut s'avérer nécessaire en cas d'intolérance avérée, de contre-indication à la NE et/ou d'impossibilité à obtenir les objectifs nutritionnels, conformément aux recommandations sur la nutrition des patients de soins critiques au sens large [81]. Toutefois, dans le contexte de la pancréatite aiguë, la méta-analyse d'Asrani et al. a montré des bénéfices à une supplémentation intraveineuse en glutamine sur la mortalité, les complications infectieuses, et la durée de séjour, chez les patients qui recevaient une nutrition parentérale contrairement à ceux qui étaient sous NE [82]. De même, les méta-analyses de Jafari et al. [83] et Jeurnink et al. [84] retrouvaient un bénéfice de la glutamine intraveineuse comparativement à une nutrition parentérale seule, en termes de mortalité, de complications infectieuses, et de durée de séjour. Une méta-analyse centrée sur des pancréatites aiguës graves rapportait également que la supplémentation en glutamine intraveineuse en association avec une nutrition parentérale réduisait la mortalité, les complications infectieuses et la durée de séjour, en comparaison à une nutrition parentérale seule [85]. Enfin, la méta-analyse de Zhou et al. étudiait les bénéfices d'une immuno-nutrition entérale et/ou parentérale chez les patients atteints de pancréatite aiguë [86]. Les immuno-nutriments testés étaient la glutamine, les acides gras polyinsaturés ω -3 ou la combinaison glutamine et arginine. L'immuno-nutrition était associée à une réduction de la mortalité, des complications infectieuses et de la durée de séjour, spécifiquement si elle était administrée par voie parentérale, alors qu'elle était sans effet si elle était administrée par voie entérale [86]. Seul le risque de défaillance d'organe était diminué par l'immuno-nutrition que ce soit par voie entérale ou parentérale [86]. Une étude randomisée suggérait que l'administration de glutamine par voie intraveineuse sous forme de dipeptide alanyl-glutamine, le jour de l'admission, réduirait les

durées des défaillances d'organes, de l'iléus digestif et la durée de séjour par rapport à une administration au-delà du 5^e jour [87].

R2.8 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé d'utiliser des antioxydants en complément de la nutrition entérale ou parentérale pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : deux méta-analyses ont évalué, chez des patients atteints de pancréatite aiguë sans discrimination de gravité, l'administration d'antioxydants, nutriments ou non (vitamines A, C, E, glutamine, sélénium, S-adenosylmethionine, N-acétylcystéine, antoxyl®, pentoxifylline, protéine C active) [88,89]. Les résultats globaux de la méta-analyse de Jeurnink et al. suggéraient que la supplémentation en antioxydants réduisait la mortalité et le risque de complications systémiques, sans effet probant sur la durée de séjour [88]. Cependant, cette méta-analyse est d'interprétation complexe dans les résultats, du fait des grandes variétés des antioxydants évalués et des voies d'administration (voie orale, intraveineuse ou encore intramusculaire). Par ailleurs, 5 études sur les 11 études incluses comparaient nutrition parentérale + glutamine vs nutrition parentérale seule [88]. La méta-analyse de Moggia *et al.* a inclus 4 études et ne montrait pas d'effet des antioxydants (vitamines A, C, E, sélénium, N-acétylcystéine, antoxyl®, pentoxifylline) sur la mortalité, les complications graves à trois mois et au-delà et le risque de défaillance(s) d'organe(s) à trois mois [89].

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle prise en charge interventionnelle médicochirurgicale en urgence permet de diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Fanny Bounes (SFAR), Jean-Baptiste Chevau (SFED), Jean-Pierre Tasu (SFR), Karim Aseh-noue (SFAR)

R2.9 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave d'origine biliaire, il n'est recommandé de réaliser une CPRE en urgence pour diminuer la morbi-mortalité que chez les patients avec une angiocholite associée.

GRADE 1+ (accord FORT)

Argumentaire : une revue systématique de 7 essais contrôlés randomisés impliquant 757 patients au total ne retrouvait pas de bénéfice à la réalisation d'une CPRE systématique pour tous les patients présentant une pancréatite aiguë d'origine biliaire [90].

Dans cette méta-analyse, l'analyse des essais ayant inclus les patients présentant une angiocholite associée retrouvait une réduction de la mortalité (RR 0,20 IC95 % (0,06–0,68)) ainsi qu'une diminution des complications systémiques et locales selon la classification d'Atlanta (RR 0,41 (0,21–0,82) et RR 0,37 (0,18–0,78), respectivement). Chez les patients qui avaient une obstruction biliaire, la stratégie de CPRE précoce était associée à une réduction des complications locales (RR 0,54 (0,32–0,91)). Dans un essai monocentrique [91] qui incluait des patients souffrant de pancréatite aiguë biliaire sans angiocholite, la réalisation d'une CPRE dans les 72 h de la pancréatite aiguë ne montrait pas de diminution de la mortalité en comparaison au groupe conservateur (OR 2,04 (0,17–23,2)). Dans un essai randomisé contrôlé [92], la réalisation d'une CPRE dans les 72 h chez les patients de soins critiques présentant une pancréatite aiguë biliaire ne montrait pas de réduction de mortalité. Enfin, l'essai APEC [93], étude contrôlée randomisée multicentrique ayant inclus des pancréatites aiguës sans angiocholite associée, comparant la CPRE avec sphinctérotomie endoscopique dans les premières 24 h au traitement conservateur, n'a pas retrouvé de différence entre les groupes quant à la survenue d'un décès ou de toute complication majeure dans les 6 mois (RR 0,87 (0,64–1,18)).

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle est la place des thérapeutiques non conventionnelles médicamenteuses (somatostatine, insuline, etc.) ou non médicamenteuses (échanges plasmatiques, etc.) pour diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Thomas Rimmelé (SFAR), Louis Buscail (SNFGE), Philippe Levy (SNFGE)

R2.10 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé d'utiliser des thérapeutiques médicamenteuses non conventionnelles pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : de très nombreuses molécules ont été évaluées comme traitement médical adjuvant de la pancréatite aiguë, ces molécules agissant à différents niveaux de la physiopathologie. Certains antibiotiques à visée prophylactique, certains antioxydants, l'aprotinine, la calcitonine, la cimétidine, l'acide éthylènediaminetétraacétique (EDTA), le gabexate, le glucagon, l'iniprol, le lexipafant, les anti-inflammatoires non stéroïdiens,

l'octréotide, l'oxyphenonium, les probiotiques, la protéine C activée, la somatostatine, la thymosine et l'ulinastatine ont tous fait l'objet d'au moins une étude randomisée contrôlée [94]. Aucune de ces molécules ne permet de réduire la mortalité de la pancréatite aiguë grave, en sachant que le niveau de preuve scientifique est jugé comme globalement faible. Il semble nécessaire que les futures études évaluent aussi des critères comme la qualité de vie et le coût du traitement tout en proposant un suivi des patients d'au moins un an. Il faudra également intégrer à ces futurs travaux la nécessité de tenir compte de la chronobiologie et de la cinétique des événements physiopathologiques. En effet, si on teste une anti-enzyme, alors il faudra évaluer son intérêt dans les toutes premières heures de la prise en charge. Pour les anti-inflammatoires, il faudrait les évaluer dans les 48 premières heures. Si on utilise des traitements anti-infectieux, c'est au contraire à partir de j2 qu'ils pourraient avoir un intérêt potentiel.

R2.11 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave d'origine hypertriglycéridémique, en cas d'échec du traitement médical, les experts suggèrent d'initier une thérapie par échanges plasmatiques pour diminuer rapidement l'hypertriglycéridémie sévère.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : la pancréatite aiguë d'origine hypertriglycéridémique présente un taux de mortalité plus élevé que les autres pancréatites aiguës [95]. La triglycéridémie dont l'élévation peut être très fugace doit être dosée dès l'admission du patient (Cf. R1.2.2). La physiopathologie est imprécise, mais le mécanisme communément admis débute avec l'hydrolyse des triglycérides par la lipase pancréatique à proximité du pancréas, ce qui favorise l'accumulation des acides gras libres au sein des capillaires de la vascularisation pancréatique, entraînant alors leur obstruction et une ischémie d'aval (distribution périlobulaire des lésions eu égard à l'ischémie capillaire) [96].

Concernant le traitement médical de première intention, outre un agent hypolipémiant tel que les fibrates, l'héparine et l'insuline activent la lipoprotéine lipase, enzyme clé permettant la réduction du taux de triglycérides. L'insuline induit la synthèse et l'activation de la lipoprotéine lipase, cette dernière accélérant la dégradation des chylomicrons. L'héparine empêche la lipoprotéine lipase de se fixer sur son récepteur, augmentant ainsi la proportion de lipoprotéine lipase libre, ceci accélérant le métabolisme des lipoprotéines aboutissant à la réduction du taux de triglycérides [97]. Concernant le type d'héparinothérapie à proposer, il ne semble pas y avoir de différence entre l'héparine non fractionnée et les héparines de bas poids moléculaire. Enfin, il semble préférable d'associer héparine et insuline plutôt que d'utiliser l'une de ces molécules en

monothérapie [98]. Le niveau de preuve de cette stratégie thérapeutique reste néanmoins très modeste [99].

Lorsque le traitement médical de première intention est insuffisant, des échanges plasmatiques peuvent être initiés. Cette approche extracorporelle doit être considérée en cas d'hypertriglycéridémie sévère (> 11,3 mmol/L) ou très sévère (> 22,4 mmol/L) et persistante, associée à des défaillances d'organes [100]. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant le traitement par insuline et/ou héparine versus le traitement par échanges plasmatiques. Les échanges plasmatiques peuvent réduire la concentration en triglycérides en éliminant du plasma et en le remplaçant par de l'albumine ou du plasma frais. Dans la plupart des cas, une seule séance d'échange plasmatique suffit pour revenir à un niveau de triglycéridémie inférieur à 11,3 mmol/L [101], l'objectif final étant de descendre à un niveau de triglycérides < 5,7 mmol/L. En effet, selon certains travaux, ce seuil semble être associé à une meilleure évolution clinique [102]. L'anticoagulation du circuit extracorporel avec le citrate est potentiellement à privilégier, une étude observationnelle sur 103 patients rapportant une association entre anticoagulation au citrate et réduction de la mortalité en comparaison avec l'héparine (1 % versus 11 %) [103]. D'après les seules études observationnelles disponibles, les échanges plasmatiques réduisent la concentration en triglycérides, mais il n'est pas démontré qu'ils réduisent la mortalité ni même les récurrences [104]. Il reste néanmoins très difficile de comparer les cohortes de patients ayant eu des échanges plasmatiques versus ceux ayant eu un traitement médical standard, car les patients recevant des échanges plasmatiques sont en général plus graves. En somme, il semble pertinent de proposer les échanges plasmatiques après échec du traitement médical ou d'emblée en cas de pancréatite aiguë grave liée à une hypertriglycéridémie persistante sévère ou très sévère associée à une acidose hyperlactémique et/ou à une ou plusieurs défaillances d'organes [105].

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quel est le traitement antalgique à administrer pour diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Matthieu Jabaudon (SFAR), Olivier Joannes-Boyau (SFAR)

Absence de recommandation – En l'absence de données évaluant l'analgésie des patients admis en soins critiques pour

pancréatite aiguë grave, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur le type d'analgésie à privilégier pour diminuer la morbi-mortalité.

Argumentaire : bien que le contrôle de la douleur soit un objectif essentiel de la prise en charge des patients avec pancréatite aiguë, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure quant à l'impact de l'utilisation des morphiniques, des anesthésiques locaux intraveineux, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du paracétamol ou d'une analgésie péridurale sur la morbi-mortalité associée à la pancréatite aiguë grave [106-113].

Champ 3 : prise en charge des complications évolutives

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, faut-il administrer un traitement anti-infectieux préventif pour diminuer la morbi-mortalité ?

Expert : Philippe Montravers (SFAR)

R3.1 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il n'est probablement pas recommandé d'administrer un traitement anti-infectieux intraveineux préventif (i.e. en l'absence d'infection documentée) pour diminuer la mortalité ou la survenue d'infections de coulées de nécrose ou d'infections extra-pancréatiques, notamment de pneumonies associées aux soins.

GRADE 2- (accord FORT)

Argumentaire : l'objectif d'un traitement anti-infectieux préventif est d'éviter, chez des patients sans infection documentée, la surinfection de la nécrose pancréatique par des germes essentiellement issus du tube digestif. Les voies de contamination, bien que mal précisées, font une place importante à la translocation bactérienne.

La conférence de consensus de 2001 devant la faible qualité méthodologique des essais antérieurs à 2000 n'a pas recommandé l'usage de la prophylaxie chez les malades porteurs de formes graves de pancréatite. Les nombreuses méta-analyses publiées jusqu'à une période récente ont toutes inclus des essais antérieurs à 2000 rendant complexe l'interprétation des résultats [114-126]. La littérature analysée (postérieure à 2000) n'implique pour la prophylaxie que les carbapénèmes (imipénème [127-137] et méropénème [132,137-139]) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine [140-142] du fait de leur diffusion réputée comme bonne dans la nécrose pancréatique et de leur spectre

dirigé contre les principaux germes digestifs. Néanmoins, ces molécules ont un spectre très large et sont ainsi responsables d'émergence de bactéries multirésistantes.

La littérature analysée présente de multiples défauts : manque de puissance du fait d'effectifs réduits, faible description de la sévérité des patients, proportion de patients de soins critiques non précisée, absence d'explication sur la posologie utilisée généralement faible, absence de dosage plasmatique des agents utilisés (non adaptés au patient), absence de critères de surveillance (toxicité, tolérance, efficacité) de la prophylaxie, absence de justification de la durée de la prophylaxie, analyses microbiologiques très fragmentaires (pas d'analyse de l'émergence de bactéries multirésistantes), peu d'analyses effectuées en intention de traiter, et suivi d'une durée limitée. Ceci a conduit, malgré le nombre d'études considérées, à n'émettre qu'une recommandation de GRADE 2.

La réduction de l'incidence d'infection de la nécrose pancréatique par une prophylaxie est le critère principal de jugement le plus fréquent [127-135,138-144]. Nous avons effectué une méta-analyse excluant les études antérieures à 2000 et reprenant les résultats des travaux publiés en langue anglaise jusqu'en 2020 [128-130,133,135,138,140-142,144]. Les études comparant une prophylaxie à une autre prophylaxie [127,132,136,143] et les travaux uniquement publiés sous forme de résumé n'ont pas été pris en compte. Aucune différence n'a été observée entre les patients recevant une prophylaxie et ceux sans prophylaxie en termes d'incidence d'infection de nécrose. Ce résultat est également retrouvé dans les études randomisées en double insu versus placebo [128,138,140,142]. Toutefois, les deux études les mieux construites ont été interrompues avant la fin des inclusions à l'occasion d'une analyse intermédiaire [142] ou par défaut d'inclusion [128], sans avoir atteint la puissance attendue. Deux études ont analysé la réduction des infections candidosiques par une prophylaxie mais des obstacles méthodologiques ne permettent pas de conclure [143,144].

Les critères de jugement secondaires disponibles dans la littérature sont essentiellement la mortalité [128,129,131-133,135-144] et les infections extra-pancréatiques [127,128,130,132,133,138-142]. La méta-analyse effectuée pour ces recommandations ne retrouve pas de différence d'incidence de ces critères secondaires entre les groupes avec et sans traitement antibiotique préventif. Ce résultat est similaire à ceux rapportés dans les études randomisées en double aveugle, aussi bien pour la mortalité que pour la survenue d'infections extra-pancréatiques [128,138,140,142]. Plus spécifiquement, une antibiothérapie parentérale préventive n'est pas associée à une diminution des complications respiratoires de la pancréatite aiguë (intubation trachéale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie nosocomiale) [128,133,145].

En résumé, il n'y a pas de données solides émanant d'études méthodologiquement bien conduites qui permettent d'établir un bénéfice à une antibioprofylaxie sur la prévention de la surinfection de la nécrose, la mortalité ou la survenue d'infections extra-pancréatiques.

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) est (sont) à utiliser pour faire le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique ?

Experts : Claire Roger (SFAR) et Céline Savoye-Collet (SFR)

R3.2 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est probablement recommandé de ne pas se limiter à l'examen clinique et à la mesure de la CRP, et de se servir de l'apport diagnostique du dosage de la procalcitonine et de la tomodensitométrie abdominale pour établir le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : l'infection de nécrose pancréatique survient dans 20 à 40 % des pancréatites aiguës graves avec un pic d'incidence entre la 3^e et la 4^e semaine et est associée à une mortalité élevée, de l'ordre de 30 à 40 % [146]. La survenue ou la persistance de fièvre, la résurgence de douleurs abdominales, la survenue ou la persistance de défaillance d'organes ainsi que la présence d'hémocultures positives particulièrement lorsqu'elles surviennent au-delà de 14 jours d'évolution doivent faire évoquer la survenue d'une infection de nécrose pancréatique. Toutefois, ces signes cliniques sont peu spécifiques et peuvent être observés au cours de la pancréatite aiguë grave en dehors de toute infection de nécrose pancréatique [147,148].

La CRP a été largement étudiée pour l'évaluation de la sévérité de la pancréatite aiguë grave. Seules quelques études observationnelles de faible effectif se sont intéressées à la performance de la CRP dans le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique [149-151]. La sensibilité de la CRP varie entre 0,44 et 0,86 et sa spécificité entre 0,89 et 0,75 selon le seuil choisi (257,5 à 300 mg/L, respectivement). La CRP représente un bon indicateur de la gravité de la pancréatite aiguë, mais reste peu spécifique pour retenir le diagnostic d'infection de nécrose.

La performance de la procalcitonine pour le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique a été évaluée dans une revue systématique incluant 7 études prospectives non randomisées [152]. La sensibilité de la procalcitonine varie entre 0,72 et

0,95 et sa spécificité entre 0,75 et 0,88 selon le seuil choisi (0,5 à 2 ng/L). La valeur prédictive négative de la procalcitonine est élevée (91 %) en considérant le seuil de 2 ng/L [152]. La mesure répétée de procalcitonine sur deux jours consécutifs semble être associée à une meilleure valeur prédictive de l'infection de nécrose pancréatique associée à une défaillance d'organes (sensibilité 93 %, spécificité 88 %) [153]. Toutefois, les données existantes ne permettent pas de déterminer le délai optimal pour mesurer la procalcitonine pour établir le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique.

La présence d'air extra-digestif à la tomodensitométrie abdominale au sein de la nécrose intra/extra-pancréatique doit faire suspecter une infection. Ce signe est présent dans 40 à 50 % des cas d'infections [154]. Toutefois, sa performance diagnostique reste faible avec une sensibilité de 45 à 60 % et une spécificité de 81 à 100 %. L'IRM de diffusion apparaît intéressante pour le diagnostic d'infection mais les preuves de sa performance diagnostique sont très préliminaires.

R3.3 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, les experts suggèrent de ne pas réaliser de ponction à l'aiguille fine pour faire le diagnostic d'infection de nécrose pancréatique en l'absence de signes cliniques de sepsis et/ou de tomodensitométrie évocatrice de surinfection.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : la ponction radioguidée à l'aiguille fine a une bonne performance diagnostique mais son intérêt est limité face aux autres signes associés clinicobiologiques et radiologiques. Les faux négatifs sont de 20 à 25 % et les faux positifs de 4 à 15 % [155,156]. Cette procédure est associée à des complications infectieuses iatrogènes (contamination péritonéale, perforation digestive) ainsi qu'à des complications hémorragiques. Celle-ci doit donc être réservée aux cas avec suspicion élevée d'infection de nécrose pancréatique avec signes cliniques, biologiques et/ou d'imagerie évocateurs mais non totalement concluants.

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) de drainage de la nécrose pancréatique infectée est (sont) à utiliser pour diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Lucie Darrivere (SFAR), Geoffroy Vanbiervliet (SFED, SNFGE), Jean-Pierre Tasu (SFR).

R3.4 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est probablement recommandé de réaliser un drainage de la nécrose pancréatique infectée et de

ne pas se limiter à un traitement anti-infectieux systémique pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : la littérature est assez pauvre sur ce sujet. De nombreuses études ont été effectuées comparant une prise en charge chirurgicale versus une prise en charge mini-invasive pour la nécrosectomie pancréatique au cours des pancréatites aiguës, que les coulées de nécrose soient infectées ou non. À ce jour, la littérature permet de conclure que l'abstention thérapeutique (*i.e.* ne pas procéder à un drainage « de principe ») est à privilégier dans les pancréatites aiguës avec nécrose non infectée. Pour autant, fort de cette habitude passée de drainer largement les coulées de nécrose même en l'absence d'infection, et par analogie avec les pratiques validées dans les autres infections intra-abdominales, les stratégies thérapeutiques étudiées en cas de coulées de nécrose infectées ont davantage comparé les techniques de drainage chirurgical aux techniques mini-invasives (cf. R3.5), plutôt que les stratégies de drainage à une attitude totalement conservatrice utilisant l'antibiothérapie systémique seule.

Une méta-analyse a été conduite sur ce sujet [157] incluant 12 études dont seulement une étude randomisée, comportant des études majoritairement de faible effectif et dont la proportion de patients non graves est imprécise. Cette méta-analyse conclut que le traitement conservateur est efficace chez 64 % des patients, avec une mortalité relativement faible de 12 (6-18) %, inférieure au groupe avec nécrosectomie chirurgicale (26 (15-37) %). Cependant, entre 20 et 100 % des patients inclus dans les bras « conservateur » de ces études bénéficiaient d'un drainage mini-invasif percutané. Si une comparaison entre patients n'ayant bénéficié d'aucun drainage et patients ayant eu un drainage percutané ne rapportait pas de différence de mortalité, le design majoritairement rétrospectif des études laisse suggérer que le drainage a été effectué chez les patients les plus graves et/ou dont l'évolution n'était pas favorable sous antibiothérapie seule, et ne constitue donc pas un argument en faveur d'un bon pronostic sous antibiothérapie seule.

En conclusion, par analogie avec les autres types d'infections intra-abdominales, et en l'absence de preuve convaincante dans la littérature d'au moins une équivalence d'une antibiothérapie seule comparée à l'association à un drainage, a fortiori mini-invasif, les experts formulent une recommandation de niveau GRADE 2 en faveur de l'association d'une antibiothérapie systémique et d'un drainage de la nécrose pancréatique infectée chez les patients atteints de pancréatite aiguë grave.

R3.5.1 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est recommandé d'utiliser en première intention une approche graduée dite « mini-

invasive » endoscopique et/ou radiologique percutanée pour le drainage de la nécrose pancréatique infectée, en prenant en compte l'expertise locale du centre et la localisation des coulées de nécrose, pour diminuer la morbidité associée au geste.

GRADE 1+ (accord FORT)

R3.5.2 – Les experts suggèrent qu'en l'absence d'équipe d'endoscopie interventionnelle et/ou de radiologie interventionnelle entraînées au drainage mini-invasif localement, le patient présentant une pancréatite aiguë grave avec infection de nécrose soit transféré dans un centre expert disposant de ces techniques.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : le bénéfice des techniques dites « mini-invasives » en comparaison à la chirurgie a été mis en évidence par plusieurs études randomisées publiées à partir de 2010. Une méta-analyse Cochrane (8 essais thérapeutiques randomisés, 306 patients) a mis en évidence que, par rapport à la nécrosectomie chirurgicale par laparotomie, l'approche graduée multidisciplinaire faisant intervenir en première intention les techniques « mini-invasives » était bénéfique en termes d'événements indésirables graves [158]. Dans l'un des essais thérapeutiques randomisés inclus dans cette méta-analyse portant sur 88 patients, le risque de survenue de complications majeures et de défaillances d'organe était statistiquement plus élevé dans le groupe « chirurgie » comparé au groupe « approche mini-invasive » : drainage radiologique percutané en première intention, suivi si nécessaire d'une nécrosectomie chirurgicale rétro-péritonéale coelioscopique (12 % contre 42 %). Les complications à long terme telles que la survenue d'un diabète séquellaire ou d'une insuffisance pancréatique exocrine étaient également augmentées. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité (19 % contre 16 %) [159].

La nécrosectomie par voie endoscopique a été étudiée plus spécifiquement dans un essai thérapeutique randomisé rassemblant 20 patients [160] qui rapportait une supériorité de cette technique par rapport à la chirurgie en termes d'évolution du profil inflammatoire plasmatique en post-procédure et de survenue de complications majeures. La mortalité était également quatre fois moindre dans le groupe « endoscopie » sans cependant atteindre la significativité statistique.

Par ailleurs, un récent essai thérapeutique randomisé a mis en évidence qu'une approche endoscopique était comparable à l'approche graduée de drainage radiologique percutané suivi si nécessaire d'une nécrosectomie chirurgicale rétro-péritonéale coelioscopique, en ce qui concerne les complications majeures et la mortalité. Néanmoins, l'apparition de fistules pancréatiques

(5 % contre 32 %) et la durée du séjour étaient réduites dans le groupe endoscopique [161].

Finalement, deux méta-analyses incluant trois essais randomisés comparant un drainage endoscopique et une stratégie graduée, aux techniques chirurgicales dites invasives (laparotomie) ou mini invasives (laparoscopie ou abord vidéo assisté rétropéritonéal) sont concordantes : si aucun bénéfice en termes de mortalité n'est retrouvé, une diminution de la durée d'hospitalisation, des complications digestives (fistules), des défaillances d'organes et parfois une amélioration de la qualité de vie dans le groupe de malades traités par endoscopie sont observés [162-164]. Plus récemment, une méta-analyse en réseau ayant inclus 7 études randomisées (400 patients) rapporte que la stratégie thérapeutique de la nécrose infectée la plus efficace en termes de réduction de morbi-mortalité intra-hospitalière est la stratégie graduée reposant sur la nécrosectomie endoscopique, suivie en termes d'efficacité par les autres techniques mini-invasives [165]. Les stratégies de nécrosectomie chirurgicale précoce ou tardive et les techniques de lavages péritonéaux percutanés étaient associées à une évolution plus défavorable.

Enfin, une stratégie « pro-active » associant gestes de drainage percutanés multiples, et changement de taille des drains lorsque l'évolution des coulées de nécrose infectée n'est pas rapidement satisfaisante pourrait être associée à un moindre recours à la chirurgie et à une réduction de la durée de séjour qu'une stratégie plus attentiste [166].

Dans les cas où la chirurgie reste nécessaire, une méta-analyse (4 études dont un essai thérapeutique randomisé, 336 patients) a rapporté que la nécrosectomie chirurgicale rétropéritonéale par voie mini-invasive était préférable à la chirurgie par laparotomie en termes de défaillance d'organes et de complications digestives diverses. Cependant, la grande hétérogénéité des données ne permet pas de tirer de conclusion définitive à partir de cette seule étude [167].

Question : chez les patients de soins critiques ayant une pancréatite aiguë grave compliquée d'infection de nécrose, quelle(s) modalité(s) de traitement anti-infectieux est (sont) à utiliser pour diminuer la morbi-mortalité ?

Experts : Laurent Muller (SFAR), Philippe Levy (SNFGE), Louis Buscaïl (SNFGE)

R3.6.1 – Chez les patients admis en soins critiques ayant une pancréatite aiguë grave compliquée d'infection de coulée de

nécrose, il est probablement recommandé d'administrer un traitement anti-infectieux probabiliste ciblant les entérobactéries résistantes, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* et les levures, pour diminuer la morbi-mortalité.

GRADE 2+ (accord FORT)

Absence de recommandation – en l'état actuel de la littérature, il n'est pas possible d'émettre de recommandation sur le type d'antibiotique à administrer pour diminuer la morbi-mortalité.

Absence de recommandation

R3.6.2 – Chez les patients de soins critiques ayant une pancréatite aiguë grave compliquée d'infection de coulée de nécrose, les experts suggèrent que l'antibiothérapie soit secondairement adaptée aux micro-organismes isolés lors de la culture du liquide obtenu après ponction percutanée et/ou per-échoendoscopie et/ou drainage chirurgical ou sur des hémocultures et après avis pluridisciplinaire (réanimation, gastro-entérologie, infectiologie), pour réduire le spectre de l'antibiothérapie et préserver l'écologie bactérienne.

Avis d'experts (accord FORT)

Argumentaire : l'antibiothérapie d'une surinfection de coulée de nécrose authentifiée est logique et justifiée par la gravité. Les surinfections de nécrose au cours des pancréatites aiguës graves sont fréquentes (15 à 30 % des cas) et tardives [168-170]. Le mécanisme retenu est une translocation à partir du tube digestif [171]. Elles augmentent la mortalité et le nombre de nouvelles admissions après un premier épisode [170,172]. Si le drainage des collections suspectées d'infection est un élément important du traitement [171,173-175], une antibiothérapie adaptée aux micro-organismes retrouvés en culture est logique, bien que son apport ne soit pas démontré dans des études, qui ont peu de chance d'être à présent conduites.

Les surinfections bactériennes sont les plus fréquentes, environ 75 à 80 % des cas [176]. Les entérobactéries (*E. coli*, *Klebsiella* notamment) et les entérocoques sont le plus souvent en cause [176,177]. Des données récentes montrent une incidence accrue de bactéries non digestives résistantes des genres *Pseudomonas* et *Acinetobacter*. Les infections à Gram positif sont plus rares mais avec une fréquence accrue d'*Enterococcus faecium* [176].

Les surinfections fongiques au cours des pancréatites aiguës graves surviennent dans environ 30 % des cas [178]. Une méta-analyse récente montre que ces infections fongiques sont associées à une augmentation significative de mortalité (OR 3,95 IC95 % (2,60-5,80)), du nombre d'admissions en réanimation et de la durée d'hospitalisation [179].

Tous les antibiotiques n'ont probablement pas une diffusion équivalente dans les coulées de nécrose. Il n'existe aucune donnée permettant de relier le pronostic et la diffusion pancréatique des antibiotiques au cours des pancréatites aiguës, a fortiori des pancréatites aiguës graves. Si les carbapénèmes ont pu être recommandés du fait de leur supposée bonne diffusion pancréatique à forte dose, leur utilisation systématique expose à un risque de sélection de mutants résistants et d'altération de l'écologie [180]. La pipéracilline/tazobactam a une diffusion pancréatique semblant acceptable à forte dose et constitue une alternative aux carbapénèmes [180]. La diffusion de la ceftriaxone semble acceptable [180]. La diffusion du métronidazole serait excellente [180] et celle des aminosides médiocre. Ces données restent néanmoins préliminaires, établies dans des modèles animaux ou sur de faible cohorte de patients, pas toujours graves, et nécessitent de nouvelles preuves de meilleure qualité pour pouvoir se positionner formellement sur le type d'antibiothérapie à privilégier à la fois en situation probabiliste et adaptée aux micro-organismes isolés en culture.

Question : chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, quelle(s) méthode(s) est (sont) à utiliser pour prévenir et traiter les complications vasculaires ?

Experts : Yoann Launey (SFAR) et Céline Savoye-Collet (SFR)

R3.7 – Chez les patients admis en soins critiques pour pancréatite aiguë grave, il est probablement recommandé d'utiliser en priorité une technique de radiologie interventionnelle endovasculaire pour contrôler une complication hémorragique viscérale.

GRADE 2+ (accord FORT)

Argumentaire : les complications hémorragiques survenant au cours de la pancréatite aiguë sont rares mais grevées d'une mortalité élevée (34 à 52 %). Leur incidence est estimée entre 1 et 6 % [181-183]. Elles sont dues à des ruptures de pseudo-anévrismes dans 60 % des cas. Il existe également des saignements d'autre origine : érosion vasculaire, traumatisme de drain, saignement de pseudo-kyste pancréatique ou saignement intra-abdominal spontané [184]. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant chirurgie versus radiologie interventionnelle dans l'évaluation de l'efficacité du contrôle du saignement. Cependant, la chirurgie de nécrosectomie est responsable de plus de complications hémorragiques

postopératoires (34 %) [185] et, d'autre part, la chirurgie première pour contrôle de l'hémorragie est responsable d'une surmortalité comparée à la radiologie interventionnelle dans l'étude rétrospective de Balachandra et al. (29 % vs 13 %, respectivement, $p < 0,01$) [186]. Les techniques de radiologie interventionnelle permettent un contrôle rapide du saignement de manière peu invasive avec un taux de succès allant de 69 à 100 % d'après la méta-analyse récente de Sagar et al. [187]. Néanmoins, il existe des échecs de procédure (6 % en moyenne) pouvant nécessiter une seconde procédure d'embolisation ou un recours à la chirurgie. Les données issues de la littérature sont assez hétérogènes, car rétrospectives pour la plupart, mais suggérant fortement une efficacité et une sécurité de ce type de traitement sur le long terme. Les complications rapportées sont rares et comprennent notamment infarctus splénique, ischémie hépatique ou mésentérique. L'étude rétrospective de Vander Mijnsbrugge et al. rapporte des taux de survie de 94 % à 2 ans chez les patients traités par radiologie interventionnelle dans ce contexte [188]. Compte tenu de la gravité des complications hémorragiques, la découverte d'un pseudo-anévrisme au scanner est un véritable signe d'alerte qui doit faire envisager une discussion collégiale entre chirurgien, radiologue interventionnel et anesthésiste-réanimateur sur la conduite à tenir (surveillance par imagerie, éventuelle embolisation préventive).

Absence de recommandation – la littérature n'est pas suffisante à ce jour pour se prononcer sur la balance bénéfices/risques de l'introduction d'un traitement anticoagulant à dose hypocoagulante en situation préventive chez les patients avec facteurs de risque de thrombose veineuse splanchnique, ou en situation curative chez les patients avec une thrombose veineuse splanchnique avérée.

Argumentaire : l'incidence des thromboses veineuses splanchniques (TVS) au cours de la pancréatite aiguë varie de 14 à 22 % [189]. Les principaux axes veineux impliqués sont la veine porte (24-36 %), la veine splénique (80-86 %) et la veine mésentérique supérieure (27-29 %) [190,191]. La TVS est souvent asymptomatique, mais peut s'exprimer cliniquement par une ischémie hépatique, une ischémie mésentérique par occlusion de la veine mésentérique supérieure ou bien un saignement gastro-intestinal par rupture de varices dues à l'hypertension portale développée sur l'obstruction veineuse hépato-splénique. La littérature retrouve régulièrement une association entre TVS et nécrose/infection de nécrose [192]. En attendant des données plus robustes, les facteurs de risques suivants de TVS ont été proposés : un score mCTSI (*modified CT severity index* ou score de Mortelet) ≥ 6 [193], hypertension intra-abdominale (> 12 mmHg), une nécrose pancréatique importante, l'infection de nécrose

pancréatique [194,195], et les 2 items suivants retrouvés dans une seule étude [196] : hypoalbuminémie et épaissement pariétal gastro-intestinal (> 4 mm). Néanmoins, du fait de la grande hétérogénéité des données rapportées, le plus souvent de façon rétrospective, il est difficile de définir avec certitude un lien de causalité entre TVS et ces facteurs associés à la survenue de TVS.

Des données préliminaires rétrospectives suggèrent que l'incidence de TVS puisse être diminuée en cas d'anticoagulation systémique à doses hypocoagulantes à visée préventive (21,3 % [36/169] versus 46,2 % [48/104], $p < 0,001$) et que le taux de thrombose veineuse splénique isolée pourrait être également diminué (13,0 % [22/169] vs 27,9 % [29/104]) ; $p = 0,002$ [197]. Aucune donnée n'est disponible concernant un éventuel intérêt de l'anticoagulation hypocoagulante préventive en termes de critères pronostiques de morbi-mortalité plus robustes. De même, les données de la littérature sont de qualité très limitée et hétérogène et rendent le niveau de preuve insuffisant pour émettre une recommandation sur le rapport bénéfice/risque d'une anticoagulation curative d'une TVS avérée survenant au cours d'une pancréatite aiguë [198]. Bien que la plupart des études ne mentionnent pas de différence significative en termes de recanalisation avec ou sans anticoagulation, le taux de repermeabilisation du vaisseau occlus était significativement supérieur chez les patients anticoagulés avec TVS dans l'étude rétrospective et monocentrique de Pagliari et al., 2020 [199]. Le taux de cavernome à distance ne semblait pas différent avec ou sans anticoagulation. Il est important de noter que l'anticoagulation efficace pourrait être associée à davantage de complications hémorragiques [200,201].

Déclaration de liens d'intérêts : SJ rapporte avoir reçu des honoraires de consultation de Drager, Medtronic, Baxter, Fresenius-Xenios, Mindray et Fisher & Paykel.

KA rapporte avoir reçu des honoraires personnels de Baxter, LFB, Edwards et Paykel.

LB rapporte avoir été consultant pour CVasThera.

JBC rapporte des liens d'intérêt avec Boston Scientific et Norgine.

OJB signale des liens d'intérêt, qui ne sont pas liés aux recommandations formalisées d'experts, avec Jaftron, Baxter et BBraun (activités de conseil), et des honoraires personnels pour des conférences et des activités d'enseignement de Baxter, BBraun et Fresenius.

YL signale des liens d'intérêt, qui ne sont pas liés aux recommandations, avec LFB BIOMEDICAMENTS, PFIZER PFE France et IDORSIA Pharmaceuticals Ltd.

PM rapporte des liens d'intérêt avec MSD et Pfizer.

LM rapporte des conférences payées et des invitations à des congrès de General Electric, Baxter, Fresenius Medical Care et Pfizer.

TR rapporte avoir reçu des honoraires de consultation et de présentation de symposium de la part de bioMérieux, Fresenius Medical Care, Baxter, Nikkiso, Medtronic, BBraun et Estor.

CR rapporte recevoir des honoraires de conférencier de Pfizer, MSD, Shionogi, Biomérieux et Fresenius Medical Care.

RT rapporte avoir reçu des honoraires de consultation d'Aguettant, Baxter, Fresenius-Kabi, Nestlé Health Science, Nutricia, Roche et Servier.

GV rapporte des activités de conseil pour Boston Scientific, Cook Medical et FujiFilm Inc., et rapporte des conférences et des activités de formation pour Gilead, MSD France, Boston Scientific Corporation, M.I.Tech, Cook Medical, Ferring, Olympus Europe, Norgine, Mayloy Spindler, Pentax Inc., et FujiFilm Inc.

EW rapporte avoir reçu des frais de voyage pour le congrès de GRIFOLS, des frais de conférence de MSD, Akcea Therapeutics et LFB.

ADJ rapporte recevoir des honoraires de consultation de Drager, Medtronic et Fisher & Paykel.

MG, FB, CDF, LD, MJ, EL, PL, CSC, PS et JPT déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
- [2] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13 (4 Suppl 2):e1–5.
- [3] Appui santé et médico-social. Premiers éléments d'organisation des filières de soins critiques en France; 2020.
- [4] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024–32.
- [5] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
- [6] Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256:875–80.
- [7] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638–52.
- [8] Bansal SS, Hodson J, Sutcliffe RS, Marudanayagam R, Muiesan P, Mirza. et al. Performance of the revised Atlanta and determinant-based classifications for severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2016;103:427–33.
- [9] Nawaz H, Mounzer R, Yadav D, Yabes JG, Slivka A, Whitcomb DC, et al. Revised Atlanta and determinant-based classification: application in a prospective cohort of acute pancreatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1911–7.
- [10] Chen Y, Ke L, Tong Z, Li W, Li J. Association between severity and the determinant-based classification, Atlanta 2012 and Atlanta 1992, in acute pancreatitis: a clinical retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e638.
- [11] Choi JH, Kim MH, Oh D, Paik WH, Park DH, Lee SS, et al. Clinical relevance of the revised

- Atlanta classification focusing on severity stratification system. *Pancreatology* 2014;14:324-9.
- [12] Acevedo-Piedra NG, Moya-Hoyo N, Rey-Riveiro M, Gil S, Sempere L, Martinez J, et al. Validation of the determinant-based classification and revision of the Atlanta classification systems for acute pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 2014;12:311-6.
- [13] Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regner S. IL-6 and CRP are superior in early differentiation between mild and non-mild acute pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:550-4.
- [14] Gurusamy KS, Debray TPA, Rompianesi G. Prognostic models for predicting the severity and mortality in people with acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2018 (Issue 5.) [Art. No.: CD013026].
- [15] Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738-44.
- [16] Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331.
- [17] Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-13.
- [18] Miko A, Vigh E, Matrai P, Soos A, Garami A, Balasko M, et al. Computed tomography severity index vs. other indices in the prediction of severity and mortality in acute pancreatitis: a predictive accuracy meta-analysis. *Front Physiol* 2019;10:1002.
- [19] Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):386-92.
- [20] Vriens PW, van de Linde P, Slotema ET, Warmerdam PE, Breslau PJ. Computed tomography severity index is an early prognostic tool for acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2005;201(4):497-502.
- [21] Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Vardas E, Romanos J, Kouroumalis EA. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II and III scoring systems in predicting acute pancreatitis outcome. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(3):253-60.
- [22] Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, 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(2):435-41 [quiz 42].
- [23] Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012;262(3):751-64.
- [24] Parniczky A, Kui B, Szentesi A, Balazs A, Szucs A, Mosztbacher D, et al. Prospective, multicentre, nationwide clinical data from 600 cases of acute pancreatitis. *PLoS One* 2016;11(10):e0165309.
- [25] Mortelet KJ, Ip IK, Wu BU, Conwell DL, Banks PA, Khorasani R. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital - analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes. *Radiology* 2011;258(1):174-81.
- [26] Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology* 2010;10(2-3):222-8.
- [27] Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD012010.
- [28] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102-11.
- [29] Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. Imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(5):1243-52.
- [30] Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603-13 [7].
- [31] Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33(4):323-30.
- [32] Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015;23(Pt A):68-74.
- [33] Levy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thevenot T, Frossard JL, 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(4-5):450-6.
- [34] Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol* 2017;51(7):586-93.
- [35] Al-Bahrani AZ, Abid GH, Holt A, et al. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:39-43.
- [36] Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R249.
- [37] Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of intra-abdominal hypertension in critically ill patients-a prospective multicenter study (IROI study). *Crit Care Med* 2019;47:535-42.
- [38] van Brunschot S, Schut AJ, Bouwense SA, et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2014;43:665-74.
- [39] Coccolini F, Roberts D, Ansaloni L, et al. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg WJES* 2018;13:7.
- [40] Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013;39:1190-206.
- [41] Gad MM, Simons-Linares CR. Is aggressive intravenous fluid resuscitation beneficial in acute pancreatitis? A meta-analysis of randomized control trials and cohort studies. *World J Gastroenterol* 2020;26:1098-106.
- [42] Mao E-Q, Tang Y-Q, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J* 2009;122:169-73.
- [43] Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, Huang J, Tang Y-Q, Zhang S-D. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J* 2010;123:1639-44.
- [44] Iqbal U, Anwar H, Scribani M. Ringer's lactate versus normal saline in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2018;19:335-41.
- [45] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
- [46] Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD002837.
- [47] Yao H, He C, Deng L, Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:66-8.
- [48] Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2018;46:3948-58.
- [49] Lakananurak N, Gramlich L. Nutrition management in acute pancreatitis: clinical practice consideration. *World J Clin Cases* 2020;8(9):1561-73.

- [50] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al., ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017;43:380-98.
- [51] Doley RP, Yadav TD, Wig JD, Kochhar R, Singh G, Bharathy KG, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP* 2009;10:157-62.
- [52] Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:248-51.
- [53] Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013;19:917-22.
- [54] Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, et al. Effect of enteral nutrition and ecomunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013;183:592-7.
- [55] Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Nutrición enteral total vs. nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave [Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:264-9.
- [56] Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, Mann J, Conte ML, Saint S, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:883-92.
- [57] Vege SS, DiMaggio MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial medical treatment of acute pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute technical review. *Gastroenterology* 2018;154:1103-39.
- [58] Bakker OJ, van Brunschot S, Farre A, Johnson CD, Kalfarentzos F, Louie BE, et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials. *Pancreatology* 2014;14:340-6.
- [59] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al., ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017;43:380-98.
- [60] Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al., Dutch Pancreatitis Study Group. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-93.
- [61] Stimac D, Poropat G, Hauser G, Licul V, Franjic N, Valkovic Zujic P, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial. *Pancreatology* 2016;16:523-8.
- [62] Casas M, Mora J, Fort E, Aracil C, Busquets D, Galter S, et al. Nutrición enteral total vs. nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave [Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:264-9.
- [63] Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II-or =6). *Pancreatology* 2003;3:406-13.
- [64] Sun JK, Li WQ, Ke L, Tong ZH, Ni HB, Li G, et al. Early enteral nutrition prevents intra-abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed enteral nutrition: a prospective pilot study. *World J Surg* 2013;37:2053-60.
- [65] Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006;244:959-65.
- [66] Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD010582.
- [67] Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(1):CD002837.
- [68] Yao H, He C, Deng L, Liao G. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:66-8.
- [69] Li W, Liu J, Zhao S, Li J. Safety and efficacy of total parenteral nutrition versus total enteral nutrition for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2018;46:3948-58.
- [70] Chen T, Ma Y, Xu L, Sun C, Xu H, Zhu G. Soluble dietary fiber reduces feeding intolerance in severe acute pancreatitis: a randomized study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45:125-35.
- [71] Tiengou LE, Gloro R, Pouzoulet J, Bouhier K, Read MH, Arnaud-Battandier F, et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:1-5.
- [72] Petrov MS, Loveday BP, Pylpchuk RD, McLroy K, Phillips AR, Windsor JA. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:1243-52.
- [73] Endo A, Shiraishi A, Fushimi K, Murata K, Otomo Y. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2018;8:69.
- [74] Chambrier C, Sztark F, Société Francophone de nutrition clinique et métabolisme (SFNEP), Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR), French clinical guidelines on perioperative nutrition. Update of the 1994 consensus conference on perioperative artificial nutrition for elective surgery in adults. *J Visc Surg* 2012;149:e325-36.
- [75] Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013;13:468-74.
- [76] Poropat G, Giljaca V, Hauser G, Stimac D. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010605.
- [77] Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34:35-43.
- [78] Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of glutamine-enriched nutrition support for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:83-94.
- [79] Zhou J, Xue Y, Liu Y, Li X, Tong Z, Li W. The effect of immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2020.
- [80] Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011384.
- [81] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
- [82] Asrani V, Chang WK, Dong Z, Hardy G, Windsor JA, Petrov MS. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2013;13:468-74.
- [83] Jafari T, Feizi A, Askari G, Fallah AA. Parenteral immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2015;34:35-43.
- [84] Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2015;15:203-8.
- [85] Yong L, Lu QP, Liu SH, Fan H. Efficacy of glutamine-enriched nutrition support for patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:83-94.
- [86] Zhou J, Xue Y, Liu Y, Li X, Tong Z, Li W. The effect of immunonutrition in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2020.
- [87] Xue P, Deng LH, Xia Q, Zhang ZD, Hu WM, Yang XN, et al. Impact of alanyl-glutamine dipeptide on severe acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol* 2008;14:474-8.
- [88] Jeurnink SM, Nijs MM, Prins HA, Greving JP, Siersema PD. Antioxidants as a treatment for

- acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2015;15:203–8.
- [89] Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4: CD011384.
- [90] Tse, Frances, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5: CD009779. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009779.pub2>.
- [91] Oría, Alejandro. et al. Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and bilopancreatic obstruction: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;245(1):10–7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000232539.88254.80>.
- [92] Chen P, Hu B, Wang C, Kang Y, Jin X, Tang C. Pilot study of urgent endoscopic intervention without fluoroscopy on patients with severe acute biliary pancreatitis in the intensive care unit. *Pancreas* 2010;39(3):398–402.
- [93] Schepers, Nicolien J, et al. Urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography with sphincterotomy versus conservative treatment in predicted severe acute gallstone pancreatitis (APEC): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London England)* 2020;396(10245):167–76. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30539-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30539-0).
- [94] Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
- [95] Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014;25:689–94.
- [96] Havel RJ. Pathogenesis, differentiation and management of hypertriglyceridemia. *Adv Intern Med* 1969;15:117–54.
- [97] Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Shepherd J. Effect of heparin-stimulated plasma lipolytic activity on VLDL APO B subclass metabolism in normal subjects. *Atherosclerosis* 1999;146:381–90.
- [98] Twilla JD, Mancell J. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis treated with insulin and heparin. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69:213–6.
- [99] Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, Khandelwal M, Gill H, Mithal A. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metab* 2017.
- [100] Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–89.
- [101] Ramirez-Bueno A, Salazar-Ramirez C, Cota-Delgado F, et al. Plasmapheresis as treatment for hyperlipidemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014;25:160–3.
- [102] Deng LH, Xue p, Xia Q, et al. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:4558–61.
- [103] Gubensek J, Buturovic-ponikvar J, Romozi K, et al. Factors affecting outcome in acute hypertriglyceridemic pancreatitis treated with plasma exchange: an observational cohort study. *PLoS One* 2014;9:e102748.
- [104] Biberici Keskin E, Koçhan K, Köker I, et al. The role of plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31:674–7.
- [105] Samarasinghe S, Avari P, Meeran K, Cegla J. Management of hypertriglyceridaemic pancreatitis in the acute setting and review of literature. *BMJ Case Rep* 2018;11:e227594.
- [106] Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrütia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009179.
- [107] Mahapatra SJ, Jain S, Bopanna S, Gupta S, Singh P, Trikha A, et al. Pentazocine, a kappa-opioid agonist, is better than diclofenac for analgesia in acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2019;114:813–21.
- [108] Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, et al. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013;13:201–6.
- [109] Jakobs R, Adamek MU, von Bubnoff AC, Riemann JF. Buprenorphine or procaine for pain relief in acute pancreatitis. A prospective randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1319–23.
- [110] Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcioğlu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016;27:192–6.
- [111] Kumar NS, Muktesh G, Samra T, Sarma P, Samanta J, Sinha SK, et al. Comparison of efficacy of diclofenac and tramadol in relieving pain in patients of acute pancreatitis: a randomized parallel group double blind active controlled pilot study. *Eur J Pain* 2020;24:639–48.
- [112] Sadowski SM, Andres A, Morel P, Schiffer E, Frossard J-L, Platon A, et al. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:12448–56.
- [113] Jabaudon M, Belhadj-Tahar N, Rimmelé T, Joannes-Boyau O, Bulyez S, Lefrant J-Y, et al. Thoracic epidural analgesia and mortality in acute pancreatitis: a multicenter propensity analysis. *Crit Care Med* 2018;46:e198–205.
- [114] Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001;22:28–31.
- [115] Bassi C, Larvin M, Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Cd002941.
- [116] Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:674–84.
- [117] Villatoro E, Bassi C, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd002941.
- [118] Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007;43:291–300.
- [119] Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1249–58.
- [120] Jafri NS, Mahid SS, Idstein SR, Hornung CA, Galandiuk S. Antibiotic prophylaxis is not protective in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2009;197:806–13.
- [121] Segarra-Newnham M, Hough A. Antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis revisited. *Ann Pharmacother* 2009;43:1486–95.
- [122] Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010: Cd002941.
- [123] Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:261–70.
- [124] Lim CL, Lee W, Liew YX, Tang SS, Chlebicki MP, Kwa AL. Role of antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:480–91.
- [125] Ukai T, Shikata S, Inoue M, Noguchi Y, Igarashi H, Isaji S, et al. Early prophylactic antibiotics administration for acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:316–21.
- [126] Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4: Cd011384.
- [127] Maraví-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Blanco A, Domínguez-Muñoz JE. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med* 2003;29:1974–80.
- [128] Poropat G, Radovan A, Peric M, Mikolasevic I, Giljaca V, Hauser G, et al. Prevention of infectious complications in acute pancreatitis: results of a single-center, randomized, controlled trial. *Pancreas* 2019;48:1056–60.
- [129] Nordback I, Sand J, Saariisto R, Paajanen H. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis—a single-center randomized study. *J*

- Gastrointest Surg 2001;5:113-8 [discussion 18-20].
- [130] Røkke O, Harbitz TB, Liljedal J, Pettersen T, Fetvedt T, Heen L, et al. Early treatment of severe pancreatitis with imipenem: a prospective randomized clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:771-6.
- [131] Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* 2000;232:619-26.
- [132] Manes G, Rabitti PG, Menchise A, Riccio E, Balzano A, Uomo G. Prophylaxis with meropenem of septic complications in acute pancreatitis: a randomized, controlled trial versus imipenem. *Pancreas* 2003;27:e79-83.
- [133] Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:736-42.
- [134] Gloor B, Müller CA, Worni M, Stahel PF, Redaelli C, Uhl W, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001;136:592-6.
- [135] Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002;195:759-67.
- [136] Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, Okuno J, Kataoka Y, Kida Y, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of a protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004;28:369-73.
- [137] Nakaharai K, Morita K, Jo T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis: a population-based cohort study using a nationwide database in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:753-8.
- [138] Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245:674-83.
- [139] Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1348-53.
- [140] García-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:768-74.
- [141] Ignatavicius P, Vitkauskienė A, Pundzius J, Dambrauskas Z, Barauskas G. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2012;14:396-402.
- [142] Isenmann R, Rünzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997-1004.
- [143] He YM, Lv XS, Ai ZL, Liu ZS, Qian Q, Sun Q, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: a prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2619-21.
- [144] Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Honda H, Ogura Y, Namiki S, et al. Impact of antimicrobial prophylaxis for severe acute pancreatitis on the development of invasive candidiasis: a large retrospective multicenter cohort study. *Pancreas* 2019;48:537-43.
- [145] Ding N, Sun Y-H, Wen L-M, Wang J-H, Yang J-H, Cheng K, et al. Assessment of prophylactic antibiotics administration for acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J* 2020;133:212-20.
- [146] Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2016;16:698-707.
- [147] Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267-73.
- [148] Petrov MS, Chong V, Windsor JA. Infected pancreatic necrosis: not necessarily a late event in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2011;17:3173-6.
- [149] Chen HZ, Ji L, Li L, et al. Early prediction of infected pancreatic necrosis secondary to necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7487.
- [150] Armengol-Carrasco M, Oller B, Escudero LE, et al. Specific prognostic factors for secondary pancreatic infection in severe acute pancreatitis. *Dig Surg* 1999;16:125-9.
- [151] Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 2000;26(Suppl 2):S159-64.
- [152] Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* 2009;146:72-81.
- [153] Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54.
- [154] van Grinsven J, van Brunschot S, van Baal MC, et al. Natural history of gas configurations and encapsulation in necrotic collections during necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2018;22:1557-64.
- [155] Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, et al. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008;247:294-9.
- [156] van Baal MC, Bollen TL, Bakker OJ, et al. The role of routine fine-needle aspiration in the diagnosis of infected necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2014;155:442-8.
- [157] Mouli VP, Sreenivas V, Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2).
- [158] Gurusamy KS, Belgaumkar AP, Haswell A, Pereira SP, Davidson BR. Interventions for necrotizing pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016.
- [159] van Santvoort HC, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362(16):1491-502.
- [160] Bakker OJ, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(10):1053-61.
- [161] van Brunschot S, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018;391(10115):51-8.
- [162] Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Digest Endosc* 2020;32(3. Blackwell Publishing):298-308.
- [163] Bang JY, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156(4):1027e3-40e3.
- [164] Haney CM, et al. Endoscopic versus surgical treatment for infected necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2020;34(6. Springer):2429-44.
- [165] Ricci C, Pagano N, Ingaldi C, Frazzoni L, Migliori M, Alberici L, et al. Treatment for infected pancreatic necrosis should be delayed, possibly avoiding an open surgical approach: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Surg* 2021;273(2):251-7.
- [166] Van Grinsven J, Timmerman P, van Lienden KP, Haveman JW, Boerma D, van Eijck CHJ, et al., Dutch Pancreatitis Study Group. Proactive versus standard percutaneous catheter drainage for infected necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2017;46(4):518-23.
- [167] Cirocchi R, et al. Minimally invasive necrosectomy versus conventional surgery in the treatment of infected pancreatic necrosis: a systematic review and a meta-analysis of comparative studies. *Surg Laparosc Endosc Percutan Techn* 2013.
- [168] Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Boermeester MA, et al., Dutch Pancreatitis Study G. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-93.
- [169] van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al,

- Dutch Pancreatitis Study G. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1491-502.
- [170] Maatman TK, Mahajan S, Roch AM, Lewellen KA, Heimberger MA, Colgate CL, et al. High rates of readmission in necrotizing pancreatitis: natural history or opportunity for improvement? *J Gastrointest Surg* 2019;23:1834-9.
- [171] Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van [172] Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020;396:726-34.
- [173] Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2016;16:698-707.
- [174] Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1-5.
- [175] Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67e1-75e1.
- [176] Garret C, Canet E, Corvec S, Boutoille D, Peron M, Archambeaud I, et al. Impact of prior antibiotics on infected pancreatic necrosis microbiology in ICU patients: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2020;10:82.
- [177] Lu JD, Cao F, Ding YX, Wu YD, Guo YL, Li F. Timing, distribution, and microbiology of infectious complications after necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2019;25:5162-73.
- [178] Schmidt PN, Roug S, Hansen EF, Knudsen JD, Novovic S. Spectrum of microorganisms in infected walled-off pancreatic necrosis - impact on organ failure and mortality. *Pancreatol* 2014;14:444-9.
- [179] Singh RR, Mitchell W, David Y, Cheesman A, Dixon RE, Nagula S, et al. Pancreatic fungal infection in patients with necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2020.
- [180] Maguire C, Agrawal D, Daley MJ, Douglass E, Rose DT. Rethinking carbapenems: a pharmacokinetic approach for antimicrobial selection in infected necrotizing pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2020 [1060028020970124].
- [181] Andersson E, Ansari D, Andersson R. Major haemorrhagic complications of acute pancreatitis. *Br J Surg* 2010;97:1379-84. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.7113>.
- [182] Sharma PK, Madan K, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas* 2008;36:141-5. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e318158466e>.
- [183] Flati G, Andrén-Sandberg A, La Pinta M, Porowska B, Carboni M. Potentially fatal bleeding in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention, and treatment. *Pancreas* 2003;26:8-14. <http://dx.doi.org/10.1097/00006676-200301000-00002>.
- [184] Evans RP, Mourad MM, Pall G, Fisher SG, Bramhall SR. Pancreatitis: preventing catastrophic haemorrhage. *World J Gastroenterol* 2017;23:5460-8. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5460>.
- [185] Kriwanek S, Gschwantler M, Beckerhinn P, Armbruster C, Roka R. Complications after surgery for necrotising pancreatitis: risk factors and prognosis. *Eur J Surg* 1999;165:952-7. <http://dx.doi.org/10.1080/110241599750008062>.
- [186] Balachandra S, Siriwardena AK. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2005;190:489-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.03.009>.
- [187] Sagar S, Soundarajan R, Gupta P, Praveen Kumar M, Samanta J, Sharma V, et al. Efficacy of endovascular embolization of arterial pseudoaneurysms in pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2021;21:46-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.017>.
- [188] Vander Mijsbrugge W, Laleman W, Van Steenberghe W, Heye S, Verslype C, Maleux G. Long-term clinical and radiological outcome of endovascular embolization of pancreatitis-related pseudoaneurysms. *Acta Radiol* 2017;58:316-22. <http://dx.doi.org/10.1177/0284185116648502>.
- [189] Xu W, Qi X, Chen J, Su C, Guo X. Prevalence of splanchnic vein thrombosis in pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:245460. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/245460>.
- [190] Easler J, Muddana V, Furlan A, Dasyam A, Vippera K, Slivka A, et al. Portosplenoenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis is associated with pancreatic necrosis and usually has a benign course. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:854-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.068>.
- [191] Maatman TK, McGuire SP, Lewellen KA, McGreevy KA, Ceppa EP, House MG, et al. Prospective analysis of the mechanisms underlying ineffective deep vein thrombosis prophylaxis in necrotizing pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2021;232:91-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.08.774>.
- [192] Garret C, Péron M, Reignier J, Le Thuaut A, Lascarrou J-B, Douane F, et al. Risk factors and outcomes of infected pancreatic necrosis: retrospective cohort of 148 patients admitted to the ICU for acute pancreatitis. *U Eur Gastroenterol J* 2018;6:910-8. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640618764049>.
- [193] Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(5):1261-5.
- [194] Ahmed SU, Rana SS, Ahluwalia J, Varma N, Sharma R, Gupta R, et al. Role of thrombophilia in splanchnic venous thrombosis in acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2018;31(3):371-8. <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2018.0242> [Epub 2018 Mar 2. PMID: 29720864; PMCID: PMC5924861].
- [195] Zhou J, Ke L, Yang D, Chen Y, Li G, Tong Z, et al. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis. *Pancreatol* 2016;16:973-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.10.001>.
- [196] Ding L, Deng F, Yu C, He W-H, Xia L, Zhou M, et al. Portosplenoenteric vein thrombosis in patients with early-stage severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2018;24:4054-60. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4054>.
- [197] Zhou J, Zhang H, Mao W, Ke L, Li G, Ye B, et al. Efficacy and safety of early systemic anticoagulation for preventing splanchnic thrombosis in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2020;49:1220-4. <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001661>.
- [198] Norton W, Lazaraviciute G, Ramsay G, Kreis I, Ahmed I, Bekheit M. Current practice of anticoagulant in the treatment of splanchnic vein thrombosis secondary to acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020;19:116-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.007>.
- [199] Pagliari D, Cianci R, Brizi MG, Mancarella FA, Musso M, Cintoni M, et al. Anticoagulant therapy in the treatment of splanchnic vein thrombosis associated to acute pancreatitis: a 3-year single-centre experience. *Intern Emerg Med* 2020;15:1021-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-019-02271-5>.
- [200] Junare PR, Udgirkar S, Nair S, Debnath P, Jain S, Modi A, et al. Splanchnic venous thrombosis in acute pancreatitis: does anticoagulation affect outcome? *Gastroenterology Res* 2020;13:25-31. <http://dx.doi.org/10.14740/gr1223>.
- [201] Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)* 2011;13:839-45. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00375.x>.