



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID -TLEMCCEN-  
Faculté de MEDECINE Dr. BENZERDJEB - TLEMCCEN  
Département de MEDECINE



## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du Diplôme de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

**Thème**

**La prise en charge de la pancréatite aiguë au niveau du service de la  
Chirurgie générale A et la transplantation rénale CHU Dr.Tidjani**

*Présenté par*

***BENYAGOUB SARA***

***BRAHMI SARRA***

***DJEBBOUR RADJAA***

***FASLA SELMA***

Encadrante : M<sup>me</sup>. **LARABI KHADIDJA** Maitre assistante en Anesthésie- réanimation  
Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2021-2022**

# *Remerciements*

*A notre encadrante Docteur LARABI KHADIDJA*

*Maitre assistante en Anesthésie Réanimation Au CHU Dr.TIDJANI DAMERDJI*

*C'est avec un grand plaisir que nous nous sommes adressés à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et nous étions très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail.*

*Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous nous avez réservé à chaque fois.*

*Veillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et de notre profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.*

*Nous remercions toute l'équipe du service de Chirurgie générale A médicale et paramédicale, pour les moments forts en émotions que nous avons partagés.*

*A ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# Dédicace

*A ma très adorable mère ; Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être sa fille.*

*A mon très cher père ; Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être*

*A mon cher frère et mes chères sœurs ; Vous n'avez pas cessé de me soutenir et m'encourager durant toutes les années de mes études. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux pour tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours.*

**Sara Benyagoub**

*Avec tant de gratitude envers Dieu, je dédie ce travail à ma source du bonheur et ma merveille, celle qui se faisait prières pour mon succès et ma joie éternelle, mon graal : Maman El Zahraa.*

*Je ne prendrai nullement le droit de mon père qui a également contribué, avec son beau cœur, à mes beaux jours.*

*Mes sœurs, mes meilleures amies, mon sang et les plus que des copines, je leur dédie mon courage fourni toutes ces années, ma persévérance et mon chagrin qui l'ont partagé.*

*Vos encouragements Kawther, Bouchra et Wafaa marqueront à jamais ma belle vie.*

**Sarra Brahmi**

*Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu de m'avoir donné la force, le courage et la patience de mener jusqu'ici, jusqu'à la fin de mes sept ans de médecine.*

*A ma tendre mère, à mon cher père, dont leurs sacrifices m'ont permis de vivre ce jour tant attendu et à qui je dois tout. Qu'ils trouvent en moi la source de leur fierté. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Que dieu vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A mon très cher frère et ma douce petite sœur, qui m'ont tellement soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus. Je vous aime tellement.*

*A mon mari, je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve, merci pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert. Que dieu te garde pour moi, mon bonheur à moi.*

*A Ma Hadjer, mais aussi ma grande Sœur. Ce n'est que grâce à toi que je sais ce que c'est le bonheur d'avoir une grande sœur sur laquelle on peut compter, qui m'a chaleureusement supporté et encouragé tout au long de ce parcours.*

*A mes chers beaux-parents et ma belle-sœur, à qui je souhaite tout le bonheur et la santé.*

*A mes amies, collègues Bouchra, Sara, Selma et Sarra, en témoignage de l'amitié qui nous unit je vous souhaite je souhaite un avenir radieux plein de réussite.*

*Hommage à muma, ma chère grand-mère, qu'elle aurait aimé survivre jusqu'à me voir en blouse blanche, étant un bon médecin.*

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Merci à vous tous. **Radjaa Djebbour Mme Amour***

*Je dédie ce travail A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*A mon père, mes frères, mes sœurs, mon fiancé et ceux qui m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*A ma famille, mes proches et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.*

*A mes amies, membres du groupe qui grâce à eux ce projet a été fait, et à qui je souhaite plus de succès. A tous ceux que j'aime. **Selma Fasla***

## Résumé

La pancréatite aiguë (PA) est une affection relativement fréquente, souvent bénigne, mais dont l'évolution vers une forme grave, mortelle dans 50% des cas, est encore difficilement prévisible. La pancréatite aiguë grave (PAG) est due à la réaction inflammatoire systémique exagérée de l'hôte qui aboutit à une défaillance multi-viscérale. Elle constitue une urgence thérapeutique, nécessitant une prise en charge complexe, précoce et multidisciplinaire, qui reste essentiellement symptomatique, malgré la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie.

L'objectif de ce travail vise à identifier les facteurs de risque de la PA, d'illustrer les facteurs pronostics, et de discuter la meilleure prise en charge thérapeutique.

Par une étude rétrospective étendue sur 6 ans (2016-2022), ayant colligé 53 observations, sur un nombre énorme de patients non comptabilisés car leurs dossiers manquaient d'informations, réalisées au sein du service de chirurgie générale A CHU-TLEMEN.

Dans cette étude, le pic de fréquence de survenue entre 51 et 60 ans, et une nette prédominance féminine.

Cliniquement, tous les patients de notre série ont présenté une douleur abdominale à leur admission, le critère clinique le plus fréquent. La C-Reactive protein (CRP) était supérieure à 150mg/L à la 48ème heure chez 8 patients, la TDM a été faite chez 45 patients. L'indication de la TDM abdominale s'impose chez les patients symptomatiques avec une lipasémie supérieure à 3 fois la normale. Les scores de Ranson et d'Imrie et les scores de gravité généralistes n'étaient pas utilisés vu qu'on a procédé directement à la classification de référence de Balthazar.

Les cas de PA de notre série se résument comme suit :

Stade A (8 malades) Stade B (20 malades) Stade C (14 malades) Stade D (1 malade) Stade E (6 malades). 4 patients dans notre série n'ont pas été classés.

La pancréatite aiguë d'origine biliaire reste relativement fréquente et atteint surtout la femme, la consommation d'alcool est l'un des facteurs de risque rencontré également chez 5 patients.

Pour la thérapeutique, un traitement médical a été préconisé chez la plupart de nos patients comprenant des antalgiques et des antibiotiques. Une réalimentation précoce était envisagée, la cholécystectomie était différée après refroidissement pour les lithiases biliaires. Dans notre série 4 cas étaient décédés suite à une défaillance multi-viscérale.

**Mots clés :** Pancréatite aiguë, Lipasémie, Lithiase biliaire, Alcoolisme, Défaillances multi viscérales, Antibiotique.

## **Abstract**

Acute pancreatitis (AP) is a relatively common condition, often benign, but its progression to a severe form, fatal in 50% of cases, is still difficult to predict. Severe acute pancreatitis (SAP) is due to the exaggerated systemic inflammatory response of the host resulting in multi-visceral failure. It constitutes a therapeutic emergency, requiring a complex, early and multidisciplinary medical care, which remains essentially symptomatic, despite the better understanding of the physiopathological mechanisms involved in the disease.

Our work proposes to identify the risk factors of AP, to illustrate the prognostic factors, and to discuss the best therapeutic care.

By a retrospective study extended over the last 6 years (2016-2022), having collected 53 observations, over a huge number of patients whose files were missing information, carried out within the department of general surgery A CHU-TLEMEN.

In this study, the peak frequency of occurrence was between 51 and 60 years old, with a clear female predominance. Clinically, all patients in our series were presented with abdominal pain on admission, the most frequent clinical criterion. The C-Reactive protein (CRP) was greater than 150mg/L at 48 hours in 8 patients, CT was done in 45 patients. The indication of abdominal CT is necessary in symptomatic patients with a lipasemia three times greater than normal. As the Balthazar classification was used in first place, the Ranson and Imrie scores and the generalized severity scores were not used. The cases of AP in our series are summarized as follows:

Stage A (8 patients) Stage B (20 patients) Stage C (14 patients) Stage D (1 patient) Stage E (6 patients). We could not classify 4 of our patients.

Acute pancreatitis of biliary origin remains relatively frequent and affects mainly women; 35 patients were found to have this condition. Alcohol consumption is one of the risk factors also encountered in 5 patients.

For therapy, medical treatment was recommended in most of our patients, including analgesics and antibiotics. Early refeeding was possible, cholecystectomy was deferred after cooling for biliary lithiasis. In our series, 4 cases died due to multi-visceral failure.

**Key words:** Acute pancreatitis, Lipasemia, Biliary lithiasis, Alcoholism, Multi-visceral failures, Antibiotics

## ملخص

التهاب البنكرياس الحاد مرض شائع نسبيا، معتدل الشدة في أغلب الأحيان، وقد يتطور إلى حالة شديدة الحدة، تؤدي إلى الموت في 50% من الحالات، حيث لا يزال من الصعب التنبؤ به. التهاب البنكرياس الحاد الشديد ينتج عن استجابة التهابية عامة مبالغ فيها وقد تؤدي إلى فشل العديد من أجهزة الجسم. لذا وجب العلاج المبكر وتدخّل العديد من الاختصاصات، حيث أنه وبالرغم من فهم الآليات الفيزيولوجية المرضية لهذا المرض، لا يزال العلاج معتمدا على معالجة الأعراض المرضية.

الغاية من هذه الدراسة معرفة عوامل الخطر للإصابة بالتهاب البنكرياس، تصوير العوامل المنذرة ومآل هذه الأعراض، مع مناقشة أفضل المتطلبات العلاجية. من خلال هذه الدراسة الرجعية الممتدة على مدى آخر 6 سنوات، تمكنا من إحصاء 53 حالة مع عدد كبير من المرضى الذين لم يتم إحصائهم نظرا لنقص المعلومات، وذلك بمصلحة الجراحة العامة أ على مستوى المستشفى الجامعي لتلمسان.

في هذه الدراسة أغلبية المرضى يتراوح سنهم بين 51 و60 سنة، وأغليبتهم إناث. من الناحية السريرية، تعرض جميع المرضى في سلسلتنا لآلام في البطن عند الدخول، وهو المعيار السريري الأكثر شيوعًا. البروتين المتفاعل (C) (CRP) كان يتجاوز 150 ملغ لتر خلال 48 ساعة من ابتداء المرض لدى 8 مرضى، قمنا بالتصوير المقطعي (TDM) لدى 45 مريض. حيث أن المؤشرات التي تفرض القيام بالتصوير المقطعي هي الأعراض الظاهرة على المرضى ومعدل الليياز الذي يفوق ثلاث مرات القيم العادية.

مؤشر الخطورة Ranson و Imrie ومعايير درجة الشدة العامة لم تستعمل نظرا لاستعمال التصنيف المرجعي ل Balthazar حيث أن الحالات في دراستنا كالتالي:  
صنف أ (8 مرضى)، صنف ب (20 مرضى) صنف ت (14 مرضى)، صنف ج (1 مرضى)، صنف د (6 مرضى) و 4 مرضى لم نستطع تصنيفهم .

التهاب البنكرياس الحاد بسبب حصى الصفراوية كان المتكرر نسبيا ويصيب أغلبية النساء حيث وجدنا 35 مريض، استهلاك الكحول أيضا من المسببات وظهر ذلك عند 6 حالات. المتطلبات العلاجية خاصة العلاج الطبي الموصي به عند أغلبية مرضانا معتمدا على مضادات الألم والمضادات الحيوية. بالإضافة إلى إعادة التغذية المبكرة، واستئصال الصفراوية التي تأجل إلى ما بعد الالتهاب . سجلنا 4 حالات وفاة بسبب فشل متعدد في أجهزة الجسم.

## كلمات البحث:

إلتهاب البنكرياس الحاد، نسبة عصاره الليياز في الدم، حصى المرارة، شرب الكحول، فشل متعدد في أجهزة الجسم، المضادات الحيوية.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alanine Amino-Transférase

AMS : Artère mésentérique supérieure

APACH: Acute Physiology and Chronic Health Examination

APD : Artère pancréatico-duodénale

ASAT : Aspartate Amino-Transférase

ASP: Abdomen sans Préparation

BISAP: Bedside Index For Severity In Acute Pancreatitis

BMI: Body mass index

CAPAP: Procarboxypeptidase Activation Peptide

CCK : Cholécystokinine

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cl<sup>-</sup> : L'ion chlorure

CMV : Cytomégalovirus

CPRE : Cholangiopancreatographie

CRP : Protéine C Réactive

CP-IRM : Cholangiopancreatographie par résonance magnétique

CT: Computed Tomography

CTSI: Computed Tomography Severity Index

ERCP : Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

HTA : Hypertension Artérielle

HPT : hyperparathyroïdisme

HES : Hydroxyethylstrach

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : Lesions bicarbonates

HPS: Heat-shock proteins

IGS : Indice de Gravité Simplifié

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Proton

IL: Interleukine

IMC: Indice de masse corporelle

IRM: Imagerie par résonance magnétique

NFS : Numération de la Formule Sanguine

NHA : Niveaux Hydro-Aeriques

N : Norme

NaCl : Chlorure de sodium

NO: Nitric Oxide

O2FR: Oxygen derived Free Radicals

PA : Pancréatite Aigue

PAG : Pancréatite Aigue Grave

PAN : Périarthrite Noveuse

PAP : Pancreatitis associated protein

PASP : Pancreas specific protein

PAF: Platelet Activating Factor

PaO2: Pression artérielle en Oxygène

PCT: Procalcitonine

PKA: Protein Kinase A

PKC: Protein Kinase C

PLAP: Phospholipase A2 Activation Peptide

PMN: Polymorphonuclear

PNN: Polynucléaires neutrophiles

RAS: Renal artery stenosis

SPINK1: Serine protease inhibitor kasal type 1

SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides

SOFA: Sepsis-Related Organ Failure Assessment

SAPS: Simplified Acute Physiologic Score

SDRA:Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

TA: Tension artérielle

TAP: Trypsinogen Activation Peptide

TNF: Tumor Necrosis Factor

TDM : Tomodensitométrie

TC : Tronc cœliaque

VBP : Voies Biliaires Principales

VPD : Veine pancréatico-duodénale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>01</b>
<b>ETAT ACTUEL DU SUJET</b>	
I. Anatomie du pancréas.....	<b>02</b>
I.1. Organogénèse.....	<b>02</b>
I.2. Situation .....	<b>04</b>
I.3. Description /rapports.....	<b>04</b>
I.4. Vascularisation et innervation.....	<b>06</b>
I.5. Structure.....	<b>09</b>
II. Physiologie du pancréas exocrine. ....	<b>10</b>
II.1. Composition du suc pancréatique.....	<b>10</b>
II.2. Le suc pancréatique et la digestion.....	<b>10</b>
II.3. La protection du pancréas.....	<b>11</b>
II.4. Régulation de la sécrétion pancréatique.....	<b>13</b>
III. Physiopathologie.....	<b>17</b>
III.1. Au sein de la cellule acineuse pancréatique.....	<b>19</b>
III.2. La réaction inflammatoire.....	<b>20</b>
III.4. Les phénomènes vasculaires.....	<b>22</b>
IV. Histoire naturelle de la maladie.....	<b>23</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>25</b>
<b>RESULTATS ET INTERPRETATIONS</b> .....	<b>26</b>
I. Résultats .....	<b>27</b>
I. Epidémiologie :.....	<b>27</b>
1-Répartition selon l'âge.....	<b>27</b>
2 - Répartition selon le genre:.....	<b>28</b>

II. Terrain.....	29
III. Evaluation clinique initiale.....	30
1- Signes fonctionnels .....	30
2-Signes physiques .....	31
3-Signes de gravité.....	32
IV. Evaluation biologique.....	33
1-Enzymes pancréatiques. ....	33
2- Bilan biologique initial .....	33
3-Bilan biologique à la 48 <sup>ème</sup> heure.....	36
V. Evaluation morphologique.....	37
1-Radiographie standard.....	37
2-Echographie abdominale :.....	37
3-Tomodensitométrie (TDM) abdominale.....	37
VI. Evaluation de la gravité.....	39
1-Critères cliniques de gravité : .....	39
2- Les scores de gravités spécifiques : .....	40
3-Score de gravités généralistes.....	40
4-Critères biologiques de gravité .....	40
5-Critères radiologiques de gravité .....	40
VII. Etiologie .....	41
VIII. Prise en charge thérapeutique .....	42
1-Surveillance .....	42
2- Analgésie .....	42
3-Nutrition .....	43

4-Prévention de l'ulcère.....	43
5- Antibiothérapie : .....	44
6-Insuline.....	44
IX. Evolution .....	45
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>47</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>92</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>94</b>

# *INTRODUCTION*

La pancréatite aiguë (PA) est un processus inflammatoire aigu du pancréas, résultant de l'autodigestion de la glande par ses propres enzymes. Ce processus lésionnel peut s'étendre aux tissus de voisinage, et avoir des répercussions systémiques graves [1].

La pancréatite aiguë doit être diagnostiquée au début de son évolution sur des critères cliniques, biologiques et d'imageries simples qui permettent une évaluation précoce de sa sévérité [2]. Cependant, c'est une affection qui peut présenter de multiples variations cliniques rendant son diagnostic complexe, ce qui fait qu'elle est souvent confondue avec d'autres pathologies dans notre contexte surtout en absence d'examen complémentaires. La prise en charge est complexe et multidisciplinaire, faisant intervenir les réanimateurs, les hépatogastroentérologues, les chirurgiens et, de plus en plus ces dernières années, les radiologues impliqués dans toutes les étapes, du diagnostic au traitement radiologie interventionnelle [3].

Malgré la meilleure compréhension des mécanismes et médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire exagérée engendrée par cette affection, il n'existe toujours pas de traitement spécifique reconnu, et l'amélioration du pronostic de la PAG repose sur la mise en œuvre précoce de moyens thérapeutiques appropriés aux défaillances d'organes associées [4].

L'objectif principal de cette étude est :

- D'analyser la prise en charge des pancréatites aiguës au service de chirurgie générale A et d'en évaluer l'adhérence aux dernières recommandations de bonne pratique.

Les objectifs secondaires :

- D'identifier les facteurs de risque de la PA .

- D'illustrer les facteurs pronostics et de discuter la meilleur prise en charge thérapeutique.

*ETAT ACTUEL  
DU SUJET*

## **I. Anatomie du pancréas.**

### **I.1. Organogénèse.**

Le pancréas (du grec pan = tout, kreas = chair : « tout en chair ») est une volumineuse glande impaire annexée au tube digestif, reliée au duodénum par ses canaux excréteurs. C'est une glande mixte, à double composante : exocrine, sécrétant le suc pancréatique riche en enzymes digestives, et endocrine, assurant principalement la régulation de la glycémie.

Le pancréas est issu de l'entoblaste de l'intestin antérieur par un diverticule (ou bourgeon) dorsal et un diverticule ventral qui se forment respectivement aux 26 et 29<sup>ème</sup> jours de la vie embryonnaire (Figure 1).

L'ébauche dorsale se développe dans le mésogastre postérieur et l'ébauche ventrale se développe dans le mésogastre ventral.

A la 5<sup>ème</sup> semaine, le développement de l'ébauche hépatique ainsi que les rotations de l'intestin antérieur et moyen attirent le bourgeon pancréatique ventral qui migre sous et en arrière du bourgeon dorsal [5].

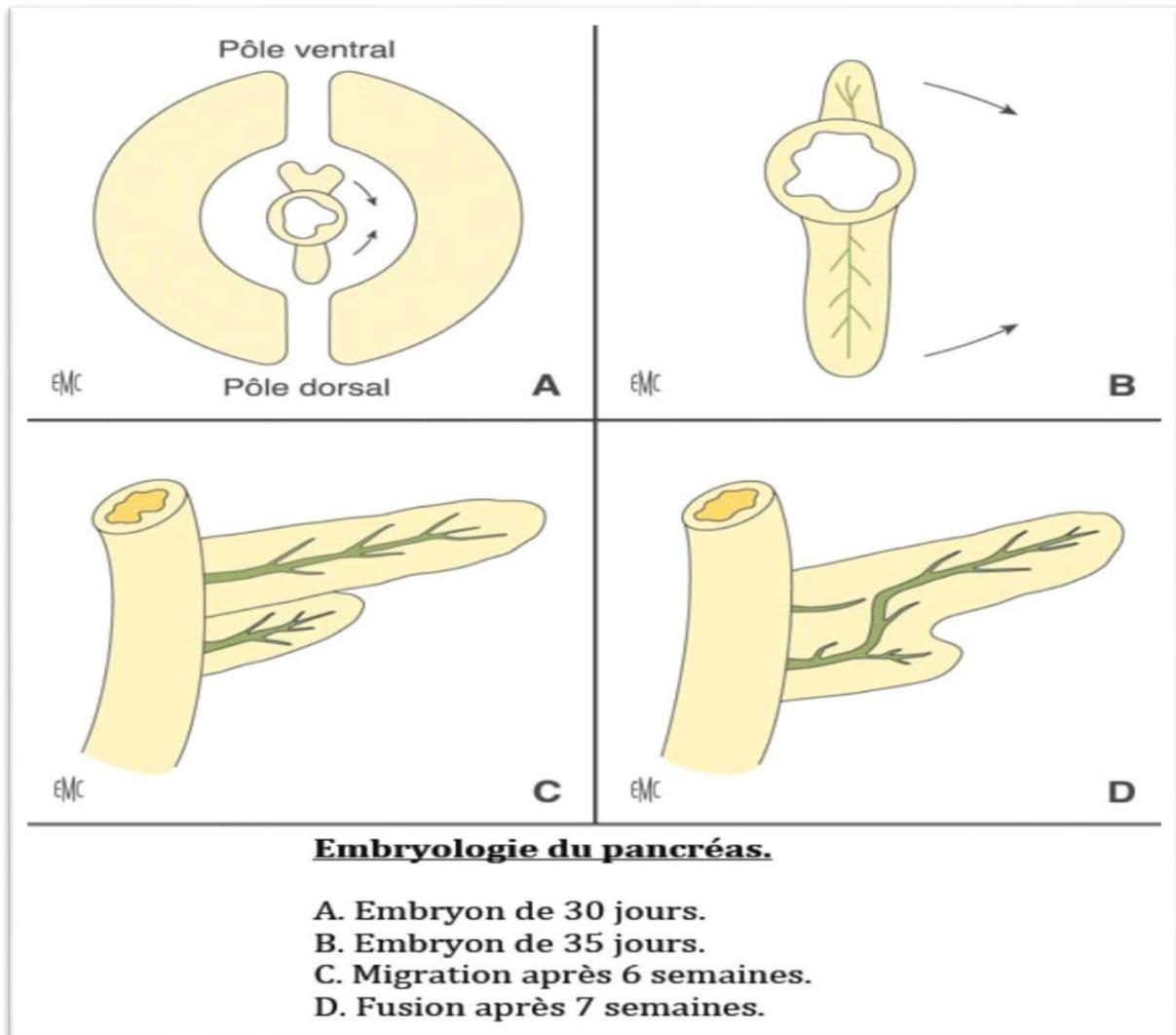
Les deux ébauches ventrale et dorsale s'accolent et fusionnent pour donner le pancréas définitif au cours de la 7<sup>ème</sup> semaine.

Le bourgeon pancréatique dorsal donne la partie supérieure et antérieure de la tête, l'isthme, le corps et la queue du pancréas [6].

Les canaux des bourgeons ventral et dorsal s'anastomosent également afin de donner la disposition adulte :

Le conduit pancréatique commun ou canal de Wirsung est formé par la partie gauche distale du canal dorsal primitif et la totalité du canal ventral ; il s'abouche dans le duodénum avec le cholédoque au niveau de la papille majeure [7].

Le conduit pancréatique accessoire, ou canal de Santorini, qui s'abouche dans le duodénum par la papille mineure, est formé par la partie droite proximale du canal dorsal.

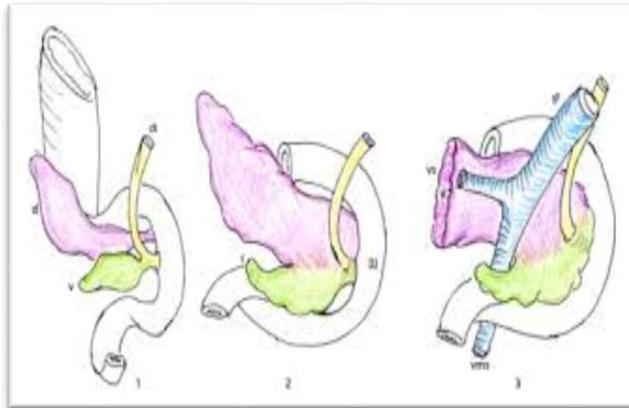


**Figure 1.** Le pancréas de la 5<sup>ème</sup> à la 7<sup>ème</sup> semaine du DE.

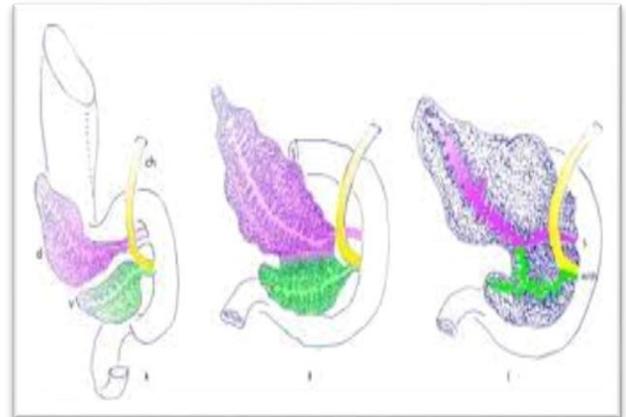
Des variantes de fusion ont été décrites : le canal de Santorini peut perdre sa connexion avec le canal de Wirsung, créant un « pancréas divisum inversé » ; le canal de Santorini peut également perdre son abouchement par la papille accessoire, devenant alors un affluent du canal de Wirsung [7].

Les anomalies congénitales du pancréas résultent de troubles de migration du bourgeon ventral (pancréas annulaire) (Figure 2), de la persistance de vestiges

embryonnaires (pancréas aberrant) ou encore de l'absence de fusion canalaire (pancréas divisum) (Figure3).



**Figure 2.** Pancréas annulaire



**Figure 3.** Pancréas divisum

## **I .2 . Situation.**

Le pancréas est un organe localisé au niveau de l'abdomen rétro-péritonéal profond, allongé transversalement de direction oblique ascendante de droite à gauche. Il est logé derrière l'estomac et à l'avant des premières et deuxièmes vertèbres lombaires (L1 et L2), sur lesquelles il se moule, décrivant une courbe concave en arrière. Il est accolé au plan postérieur par le fascia de Treitz et le mésogastre postérieur. Il est en contact direct avec l'intestin, et à proximité de la rate [6].

## **I .3. Description /rapports.**

Le pancréas est une glande allongée et aplatie mesurant en moyenne 20 centimètres de long et 2 centimètres de haut. Il a un poids total compris entre 60 et 80 grammes. Il a une couleur jaune rosée. Bien qu'il ait une consistance ferme, cet organe reste fragile [8].

Le pancréas est souvent présenté avec trois parties : la tête, le corps et la queue. Dans certains cas, une quatrième partie lui est attribuée : le col ou isthme, qui est localisé entre la tête et le corps.

La tête du pancréas située sous le foie est bordée par le duodénum (première partie de l'intestin dans laquelle débouche l'estomac) auquel elle adhère intimement. Elle est traversée par la voie biliaire principale ou canal cholédoque qui amène la bile produite par le foie jusqu'au duodénum où elle participera à la digestion des graisses.

L'isthme est la partie médiane du pancréas et la plus étroite située juste en avant des vaisseaux de l'intestin (artère mésentérique supérieure qui amène le sang artériel à l'intestin et veine mésentérique supérieure qui se réunit à la veine de la rate (veine splénique) pour former la veine porte qui ramène le sang veineux de l'intestin et la rate vers le foie [9].

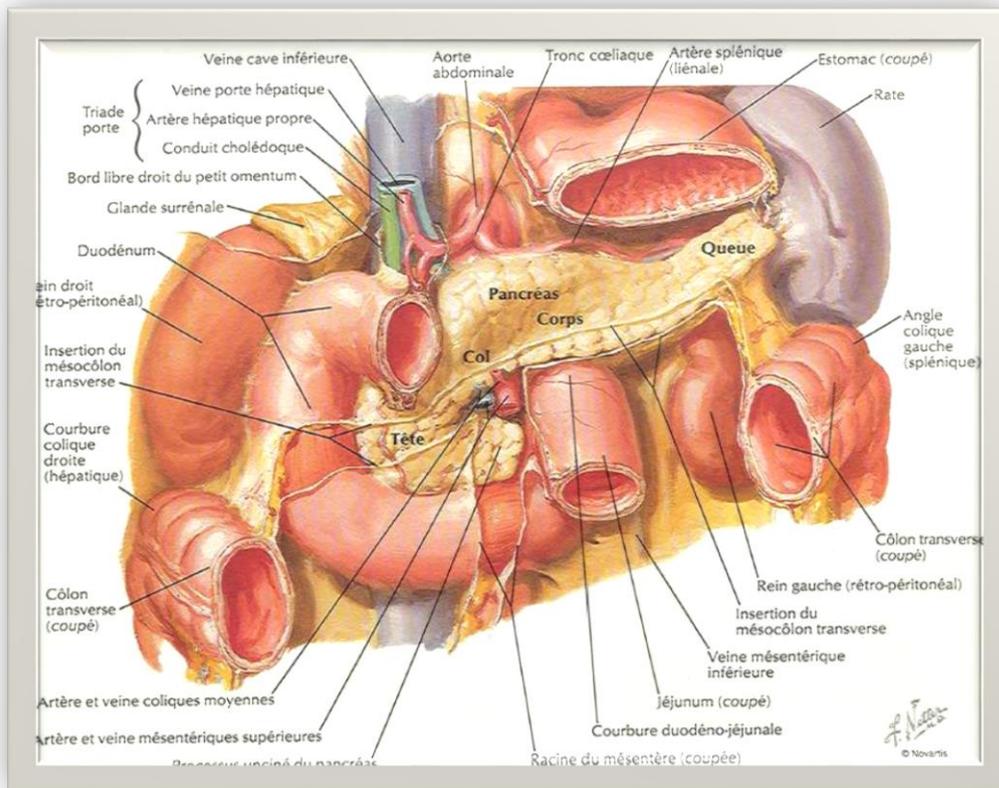
Le corps du pancréas s'étend obliquement vers la gauche et le haut le haut de l'abdomen en avant du rein gauche et de la glande surrénale [10].

La queue du pancréas constitue l'extrémité gauche du pancréas. Elle est située à proximité immédiate de la rate et de ses vaisseaux (artère et veine splénique) et répond à la surface gastrique de la rate [11]. (Figure 4)

Le pancréas possède également deux canaux :

- Le canal de Wirsung : Il constitue le conduit pancréatique principal. Il débute au niveau de la queue du pancréas et traverse toute la longueur de la glande. Avant d'arriver au niveau de la tête du pancréas, il forme un coude pour se diriger vers le duodénum. Ce canal permet de drainer la majeure partie de la glande.

- Le canal de Santorini : Ce canal pancréatique secondaire prend naissance au niveau du coude du canal de Wirsung. Comme ce canal, il traverse la tête du pancréas pour rejoindre le duodénum. Ce canal secondaire permet de drainer une partie de la tête [12].



**Figure 4.** Vue antérieure, schéma du pancréas in situ.

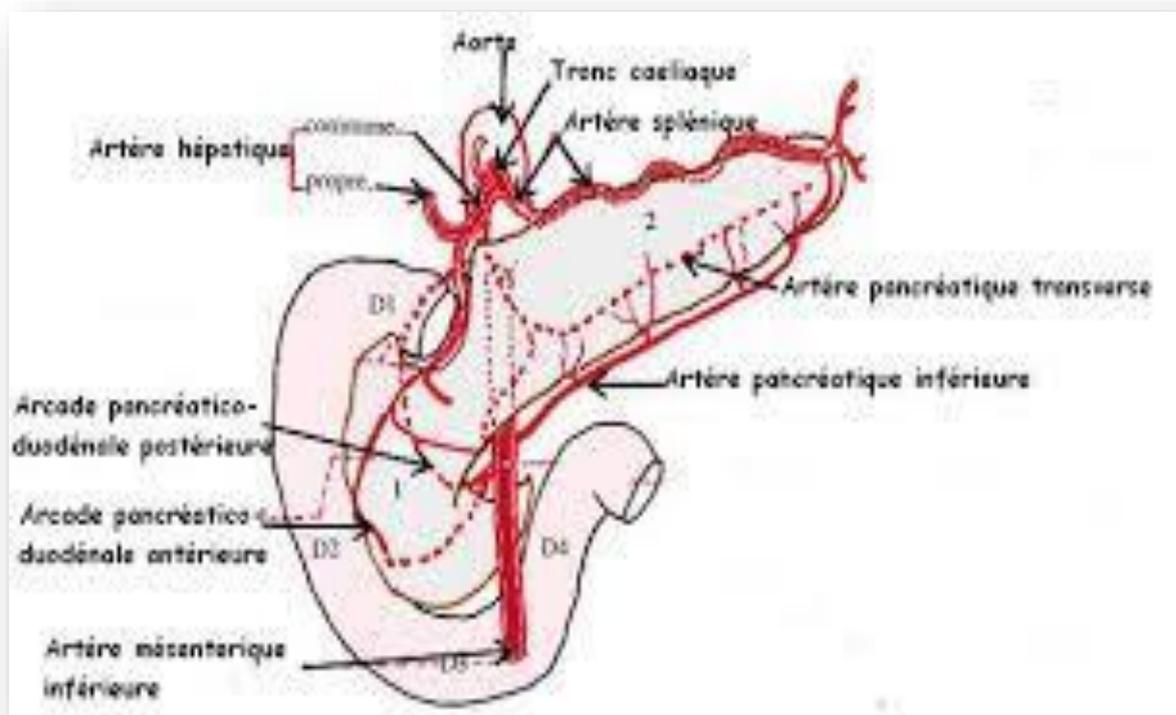
#### **I.4. Vascularisation et innervation.**

La vascularisation artérielle du pancréas est triple, provenant de l'artère gastroduodénale, l'artère mésentérique supérieure (AMS) et l'artère splénique. On la sépare classiquement en deux réseaux : la vascularisation céphalique commune au duodénum et à la partie basse de la voie biliaire principale, et la vascularisation corporocaudale commune à la rate. (Figure 5)

La vascularisation céphalique est assurée par les arcades pancréatico-duodénales antérieures et postérieures, branches des 4 artères pancréatico-duodénales (APD) issues de l'artère gastroduodénales (pour les APD antéro-supérieure et postéro-supérieure) et de l'artère mésentérique supérieure (pour les APD antéro-inférieure et postéro-inférieure). Les APD antéro-inférieures et postéro-inférieures proviennent dans la majorité des cas d'une branche commune avec la première artère jéjunale. Ces arcades pancréatico-duodénales permettent

d'assurer une collatéralité efficace entre le tronc cœliaque (TC) et l'artère mésentérique supérieure en cas de sténose proximale de l'un de ces 2 vaisseaux. [12].

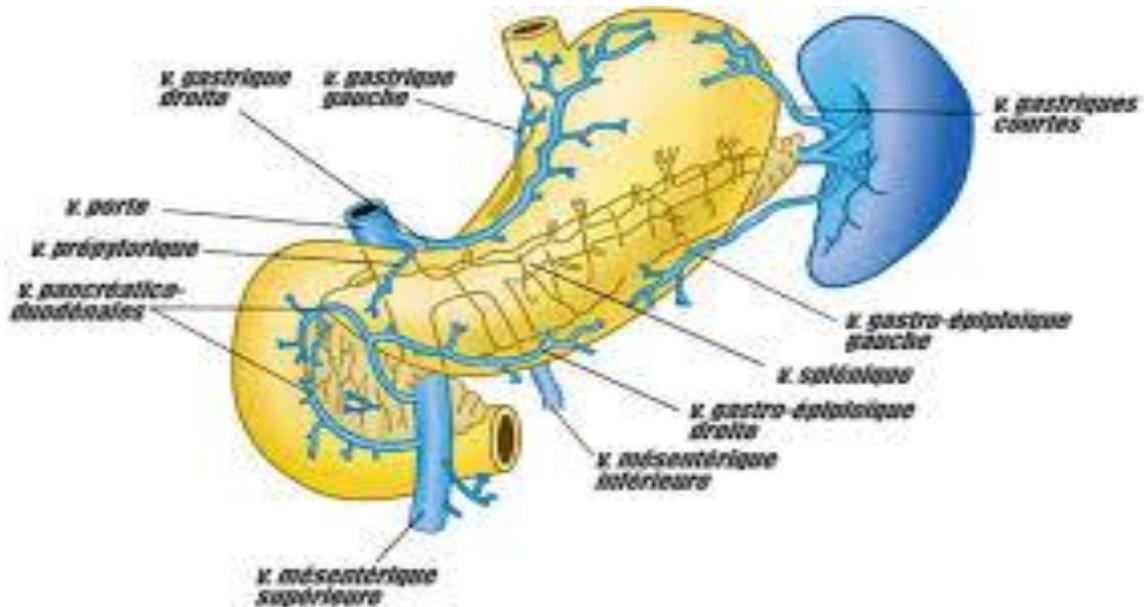
La vascularisation corporéocaudale s'effectue par l'artère splénique qui donne les artères pancréatiques dorsales et les artères grandes pancréatiques, qui pénètrent dans le parenchyme pancréatique et s'anastomosent avec l'artère pancréatique inférieure issue de l'AMS. L'artère de la queue du pancréas naît d'une branche terminale de l'artère splénique dans le hile de la rate et s'anastomose avec l'artère pancréatique inférieure [11].



**Figure 5.** Vascularisation artérielle du pancréas.

Le retour veineux céphalique est assuré par 4 veines pancréatico-duodénales équivalentes à leur homonyme artériel. La veine pancréatico-duodénale (VPD) postéro-supérieure s'abouche directement au bord droit de la porte, la VPD antéro-supérieure se jette dans le tronc veineux gastrocolique de Henlé et les VPD inférieures se drainent dans la veine mésentérique supérieure ou dans la

1<sup>ère</sup> veine jéjunale. La veine splénique draine l'ensemble de la région corporéocaudale. (Figure 6)



**Figure 6.** Retour veineux.

-Drainage lymphatique : Le drainage de la région céphalique est assuré par des ganglions périoduodéno pancréatiques, mésentériques supérieurs, rétro cholédociens et hépatiques communs. Le drainage corporéocaudal s'effectue par l'intermédiaire de ganglions situés près de l'origine du TC et de l'AMS ou dans la région inter-aortico cave assure le drainage de l'ensemble du pancréas.

-Innervation : Le pancréas reçoit une innervation sympathique par les nerfs splanchniques et une innervation parasympathique par le nerf vague. Les nerfs sympathiques véhiculent la douleur. Les fibres cholinergiques du nerf vague participent, avec des facteurs humoraux, à la commande de la sécrétion exocrine.

## I.5 . Structure.

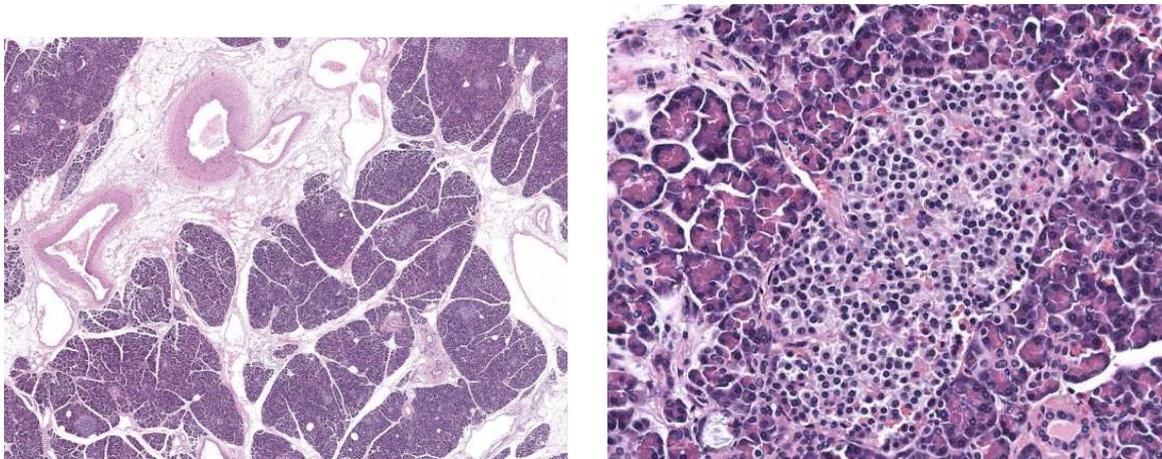
Le pancréas est entouré d'une capsule conjonctive qui envoie des travées à l'intérieur du parenchyme : lobule. (Figure 7)

Glande amphicrine hétérotypique composée de deux structures distinctes :

-Pancréas exocrine : acinus et canaux excréteurs avec synthèse des enzymes pancréatiques.

-Ilots de Langerhans : Pancréas endocrine : glande endocrine diffuse trabéculaire : Synthèse d'insuline, synthèse de glucagon, synthèse de somatostatine, synthèse endocrine : 1% de l'organe.

Dispersés à l'intérieur du pancréas, mêlés au constituant exocrine, entourés d'une fine capsule conjonctive constituée de fibres de réticuline, présence de capillaires fenêtrés, glande trabéculée : cordons irréguliers anastomosés les uns aux autres, richement vascularisés [10].



**Figure 7.** Coupe histologique du pancréas au faible et au fort grossissement.

## **II. Physiologie du pancréas exocrine.**

### **II.1 .Composition du suc pancréatique.**

Le suc pancréatique est un liquide biologique sécrété par le pancréas exocrine dans la lumière digestive où il joue un rôle majeur dans le fonctionnement du système digestif [13].

Il est composé de deux constituants principaux : des bicarbonates et des enzymes. Les cellules de la paroi des canaux pancréatiques secrètent une solution aqueuse alcaline (riche en bicarbonates) d'un volume moyen de 2 à 2,5 litres, alors que les cellules acineuses délivrent quotidiennement 6 à 20 g d'enzymes digestives sous forme inactive (pro-enzymes ou zymogènes).

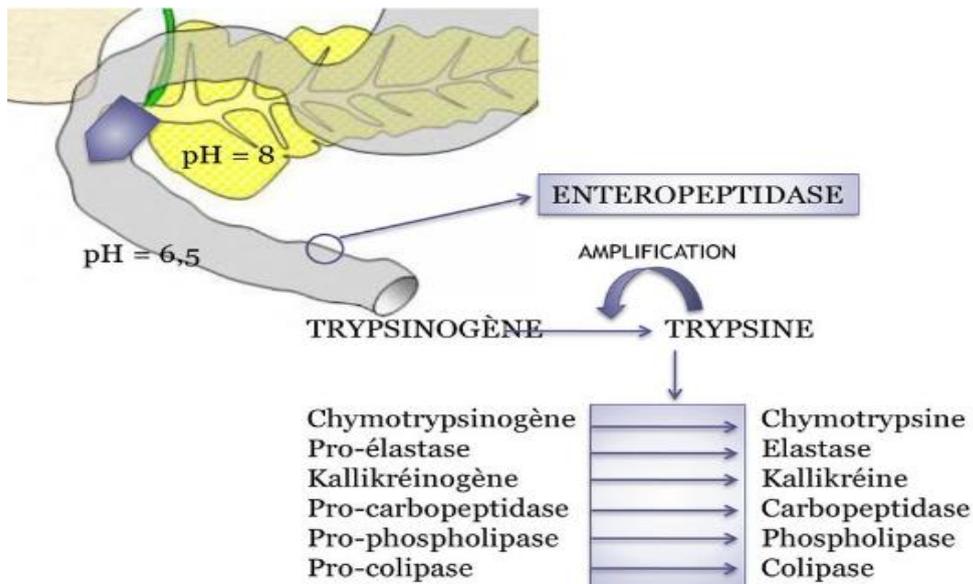
On retrouve trois catégories distinctes: des enzymes protéolytiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases) qui digèrent les protéines, des enzymes glycolytiques ( $\alpha$ -amylase qui découpe l'amidon des végétaux) qui hydrolysent les sucres des et des enzymes lipolytiques (lipase) qui hydrolysent les triglycérides, les diglycérides et les monoglycérides.

La composition en ions dans le suc est dépendante du flux des sécrétions pancréatiques avec une isotonie conservée, c'est-à-dire qu'il y aura autant d'anions que de cations. Quand le flux augmente, la quantité d' $\text{HCO}_3^-$  augmente (pour tamponner l'acidité gastrique) et la quantité de  $\text{Cl}^-$  diminue [14].

### **II.2. Le suc pancréatique et la digestion.**

L'activation des zymogènes pancréatiques se produit dans le duodénum. L'entérokinase, enzyme exprimée à la membrane de l'entérocyte duodéal, active le trypsinogène pancréatique en trypsine.

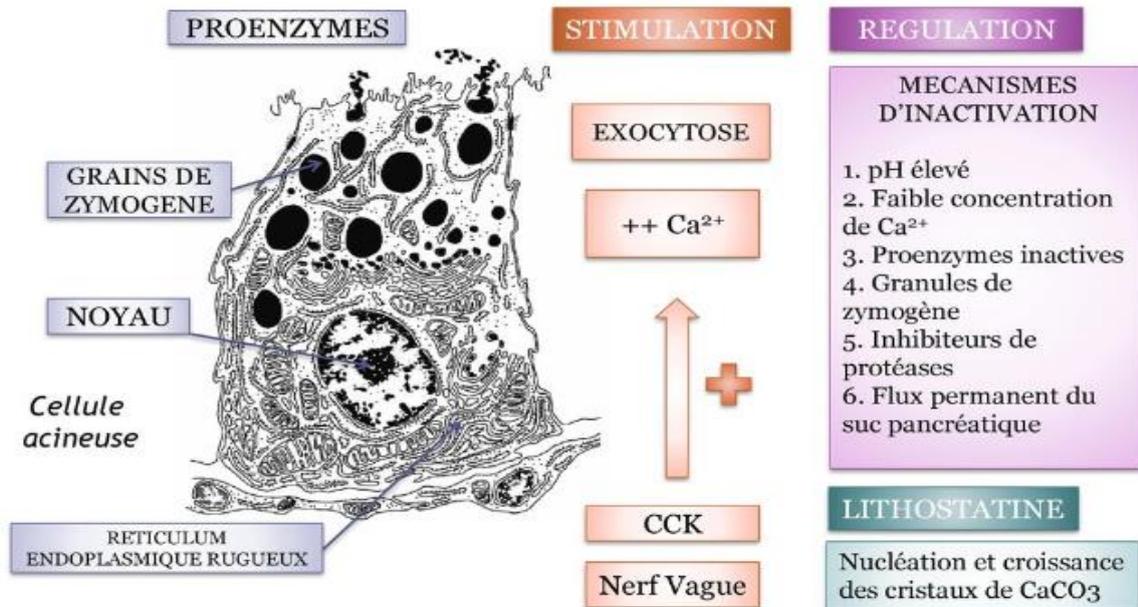
La trypsine joue un rôle clé en assurant l'activation de l'ensemble des zymogènes et pro-enzymes présents dans le suc pancréatique, y compris le trypsinogène [15]. (Figure 8)



**Figure 8.** Cascade d'activation de l'ensemble des zymogènes pancréatiques.

### II.3 La protection du pancréas.

Il existe plusieurs mécanismes de prévention de la digestion du pancréas : les zymogènes sont synthétisés sous forme inactive, en plus de ça, le suc pancréatique comporte également des inhibiteurs enzymatiques, on a par ex l'inhibiteur de la trypsine qui inactive certains enzymes protéolytiques neutralisant l'activation accidentelle des enzymes au sein du pancréas, aussi les granules de zymogènes sont stockées en milieu acide dans les cellules acineuse limite l'action des protéases. Ainsi, après sécrétion de zymogène, le  $\text{HCO}_3^-$  et la bile sont nécessaires pour activer les enzymes en milieu neutre voire légèrement alcalin [16].( Figure 9)

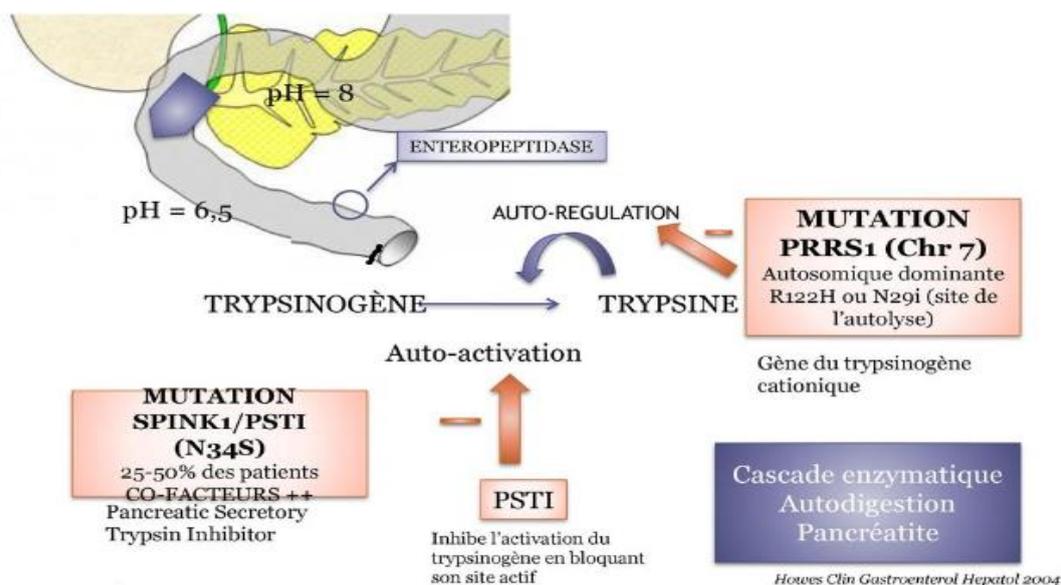


**Figure 9.** Représentation schématique englobant la sécrétion, stimulation et régulation du pancréas exocrine.

Certaines protéines sont synthétisées sous leur forme active : amylase et lipase. Ceci n'est pas problématique puisque le pancréas ne possède ni glycogène, ni triglycérides.

Une activation inappropriée des enzymes protéolytiques passant par l'étape initiale d'activation de la trypsine peut se produire suite à l'obstruction ductale ou à un reflux biliopancréatique provenant de l'intestin et apportant de l'entérokinase intestinale. De cette activation va provoquer l'apparition de phénomènes inflammatoires associée à une destruction du tissu pancréatique. Dans ce cas de figure, les enzymes accidentellement activées sont inhibées par des inhibiteurs endogènes de protéase, tel que le pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) ou Serine Protease Inhibitor Kazal type I (SPINK I).

Un déséquilibre entre les protéases pancréatiques et leurs inhibiteurs dans le pancréas serait à l'origine de certaines pancréatites [17]. (Figure 10)



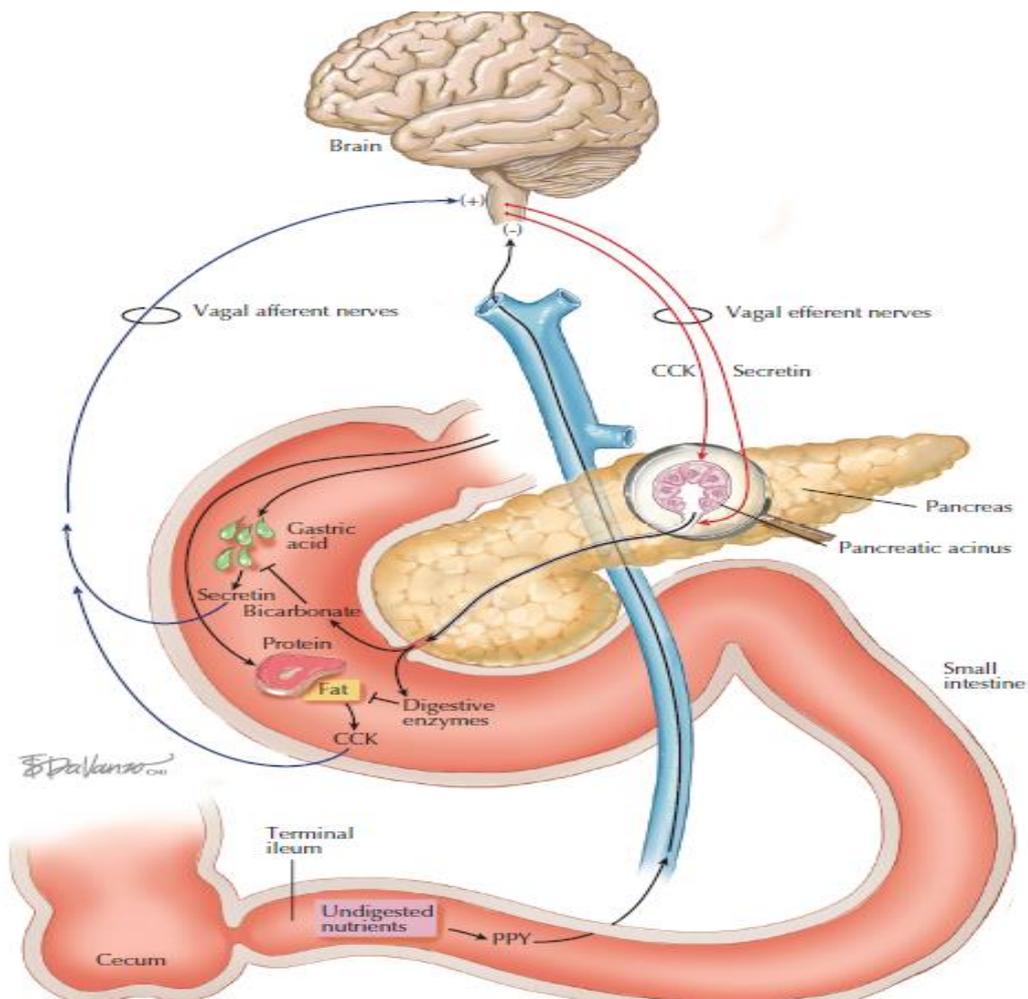
**Figure 10.** Cascade enzymatique menant à la protection du pancréas contre l'autodigestion

#### II. 4. Régulation de la sécrétion pancréatique.

La régulation de la sécrétion pancréatique exocrine fait intervenir des mécanismes neuro-hormonaux complexes. (Figure 9)

Les hormones gastro-intestinales et pancréatiques mises en jeu ont soit une action stimulatrice (sécrétine, cholécystokinine (CCK), neurotensine, motiline), soit inhibitrice (somatostatine, polypeptide pancréatique, PYY). Les effets de beaucoup de ces peptides sont sous la dépendance de mécanismes cholinergiques. (Figure 11)

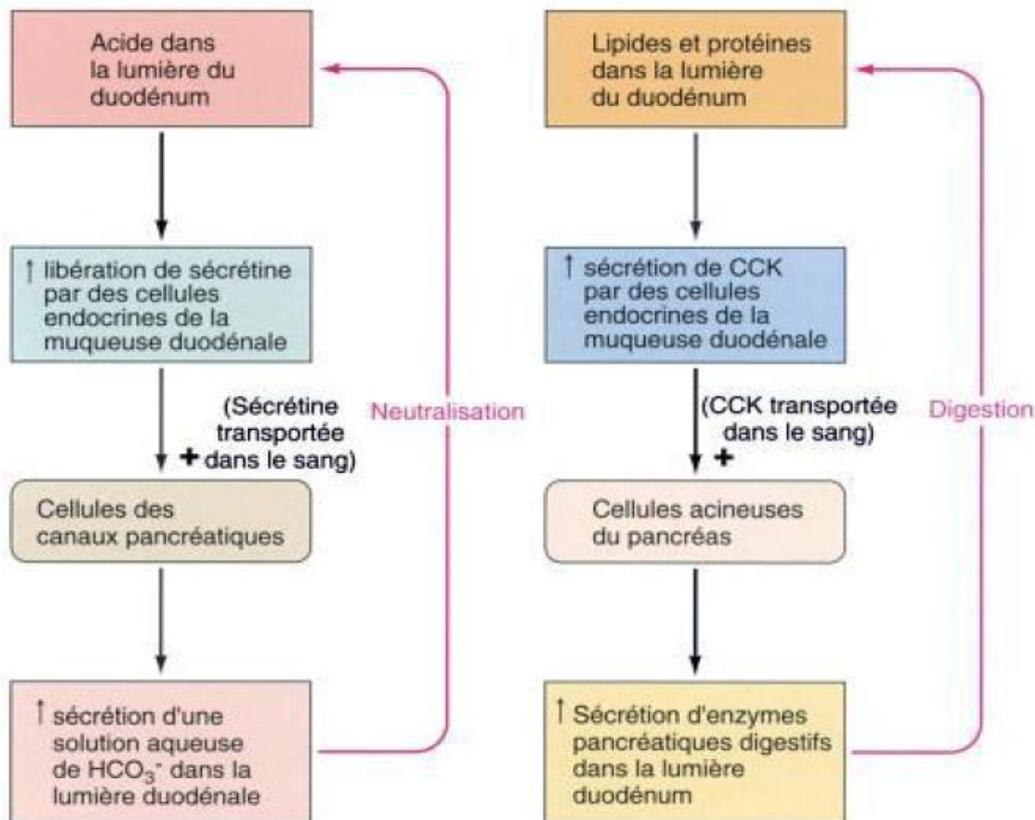
La libération de sécrétine est potentialisée par la sécrétion, au niveau des terminaisons nerveuses intra-pancréatiques, de puissants agonistes de la sécrétion hydro-bicarbonatée comme le VIP et le monoxyde d'azote [18]. (Figure 11)



**Figure 11.** La régulation de la sécrétion du pancréas.

-Les hormones stimulantes : Essentiellement il y a deux hormones qui contrôlent la sécrétion exocrine :

**-La cholécystokinine (CCK)** de la même famille que la gastrine. Elle stimule la sécrétion pancréatique et libération de toutes les enzymes. Il y a un second effet stimulant sur la motricité digestive : augmentation de la vidange de la vésicule biliaire (permet l'émulsion lipidique). (Figure 12)



**Figure 12 :** Le control hormonal de la sécrétion du pancréas exocrine

**-La sécrétine :** qui agit au niveau du pancréas exocrine avec augmentation de sécrétion de  $\text{HCO}_3^-$ . Les ions bicarbonates tamponnent les ions  $\text{H}^+$ , ce qui favorise le processus de digestion qui se déroule de façon optimale à un pH voisin de la neutralité.

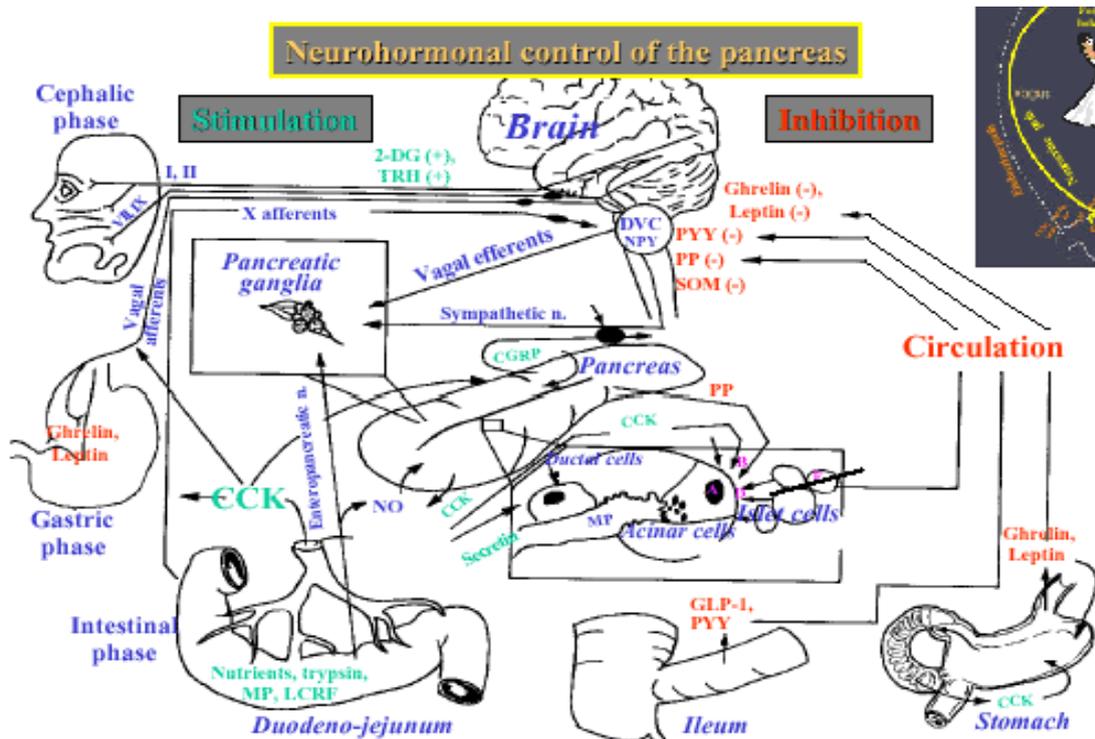
La sécrétion pancréatique basale est sous la dépendance d'un tonus cholinergique entretenu par les neurones post-ganglionnaires intra-pancréatiques.(Figure 11)

Lors de l'ingestion d'un repas, les phases de régulation céphalique, gastrique et intestinale sont successivement déclenchées.

Les informations provenant des récepteurs olfactifs et gustatifs pendant la phase céphalique, des mécanorécepteurs de l'estomac pendant la phase gastrique et enfin des récepteurs duodénaux pendant la phase intestinale entraînent une stimulation importante des fibres cholinergiques du nerf vague et une stimulation directe des cellules acineuses pancréatiques. (Figure 13).

Le suc pancréatique est à l'origine de la libération de signaux de rétrocontrôle de sa propre sécrétion grâce à la CCK et la sécrétine qui ont un effet inhibiteur sur la motricité gastrique en ralentissant la vidange gastrique. C'est un rétrocontrôle dont le but est de délivrer les nutriments au niveau de l'intestin grêle pour que la digestion et l'absorption soient optimales.(Figure 13)

La trypsine dont les quantités vont augmenter rapidement durant la phase de digestion, alors par dégradation protéolytique elle va progressivement inactiver les facteurs de libération présents dans la lumière intestinale et du coup, entraîner une diminution de leur action stimulatrice sur la sécrétion pancréatique exocrine [19]. (Figure 13)



**Figure 13.** Représentation schématique des mécanismes neuro-hormonaux complexes de la régulation pancréatique.

### III. Physiopathologie.

La pancréatite aiguë est l'inflammation et l'hémorragie brutale du pancréas due à sa destruction par ses propres enzymes digestifs, un processus appelé l'autodigestion [20].

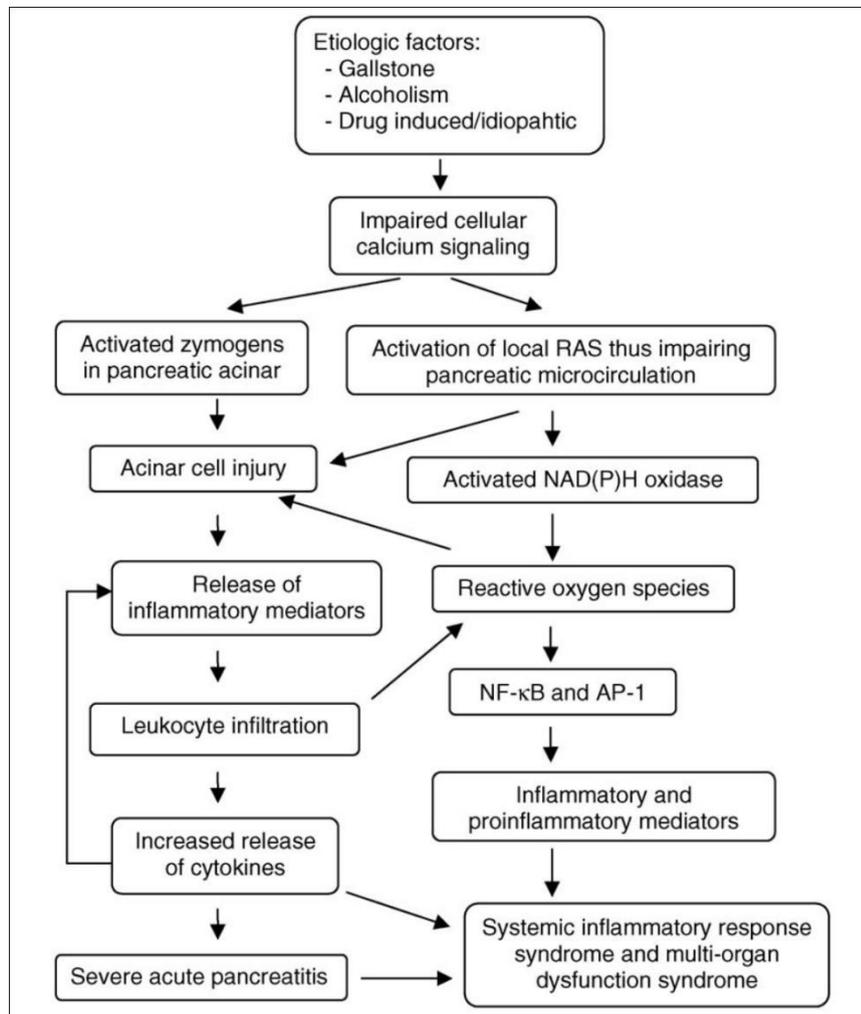
Le pronostic est relativement modéré mais peut facilement évoluer au stade de pancréatite sévère qui est dominé par des complications telles qu'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), ce qui impose de faire le diagnostic et d'établir une bonne stratégie thérapeutique le plus rapidement possible [21].

Les principaux facteurs étiologiques de la pancréatite aiguë sont représentés par la lithiase biliaire et l'alcoolisme à 80 %, les autres facteurs sont dominés par les causes médicamenteuses et idiopathiques [22].

Trois facteurs étiopathogéniques sont impliqués dans la constitution d'une nécrose pancréatique : (Figure 14)

- Autodigestion de la glande pancréatique
- Stimulation excessive des cellules pro-inflammatoires
- Phénomène vasculaire.

Quelle que soit le facteur étiologique impliqué, le phénomène initiateur de la maladie semble se situer au sein de la même cellule acineuse par activation prématurée des enzymes pancréatiques par obstruction des canaux pancréatiques ou par lésion de la cellule acineuse [21].



**Figure 14.** Voies proposées pour la régulation de la pathogénie de la pancréatite aiguë [23].

### **III.1. Au sein de la cellule acineuse pancréatique.**

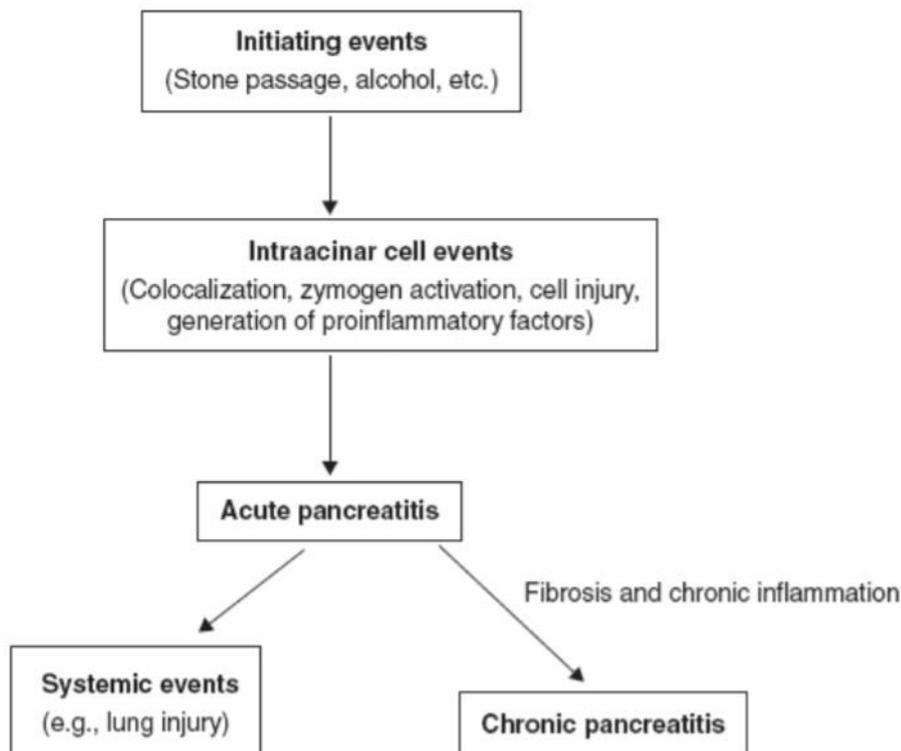
Il a été démontré que la présence de lysosomes et des zymogènes au sein du même cytoplasme de la cellule acineuse va conduire à leurs fusions, et par conséquent l'activation enzymatique précoce, notamment par l'exposition du trypsinogène à la cathepsine B.

L'hyperstimulation par des secrétagogues induit au même temps une granulolyse et la perturbation du tri protéique et du trafic cellulaire, alors qu'un obstacle à l'excrétion causera une recapture des enzymes par endolyse.

Or que ce phénomène seul est insuffisant pour induire une pancréatite aiguë, il lui faut des évènements surajoutés notamment l'inhibition de la sécrétion enzymatique.

L'agent causal, par des mécanismes qui ne sont pas toujours clairs, aboutirait à la modification du flux du calcium intra-cytoplasmique et à une activation inappropriée des protéines kinase A et C (PKA et PKC). Ceci perturberait le fonctionnement de la F-actine subapicale de la cellule acinaire avec suppression de l'exocytose et déclencherait l'activation des facteurs de transcription de médiateurs pro-inflammatoires, tels que le NF- $\kappa$ B.

Quand les mécanismes de protection contre l'activation prématurée des zymogènes sont dépassés ou défaillants (inhibiteurs spécifiques de la trypsine ou non spécifiques comme l'alpha-2-macroglobuline), l'ensemble de ces évènements intracellulaires aboutit à la destruction de la cellule acinaire, au déversement d'enzymes digestives actives et de médiateurs inflammatoires dans l'interstitium, et ainsi à l'autodigestion de la glande et au déclenchement d'une forte réaction inflammatoire locale, rapidement généralisée [24].



**Figure 15.** Différentes phases d'une pancréatite.

### III. 2. La réaction inflammatoire.

L'activation en cascade des pro-enzymes induit une réponse de la cellule acineuse qui accentue l'atteinte cellulaire et provoque un recrutement de l'ensemble des leucocytes et des cellules endothéliales au sein même de la glande pancréatique. Cette réponse inflammatoire locale va engendrer la production excessive de médiateurs pro-inflammatoires tels que l'interleukine 1 (IL1), l'IL-6 et l'IL-8, ainsi que le platelet activating factor (PAF), le tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), les chémokines et la substance P. Les IL-10, IL-11 et le facteur C5a du complément ont un effet anti-inflammatoire. [26].

Le niveau de tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) libéré par les macrophages de la glande pancréatique semble corrélé à la sévérité de l'atteinte lors de pancréatites expérimentales [27].

D'autres protéines entrent en jeu dans la régulation de la sévérité de la PA en l'amortissant. C'est le cas des Heat-shock proteins (HSP), et en particulier la

superfamille des HSP70. Le niveau élevé de stress oxydant créé localement suite aux lésions cellulaires et à l'intervention des cellules inflammatoires, est responsable de l'altération de la microcirculation au niveau pancréatique et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, et contribue à aggraver les lésions [28]. La mort cellulaire survient par apoptose, voire nécrose dans les cas les plus sévères.

Le relargage massif des cytokines pro-inflammatoires dans la circulation est responsable du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) observé au cours des PA et de la défaillance d'organes à distance, notamment de l'atteinte pulmonaire et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [29]. En résulte également l'augmentation de la perméabilité vasculaire et une translocation bactérienne précoce depuis le tube digestif, qui aggrave le SIRS et le précipite vers un syndrome de défaillance multi-viscérale [30].

En effet, l'endotoxine, le lipopolysaccharide (LPS) bactérien, puissant stimulant de la réponse immune innée, représente un facteur important dans la pathogénèse de la pancréatite aiguë grave (PAG) [31, 32].

Elle est détectée chez 30 à 50 % des patients et chez 90% des non survivants [33]. Cette endotoxémie est précoce, et secondaire à la translocation bactérienne induite par l'augmentation de la perméabilité vasculaire, alors que l'infection abdominale et le sepsis surviennent ultérieurement (après la première semaine) [34].

Au cours de la PAG, une tolérance à l'endotoxine (diminution de la capacité de l'hôte ou de ses macrophages/monocytes à répondre au LPS après une première exposition) serait à l'origine de la défaillance immunitaire qui complique son évolution, incluant une perte de la réponse immune retardée, une incapacité à éliminer l'infection et la prédisposition aux infections nosocomiales [35].

Ceci expliquerait également les données contradictoires concernant les concentrations sériques de TNF- $\alpha$  : les concentrations très basses retrouvées dans la majorité des cas de PA traduiraient la paralysie du système immunitaire. Cependant, la tolérance à l'endotoxine est un phénomène dynamique, caractérisé par le changement continu des taux de médiateurs circulants [36].

#### **II.4. Les phénomènes vasculaires.**

Les modifications microcirculatoires, notamment la vasoconstriction, la stase capillaire, la diminution de la saturation en oxygène, et une ischémie progressive, surviennent tôt dans les modèles expérimentaux de PA. Elles provoquent une hyperperméabilité vasculaire et l'œdème de la glande (pancréatite œdémateuse interstitielle) et des lésions vasculaires responsables d'une défaillance microcirculatoire locale aggravant l'atteinte pancréatique.

Ces modifications ont été attribuées à la perturbation de la balance endothéline (Vasoconstriction) / NO (vasodilatation) et à l'augmentation du taux sérique d'amyline (polypeptide sécrété par les cellules insulaires  $\beta$ , responsable d'une hypo-perfusion sélective des cellules exocrines).

Récemment, une dysrégulation des peptides vaso-actifs tels que l'angiotensine II (Ang II) a été proposée comme sous-tendant le développement d'une PA. En effet, l'Ang II est connue pour son puissant effet vasoconstricteur sur la microcirculation pancréatique et aussi pour être un médiateur clé de la réponse inflammatoire [37].

A ce titre, de récents travaux ont démontré que l'administration expérimentale d'inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine, tel que les antagonistes du récepteurs de l'angiotensine II, protégerait contre l'aggravation des lésions pancréatiques en luttant contre le stress oxydatif [38].

#### **IV. Histoire naturelle de la maladie.**

L'évolution de la pancréatite aiguë (PA) se fait en deux phases : une phase précoce (habituellement durant la première semaine après la survenue de la maladie) et une phase ultérieure survenant après la première semaine.

La survenue de la PA est définie par la date de survenue de la douleur abdominale (et non pas la date d'admission à l'hôpital) [39].

Durant la première phase, la sévérité est liée à la défaillance d'organe secondaire à la réponse inflammatoire systémique (SIRS) de l'hôte. Cette réponse inflammatoire exagérée est provoquée par les lésions tissulaires pancréatiques et n'est pas nécessairement corrélée à l'extension de la nécrose. L'infection locale ou systémique est, en général, non encore déclarée ou non impliquée dans le SIRS. Durant cette phase initiale, l'état pancréatique/péri-pancréatique est dynamique.

Ce processus évolue de l'état inflammatoire initial et de différents degrés d'ischémie et/ou d'œdème pancréatique et péri-pancréatique soit vers sa résolution soit vers une nécrose irréversible, la liquéfaction et/ou le développement de collections liquidiennes intra ou péri-pancréatiques. L'extension des modifications pancréatiques et péri-pancréatiques est habituellement, mais pas toujours, directement proportionnelle à la sévérité de la défaillance d'organe. Après la première semaine, la défaillance d'organe liée au SIRS peut se résoudre ou s'aggraver.

Durant la seconde phase, la maladie évolue vers la guérison (pancréatite œdémateuse sans nécrose), ou tend à se stabiliser (sans se normaliser) ou encore progresse et suit une évolution prolongée des semaines voire des mois, en rapport avec le processus nécrotique (pancréatite nécrosante). Les modifications morphologiques pancréatiques/péri-pancréatiques sont de survenue beaucoup plus lente durant cette seconde phase et le pic de mortalité constaté est habituellement dû à la surinfection de la nécrose et au sepsis en résultant.

Le pronostic de la phase initiale étant conditionné par la survenue ou non d'une défaillance d'organe plus que par les modifications morphologiques constatées en intra et en péri-pancréatique, l'évaluation initiale de la sévérité de la PA et la stratégie thérapeutique devraient être basées sur des paramètres « fonctionnels » ou « cliniques ». En revanche, à la seconde phase, la prise en charge est déterminée par la présence ou non de signes de complications. Le traitement est alors basé essentiellement sur les anomalies morphologiques pancréatiques/péri-pancréatiques observées en imagerie (tomodensitométrie), la présence ou non de complications locales, pouvant se manifester sur le plan systémique.

Les critères morphologiques semblent donc plus adaptés à la classification de la PA durant la seconde phase, d'autant plus qu'ils peuvent potentiellement guider un geste thérapeutique [39].

Cependant, les constatations cliniques initiales et morphologiques secondaires ne se chevauchent pas nécessairement et ne sont pas obligatoirement corrélées. Les évaluations clinique et morphologique (classification basée sur l'imagerie) sont donc nécessaires durant les deux phases.

# **Patients et Méthodes**

L'étude réalisée était de type rétrospective, descriptive au niveau du service de chirurgie générale A du CHU Dr. Tidjani Damerdji, sur une période allant du 01 janvier 2016 au 01 janvier 2022.

L'objectif principal de cette étude était d'analyser la prise en charge des pancréatites aiguës au service de chirurgie générale A et d'en évaluer l'adhérence aux dernières recommandations de bonne pratique. La comparaison et l'analyse étaient basées sur les données récentes de la littérature. Nous avons inclus tous les patients admis au service de Chirurgie Générale A du CHU Dr Tidjani Damerdji pour lesquels le diagnostic principal retenu était une pancréatite aiguë sur la période de l'étude (6 ans). La moitié des patients ont été exclus du fait des données manquantes trop importantes ne permettant pas de les inclure dans l'étude statistique. Au total 53 patients ont été inclus à l'étude statistique.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients, dans le logiciel hospitalier G-patient. Elles ont été collectées sur le logiciel Excel. Les données relevées sont les suivantes :

- Epidémiologie : âge et sexe
- Antécédents : personnels
- Evaluation clinique initiale
- Evaluation biologique initiale et à 48h
- Evaluation morphologique
- Critères de gravité : cliniques, biologiques, radiologiques, scores de gravité biocliniques et généralistes
- Etiologie
- Prise en charge thérapeutique
- Evolution

*RESULTATS*  
*ET*  
*INTERPRETATIONS*

## I. Résultats :

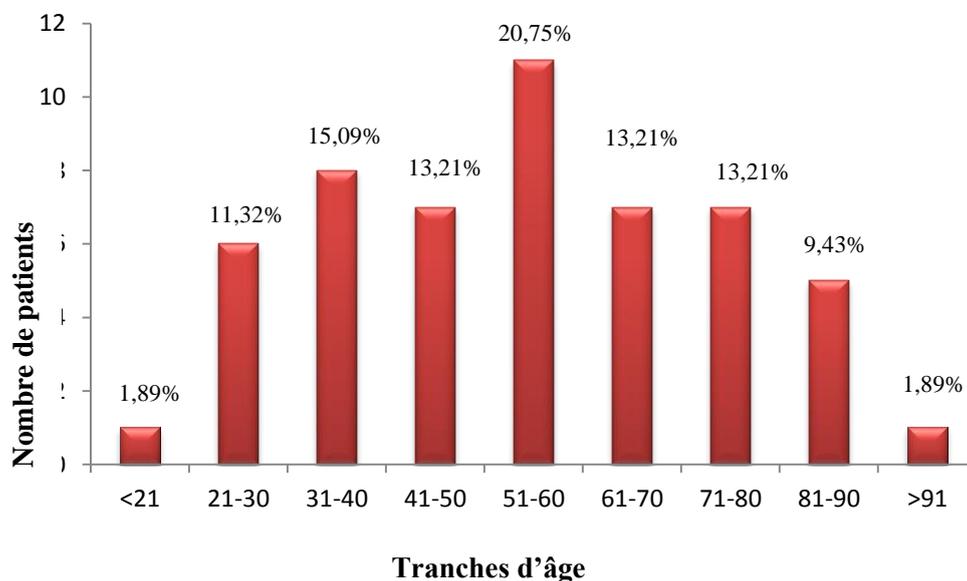
### III. Epidémiologie :

#### 1-Répartition selon l'âge :

L'âge des patients variait entre 18 et 95 ans, avec un pic de fréquence de survenue entre 51 et 60 ans.

**Tableau 1.** Répartition des patients par tranches d'âge

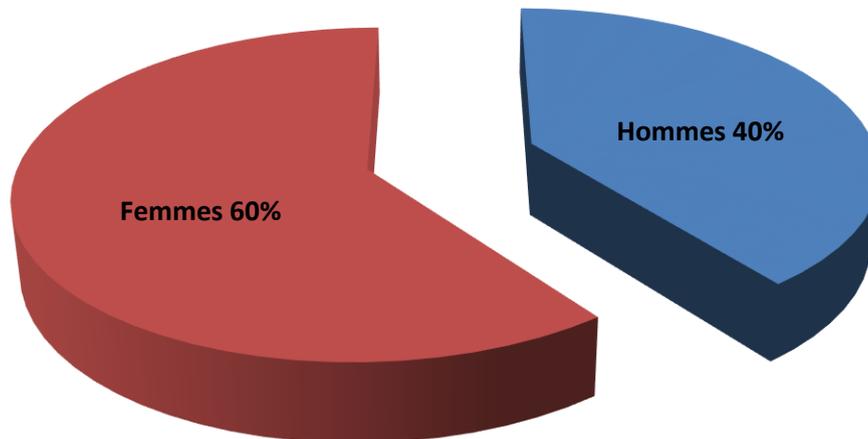
Tranches d'âge	Nombre de patients	Pourcentage
<21	1	1,89%
21-30	6	11,32%
31-40	8	15,09%
41-50	7	13,21%
51-60	11	20,75%
61-70	7	13,21%
71-80	7	13,21%
81-90	5	9,43%
>91	1	1,89%
Total	53	100,00%



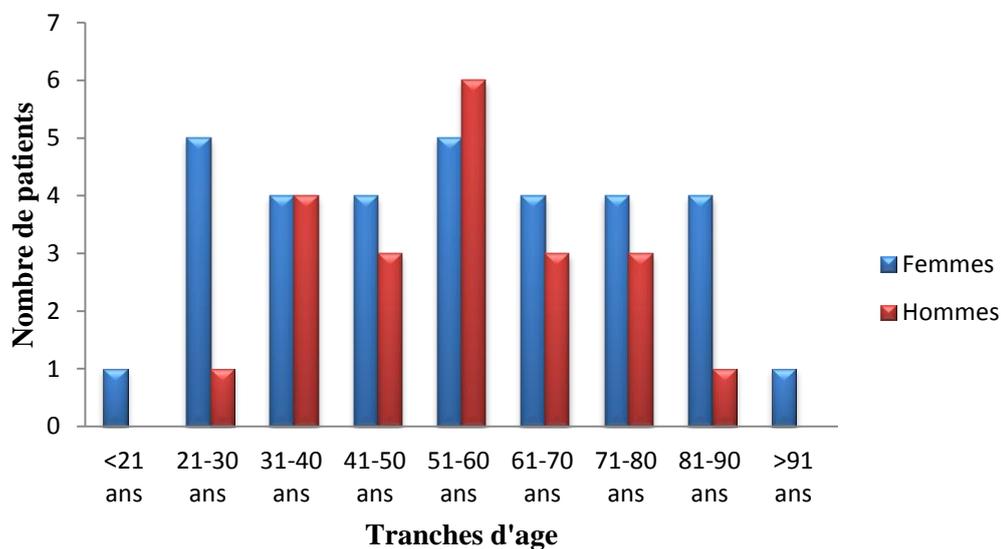
**Figure 16.** Répartition des patients par tranche d'âge

## 2 - Répartition selon le genre :

Sur les 53 patients inclus dans l'étude, 21 étaient des hommes et 32 des femmes soit (40%) versus (60%). Le sexe-ratio H/F était donc de 0,65.



**Figure 17.** Répartition des patients selon le genre



**Figure 18.** Répartition des patients par genre et par tranches d'âge.

#### IV. Terrain.

Parmi les 53 patients inclus dans l'étude, nous avons retrouvé des antécédents biliaires chez 18 patients ( 34 % des cas), dont 03 cas de lithiase vésiculaire connue (6% des cas ) et 8 cas de cholécystectomie antérieure (15% des cas ) ,5 cas avec épisode antérieur de PA (9% des cas ) (Cela implique qu'il s'agissait d'un épisode inaugural de PA chez la majorité des patients), 2 cas avec antécédent de CPRE(4%) , Un antécédent d'éthylisme chronique était retrouvé chez 4 patients (8%) , un seul patient était suivi pour une dyslipidémie (2%) ,7 patientes étaient suivies pour dysthyroïdie (13%) .

D'autres antécédents ont été notés : tabagisme (4 patients- 8%), HTA(19 patients - 36 %), diabète (10 patients – 19%), chirurgie abdominale antérieure ( 6 patients -11 %) , Grossesse en cour (01 patiente -2%).

**Tableau 02.** Principaux antécédents pathologiques personnels des patients

Antécédents	Nombre de patients atteints	Pourcentage
Lithiase vésiculaire	3	6%
Cholécystectomie	8	15%
Pancréatite	5	9%
Antécédents de CPRE	2	4%
Diabète	10	19%
HTA	19	36%
Dyslipidémie	1	2%
Chirurgie abdominale antérieure	6	11%
Tabagisme	4	8%
Alcool	4	8%
Dysthyroïdie	7	13%
Grossesse en cour	1	2%
Total	53	100%

### III . Evaluation clinique initiale :

#### 1- Signes fonctionnels :

Les données de l'anamnèse montraient que les douleurs abdominales (qu'elles soient pancréatiques typiques ou non) étaient présentes chez 53 patients (100 %). Elle était de siège épigastrique chez 46 patients (87%) et abdominale diffuse chez 7 patients (13 %).

Les autres signes fonctionnels rapportés sont les nausées/vomissements chez 29 patients (55% des cas) et l'arrêt des matières et gaz chez 4 patients (8 % des cas).

**Tableau 3.** Signes fonctionnels

Antécédents		Nombre de patients atteints	Pourcentage
Douleur abdominale		53	100%
Siège de la douleur	Epigastrique	46	87%
	Diffus	07	13%
Nausées/ vomissements		29	55%
Arrêt des matières et gaz		04	08%

## 2-Signes physiques :

Un ictère a été noté chez 7 patients (13 % des cas) et 4 patients présentaient de la fièvre (8 % des cas).

Une tachycardie a été notée chez 6 patients (11% des cas)

Une défense abdominale a été retrouvée à l'examen chez 16 patients (30 % des cas) .

Chez 9 patients on notait une distension abdominale (17% des cas) .

**Tableau 04 . Signes physiques**

<b>Signes physiques</b>	<b>Nombre de patients atteints</b>	<b>Pourcentage</b>
Ictère	7	13%
Fièvre	4	8%
Tachycardie	6	11%
Défense abdominale	16	30%
Distension abdominale	9	17%
Total	53	100%

### 3-Signes de gravité

4 patients présentaient un état de choc, soit 8 % des cas, dont 2 dans un contexte infectieux patent.

3 patients ont présenté une dyspnée (6% des cas) associés à un état de choc.

Enfin, une oligo-anurie a été notée chez un patient (2%) , en dehors de tout état de choc ayant fait évoquer une insuffisance rénale aiguë.

**Tableau 05.** Signes de gravité.

<b>Signes de gravité</b>	<b>Nombre de patients atteints</b>	<b>Pourcentage</b>
Etat de choc	4	8%
Dyspnée	3	6%
oligo-anurie	1	2%
Total	53	100%

#### IV. Evaluation biologique.

##### 1- Enzymes pancréatiques.

Le dosage de l'amylasémie seule n'a pas été fait chez nos patients.

La lipasémie a été dosée chez la totalité des patients. Elle a été dosée seule dans 49 cas (92 % des cas), Chez 4 patients (8 % des cas) l'amylasémie et la lipasémie ont été dosées simultanément.

**Tableau 06.** Dosage des enzymes pancréatiques

<b>Enzymes pancréatiques</b>	<b>Nombre de patients atteints</b>	<b>Pourcentage</b>
Amylasémie seule	0	0%
Lipasémie seule	49	92%
Amylasémie+Lipasémie	4	8%

##### 2- Bilan biologique initial.

Un bilan biologique initial a été réalisé chez tous nos patients.

##### **a- NFS :**

Une numération formule sanguine a été réalisée chez tous les patients. Elle a révélé une hyperleucocytose chez 28 patients (53 % des cas)

##### **b- Glycémie :**

La glycémie était élevée chez 7 patients (13% des cas)

##### **c-Fonction rénale :**

Par dosage de la créatininémie, le bilan rénal était perturbé chez 3 patients seulement (6%).

**d-Transaminases :**

Les transaminases ont été dosées chez 23 patients. Les transaminases étaient supérieures à 3 fois la normale chez 10 patients (43 % des cas).

**e- Bilirubine :**

La bilirubinémie avait une valeur élevée chez 8 patients (15 % des cas).

**f-CRP :**

La CRP était élevée chez 27 patients (51 % des cas).

**Tableau 7.** Bilan biologique initial

<b>Paramètres évalués</b>		<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
Leucocytes	Elevés	28	53%
	Normaux	29	55%
Glycémie	Elevée	07	13%
	Normale	46	87%
Créatinémie	Elevée	03	06%
	Normale	50	94%
Transaminases	Elevés	10	43%
	Normale	13	57%
	Total	23	100%
Bilirubine	Elevée	08	15%
	Normale	45	85%
CRP	Elevée	27	51%
	Normale	26	49%

### 3-Bilan biologique à la 48 -ème heure

La CRP a été dosée chez 50 patients. Sa valeur était supérieure à 150 mg/L chez 8 patients (16% des cas), inférieure à 150 mg/L chez 16 patients (32 % des cas) et normale chez 26 patients (52%).

**Tableau 8.** Bilan biologique à la 48 -ème heure

<b>CRP à 48H</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
<150mg/L	16	32%
>150mg/L	8	16%
Normal	26	52%

## **X. Evaluation morphologique.**

### **1-Radiographie standard.**

Une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) a été réalisée pour 2 patients (3,7 % des cas), révélant des signes indirects tels que des niveaux hydro-aériques (NHA) chez un patient

### **2-Echographie abdominale :**

L'échographie abdominale, réalisée pour 25 patients (47,1%), s'est révélée anormale chez 18 patients (72 % des cas).

Une lithiase vésiculaire a été retrouvée chez 14 patients (56 % des cas), une dilatation de la voie biliaire principale (VBP) chez 5 patients (20% des cas).

Un épanchement abdominal a été retrouvé chez 1 patient (4% des cas).

Le pancréas était tuméfié chez 5 patients (20 % des cas)

### **3-Tomodensitométrie (TDM) abdominale**

Une TDM abdominale a été réalisée pour 45 de nos patients (84,9%), révélant des anomalies dans la totalité des cas.

Le délai de réalisation variait entre le 1<sup>er</sup> jour et le 7<sup>ème</sup> jour de l'admission, avec une moyenne de 2 jours. Pour la majorité de nos patients la TDM abdominale a été réalisée au 1<sup>er</sup> jour de leur admission à l'hôpital.

**Tableau 09.** Anomalies relevées à la TDM abdominale

<b>Anomalies à la TDM abdominale</b>		<b>Nombre de patients atteints</b>	<b>Pourcentage</b>
Lithiase biliaire		35	66%
Dilatation de la VBP		6	11%
Epanchement abdominal		7	13%
Pancréas œdématié		28	53%
Coulée de nécrose	>2	4	08%
	<2	2	04%
Infiltration péri-pancréatique		11	21%
Epanchement pleural		04	08%
Tumeur de pancréas		01	02%

## XI. Evaluation de la gravité.

1-Critères cliniques de gravité :

**Tableau 10.** Critères de gravité clinique retrouvés chez nos patients

<b>Critères de gravité clinique</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
Age >70 ans	13	25%
Obésité	19	36%
maladies sous-jacente	28	53%
Ecchymose pariétale	0	0%
Nécrose du tissu adipeux sous-cutané	0	0%
Distension abdominale majeure	2	4%
Epanchement pleural	4	8%
Ascite	6	11%
SIRS	4	8%
Défaillance d'organe	4	8%

## 2- Les scores de gravités spécifiques :

Chez la totalité de nos patients aucun score de ces trois scores (Ranson, Imerie , BISAP ) n'a été utilisé.

## 3-Score de gravités généralistes :

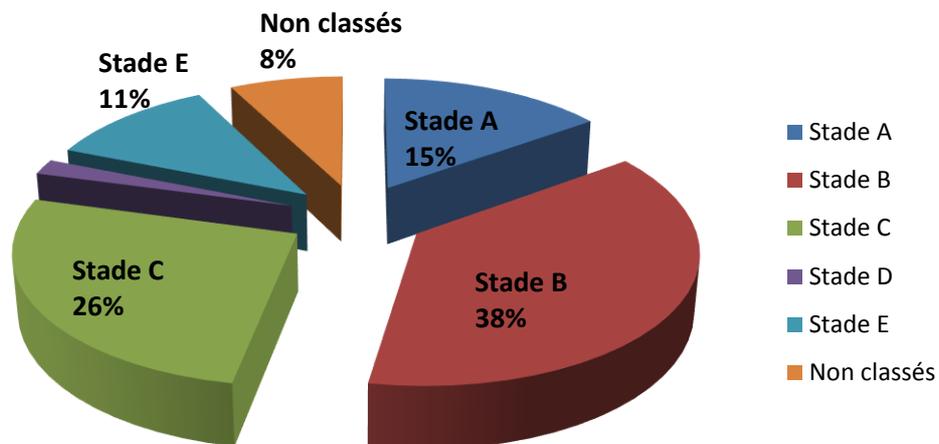
Le score d'APACH II, le score IGS, et le SOFA n'ont pas été utilisés chez nos patients.

## 4-Critères biologiques de gravité :

La CRP a été dosée chez 50 patients. Sa valeur était supérieure à 150 mg/L chez 8 patients (16% des cas), inférieure à 150 mg/L chez 16 patients (32 % des cas) et normale chez 26 patients (52%).

## 5-Critères radiologiques de gravité :

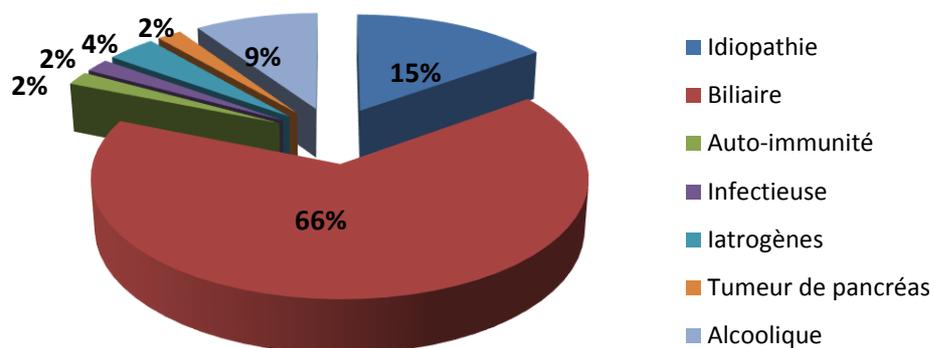
La TDM abdominale a permis la classification radiologique de l'atteinte pancréatique basée sur la classification de Balthazar. Nous avons ainsi pu classer 8 patients au stade A (15 % des cas), 20 patients au stade B (38 % des cas), 14 patients au stade C (26 % des cas), 1 patient au stade D (2% % des cas) et 6 patients au stade E (11 % des cas). Pour 4 (8%) patients de notre série, la classification des lésions n'a pas pu être réalisée.



**Figure 19.** Répartition des patients selon le score de balthazar

## XII. Etiologie.

LA cause de la PA a été étiquetée chez 45 de nos patients (84,9%), l'origine biliaire était prédominante 35 patients (soit 66 % des cas), une cause infectieuse a été soulevée chez 1 patiente(2 % )une cause auto-immune chez 1 patient ( 2 % des cas ),et une origine iatrogène chez 2 patients (4% de cas ) , 5 patients étaient des alcoolique chronique (9%) , 1 patient avec tumeur de la tête du pancréas (2% ) et 8 patients sans cause évidente (15 %)



**Figure 20.** Répartition des patients selon la cause évoquée

### XIII. **Prise en charge thérapeutique :**

Un traitement médical a été entrepris chez tous nos patients

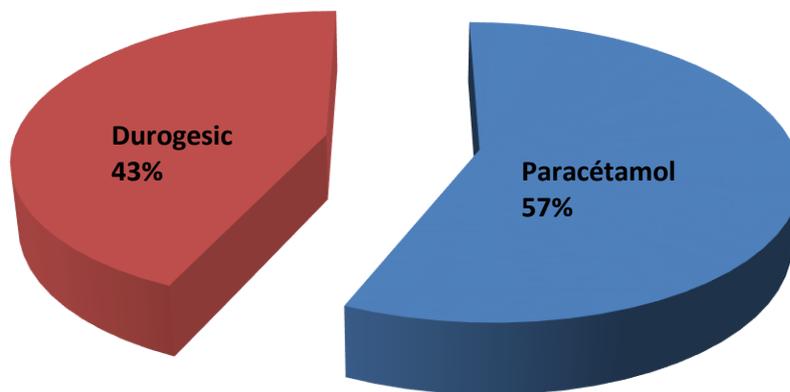
#### 1-Surveillance

La surveillance des fonctions vitales (pouls, pression artérielle, diurèse, température, fréquence respiratoire...) a été faite dans tous les cas, avec réévaluation clinique quotidienne.

#### 2- Analgésie

Le traitement de la douleur a été administré dès l'admission chez la totalité des patients. Le Paracétamol a été administré chez 30 patients (57 % des cas), la Durogésic chez 23 patients (43% des cas).

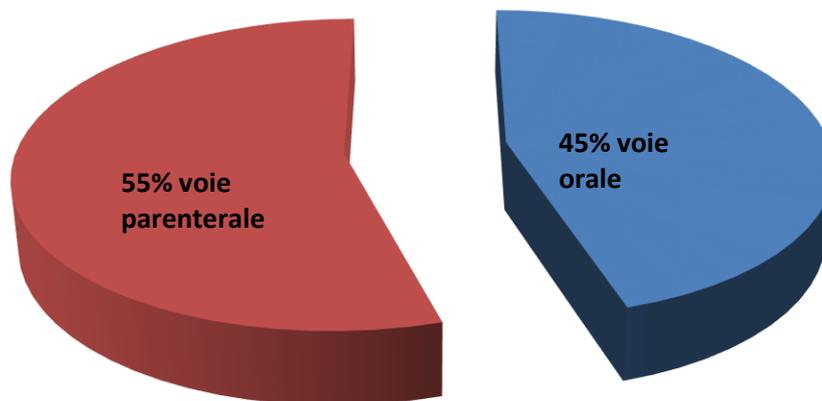
La totalité des patients ont utilisé une poche de glace dès leur admission.



**Figure 21.** Répartition des patients selon le type d'analgésie administrée.

### 3-Nutrition

L'apport nutritionnel a été assuré par voie orale chez 24 de nos patients (45 % des cas). L'apport nutritionnel a été assuré exclusivement par voie parentérale chez 29 patients souffrant de nausées et de vomissements (55 % des cas) : à base de sérums salé et glucosé enrichis en oligoéléments, avec (Oliclinomel).



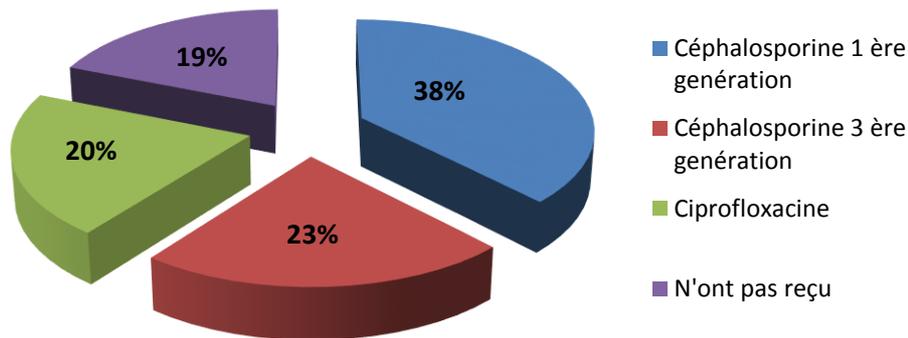
**Figure 22.** Apport nutritionnel

### 4-Prévention de l'ulcère

Un antiulcéreux a été administré par voie parentérale chez tous nos patients. Il s'agissait principalement d'un inhibiteur de la pompe à proton (IPP).

### 5- Antibiothérapie

Une Antibiothérapie a été instauré chez 43 patients, il s'agissait de céphalosporine de 1ere génération pour 20 patients (38% des cas) , céphalosporines de 3eme génération pour 12 patients (23% des cas) , Ciprofloxacine pour 11 patients (20 % des cas) , les 10 autres patients n'ont pas reçu une antibiothérapie.



**Figure 23.** Répartition des patients selon l'antibiothérapie administrée

#### 6-Insuline

L'administration d'insuline selon la surveillance de la glycémie capillaire a été nécessaire chez 10 patients; 3 d'entre eux (%) étaient connus diabétiques, tandis que les 7 autres présentaient une hyperglycémie franche de découverte fortuite lors du bilan initial/ou de contrôle.

27 patients ont bénéficié d'un Traitement chirurgical type cholécystectomie après leur bonne évolution sous traitement médical.

#### **XIV. Evolution :**

Au cours de leur hospitalisation, 6 patients se sont aggravés, 47 patients se sont améliorés.

##### **1-Mortalité :**

La mortalité enregistrée dans notre série est basse : 4 patients sur 53

##### **2-Durée de séjour hospitalier :**

La durée de séjour au niveau du service variait entre 2 et 32 jours, avec une moyenne de 7 jours.

# *DISCUSSION*

Une définition des plus concises de la pancréatite aigüe (PA) est donnée par Ranson en 1982 : "A l'heure actuelle le simple terme de pancréatite aigüe est utilisé pour décrire une inflammation du pancréas associée à des facteurs étiologiques aussi divers que la lithiase biliaire et la morsure du scorpion noir de Trinidad. Elle comprend des tableaux anatomiques allant de l'œdème pancréatique à la nécrose pancréatique ou péri pancréatique massive et décrit un spectre de présentations cliniques qui inclut une pathologie bénigne spontanément résolutive à la forme fulminante rapidement mortelle".

La classification révisée d'Atlanta de 2008 définit la PA comme un processus lésionnel inflammatoire aigu du pancréas, résultant de l'autodigestion de la glande par ses propres enzymes, et pouvant s'étendre aux tissus de voisinage, et avoir des répercussions systémiques graves.

Cliniquement, la PA est définie par l'association d'au moins deux des éléments suivants :

Une douleur abdominale fortement suggestive du PA, une amylasémie et /ou lipasémie supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale et des éléments caractéristiques à l'imagerie. [40]

Au cours des dernières décennies, une multitude d'études épidémiologiques internationales et des rapports sur les tendances de l'incidence de la PA ont été publiés [41] ces études à grande échelle, basées sur des cohortes populationnelles, ont l'avantage de minimiser les biais de sélections retrouvés dans les études monocentriques, notamment des formations de soins tertiaire ou référents, qui recrutent plus de cas compliqués et de patients à l'état précaire.[42]

Les études de cohorte à grande échelle ont montré une tendance à l'augmentation de l'incidence du premier épisode du PA dans de nombreux pays occidentaux, indépendamment de leur localisation géographique.

Cette tendance, également observée pour les PA d'origine biliaire, laisse supporter l'implication de l'obésité, principal facteur de risque lithiase biliaire, dont l'incidence est en augmentation [43-44]. L'incidence de la PA augmentant avec l'âge, le vieillissement de la population aussi été mis en cause. Un autre facteur possible est l'augmentation du dosage de la lipasémie /amylasémie dans les bilans de routine et les élévations modéré non significatives seraient à l'origine d'une surestimation des cas de PA. Enfin, certains attribuent cette augmentation à l'introduction de la cholangio-pancréatographie endoscopique rétrograde (CPRE), et la survenue des cas de PA post-CPRE. Cependant les PA post-CPRE ne constituent qu'une faible proportion de l'ensemble des cas de PA.

L'âge médian de survenue d'un premier épisode du PA est situé dans la 6ème décennie de vie dans la majorité des études, d'autant plus que le vieillissement soit un facteur probable d'augmentation de l'incidence du PA [45]. Dans notre série, la majorité des cas (20,75%) se situait entre 51 et 60 ans.

Les études ont montré que les hommes sont les premiers se présentant lors de la crise de PA, il semble aussi que les hommes soient les plus hospitalisés que les femmes [46].

Dans notre série, nous avons relevé plutôt une nette prédominance féminine, 60 % de nos patients étaient des femmes.

Environ 15 à 20 % des patients présentant une PA progressent vers une PA grave (PAG) [47-48], soit en ayant une défaillance multi-viscérale et/ou une complication locale telle qu'une nécrose pancréatique.

Dans notre étude les PAG prises en charge est représentées par 16%.

Les calculs biliaires et l'alcool ensemble (80-90%) sont les étiologies les plus couramment retrouvées [49-50]. L'étiologie principale varie selon les études choisies, ceci en fonction du pays et donc de la population étudiée.

La lithiase biliaire est responsable d'environ 45% des PA en Europe, touchant essentiellement les femmes entre 60-70ans ; le 35% des PA est dû à l'alcool et celles-ci touchent principalement les hommes entre 30-40 ans.

Dans les pays nordiques et aux Etats-Unis l'alcool est la première cause du PA. Il peut s'agir d'une maladie récurrente (20%) si l'étiologie n'a pas été diagnostiquée et corrigée.

La présentation dans la première décennie de la vie devrait nous orienter à rechercher d'autres étiologies, bien qu'elles soient rares : une cause héréditaire, infectieuse ou traumatique.

Dans notre série on a étiqueté la cause de la PA chez 45 de nos patients,,l'origine biliaire était prédominante 35 patients (soit 66 % des cas ) , une cause infectieuse a été soulevée chez 1 patiente(2 % )une cause auto-immune chez 1 patient (2% des cas ),et une origine iatrogène chez 2 patients (4% de cas ) , 5 patients étaient des alcoolique chronique (9% ) , 1 patient avec tumeur de la tête du pancréas (2%) et 8 patients sans cause évidente (15%)

Le diagnostic de la PA repose sur l'association d'au moins deux critères parmi les trois suivants :

- ❖ La douleur abdominale compatible.
- ❖ L'ascension de l'amylase ou de la lipase trois fois la normale.
- ❖ Modification de la structure du pancréas à l'imagerie.

Le patient se présente aux Urgences avec des douleurs abdominales aiguës. 3% des patients avec cette plainte ont une PA [51]. Les douleurs siègent le plus fréquemment dans l'abdomen haut, dans la région de l'épigastre, ou dans l'hypochondre droit.

Une des caractéristiques de cette douleur, présente chez 90% des patients [52], et sa localisation en ceinture ou hémi-ceinture, transfixiante.

La présentation asymptomatique est rare (5-10%). La douleur est rapidement progressive, en 10-20 minutes, mais pas aussi abrupte que dans la perforation d'un viscère creux, et peut persister plusieurs jours.

Ce processus douloureux, présent au premier plan, est expliqué par la proximité du plexus nerveux coeliaque rapidement infiltré.

A ce tableau clinique, s'ajoutent nausées, vomissements, agitation et position antalgique en chien de fusil [53].

Les signes cliniques dépendent de la sévérité de l'attaque. Comme signes systémiques, on peut retrouver de la fièvre, une tachycardie, une tachypnée, voire même un état de choc ou un coma.

L'abdomen est le plus fréquemment souple et ballonné, avec une défense épigastrique. Ceci contraste avec l'importance des plaintes du patient et s'explique par la position rétro-péritonéale du pancréas [54]. À l'auscultation, on peut avoir une diminution, voire une absence des bruits intestinaux. La respiration peut être superficielle due à l'irritation diaphragmatique par le processus inflammatoire. En cas d'épanchements pleuraux, le patient peut être dyspnéique.

Rarement (1.8%), des ecchymoses (bleu, jaune, brune) des flancs ; signe de Grey-Turner ou dans la région péri-ombilicale ; signe de Cullen pouvant se retrouver 3 jours à une semaine après le début des symptômes. Cela signe une extension antérieure à partir de la tête du pancréas en passant par le ligament

hépato-duodéal et le ligament falciforme. Ces signes ont trop souvent été interprétés comme d'un pronostic fatal, en pensant qu'ils traduisent un envahissement étendu de l'espace rétro-péritonéal [55].

Il faut garder à l'esprit que la clinique est une aide précieuse pour poser le diagnostic de PA à l'admission, mais un faux-ami pour évaluer sa sévérité [56]

L'ictère peut s'expliquer par l'obstruction du cholédoque par un calcul ou œdème de la tête. D'autres signes rarement retrouvés sont : une masse épigastrique due à un pseudo-kyste (en général au décours de l'épisode aigu), des thrombophlébites, une polyarthrite, des nodules rouges et sensibles du tissu sous cutané, signant la stéatonecrose. (Tableau 11)

Enfin, Larvin confirme que la prédiction de la sévérité de l'attaque est meilleure à 48 heures avec une sensibilité de 66% qu'à l'admission où la sensibilité n'est que de 44% [57].

Même à l'aide de l'laboratoire la sensibilité du diagnostic de pancréatite sévère n'est que de 61% [58]. En conclusion ces études s'accordent à dire qu'autant l'évaluation clinique de la sévérité à l'admission est très mauvaise, autant, à 48 h, elle serait aussi bonne que les différents scores à disposition.

**Tableau 11.** Principaux signes cliniques de la pancréatite aiguë.

Signes cliniques	Fréquence selon Moreau	Notre série
Douleur abdominal	95%	100%
Nausées/vomissements	80%	57%
Fièvre	75%	08%
Défense abdominal	70%	30%
Distension abdominal	65%	04%
Tachycardie	65%	11%
Ictère	30%	13%
Dyspnée	20%	06%
Etat de choc	15%	08%

De nombreux examens de laboratoire peuvent être utilisés pour le diagnostic de la pancréatite aiguë. Cependant ce sont les dosages enzymatiques simples de l'amylase et de la lipase, couramment employés, qui permettent de poser le diagnostic de pancréatite aiguë. En raison du délai nécessaire (48 heures) pour calculer un score clinique évaluant la sévérité de la pancréatite aiguë, de nombreuses études se sont efforcées de chercher certains marqueurs de gravité susceptibles d'être plus précoces.

A plus de 3 à 4 fois la norme, on parle d'hyperamylasémie. Le 95% des pancréatites aiguës présente une hyperamylasémie. Le taux d'amylase augmente en 2 à 12 heures et revient à la norme rapidement après le début des symptômes

(demi-vie de 2 heures). Les faux négatifs peuvent donc être les patients qui ont trop attendu avant d'être admis aux urgences, les exacerbations d'une pancréatite chronique ou les cas d'hyperlipidémie. Suivant les études, il y a entre 9 et 32% de faux positifs. L'hyperamylasémie peut être expliquée par d'autres mécanismes :

- \* Production par d'autres organes (glandes salivaires –alcooliques-, trompes de Fallope, poumon et foie)

- \*Élimination diminuée dans l'insuffisance rénale

- \*Absorption transmurale ou trans-péritonéale dans l'obstruction grêle, l'ischémie grêle, l'ulcère peptique, la perforation d'un organe creux, la péritonite ou l'appendicite.

- \*L'hyperamylasémie que l'on rencontre dans la cholécystite aiguë peut s'expliquer par une pancréatite sub-clinique.

- \*Dans certains cas, on peut trouver une hyperamylasémie (chronique), sans amyliurie : appelée macroamylasémie. Cette pathologie est due à la liaison de l'amylase à une protéine sérique anormale. Elle peut être induite par l'utilisation d'hydroxyethyl- starch (HES).

L'amylase pancréatique représente 35-50% de l'amylase sérique. Grâce à des techniques simples, il est possible de ne mesurer que l'iso-amylase pancréatique, qui est le marqueur le plus sensible (90%) et le plus spécifique du diagnostic de pancréatite aiguë (92%) actuellement disponible.

Les taux d'amylase et de lipase tendraient à être plus élevés dans les pancréatites aiguës d'origine biliaire que dans les étiologies alcooliques [59]. Ceci est probablement dû à l'incapacité d'un pancréas précédemment atteint de produire des taux aussi importants d'enzymes. Il va de soi que le rapport de la lipase/amylase est donc inutile dans le diagnostic étiologique de la pancréatite aiguë.

Le diagnostic de la pancréatite aiguë est posé lorsque la lipase est à 2 fois la norme. Autre fois considérées comme spécifiques de l'atteinte pancréatique, de nombreuses pathologies entraînant une hyperlipasémie ont maintenant été décrites. Elle reste toutefois plus spécifique que l'amylase avec une spécificité de 98% pour le diagnostic d'une pancréatite aiguë [60]. De plus, sa sensibilité est élevée et rapportée entre 85-100%. En effet, la lipase atteint plus rapidement des valeurs élevées et sa demi-vie de 7 à 14 heures est plus longue.

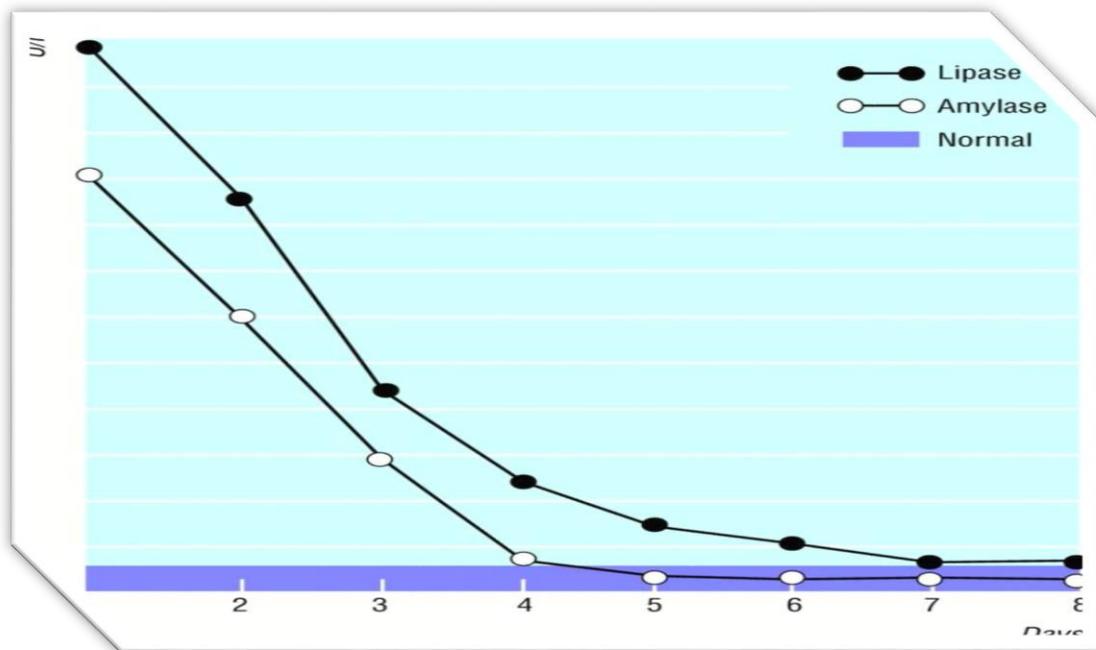
Un rapport lipase/amylase supérieur à 3 a été proposé pour établir l'origine alcoolique de la PA. Ce rapport manque toutefois de sensibilité en n'identifiant que 2/3 des PA alcooliques.

En pratique, la lipasémie est le marqueur biologique le plus spécifique et le plus sensible et sa supériorité diagnostique par rapport à l'amylase a été confirmée par plusieurs études [61]. L'association des deux dosages n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport au simple dosage de la lipase.

Le dosage de la lipasémie seule pour le diagnostic de PA est établi par toutes les conférences de consensus. Ainsi, l'association d'un syndrome douloureux abdominal aigu intense et d'une élévation de la lipasémie supérieure à 3 fois la normale dans les 48 heures qui suivent le début des symptômes posent le diagnostic de PA. (Figure 24).

En cas de lipasémie inférieure à 3 fois la normale, il faut tenir compte du temps écoulé entre le dosage de la lipase et le début des signes cliniques.

Dans notre étude, nous avons relevé une prédilection pour le dosage de la lipasémie seule (92 % des cas).



**Figure 24.** Cinétique des enzymes pancréatiques au cours d'une PA

Le trypsinogène anionique (type 2) est un zymogène pancréatique éliminé dans les urines qui peut être mis en évidence sur bandelette urinaire avec des performances diagnostiques significativement supérieures à celles de l'amylasémie, de l'amylasurie et de la lipasémie (sensibilité de 92-94 % et spécificité de 95-96 %).

Sa valeur prédictive négative est de 99 % mais sa valeur prédictive positive n'atteint pas 60 % [62].

Un résultat négatif permet d'éliminer le diagnostic de PA grave, mais n'est pas performant si la PA est bénigne [63].

Les dosages des autres enzymes (Elastase, Serum immunoreactive trypsine, chymotrypsine, PhospholipaseA2,  $\alpha$ 2-macroglobuline, Méthémalbumine, Carboxypeptidases, Carboxyl Ester Hydrolase, Pancreas Specific Protein [PASP], pancreatitis associated protein [PAP]) ne sont pas de pratique courants,

car coûteux et contraignants, ne permettant pas d'avoir un diagnostic rapide pour une performance comparable aux dosages de l'amylase et de la lipase.

En cas de certitude diagnostique (association tableau clinique évocateur et anomalie biologique typique), aucun examen d'imagerie n'est utile au diagnostic positif. En cas de doute avec d'autres urgences médicales, seul un scanner doit être fait. L'échographie abdominale n'a pas d'intérêt pour le diagnostic positif. [64]

L'ASP peut montrer des arguments étiologiques de la PA (images de tonalité calcique dans l'aire vésiculaire ou pancréatique) mais reste surtout indispensable pour éliminer un pneumopéritoine par perforation ou ischémie gastro-intestinale. Dans notre série, une radiographie de l'ASP a été réalisée pour 3.7% des cas, révélant des signes indirects tels que des niveaux hydro-aériques (NHA) chez un patient.

L'échographie abdominale n'est pas indiquée pour le diagnostic de PA. Son rôle principal est de permettre un diagnostic étiologique rapide devant une dilatation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques et présomptif devant une lithiase vésiculaire. Elle doit donc être réalisée assez précocement car les patients seront à jeun et donc un sludge vésiculaire apparaîtra obligatoirement, gênant par la suite la visualisation de la vésicule. Elle permet également d'éliminer d'autres diagnostics, tels d'une cholécystite aiguë ou un abcès hépatique.

L'échographie abdominale ne permet une étude satisfaisante du pancréas que dans 60 % des cas, à cause de l'interposition de gaz digestifs dans un contexte d'iléus réflexe obligatoire [65]. Elle peut mettre en évidence un élargissement de la glande, une hypo-échogénicité due à l'œdème interstitiel, des foyers d'hémorragie ou de nécrose, et un épanchement abdominal. (Figure 25)

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée dans 47,16 % des cas.



Figure 25 .Signes échographiques de la pancréatite aiguë [65].

La tomodensitométrie (TDM) abdominale permet de réaliser un bilan lésionnel complet pancréatique et extra-pancréatique avec des performances supérieures à celles de l'échographie. C'est l'examen de référence pour le diagnostic de PA. Elle permet d'exclure les diagnostics différentiels.

La TDM abdominale peut mettre en évidence un élargissement pancréatique focal ou diffus, une hétérogénéité du parenchyme pancréatique, un flou des contours de la glande pancréatique, une densification de la graisse péri-pancréatique ou un épaissement des fascias péri-rénaux. Elle permet de visualiser la nécrose pancréatique sous la forme d'une zone d'hypo-perfusion après injection de produit de contraste, avec une sensibilité de 80 à 90 % et une spécificité de 95 à 100 % [66].

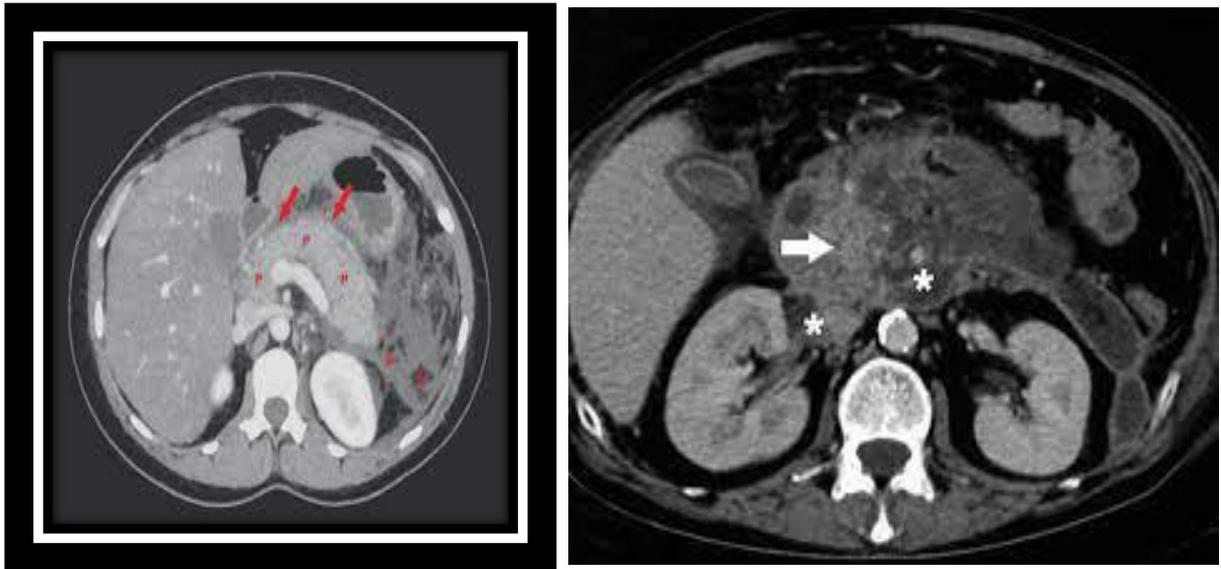
Cet élément est considéré comme de grande valeur pronostique si la TDM n'est pas réalisée trop précocement (avant la 48ème heure) dans les PA sévères car elle risque de sous-estimer l'extension de la nécrose. (Figure 26)

En pratique clinique, une TDM abdominale est le plus souvent réalisée à la phase initiale afin de poser le diagnostic de PA. Il faut donc dans les formes graves, réaliser une seconde TDM à la 72ème heure permettant d'évaluer l'étendue des coulées de nécrose et de la nécrose intra-glandulaire. L'injection

de produit de contraste à la phase initiale d'une PA sévère a été décrite comme un facteur pouvant aggraver la nécrose pancréatique, par altérations de la microcirculation pancréatique.

En pratique clinique, une TDM abdominale est le plus souvent réalisée à la phase initiale afin de poser le diagnostic de PA. Il faut donc dans les formes graves, réaliser une seconde TDM à la 72ème heure permettant d'évaluer l'étendue des coulées de nécrose et de la nécrose intra-glandulaire. L'injection de produit de contraste à la phase initiale d'une PA sévère a été décrite comme un facteur pouvant aggraver la nécrose pancréatique, par altérations de la microcirculation pancréatique.

Dans notre étude, la TDM abdominale a été réalisée dans 84,9 % des cas, avec un délai de réalisation variant entre le 1er jour et le 7ème jour de l'admission. Pour la majorité de nos patients, elle a été réalisée au 1er jour de leur admission à l'hôpital. Elle a permis de confirmer le diagnostic de PA, de la classer selon les critères de gravité morphologiques et de retrouver son étiologie



**Figure 26.** Signes scanographiques de la pancréatite aiguë (un pancréas hypodense témoin des coulées de nécrose)

L'IRM a une fiabilité diagnostique équivalente à la TDM à l'exception de la détection de gaz dans la nécrose ou dans une collection liquidienne. Elle devrait donc être réalisée initialement en cas d'insuffisance rénale pour remplacer la TDM. En revanche, elle pourrait être proposée dans un second temps avec la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CP-IRM) pour l'étape du diagnostic étiologique qui permet une très bonne visualisation des canaux biliaires et pancréatiques [67].

Le diagnostic de pancréatite aiguë grave est établi suivant le terrain, certains signes physiques, des scores clinico-biologiques et morphologiques.

La PA est appelée bénigne ou modérée si son évolution n'est pas marqué par des complications locales ou un SIRS, dans ce cas elle évolue favorablement au bout de 48 à 72h sous traitement médical symptomatique. Or que 20 à 30% des PA sont sévères menant à une mortalité de 30%.

Pour dépister une PA GRAVE (PAG) ou pouvant s'aggraver on utilise des scores clinico-biologiques et morphologiques afin de les orienter vers un service de réanimation pour une prise en charge spécialisée.

Les étiologies de la PA ne sont pas corrélées au risque de son aggravation [68,69].

La classification révisée d'Atlanta (2008) distingue deux phases de la maladie [1] :

- Une phase initiale : durant la 1ère semaine d'évolution, où les éléments radiologiques ne sont pas encore concluants, la détermination de la gravité de la PA est basée sur l'évaluation clinique et biologique.

Le développement d'une PAG peut être prédit dans les 1ères 48 h sur les critères suivants :

- . Un score de Ranson supérieur ou égal à 3
- . Un score APACH II supérieur ou égal à 8
- . L'existence d'un SIRS
- . Le développement d'une défaillance d'organe

À la phase initiale la PA est classée PAG par l'existence de défaillance d'organe persistante pour plus de 48h.

La classification d'Atlanta révisée de 2008 suggère l'utilisation de systèmes d'évaluation standardisés de la dysfonction d'organe, tels que le score de Marshall ou le SOFA. Ces systèmes permettent d'être calculable quotidiennement pour évaluer la pathologie.

- Une phase tardive : au-delà de la 1ère semaine d'évolution, les aspects radiologiques sur TDM ou IRM déterminent la sévérité de la PA, les éléments de gravité radiologiques sont :

- . La présence d'une nécrose pancréatique et/ou péri-pancréatique
- . L'existence d'une complication locale : pseudo-kyste ou abcès (surinfection de la nécrose)

Ces évènements locaux sont le plus souvent accompagnés par la survenue et/ou la persistance d'un SIRS ou d'une défaillance d'organe à la phase tardive de la maladie.

L'évaluation du terrain doit prendre en compte :

- L'âge supérieur à 80 ans,
- L'indice de masse corporelle [IMC] (la mortalité augmentant avec l'obésité)
- Les défaillances d'organes préalables, notamment l'insuffisance rénale chronique. - La présence de signes de Cullen, de Gray-Turner ou de Weber Christian et/ou la présence d'épanchements pleuraux justifient au minimum une prise en charge en soins intensifs.

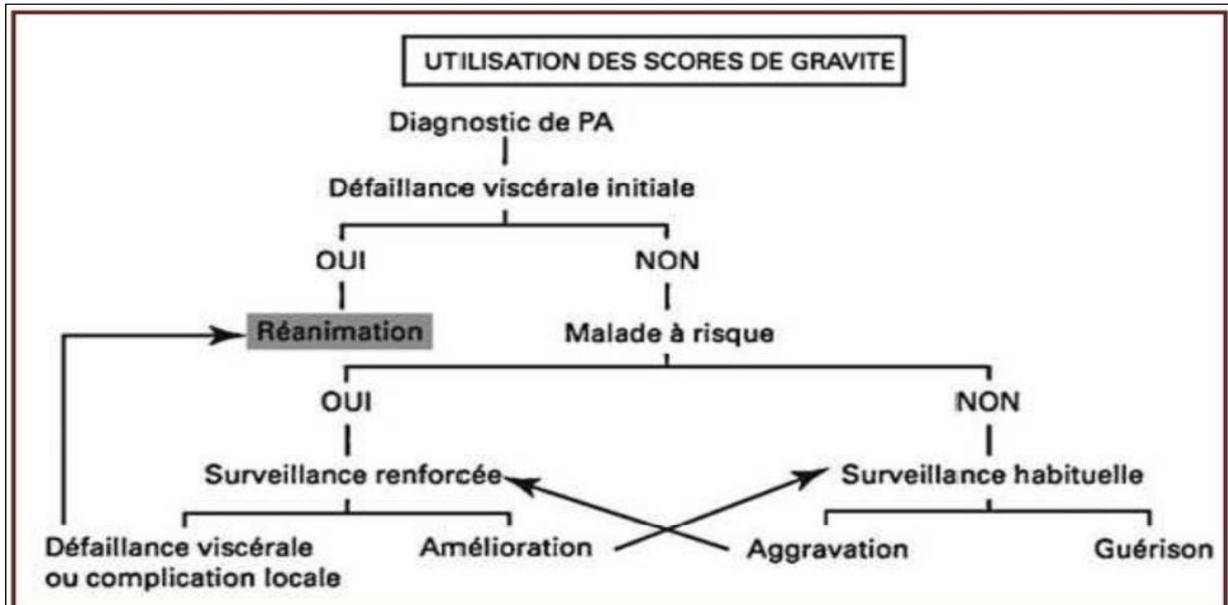
Cependant, aucun de ses paramètres n'est en soit assez suffisant pour prédire l'aggravation de la PA [71]. L'admission en réanimation concerne les PAG avec au moins une défaillance d'organe [72]. (Figure 27)

La conférence de consensus française de 2001 a proposé des éléments d'évaluation et de gradation de la défaillance d'organes, déjà utilisés, qui comportent des critères hémodynamiques (fréquence cardiaque, tension artérielle inférieure à 90mmHg malgré un remplissage, perfusion cutanée), respiratoires (fréquence respiratoire, PaO<sub>2</sub> sous air inférieure à 60mmHg [8 kPa], SpO<sub>2</sub>), neurologiques (agitation, confusion, somnolence, score de Glasgow neurologique inférieur à 13), rénaux (diurèse, créatininémie supérieure à 170 µmol/L) et hématologiques (taux de plaquettes inférieur à 80 G/L) [73]. Le SIRS (systemic inflammatory response syndrome) permet de caractériser les différents niveaux de la réponse systémique à l'infection [1]. Il est défini par l'existence simultanée d'au moins deux des quatre critères suivants :

- Température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C,
- Fréquence cardiaque supérieure à 90 par minute,
- Fréquence respiratoire supérieure à 20 par minute ou PaCO<sub>2</sub> inférieure à 32 mmHg.

- Un taux de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 12 G/L ou inférieur à 4 G/L ou plus de 10 % de formes jeunes.

D'autres scores clinico-biologiques spécifiques ou généralistes de la PA servent à évaluer l'état du patient sur 48h permettant ainsi sa surveillance et une meilleure détermination du pronostic.



**Figure 27.** Stratégie de prise en charge de la PA [73]

John Ranson a établi le premier score de gravité spécifique (spécifiquement établi pour l'évaluation de la gravité de la PA) en 1974 [74,75]. Il est considéré comme le score de référence dans l'évaluation de la sévérité de la PA. Le score d'Imrie, modifié par Glasgow, puis Blamey, est un score simplifié dérivé du score de Ranson, dont les variables évolutives et difficiles à évaluer (séquestration liquidienne) ont été supprimées [76]. Les scores de Ranson et d'Imrie sont internationalement reconnus. Ils regroupent entre 8 et 11 variables significativement corrélées au pronostic de la PA dans des études statistiques multi-variées.

Le score de Ranson est plus spécifique à l'étiologie alcoolique, alors que le score d'Imrie a la même performance quel que soit l'étiologie.

Ces scores ont une sensibilité de 40 et 88% et une spécificité de 43 à 99% pour la prédiction d'une PAG. Tandis que leur valeur prédictive positive est faible, inférieure à 50%, la valeur prédictive négative pour un score inférieur ou égal à 2 est supérieure à 90%. (Tableau 12)

Les inconvénients de ces scores sont l'évaluation tardive de la maladie ; interférence de leurs calculs avec le traitement en cours ; exclusion des malades qui ont subi une intervention chirurgicale précocement et l'impossibilité de les utiliser en cas de manque de données, certains auteurs ne les utilisent plus.

Score		Mortalité rapportée dans la littérature
Ranson	< 2	1 %
	3 - 5	15 %
	≥ 6	40 à 100 %
Imrie	< 3	6 %
	≥ 3	40 %

**Tableau 12.** Pronostic de la PA selon les scores de gravité de Ranson et d'Imrie

Le BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) est un score plus simple d'évaluation du pronostic, récemment validé sur une étude prospective. Parmi ces avantages c'est qu'il est calculable durant les 1ères 24 heures. Il est basé sur 5 variables (acronyme BISAP pour Blood urea nitrogen, Impaired mental status, SIRS, Age, Pleural effusion). La présence de 3 de ces variables ou plus est corrélée avec un haut risque de mortalité, de défaillance d'organe et de nécrose pancréatique [77, 78,79].(Figure 28)

<b>The bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) scoring system</b>	
<b>Point</b>	<b>Individual components of the BISAP scoring system</b>
	BUN >25 mg/dl
	Impaired mental status (Glasgow coma scale score <15)
	SIRS defined as two or more of the following:
	• Temperature <36 or >38°C
	• Respiratory rate >20 breaths/min or P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> <32 mmHg
	• Pulse >90 beats/min
	• WBC <4,000 or >12,000 cells/mm <sup>3</sup> or >10% immature bands
	Age >60 years
	Pleural effusion detected on imaging
<p>A prognostic scoring system for early identification of patients at risk for in-hospital mortality. One point is assigned for each variable within 24h of presentation and added for a composite score of 0–5.</p> <p>BISAP, bedside index for severity in acute pancreatitis; BUN, blood urea nitrogen; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.</p>	

**Figure 28.** BISAP adapté de Papachristou et al. (2010) [79]

Le score “Acute Physiology and Chronic Health Evaluation” (APACHE) II a été développé pour prédire la probabilité de mortalité dans de nombreuses maladies. Il évalue 12 variables physiologiques, l’âge et l’existence d’une comorbidité [81, 82].

Le score APACHE II est très bien corrélé au risque de mortalité dans la PA, avec une sensibilité de 65 à 81 % et une spécificité de 77 à 91 %. La valeur prédictive négative de la gravité de la PA est supérieure à 90 % pour des scores inférieurs ou égal à 7 et la valeur prédictive positive est aux alentours de 50 % pour des scores supérieurs à 7.

Il a l’avantage d’être évaluable précocement et quotidiennement [83-84]. La courbe d’évolution du score durant les 3 premiers jours constitue également un bon indicateur pronostique.

Les principales limites de ce score étaient son calcul compliqué et la nécessité de mesurer les gaz du sang. (Figure 29)

Actuellement, des calculateurs simples à utiliser sont disponibles (par exemple : [www.globalrph.com/apacheii.htm](http://www.globalrph.com/apacheii.htm)), et la concentration veineuse en bicarbonates ainsi que la saturation en oxygène peuvent remplacer le pH artériel et la pression partielle en oxygène.

De nombreux auteurs recommandent l'utilisation de ce score plutôt que celui de Ranson et Imri.

L'existence d'une obésité (O) étant franchement associée la gravité de la PA, de nombreux auteurs ont proposé l'ajout de ce facteur clinique aux variables de l'APACH II : le score APACHE-O. L'indice de masse corporelle (BMI) est classé en normal (score 0), surpoids (BMI 26–30, score 1), ou obésité (BMI > 30, score 2). L'ajout de l'évaluation de l'obésité au score APACHE II augmente la performance de ce score et une valeur prédictive positive de la gravité de la PA de plus de 70% a été rapportée [40]. (Tableau 13)

L'Index de Gravité simplifié (IGS) ou SAPS (Simplified Acute Physiologic Score) qui dérive du score APACHE, est calculé à partir du relevé de 14 variables au cours des 24 premières heures. Il présente des performances équivalentes au score APACHE II dans l'évaluation de la gravité de la PA [85, 86,87].

Score		Mortalité rapportée dans la littérature
APACH II	< 8	4 %
	≥ 8	11 à 18 %

**Tableau 13.** Pronostic de la PA selon le score de gravité APACH II

Physiologic variable	High abnormal range					Low abnormal range			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature, rectal (°C)	≥ 41	39–40.9		38.5–38.9	36–38.4	34–35.9	32–33.9	30–31.9	" 29.9
MAP (mmHg)*	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		" 49
Heart rate (bpm)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	" 39
Respiratory rate	≥ 50	35–49		2.5–34	12–24	10–11	6–9		" 5
Oxygenation†									
A-aD <sub>O<sub>2</sub></sub> (mmHg)	≥ 500	350–499	200–349		< 200				
PaO <sub>2</sub> (mmHg)					> 70	61–70		55–60	< 55
Arterial pH	≥ 7.7	7.6–7.69		7.5–7.59	7.33–7.49		7.25–7.32	7.15–7.24	" 7.15
Serum sodium (mmol/L)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	" 110
Serum potassium (mmol/L)	≥ 7	6–6.9		5.6–5.9	3.5–5.4	3–3.4	2.5–2.9		< 2.5
Serum creatinine (mg/dL)‡	≥ 3.5	2–3.4	1.5–1.9		0.6–1.4		< 0.6		
Hematocrit (%)	≥ 60		50–59.9	46–49.9	30–45.9		20–29.9		< 20
White blood cells (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20–39.9	15–19.9	3–14.9		1–2.9		< 1
Glasgow Coma Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Total acute physiology score (A) = sum of the 12 individual variable points									
Serum HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> §	≥ 52	41–51.9		32–40.9	22–31.9		18–21.9	15–17.9	< 15
<b>B</b> Age: < 44 years, 0 points; 45–54 years, 2 points; 55–64 years, 3 points; 65–74 years, 5 points; > 75 years, 6 points <b>C</b> Chronic health points. If any of the following five categories is answered with yes, give +5 points for nonoperative or emergency postoperative patient Liver: cirrhosis with portal hypertension or encephalopathy Cardiovascular: class IV angina or at rest or with minimal self-care activities Pulmonary: chronic hypoxemia or hypercapnia or polycythemia of pulmonary hypertension > 40 mmHg Kidney: chronic peritoneal dialysis or hemodialysis Immune: immune-compromised host APACHE II score = A + B + C									
* MAP, mean arterial pressure = (2 × diastolic + systolic)/3. † F <sub>IO<sub>2</sub></sub> > 0.5, record A-aD <sub>O<sub>2</sub></sub> ; F <sub>IO<sub>2</sub></sub> < 0.5, record only PaO <sub>2</sub> . ‡ Double point for acute renal failure. § Venous mmol/L (not preferred, use instead of arterial pH if no arterial blood gas analysis is available).									

**Figure 29.** Système de classification de la gravité des maladies APPACHE [40]

L'efficacité équivalente des scores spécifiques et généralistes de la PA prouve l'atteinte multiviscérale de la PAG.

Les scores de gravité spécifiques ont en leur faveur le fait qu'ils sont une référence internationale bien établie, et qu'ils permettent ainsi une comparaison entre groupes de malades homogènes. Mais leur calcul réclame plus de dix données pour certains, et peut exiger un délai de 48 heures. Cela explique que des scores « simplifiés » aient été proposés pour être utilisés en routine.

Par ailleurs, s'ils sont globalement bien corrélés à la mortalité, c'est-à-dire que la mortalité est d'autant plus élevée que le score est haut, il existe néanmoins un taux de mortalité non négligeable dans les plus bas scores. En effet, certaines séries rapportent un certain nombre de décès pour un score spécifique à 1. Ce

problème semble persister pour les patients de réanimation. Un des cinq décès chez les patients admis en réanimation pour une pancréatite grave dans l'étude de Kaufman et al. [88] avait un score de Ranson égal à 1.

De même dans la série de patients admis en réanimation étudiée par Roumen et al., quatre des 17 patients décédés avaient un score inférieur ou égal à 2 [89]. Les scores de gravité généraux ont en leur faveur le fait qu'ils sont le produit d'un développement rigoureux sur le plan statistique, et qu'ils ont été validés sur une cohorte de plusieurs milliers de malades, permettant ainsi d'éliminer plus efficacement les variables redondantes [90].

Chacun des items qui les composent a pu être segmenté en classes de risque croissant, ce qui permet un meilleur ajustement de la gravité. Ils ont également comme avantage de pouvoir donner une appréciation de la gravité plus précocement, puisque leur première cotation n'a besoin que de 24 heures d'évolution, et de pouvoir de réévaluation quotidienne, permettant de dégager un profil d'évolution utile pour mieux caractériser les patients atypiques [91,92]. Wilson et al. [92] préconisaient ainsi d'effectuer une mesure journalière du score Apache II, et de retenir comme élément pronostique de la mortalité un score supérieur à 12 dans les trois premiers jours d'évolution. Ces scores clinico-biologiques apportent surtout une aide pour différencier le groupe de malades à haut risque d'évolution fatale mais il est également intéressant de pouvoir utiliser ces mêmes scores pour distinguer les formes à évolution grave des autres formes.

Il semble donc que l'aspect universel de l'efficacité des scores de gravité généralistes dans la sélection des patients à haut risque d'évolution fatale plaide en faveur de leur utilisation systématique, à la place des scores de gravité spécifiques, dans les pathologies où leur équivalence (ou leur supériorité) ont pu être démontrées. Ceci permettrait de simplifier et d'améliorer la prise en charge initiale au niveau des sites d'urgence, en orientant d'emblée les patients vers des structures adaptées à leur niveau de gravité [93].

Cependant, la plupart des patients se situeraient aux alentours des valeurs seuils de gravité, que ce soit pour les scores spécifiques ou généralistes ; la valeur prédictive n'est alors que de 40 à 50 % [94]. La prédiction n'est en réalité intéressante que dans les valeurs extrêmes. Une approche beaucoup plus pertinente de la sévérité a donc été recherchée. Elle repose actuellement sur la biologie, puisque toutes les étapes physiopathologiques de la gravité ont des marqueurs biologiques accessibles au dosage.

Un chiffre de lipasémie élevé lors de la persistance de la douleur traduit une complication locale de la pancréatite aiguë, ou une preuve de récurrence.

Ce qui justifie son dosage répété lors d'hospitalisation prolongée.

L'augmentation de l'hématocrite plus de 44% explique une hémococoncentration par constitution du 3ème secteur. Sa survenue prédit une nécrose pancréatique.

le dosage des enzymes pancréatiques (amylase et lipase) n'a aucune valeur pronostique [95,96].

Dans une méta-analyse de 399 patients présentant une PA, un hématocrite à 44 mg/dl constituait l'un des trois marqueurs de gravité les plus sensibles (les deux autres marqueurs étant le BMI et l'épanchement pleural) [97]. Cependant, le marqueur le plus fiable de la défaillance d'organe pourrait être le taux d'urée sanguine [98].

Des dosages biologiques spécifiques ont été proposés pour évaluer la sévérité de la PA.

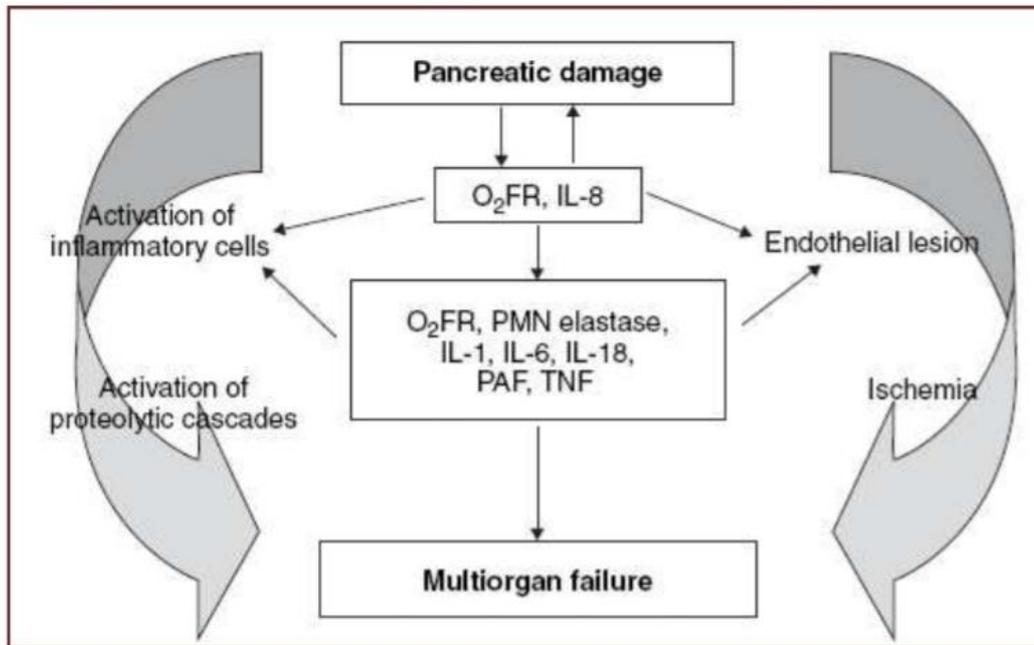
Ils sont directement liés à la physiopathologie : libération ou synthèse de différentes substances dont le dosage permet d'appréhender la sévérité de la pancréatite aiguë. (Figure 30 et 31)

La C-Reactive Protein (CRP) est l'un des marqueurs les plus étudiés pour l'évaluation de la sévérité de la PA. Facile à obtenir aujourd'hui en routine, il n'a pas de valeur diagnostique, mais un taux supérieur à 150 mg/L à la 48ème heure semble être un bon facteur pronostique de la survenue d'une nécrose

pancréatique et son augmentation au cours de l'évolution doit faire rechercher une aggravation locale.

Paramètres biologiques	Latence avant libération	Caractéristiques	Intérêt clinique
<i>I - Marqueurs libérés par les cellules acineuses pancréatiques</i>			
TAP	< 12 heures	Premier marqueur libéré avec surtout une valeur prédictive négative = 100 %	+++
$\alpha$ -2-macroglobuline	48 heures	Marqueur tardif de sévérité de PA	?
$\alpha$ -1-antitrypsine	48-96 heures	Marqueur très tardif de sévérité	?
<i>II - Marqueurs de l'activation des PNN et des macrophages</i>			
PNN élastase (activité des neutrophiles)	< 24 heures	Marqueur précoce de sévérité	?
Phospholipase A <sub>2</sub> (activité phagocytaire)	24 heures	Marqueur de nécrose pancréatique + atteinte pulmonaire	++
<i>III - Cytokines et autres marqueurs systémiques</i>			
IL1	24-48 heures	Cytokine libérée avec l'IL6 Sans avantage par rapport à l'IL6	+
IL6	18-48 heures	Marqueur de détection très précoce : dosage de plus en plus répandu	+++
IL8	12-24 heures	Marqueur très précoce : mais encore peu accessible en routine	?
CRP	48-72 heures	Marqueur de sévérité le plus accessible	+++
PCT	24-36 heures	Marqueur du risque d'infection du pancréas nécrose	++
TAP : peptide d'activation du trypsinogène ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine.			

**Figure 30** .Marqueurs biologiques spécifiques de la gravité de la PA [99]



**Figure 31.** Physiopathologie de la défaillance multiviscérale au cours de la PAG [100]

Le rôle des marqueurs de l'activation des protéases dans l'évaluation pronostique précoce de la PA est basé sur la corrélation positive entre le degré d'activation des protéases et l'étendue des lésions pancréatiques durant l'évolution de la maladie. La synthèse des enzymes digestives sous forme de pro-enzyme est un mécanisme de défense du pancréas contre l'autodigestion. L'activation intra-pancréatique prématurée des pro-enzymes se fait par clivage de la chaîne peptidique (peptide d'activation) qui masque le site d'action de l'enzyme [100].

L'activation du trypsinogène en trypsine est très précoce. Elle se traduit par la libération d'un peptide d'activation du trypsinogène (TAP) de 8 acides aminés, éliminé dans l'urine. Sa concentration urinaire augmente très précocement après le début de la maladie et atteint son maximum dans les premières 24 heures. Cette augmentation est significativement supérieure au cours d'une PAG par rapport à la PA bénigne. Un taux urinaire inférieur à 10 nmol/l 48 heures après

l'admission aurait une valeur prédictive négative de 100 en termes de gravité [101].

Cependant, les taux urinaires de TAP diminuent très rapidement, et le peptide est quasiment indétectable après 3 à 4 jours. Cette diminution rapide limite son usage comme marqueur pronostique aux premières 24 heures de l'évolution de la maladie et il n'est pas utile à la surveillance quotidienne. La sensibilité du TAP urinaire pour la prédiction d'une PAG est de 58 à 100 % et sa spécificité de 73 à 85 %. Par ailleurs, le TAP est quantifié par enzyme immunoassay, méthode trop complexe et coûteuse pour être utilisée en urgence. Des tests rapides par bandelettes rapides ou "immunosticks" sont en cours d'évaluation [100].

De la même manière, il se forme un peptide d'activation de la carboxypeptidase (CAPAP), plus long que le TAP, et donc plus stable et plus facile à quantifier. Les taux plasmatiques et urinaires du CAPAP sont bien corrélés à la sévérité de la maladie avec une performance dans l'évaluation de la gravité de la PA qui semble supérieure à celle du TAP. Comme pour le TAP, l'utilisation du CAPAP comme marqueur pronostique est limitée aux premières 24 à 48 heures depuis le début des symptômes et n'a pas d'intérêt pour le suivi quotidien. Les kits de détermination du CAPAP par radioimmunoassay sont disponibles, mais restent onéreux et d'utilisation complexe [102].

Récemment, un immunoassay enzymatique pour la quantification du peptide d'activation de la phospholipase A2 (PLAP) a été développé. Bien que l'expérience avec la détermination du PLAP est encore limitée, il pourrait constituer un marqueur pertinent à l'avenir pour l'évaluation de la sévérité de la PA. Ceci est dû au fait que le PLAP est libéré après activation de la phospholipase A2 aussi bien pancréatique que granulocytaire. De cette façon, un seul paramètre pourrait refléter l'intensité des deux événements centraux dans la pathogenèse de la PAG, c'est à dire, l'activation des enzymes pancréatiques et la réponse inflammatoire systémique [100, 103, 104].

Les anti-protéases (alpha-2-macroglobuline et alpha-1-antitrypsine) ont des taux sériques corrélés à l'intensité de l'atteinte du pancréas, corrélation négative pour la première, positive pour la seconde mais après 72 heures. Cependant leur dosage n'a pas d'application clinique pour évaluer la gravité d'une PA [105].

Indépendamment de l'étiologie de la PA, les lésions cellulaires initiales induisent la libération très précoce de plusieurs médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine (IL)-8 et les radicaux libres. Ces médiateurs inflammatoires libérés localement attirent les granulocytes, les monocytes et les macrophages, qui libèrent à leur tour de grandes quantités de radicaux libres, de protéases, de phospholipases et de cytokines. La stimulation excessive de la réponse inflammatoire et immunitaire aboutit au SIRS, qui est associé à la survenue de complications et au développement d'une PAG. (Figure 31). Par conséquent, la quantification des taux circulants de ces marqueurs permet d'évaluer l'intensité de la réponse inflammatoire et immunitaire, elle-même corrélée à la sévérité de la PA.

Plusieurs médiateurs de l'inflammation ont été évalués dans le contexte d'une PA. Parmi eux, la PMN élastase (Elastase granulocytaire, marqueur de l'activation des polynucléaires), le TNF, les IL-6 et IL-8, et la CRP méritent d'être soulignés. Ces marqueurs de l'inflammation ne sont évidemment pas spécifiques de la PA, mais ils peuvent être utilisés non seulement pour l'évaluation pronostique précoce de la maladie, mais aussi pour le suivi de son évolution clinique.

Le dosage des cytokines (notamment le TNF- $\alpha$ , l'IL1- $\beta$  et l'IL-8) qui sont principalement libérés par les monocytes activés et des macrophages, sont considérés comme des marqueurs fiables pour le suivi clinique et l'évaluation pronostic, le TNF- $\alpha$  par exemple est libéré de façon intermittente dans la PA [106]. Mais ils sont inaccessibles avec un coût onéreux, ce qui ne permet pas son utilisation de routine [107].

Un autre marqueur appelé le PMN élastase (qui est un marqueur d'activation des polynucléaires) est excellent élément pour la traduction directe de la sévérité d'une PA dans les premières 24h, avec un taux de sensibilité et de spécificité de 85% et de 95% respectivement, et une valeur prédictive positive supérieure à 80%, et une valeur prédictive négative de 100%. (Figure 32)

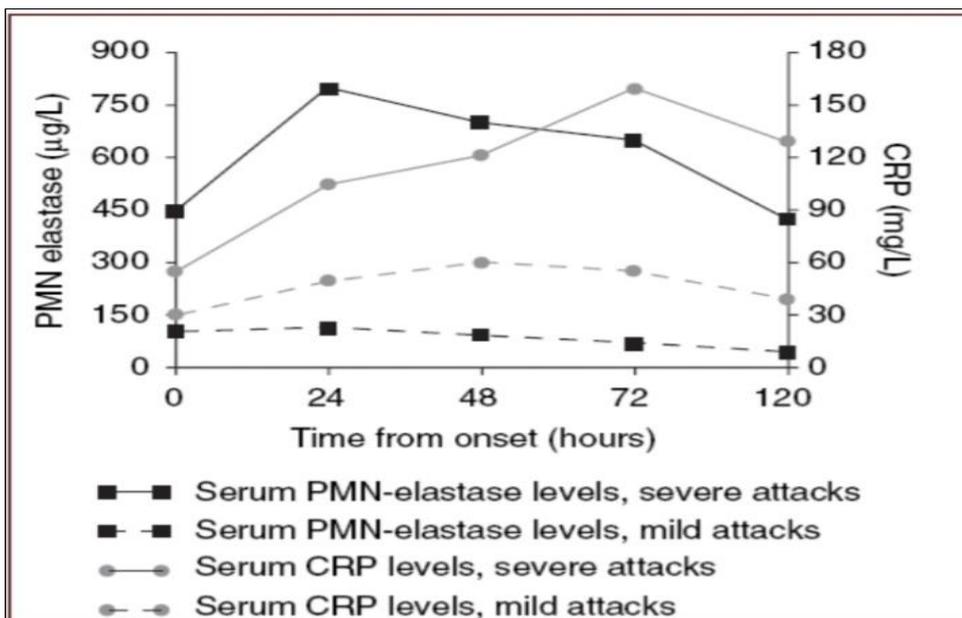
Les limites méthodologiques relatives à la quantification de la PMN élastase par dosage immuno-enzymatique ont été surmontées par le développement d'une méthode d'immuno-agglutination sur latex.

Cette méthode permettant la détermination par automates de la PMN élastase, est applicable en routine pour une évaluation quotidienne de la sévérité de la PA [108, 109].

Il existe aussi un autre marqueur appelé la phospholipase A2 qui reflète l'activité phagocytaire (il est impliqué dans le développement de la nécrose pancréatique par la conversion des lécithines membranaires en lyso-lécithines toxiques), son dosage à un double intérêt : la prédiction d'une nécrose pancréatique et/ ou la survenue de complications pulmonaire (par destruction du surfactant et libération du monoxyde d'azote [NO]). Donc l'intérêt de son dosage permet le suivi de la nécrose pancréatique et le risque infectieux.

La CRP est un marqueur fiable et disponible qui peut être dosé quotidiennement, elle a une performance légèrement inférieure à celle de la PMN élastase et des cytokines.

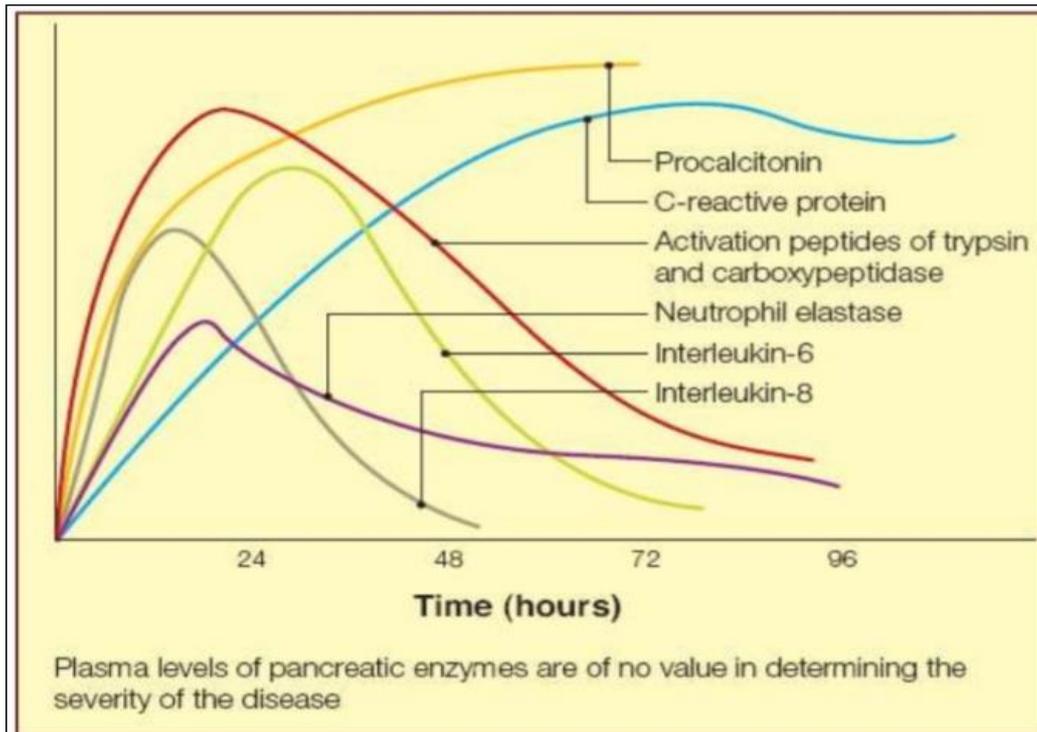
Mais supérieure à celle de n'importe quel autre score de gravité. Une forte corrélation entre la CRP et la survenue d'une nécrose pancréatique ou péri-pancréatique a été décrite. Ceci permet la prédiction de la présence d'une nécrose avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 80%.



**Figure 32.** Taux circulants de PMN élastase et de CRP au cours de PA modéré et sévères.

La CRP peut donc être un marqueur suffisant pour la sélection des patients pour qui une TDM avec injection de contraste est nécessaire. Mais il faut aussi rappeler que sa plus grande performance n'est atteinte qu'après 72h ce qui la rend pas un marqueur pronostic optimal de PA.

La pro-calcitonine (PCT) a été proposée comme critère diagnostique non invasif d'infection du pancréas nécrosé. Dans deux études, le dosage réalisé précocement 12 à 24 heures après l'admission a une valeur prédictive négative de 92 et 84 %. Cette valeur de la PCT pour évaluer les patients à risques de complications majeures a été confirmée par une étude prospective multicentrique en 2007 [110]. (Figure 33)

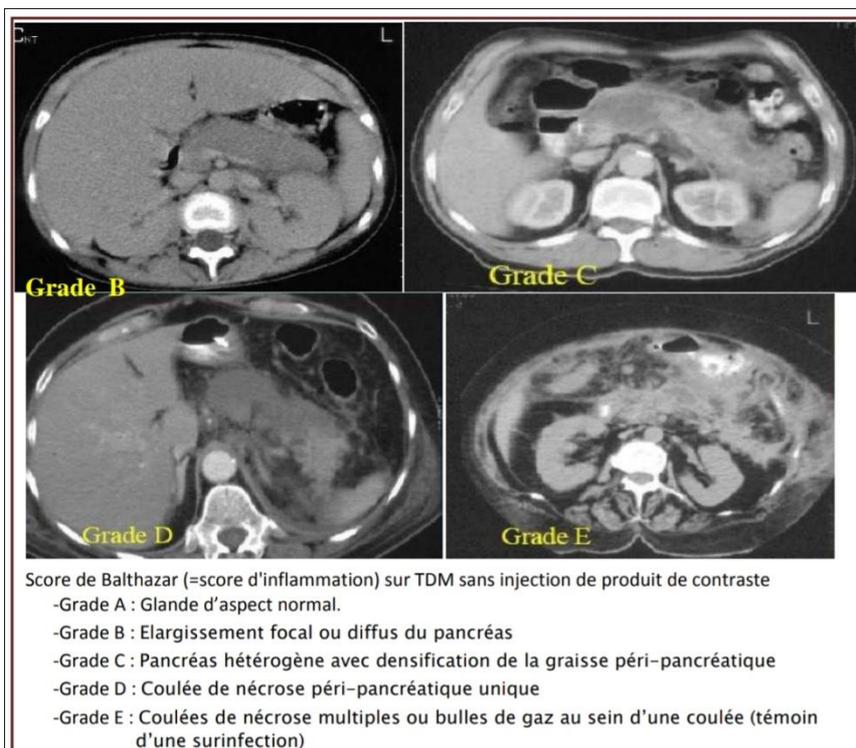


**Figure 33.** Marqueurs de gravité biologiques de la PA [110]

L'indice de gravité scannographique (CT severity index) est un système de gradation de la sévérité de la PA qui combine le score de Balthazar (Figure 34) avec la présence et l'étendue de la nécrose pancréatique sur la TDM abdominale après injection.

Aux grades A à E sont assignés 0 à 4 points, auxquels sont rajoutés 2 points pour une nécrose atteignant moins de 30% du parenchyme pancréatique, 4 points pour une nécrose atteignant entre 30 et 50%, et 6 points pour une nécrose supérieure à 50 % (Figure 34).

Le score de sévérité qui en résulte, classant la PA en trois grands groupes (0-3, 4-6, 7-10), est bien corrélé avec la mortalité et le développement d'une complication locale (Figure 35).



**Figure 34.** Score de gravité de Balthazar

CT Severity index (CTSI)				
CT Grade	Points	Necrosis	Points	CTSI Score
A	0			
B	1	None	0	1
C	2	<30%	2	4
D	3	30-50%	4	7
E	4	>50%	6	10

CTSI Score = CT grade + necrosis score (0-10).

**Figure 35.** Score de gravité scanographique.

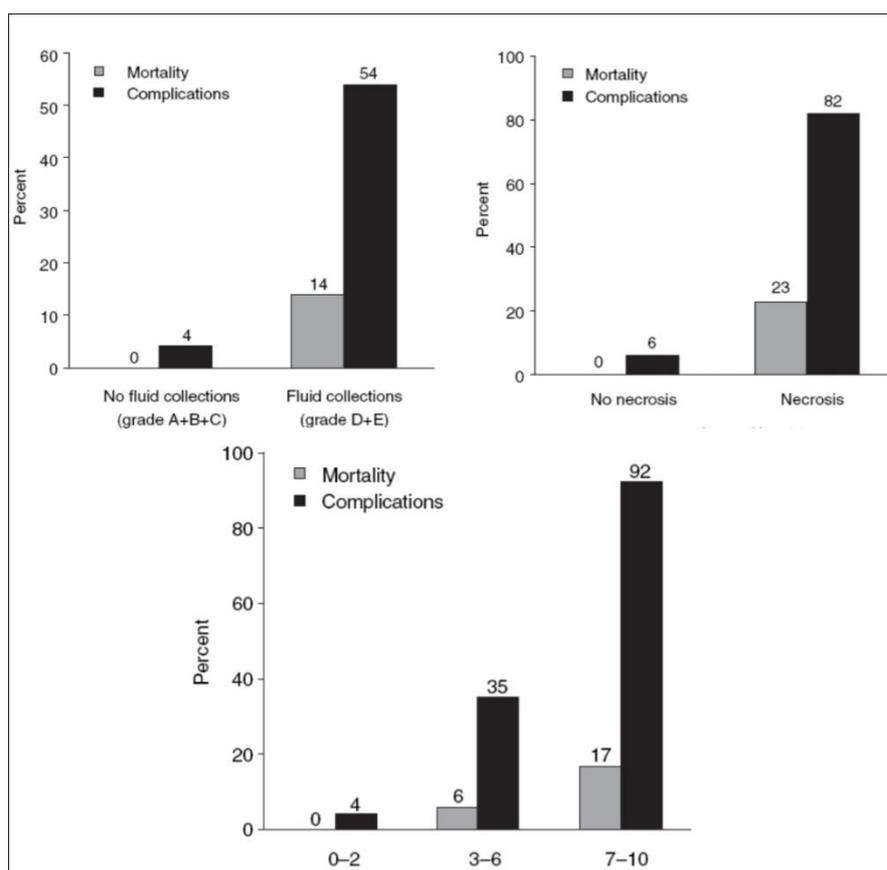
Les patients ayant un indice de gravité de 0 ou 1 ne présentent pas de complications, tandis que les patients avec un indice de gravité de 7-10 présentent une probabilité de mortalité de 17% et un taux de complication de 92%. (Figure 36)

Cependant, la TDM réalisée 2 à 3 jours après le début de la maladie a une meilleure performance dans la détection et la quantification de la nécrose pancréatique. Bien que la présence d'une ischémie pancréatique peut être évidente initialement chez la plupart des patients, l'étendue de la nécrose avec l'apparition de la liquéfaction est plus difficile à mettre en évidence au début de la maladie.

De plus, certaines études expérimentales suggèrent que l'injection d'un produit de contraste iodé peut aggraver ou précipiter la survenue de la nécrose pancréatique, en diminuant la microcirculation pancréatique [111], bien que d'autres études publiées chez l'homme ne confirment pas cette hypothèse [112,113].

Les conférences de consensus internationales recommandent le recours à la TDM abdominale pour l'évaluation des PAG, le bilan morphologique tomodensitométrique ne devant être réalisé que le deuxième ou troisième jour après le début de la maladie, en dehors de toute errance diagnostique.

L'IRM a les mêmes performances pronostiques que la TDM, tout en préservant la fonction rénale en utilisant des produits de contraste moins néphrotoxiques. Cet examen doit être préféré à la TDM au cours de la PAG, lorsqu'il est accessible et que le malade est transportable [114].



**Figure 36.** Grading scanographique versus morbidité et mortalité [114]

Dans une étude comparant la performance des différents scores pour prédire l'évolution vers une PAG chez 185 patients, les aires sous la courbe pour les scores de Ranson, le CTSI, le BISAP et le score APACHE II étaient respectivement de 0,94 ; 0,84 ; 0,81 et 0,78 [115]. L'avantage du score BISAP est d'être beaucoup plus simple et utilisable dès le 1er jour suivant l'admission, sans attendre la 48ème heure pour compléter le score de Ranson ni la première TDM pour le score de Balthazar. Si sa pertinence se confirme, il devrait avoir une place importante dans l'évaluation initiale de la gravité d'une PA.

Près d'une centaine d'étiologies a été proposée pour les pancréatites aiguës, dans plus de 85 % des cas, une étiologie est retrouvée [116], tandis qu'environ 10 à 23 % des pancréatites sont qualifiées d'idiopathiques dans toutes les séries

[117]. Il ne paraît pas y avoir de liens entre la sévérité de la PA et l'étiologie de la maladie [118, 119], bien que pour certains, les formes alcooliques soient les plus graves [120].

La recherche étiologique initiale se doit donc de rechercher ces deux causes principales avant de s'orienter vers des causes plus rares. Les causes moins fréquentes seront à rechercher ou à confirmer dans un second temps [121].

Ainsi, le diagnostic étiologique peut être facile dans la plupart des cas, orienté par l'histoire clinique (lithiase biliaire connue ou consommation chronique d'alcool), les données biologiques (macrocytose comme un signe d'abus d'alcool ; des enzymes hépatiques, principalement les ALAT en faveur de l'étiologie biliaire, des ASAT et  $\gamma$ -glutamyl-transférase en faveur d'une pancréatite alcoolique), et l'échographie abdominale (présence de signes directs ou indirects de calculs biliaires). Le bilan biologique à l'admission doit comprendre le dosage des triglycérides et une calcémie pour affirmer ou exclure une cause métabolique. Enfin, l'histoire de la maladie devrait comprendre la recherche d'antécédents familiaux de pancréatite, une recherche attentive de toute prise médicamenteuse ou d'un contexte d'auto-immunité. [122]

**Tableau 14.** Étiologies des pancréatites aiguës d'après [123, 124, 125]

Obstruction des voies biliaires	Lithiase du cholédoque, ampulome, tumeurs pancréatiques primitives ou secondaires, corps étrangers obstruant la papille, pancréas divisum avec obstruction du canal pancréatique accessoire, diverticule duodéal périampulaire, hypertonie du sphincter d'Oddi
Toxines ou médicaments	Alcool éthylique, alcool méthylique, venin de scorpion, insecticides organophosphorés, azathioprine, mercaptopurine, acide valproïque, œstrogènes, tétracyclines, métronidazole, nitrofurantoïne, pentamidine, furosémide, sulfonamides, méthylidopa, cimétidine, ranitidine, sulindac, didanoside, acétaminophène, érythromycine, salicylés...
Traumatisme	Traumatisme fermé de l'abdomen, postopératoire, cathétérisme rétrograde endoscopique de la papille, sphinctérotomie endoscopique, manométrie du sphincter d'Oddi
Anomalies métaboliques	Hyperlipidémie (type I, IV et V), hypercalcémie (hyperparathyroïdie, myélome)
Infections	Parasites : ascariase, douve de Chine Virus : oreillons, rubéole, hépatite A, B, non A-non B, virus coxsackie B, échovirus, adénovirus, CMV, varicelle, Epstein-Barr, VIH Bactéries : mycoplasmes, <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , legionelloses, leptospiroses
Anomalie vasculaire	Ischémie, hypoperfusion tissulaire, embolies de cholestérol, maladies vasculaires et auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren, périartérite noueuse, hypertension artérielle maligne)
Divers	Ulcère perforé, maladie de Crohn, syndrome de Reye, mucoviscidose, déficit en alpha-1 antitrypsine, hypothermie
Formes familiales	
Forme idiopathique	

La lithiase biliaire est, avec l'intoxication alcoolique, la cause la plus fréquente de pancréatite, observée dans 35 à 45 % des cas pour chacune de ces deux étiologies [126]. Il existe une variabilité importante dans la fréquence des étiologies selon le pays d'origine et la population étudiée. En France, l'alcool serait l'étiologie retrouvée dans 36 % des cas et la lithiase dans 37 % des cas.

Dans notre série, la cause de la pancréatite aiguë a été étiquetée dans 84,9% des cas.

L'origine biliaire prédominait avec 66 % des cas. Une cause infectieuse a été soulevée dans 2 % des cas, devant un contexte infectieux patent précédent la survenue de la PA.

Une auto-immunité a été mise en cause dans 2 % des cas. Une tumeur de la tête du pancréas a été retrouvée dans 2 % des cas. Une origine iatrogène a été suspectée dans 4 % des cas

Dans la population de sujets lithiasiques, l'incidence de la pancréatite aiguë passe à 15 % habitants/an. Les calculs responsables de PA sont principalement les petits calculs (< 5 mm) ou les microcalculs qui migrent dans la voie biliaire principale le plus souvent non mis en évidence car trop petits ou déjà passés dans le duodénum.[127].

L'origine biliaire d'une PA reste encore parfois difficile à prouver et il faut utiliser tous les outils cliniques, biologiques et d'imagerie pour conforter ce diagnostic. L'absence de lithiase détectée par l'imagerie ne permet pas d'éliminer formellement l'origine lithiasique biliaire d'une PA et, inversement, la mise en évidence d'une lithiase vésiculaire, compte tenu de sa prévalence élevée, ne permet pas d'affirmer que celle-ci soit responsable de la PA. [128,129]

Devant toute pancréatite aiguë il faut rechercher une lithiase biliaire, par échographie (recherche de lithiase vésiculaire), et en cas de forte suspicion, par des examens plus sensibles que sont l'écho-endoscopie bilio-pancréatique et la cholangio-IRM.

Des scores biocliniques ont été proposés pour le diagnostic de PA biliaire : le score de Blamey, regroupant cinq variables pronostiques indépendantes, peut être utilisé en pratique clinique [130,131]

Critères de Blamey :

- Sexe féminin
- Age > 50 ans
- ALAT > 3 N (100 U/l)
- Phosphatases alcalines > 2,5 N (300 U/l)
- Amylase > 13 N (4 000 U/l)

Il doit rester un diagnostic d'élimination après avoir exclu les autres causes et notamment la lithiase biliaire (même chez un patient éthylique). Le plus souvent, la pancréatite aiguë alcoolique est le mode d'entrée dans la pancréatite chronique, dont la première phase de l'histoire naturelle se caractérise par des poussées répétées de pancréatite aiguë alcoolique. Seuls 10 % des alcooliques chroniques (plus de 80 g d'alcool hebdomadaires) feront une PA, les facteurs génétiques et environnementaux ont donc une place importante. Hypercalcémie, surtout en cas d'hyperparathyroïdie: 7 % des patients atteints d'hyperparathyroïdie font des PA et une hyperlipidémie, principalement la hypertriglycéridémie avec un taux supérieur à 11 mmol/L. Cette hypertriglycéridémie est secondaire à une hyper-lipoprotéïnémie de type I ou V (voire IV) ou plus rarement à un diabète ou à une maladie alcoolique [132]. De nombreux virus, bactéries et parasites ont été décrits comme responsables de PA sans que le mécanisme soit totalement élucidé. Le diagnostic sera évoqué devant des signes infectieux spécifiques qu'il faudra rechercher et ayant pu survenir quelques jours à quelques semaines avant l'épisode de PA.

Il s'agit du virus des oreillons, de la rougeole, du virus de l'hépatite virale A, B ou C, du cytomegalovirus, des entérovirus, des coxsackies et échovirus, de

l'adénovirus, de l'EBV, de la varicelle, de la rubéole, des herpès virus, de la toxoplasmose soit il peut s'agir du virus de l'immunodéficience humaine (lors du VIH la PA va être due soit au virus lui-même, soit au cours des infections opportunistes : CMV, Toxoplasmose, Mycobacterium avium, Cryptosporidium.. ou elle sera induite par les médicaments anti-rétroviraux soit par l'hypertriglycémie induite par les antirétroviraux) .

Des PA ont été décrites au cours d'infections bactériennes à mycoplasma pneumoniae, Campylobacter jejuni, légionella, leptospira, mycobactéries (Mycobacterium tuberculosis et avium), salmonelles.

Enfin, les parasites les plus fréquemment impliqués sont les Cryptosporidies et l'Ascaris (qui va remonter dans la papille et bloquer le canal de Wirsung) [133].

Cause rare de PA et de diagnostic difficile, ce sont des formes pseudotumorales, pas obligatoirement associée aux manifestations auto-immunes ou systémiques au moment de l'épisode qui peut précéder ou succéder de plusieurs années la PA (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus, PAN, SAPL, maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale, Crohn, cholangite) [134].

L'imagerie peut orienter le diagnostic devant une forme pseudotumorale à la TDM. La CP-IRM est plus spécifique en objectivant un système canalaire pancréatique non dilaté, irrégulier, avec de longues sténoses [135]. Le dosage des marqueurs auto-immuns (anticorps antinucléaires, antimitochondries, antiréticulum endoplasmique, latex Waaler-Rose, dosage pondéral des IgG, IgE, IgM, IgA et IgG4) peut aider au diagnostic.

Les plus fréquentes et peut survenir jusqu'à 30 jours post CRPE, essentiellement dans les suites d'une sphinctérotomie endoscopique, dans 1 à 10% des cas selon les études. Il existe toujours une ascension de la lipase après ce geste et son

diagnostic est confirmé devant l'association d'un syndrome clinique douloureux abdominal survenant dans les suites immédiates de la CPRE, s'accompagnant d'une élévation significative des chiffres de l'amylasémie et/ou de la lipasémie (> 3 à 5N), nécessitant une hospitalisation de plus de 24 heures et requérant la prise d'antalgiques.

Les facteurs de risques de PA après CPRE sont: sexe féminin, âge jeune, cholédoque fin (< 6 mm), nombre de tentatives pour cathétériser la papille avec opacification du canal de Wirsung.

Tout geste chirurgical y compris extra-abdominal peut être responsable d'une PA mais c'est la chirurgie sus-mésocolique qui est le plus souvent mise en cause comme la chirurgie biliaire (1 à 3 %), la chirurgie pancréatique (4 %) et la gastrectomie (1,2 %). Plus rarement, la chirurgie cardiovasculaire, la transplantation rénale et hépatique ont été rapportées [136].

Toujours penser au cancer du pancréas ou à un ampullome vaterien en cas de pancréatite non alcoolique et non biliaire et particulièrement chez les sujets ayant plus de 50 ans.

Cependant, il faut rechercher un obstacle d'origine tumoral de façon très rigoureuse en utilisant tous les moyens d'imagerie quel que soit l'âge du patient. En effet, 5 à 10% des adénocarcinomes pancréatiques se révèlent par une PA et ce pourcentage atteint 20 à 40 % en cas de tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) [137]. La généralisation de la CP-IRM a fait de la TIPMP une cause majeure de PA non alcoolique et non biliaire au-delà de 50 ans. Il ne faut pas considérer une lésion kystique objectivée sur la TDM initiale comme étant un pseudokyste, car celui-ci apparaît tardivement, mais comme une tumeur kystique. De même, toutes calcifications pancréatiques ne sont pas obligatoirement dues à une pancréatite chronique vu que 5 à 10 % des TIPMP sont associées à des calcifications pancréatiques [138].

Anomalies canalaire :

Pancreas divisum: c'est la malformation embryonnaire pancréatique la plus fréquemment observée (entre 5 et 10 % de la population). Le diagnostic est posé avec la CPRE ou l'IRM. Cette anomalie résulte de l'absence de fusion des deux ébauches pancréatiques lors de l'embryogenèse.

Le pancréas divisum provient de l'absence de fusion embryonnaire des ébauches dorsales et ventrales pancréatiques.

En revanche, sa responsabilité dans la survenue d'une PA est maintenant remise en cause [139]. Il faudrait donc le considérer comme une variante anatomique et poursuivre l'enquête étiologique à la recherche d'une autre cause.

Pancréas annulaire: diagnostic posé avec la CPRE ou l'IRM. Cette anomalie rare résulte d'une mauvaise embryogenèse du pancréas. Il persiste une ébauche pancréatique qui va enserrer le duodénum.

DKPA (dystrophie kystique sur pancréas aberrant): associant une obstruction duodénale et des épisodes répétés de PA. Un pancréas aberrant situé dans la paroi duodénale va former des kystes et comprimer le duodénum.

Les causes génétiques doivent être évoquées lorsque la PA survient avant l'âge de 30 ans dans un contexte d'antécédents familiaux. Il existe trois familles de mutations. Les mutations du gène CFTR responsables dans les formes sévères de la mucoviscidose, peuvent entraîner des PA dans les formes mineures, même après 30 ans. La mutation du gène SPINK1 qui provoque une PA lors d'une suractivation de la trypsine. La mutation du gène du trypsinogène cationique responsable d'une hyperactivité de la trypsine [140,141].

Elle apparaît dans un contexte évident de traumatisme abdominal. L'atteinte pancréatique peut passer inaperçue et ne se révéler que plusieurs mois plus tard comme une pancréatite obstructive en amont de la contusion abdominale.

Les étiologies médicamenteuses et toxiques sont très nombreuses. Souvent bénignes et récidivantes lors de la réintroduction du médicament et leur diagnostic doit être évoqué en l'absence d'autres causes classiques de pancréatite.

Cette forme de PA peut survenir de quelques jours à trois mois après l'introduction du médicament ou après une augmentation des doses [142,143].

Les critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque doivent être évalués. Plus de 250 médicaments ont un potentiel toxique, soit purement biologique ou clinique.

Une base de pharmacovigilance intitulée Pancréatox® liste les médicaments pour lesquels une toxicité pancréatique a été rapportée [144, 145, 146]. Cependant, un médicament connu pour sa toxicité pancréatique n'est pas forcément responsable de la PA observée chez un malade donné. De même, un médicament absent des bases de données peut fort bien être responsable d'une atteinte pancréatique.

Parmi ces médicaments :

- Acide valproïque, Méthylidopa, Ergotamine
- Salicylés, Paracétamol, Métronidazole
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- OEstrogène, Nitrofurantoïne
- AsparaginasePentamidine
- Azathioprine, Furosémide, Cimétidine
- Sels d'or, Interleukine
- Cytarabine, Isotrétinaïne, Ranitidine

- Danazole, Sulfasalazine, Sulindac
- Tétracycline, Thiazidique

Après réalisation d'un bilan initial, aucune cause n'est mise en évidence dans environ 20 % des cas : on parle alors de PA idiopathique. Dans tous les cas, il convient de pratiquer un nouveau bilan clinique et para-clinique complet à distance de la poussée de PA (deux à trois mois). Ce bilan doit associer des dosages biologiques spécifiques, une TDM de réévaluation et une CP-IRM. L'échoendoscopie, dans un contexte de PA idiopathique, permet à distance de poser un diagnostic de lithiase biliaire non mise en évidence initialement dans près de la moitié des cas. Finalement, 5 à 10% seulement des PA resteraient inexplicables chez l'adulte.

Si aucune étiologie n'est finalement retrouvée, il faut d'ailleurs discuter de réaliser une cholécystectomie de principe.

Une pancréatite aiguë nécessite toujours une hospitalisation, systématiquement, alors que les soins intensifs sont nécessaires dès qu'une défaillance d'organe apparaît. [147]

Une fois le diagnostic est établi, la prise en charge a pour but de traiter d'abord les symptômes de la PA, suivre l'évolution afin d'éviter qu'elle soit défavorable en prévenant les défaillances des organes, traiter les complications dès leur apparition et enfin envisager un traitement étiologique dans un second temps afin d'éviter les récurrences.

La pancréatite aiguë se caractérise par une fenêtre thérapeutique étroite, probablement limitée aux premières 72 heures après le début des symptômes, étant donné que la survenue d'un SIRS est précoce après l'activation intra-pancréatique des enzymes pancréatiques [148]. L'expérience acquise au cours des 40 dernières années montre qu'une surveillance étroite et des traitements conservateurs sont les meilleures garanties d'une évolution simple. [149]

Dans tous les cas, un bilan clinique (pouls, pression artérielle, fréquence respiratoire, température, diurèse, saturation en oxygène, échelle de douleur), biologique (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, gaz du sang artériel) et radiologique si besoin (radiographie thoracique et abdominale en cas de doute diagnostique) est indispensable à l'admission. [150]

Une réévaluation régulière pour évaluer l'effet de la prise en charge initiale, cliniquement (frissons, marbrures, examen abdominal) et biologiquement parfois est nécessaire [151-152]

La compensation des pertes hydroélectrolytiques et le rétablissement d'une volémie correcte doivent être effectués le plus rapidement possible. L'apport de cristalloïdes est généralement suffisant pour traiter les pertes en eau et en NaCl. Les macromolécules ne sont nécessaires qu'en cas d'état de choc. On poursuit un schéma de base pour la réhydratation et sera à adapter en fonction des ionogrammes sanguins.

Une hyperglycémie  $\geq 13,9$  mmol/l nécessite un apport d'insuline.

En cas d'hématocrite inférieur à 25 % une transfusion sanguine est indiquée. Une surveillance régulière des gaz du sang à la recherche d'une acidose est recommandée comme premier signe d'une hypovolémie ou d'une nécrose. Conférence de consensus sur la pancréatite aiguë, SNFGE, 2001. [www.snfge.org](http://www.snfge.org).

Des altérations de la fonction respiratoire sont observées avec souvent une amélioration spontanée. Une surveillance de la saturation percutanée en oxygène si le patient nécessite une administration d'oxygène. Tout signe d'aggravation respiratoire impose la réalisation d'une radiographie thoracique à la recherche d'une complication respiratoire (œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, atelectasie, infection, inhalation ...)

Une analgésie efficace doit être débutée rapidement. Le paracétamol doit être utilisé avec prudence chez les patients alcooliques. La morphine et ses agonistes purs sont des antalgiques de choix pour les douleurs intenses. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison de leurs effets secondaires (que ce soit sur les reins, sur l'hémostase...)

En routine la pose d'une sonde nasogastrique d'aspiration ne s'impose pas, tandis qu'elle est justifiée lors de vomissements répétés.

Le jeûne s'impose initialement de lui-même au malade en raison de l'intensité des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements, de l'iléus réflexe et de l'intolérance digestive. Mais étant donné que la nutrition permet de lutter contre l'atrophie de la muqueuse et réduit le taux d'infection, dans les PA peu sévères, l'alimentation orale peut être reprise progressivement après une période de 48 heures sans douleurs et une normalisation de la lipasémie.

Dans les PA graves, la nutrition entérale doit être privilégiée et débutée rapidement (dès 48 heures). Elle se fait préférentiellement à l'aide d'une sonde nasojejunale du fait du reflux gastrique fréquent à ce stade.

La bonne tolérance de la nutrition entérale, son moindre coût, son efficacité et sa moindre morbidité la font préférer à la nutrition parentérale. La nutrition parentérale ne reste indiquée qu'en cas d'intolérance de la voie entérale.

La surinfection de la nécrose est une des complications les plus fréquentes et les plus graves des formes sévères de PA. Pour prévenir ce risque, de multiples travaux ont tenté un traitement antibiotique préventif [153]. Une première série d'essais thérapeutiques a été réalisée dans les années 1990 [154]. Un seul de ces travaux a rapporté une amélioration de la mortalité des PA recevant un traitement préventif. L'évolution de la mortalité dans ce travail, comparée à la mortalité moyenne constatée dans les séries précédentes témoigne de

l'amélioration de la prise en charge de ces patients et fait discuter de l'utilité d'une prophylaxie dans ce contexte [154,155].

Sur la base des études disponibles, les conférences de consensus française et internationale n'ont pas recommandé l'antibiothérapie préventive systématique ni par voie systémique ni sous forme de décontamination digestive sélective. L'antibiothérapie n'est justifiée qu'en cas d'infection documentée, devant un choc septique, une angiocholite, une infection nosocomiale. Enfin, une antibioprophylaxie doit encadrer les gestes invasifs selon les recommandations actuellement.

L'intérêt de la prévention des ulcères et hémorragies de stress est plutôt nécessaire pour les malades ayant des défaillances viscérales graves (notamment respiratoires), ou alors pour les malades aux antécédents ulcéreux ayant une pancréatite sans défaillance viscérale. [155]

Le traitement étiologique est indispensable, pour éviter les récurrences et il fait partie de la prise en charge globale du patient.

Si la PA est d'origine alcoolique on incite à la vitaminothérapie B1, B6 pour la prévention du diabète. A distance de la poussée il faut inciter au sevrage de l'alcool. [156]

Alors que si la PA d'origine lithiasique : la cholécystectomie est nécessaire à distance étant donné le risque de récurrence compris entre 30 et 60 %.

La cholangiographie rétrograde par voie endoscopique avec sphinctérotomie endoscopique n'est pas systématique. Il faut comprendre que dans la grande majorité des cas, le calcul de la voie biliaire principale à l'origine de la pancréatite aiguë a déjà migré dans le duodénum.

Au cours de la PA bénigne lithiasique il n'y a pas d'indication à la CPRE avec extraction des calculs par sphinctérotomie endoscopique.

En pratique, CPRE est indiqué si :

- Angiocholite associée à la pancréatite aiguë,
- Pancréatite biliaire grave non contrôlée (encore controversé).

La cholécystectomie coelioscopique avec cholangiographie peropératoire sera réalisée au cours de la même hospitalisation après cessation des douleurs. L'exploration de la voie biliaire principale peut également être faite par échographie ou bili-IRM avant la chirurgie. En cas de lithiase de la voie principale encore en place, le traitement peut être chirurgical ou en deux temps avec une sphinctérotomie endoscopique.

L'évolution est en règle favorable dans 80% des cas, elle correspond surtout à une pancréatite classée légère ou modérée, réversible en quelques jours. L'évolution de ces formes est marquée par la résolution de la douleur en 24 à 48 heures l'absence de complications générales et infectieuses, reprise du transit intestinal, normalisation des enzymes pancréatiques après quelques jours de l'hospitalisation.

La mortalité globale de la pancréatite aiguë, toutes formes confondues, est de l'ordre de 3,7%. Cette mortalité se concentre essentiellement sur les formes graves pour lesquelles elle peut atteindre 10 à 30%. La défaillance viscérale présente chez les patients présentant une pancréatite aiguë dès l'admission constitue un facteur pronostique avec une mortalité pouvant atteindre 40%.  
[157]

Dans les pancréatites aiguës graves 80% des décès sont tributaires aux infections de nécrose pancréatique.

Au stade initial de la PA, il existe 2 indices pronostiques de mortalité : le nombre d'organes en défaillance et la durée de l'insuffisance d'organes. Les autres décès

surviennent après 2 semaines d'évolution, en rapport avec des complications locorégionales aboutissant à des défaillances systémiques et imputables à des défaillances cardiopulmonaires (surinfection secondaire).

Notre étude rétrospective nous a permis de relever certaines difficultés et de faire le point sur les constatations suivantes :

A- La difficulté de collecter des dossiers complets

B- Une fréquence non négligeable de PA dans notre contexte, et une tendance à l'augmentation des hospitalisations pour PA.

C- Une faible proportion de patients souffrant de PAG est hospitalisée au niveau du service.

D- Un âge de survenue de PA relativement jeune (moyenne de 51 ans), avec une nette prédominance féminine (sex-ratio 0,65).

E-Sur le plan clinique, la douleur intense reste le principal symptôme révélateur.

F- La découverte fortuite fréquente à l'occasion du bilan biologique à l'admission d'une comorbidité associée, méconnue et non suivie, notamment d'une insuffisance rénale ou d'une hyperglycémie, particulièrement chez les sujets âgés.

G- Une évaluation de la gravité principalement tomodensitométrique (gravité morphologique), sur des TDM réalisées précocement.

H- La difficulté de l'obtention de certains paramètres pour l'évaluation des scores de gravité biocliniques de Ranson et d'Imrie dans notre contexte. Par conséquent, ces scores n'ont pas été calculés.

I- Certains paramètres de présomption de gravité clinique, tels que l'obésité, les signes cutanés, et la distension abdominale n'ont pas toujours été recherchés ou signalés.

J- Le BISAP n'a pas été utilisé dans notre formation.

K- Les scores de gravité généralistes APACHE II et IGS 2 n'ont pas été calculé.

L- Les paramètres biologiques pronostiques les plus pertinents à l'admission étaient représentés par la fonction rénale et la glycémie.

M- Une prédominance des PA idiopathiques (15%) et PA biliaire (66%).

N- Une prise en charge presque majoritairement symptomatique.

Suite à ces constatations, il serait judicieux de proposer, à l'instar de plusieurs centres hospitaliers, un schéma de prise en charge efficient, impliquant tous les professionnels amenés à intervenir au cours de la prise en charge de la PA et tout au long de son évolution, depuis l'admission au service d'accueil des urgences.

# *CONCLUSION*

La pancréatite aigue est une urgence médico-chirurgicale peu fréquente. Le diagnostic repose sur les signes cliniques dont le plus constant est la douleur abdominale d'installation brutale associée à une élévation de la lipasémie de plus de trois fois à la normale et des signes d'atteinte pancréatique à l'imagerie notamment à la tomodensitométrie, la TDM ne doit être demandée que 72 heures après le début de la crise. Elle constitue l'exploration fondamentale dans le bilan des pancréatites aiguës et présente quatre principaux intérêts :

- ✓ Diagnostic positif et stadification de la pancréatite par l'analyse du pancréas et des espaces péri-pancréatiques, ainsi que du reste de la cavité péritonéale et pelvienne, avec stadification de la pancréatite aigue (Classification de BALTHAZAR modifié).
- ✓ Diagnostic étiologique : en dépistant une lithiase de la voie biliaire principale ou des signes orientant vers une étiologie alcoolique.
- ✓ Evaluation du pronostic : par un score bioclinique et scannographique.
- ✓ La surveillance évolutive et le scanno-guidage à la recherche de complications ainsi que leur traitement radiologique interventionnel.

La pancréatite aigue d'origine biliaire reste relativement fréquente et atteint surtout la femme, la consommation d'alcool est l'un des facteurs de risque rencontré également.

Prédire la sévérité par des scores spécifiques et généralistes était difficile du fait des faibles taux de réalisation des examens paracliniques.

Sa prise en charge nécessite une structure multidisciplinaire. On distingue deux formes:

- ❖ La pancréatite aigüe œdémateuse : forme bénigne, dont l'évolution est généralement favorable.
- ❖ La pancréatite aigue nécrotico-hémorragique : qui est la forme la plus grave dont l'évolution peut se faire vers des complications parfois mortelles.

Le traitement est d'abord médical et vise à prévenir et à traiter les complications systémiques telles que les défaillances viscérales. Cette pathologie peut simuler d'autres urgences abdominales entraînant à tort le recours à la laparotomie qui ne devrait être institué qu'en cas de complications locales pancréatiques.

Le faible plateau technique disponible dans nos conditions de travail est un handicap important pour le diagnostic et la prise en charge qui se fait tardivement à cause du retard de consultation.

Des actions devraient être menées pour permettre un meilleur diagnostic et une prise en charge adéquate de cette pathologie dont la morbi-mortalité reste élevée.

*REFERENCES*

*BIBLIOGRAPHIQUES*



- [1] Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta Classification of Acute Pancreatitis (3rd revision based on worldwide review/suggestions) ; 2008.
- [2] MENNECIER D. Pancréatite aigue: moyens diagnostiques et éléments pronostiques Réanimation ; 2008 ; 17: 768 -774.
- [3] JABER S, SEBBANE M, PERRIGAULT PF, CHANQUES G, GALLIX B, ELEDJAM JJ. Les pancréatites aiguës en réanimation : avancées thérapeutiques. Ann Fr Anesth Reanim; 2007 Oct; 26(10):844-9.
- [4] BESSELINK MG, VAN SANTVOORT HC, WITTEMAN BJ, GOOSZEN HG. Management of severe acute pancreatitis: it's all about timing. Curr Opin Crit Care ; 2007; 13:200–6.
- [5] LANGMAN J. Abrégé d'embryologie médicale, développement humain, normal et pathologique. Masson, Paris, New York, Barcelona, Milan; 1982.
- [6] SKANDALAKIS LJ, ROWE JS JR, GRAY SW, SKANDALAKIS JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. Surg Clin North Am ; 1993; 73:661-97.
- [7] KOZU T, SUDA K, TOKI F. Pancreatic development and anatomical variation. Gastrointest Endosc Clin N Am 1995; 5:1-30.
- [8] ROUVIERE H, DELMAS A. Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle, Tome 2 Tronc ; Masson, 15ème Édition ; 2002.
- [9] CHEVREL JP. Anatomie Clinique, le tronc. Tome 2. Springer-Verlag France, 1994.
- [10] BOUCHET A, CUILLERET J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle. Tome4 Paris : SIMEP ; 1991.
- [11] NETTER F. Anatomie topographique. Tome II. Abdomen. 10<sup>ème</sup> édition , 1990.
- [12] AGUR AMR, DALLEY AF. Grant's Atlas of anatomy, 12th edition, 2009

- [13] WITT H, LUCK W, HENNIES HC, CLAßEN M, KAGE A, LAß U, LANDT O & BECKER M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nature Genetics* volume 25, pages213–216 ; 2000.
- [14] *Physiologie humaine* , Sherwood, 2è édition; 2006.
- [15] FLOYD A, PEDERSEN L, NIELSEN GL, THORLADCIUS-USSING O, SORENSEN HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981–2000. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2004; 37:1461–1465
- [16] *The Netter collection of medical illustrations digestive system part III Liver, etc.* 2nd Edition - March 22, 2016.
- [17] KONTUREKSJ, PEPERA J, ZABIELSKI K, KONTUREK PC, PAWLIK T, SZLACHCIC A, HAHN EG. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol.* 2003 Sep;54(3):293-317.
- [18] GUENARD H. *Physiologie humaine*, 3ème édition, 2001.
- [19] BERNARD J.-P., LOMBARDO D., MAS E. *Physiologie du pancréas exocrine*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-000-E-10, 2006.
- [20] CAPPELL MS. CAPPELL MS; Acute pancreatitis : Etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008 ;92(4):889-923.
- [21] GREER SE, BURCHARD KW. GREER SE, BURCHARD KW; Acute pancreatitis and critical illness: a pancreatic tale of hypoperfusion and inflammation. *Chest* 2009;136:1413–9.
- [22] MALKA D, ROSA MALKA D, ROSA MALKA D, ROSA-HEZODE I. HEZODE I. HEZODE I. Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:1S153–68.

- [23] PO SING LEUNG, SIU PO IP. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis, *Cells in focus .The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 38 ; 2006 1024–30.
- [24] MARK J MIDWINTER, EILING WU. MARK J MIDWINTER, EILING WU. Acute pancreatitis Intensive care, *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*; 2009; 10:3.
- [25] DOMÍNGUEZ-DOMÍNGUEZ-MUÑOZ JE, Malferttheiner P MUÑOZ JE, Malferttheiner P MUÑOZ JE, Malferttheiner P. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*, Blackwell: Malden, MA; 2005.
- [26] HEATH DI, CRUICKSHANK A, GUDGEON M, JEHANLI A, SHENKIN A, IMRIE CW. KIN A, IMRIE CW .Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993;34:41-5. [93162506]
- [27]GREWAL HP, MOHEY EL DIN A, GABER L, KOTB M, GABER AO. Amelioration of the physiologic and biochemical changes of acute pancreatitis using anti-TNF-alpha polyclonal antibody. *Am J Surg* 1994; 167:214-9.
- [28] PANDOL SJ, SALUJA AK, MIRECW, BANKS PA PANDOL SJ, SALUJA AK, MIRECW, BANKS PA PANDOL SJ, SALUJA AK, MIRECW, BANKS PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside ; *Gastroenterology*; 2007;132(3):1127-51.
- [29] MEDICH DS, LEE TK, MELHEM MF, ROWE MI, SCHRAUT WH, MEDICH DS, LEE TK, MELHEM MF, ROWE MI, SCHRAUT WH, LEE KK DS, LEE TK, MELHEM MF, ROWE MI, SCHRAUT WH, LEE KK. LEE KK Pathogenesis of pancreatic sepsis. *Am J Surg* 1993; 165(1):46–50.
- [30] TAKEDA K, MIKAMI Y, FUKUYAMA S, EGAWA S, SUNAMURA M, ISHIBASHI T, ET AL. , ISHIBASHI T, et al . Pancreatic ischemia associated

with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*; 2005; 30(1):40–9.

[31] CAVAILLON JM, ADRIE C, FITTING C, ET AL. CAVAILLON JM, ADRIE C, FITTING C, et al .Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2005; 11:311–20.

[32] OPAL SM. OPAL SM. The clinical relevance of endotoxin in human sepsis: a critical analysis. *J Endotoxin Res* 2002;8: 473–6.

[33] KINGSNORTH A. KINGSNORTH A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1–4.

[34] BUTTENSCHOEN K, BERGER D, HIKI N, ET AL. BUTTENSCHOEN K, BERGER D, HIKI N, et al. Endotoxin and antiendotoxin antibodies in patients with acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2000;166:459–66.

[35] VASILESCU C., BUTTENSCHOEN K., OLTEANU M., FLONDOR F. Severe acute pancreatitis between systematic inflammatory response syndrome and sepsis: insights from a mathematical model of endotoxin tolerance. *The American Journal of Surgery* 194; 2007; S33–S38.

[36] CROSS AS. Endotoxin tolerance-current concepts in historical perspective. *J Endotoxin Res* ; 2002;8:83–98.

[37] LEUNG PS, CARLSSON PO. LEUNG PS, CARLSSON PO. Tissue renin–angiotensin system: Its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J. Mol. Endocrinol*; 2001;26:155–164.

[38] TSANG, S. W., IP, S. P., & LEUNG, P. S. TSANG, S. W., IP, S. P., & LEUNG, P. S. Prophylactic and therapeutic treatments with AT1 and AT2 receptor antagonists and their effects on changes in the severity of pancreatitis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004 : 36;330–39.

[39] Acute Pancreatitis Classification Working Group. Acute Pancreatitis Classification Working Group Revision of the Atlanta Classification of Acute Pancreatitis (3rd revision based on worldwide review/suggestions) 2008

[www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf](http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification.pdf) Accessed February 01, 2010.

[40] Acute pancreatitis classification working group. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis (3<sup>rd</sup> revision based on worldwide review / suggestions); 2008.

[41] YADAV D, LOWENFELS AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas* November 2006; 33(4):323-30.

[42] EL-SERAG, H.B., SIEGEL, A.B., DAVILA, J.A., et al. (2006) Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: A population-based study. *Journal of Hepatology* , 44, 158-166.

[43] BIRGISSON H, MOLLER PH, BIRGISSON S et al. Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg* 2002; 168:278-282.

[44] GISLASON H, HORN A, HOEM D et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* 2004; 93:29-33.

[45] FAGENHOLZ PJ, CASTILLO CF, HARRIS NS et al. Increasing United States Hospital Admissions for Acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol* 2007; 17:491-497.

[46] TINTO A, LLOYD DA, KANG JY et al. Acute and chronic pancreatitis – disease on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16:2079-2015.

[47] SPANIER BWM, DIJKGRAAF MGW, BRUNO MJ. Epidemiology, etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2008; vol, 22, No, 1:45-63.

[48] WHITCOMB DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-2150.

[49] FORSMARK CE, BAILLIE J. AGA institute technical review on acute

pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022-2044.

[50] HILL M.C. & HUNTINGTON D.K; Computed Tomography and Acute Pancreatitis; *Gastroenterology Clinics of North America*, Dec.1990; Vol. 19, no. 4: 811-842.

[51] GLAZER G. & MANN D.V.; United Kingdom Guidelines for the management of acute pancreatitis; *Gut* 1998; 42 (suppl 2): S1-S13

[52] CHARI S.T. & DIMAGNOE.P. ;Clinical Manifestations and Diagnosis of Acute Pancreatitis;UpToDate;2002; 1-9

[53] MOREL P ; Le Pancréas ; Cours de Chirurgie ; Département de Chirurgie, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève ; 1996 ; Vol.2 ; 285-291

[54] FUJIWARA T. &TAKEHARA Y. &ICHIJO K. &TOOYAMA N. &KODAIRA N. & YAMAMOTO H.&WATIHAKI H.; Anterior Extension of Acute Pancreatitis: CT Findings; *Journal of Computer Assisted Tomography*; Nov-Dec 1995; no.19 (6): 963-966

[55] KYLÄNPÄÄ-BÄCK M-L. &KEMPPAINEN E. &PUOLAKKAINENP.; Trypsin-Based Laboratory Methods and Carboxypeptidase Activation Peptide in Acute Pancreatitis; *Journal of the Pancreas*; March 2002; Vol. 3, no. 234-48

[56] SANDBERG A.A. & BORGSTRÖM A.; Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. Is this Possible? *JOP.J. Pancreas* 2002; 3(5): 116-125

[57] LARVIN M. & MCMAHON M.J.; APACHE-II Score for Assessment and Monitoring of Acute Pancreatitis; *The Lancet*; July22nd 1989; ii:201-205.

[58] CORFIELD A.P. & WILLIAMSON R.C.N. & MCMAHON M.J. & SHEARER M.G. & COOPER M.J.& DICKSON A.P. & IMRIE C.W.; Prediction of Severity in Acute Pancreatitis: Prospective Comparison of Three Prognostic Indices; *The Lancet*; August 24th 1985;403-407

[59] ROBERT J.H &FROSSARD J.L &MERMILLOD B. &SORAVIA C. &MENSI N. & ROTH M. &ROHNER A. &HADENGUE P.; Early Prediction of Acute Pancreatitis: Prospective Study Comparing Computed Tomography

Scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scores, and Various Serum Markers; World Journal of Surgery; May 2002; 26 (5); 612-619.

[60] GELRUD D. & GRESS F.G.; Approach to the Patient with Elevated Amylase or Lipase; UpToDate 2003,1-5.

[61] Haute Autorité de Santé / Service évaluation des actes professionnels. Évaluation de l'amylasémie et de la Lipasémie pour le diagnostic initial de la Pancréatite aiguë. Juin 2009. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

[62] DELCENSERIE R, ROSE F, FERRY N, YZET T, DUPAS JL. Diagnostic de la pancréatite aiguë par détection du trypsinogène II urinaire (Pancreatitis test) ; Gastroenterol Clin Biol 2000; 24: A100.

[63] NEOPTOLEMOS JP, KEMPPAINEN EA, MAYER JM, FITZPATRICK JM, RARATY MG, SLAVIN J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet 2000 ; 355 :1955-60.

[64] Collège des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Item 268 - Pancréatite aiguë. In : Hépatogastro-entérologie. Paris : Elsevier Masson ; 2009. p. 245-56.

[65] Société nationale française de gastroentérologie. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë. Conclusion et recommandations du jury. Textes long et court. Gastroenterol Clin Biol 2001; 25:177-92.

[66] JOHNSON CD, STEPHENS DH, SARR MG. CT of acute pancreatitis: correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis. Am J Roentgenol 1991; 56:93-5

[67] LECESNE R, TAUREL P, BRET PM, ATRI M, REINHOLD C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. Radiology 1999; 211:727-35.

[68] PETROV MS, SHANBHAG S, CHAKRABORTY M, PHILLIPS ARJ, WINDSOR JA. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as

Determinants of Mortality in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139: 813–820.

[69] MENNECIER D, PONS F, ARVERS P, CORBERAND D, SINAYOKO L, HARNOIS F, ET AL. O L, HARNOIS F, et al .Incidence et sévérité des pancréatites non alcooliques et non biliaires dans un service de gastroentérologie. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:664-7.

[70] Baddeley RNB, Skipworth JRA, Pereira SP. Baddeley RNB, Skipworth JRA, Pereira SP Acute pancreatitis. *GI Emergencies, Medicine* 2010;39(2):108-15.

[71] DOMINGUEZ- DOMINGUEZ-MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P. CLINICAL PANCREATOLOGY FOR PRACTICING GASTROENTEROLOGISTS AND SURGEONS, BLACKWELL: MALDEN, MA, 2005.

[72] LOUPECA T, MIMOZ O. LOUPECA T, MIMOZ O. Pancréatites aiguës en réanimation : quoi de neuf ? *Le praticien en anesthésie réanimation* (2011) 15, 69-76.

[73] Société nationale française de gastroentérologie. Société nationale française de gastroentérologie. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë. Conclusion et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:177-92.

[74] RANSON JHC, RIFKIND KM, ROSES DF ET AL Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:68-81.

[75] RANSON JHC, RIFKIND KM, TURNER JW. Prognostic signs and non operative peritoneal lavage in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:209-19

[76] BLAMEY SL, IMRIE SL, IMRIE SL, IMRIE CW, O'NEILL CW, O'NEILL J, GILMOUR J, GILMOUR J, GILMOUR WH,

CARTER WH, CARTER WH, CARTER DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. 1984;25: 1340–6.

[77] WU BU, JOHANNES RS, SUN X ET AL. WU BU, JOHANNES RS, SUN X et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008 ; 57 : 1698 – 703.

[78] SINGH VK, WU BU, BOLLEN TL ET AL. SINGH VK , WU BU , BOLLEN TL et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966–71.

[79] PAPANICOLAOU GI, MUDDANA V, YADAV D, ET AL. PAPANICOLAOU GI, MUDDANA V, YADAV D, ET AL. V, YADAV D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435e41. Quiz 42.

[80] BADDELEY RNB, SKIPWORTH JRA, PEREIRA SP. BADDELEY RNB, SKIPWORTH JRA, PEREIRA SP. Acute pancreatitis. *GI Emergencies, Medicine* 2010;39(2):108-15.

[81] KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, DRAPER EA, LAWRENCE DE. Acute physiologic and chronic health evaluation: a physiologically-based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9:591-7.

[82] KNAUS WA, DRAPER EA, WAGNER DP, ZIMMERMAN JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818—29.

[83] LARVIN M , MCMAHON MJ. LARVIN M. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2:201–5.

[84] YEUNG YP, LAM BY, YIP AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5:294-9 .

- [85] LE GALL JR, LOIRAT P, ALPEROVITCHA, GLASER P, GRANT, GRANTHIL C, MATHIEU DA, ET HIL C, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-7. 332D.
- [86] LE GALL JR, LEMESHOW S, SAULNIER F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
- [87] DOMINGUEZ, CABALLO F, GARCIA MJ, DE DIEGO JM, CAMPO MUNOZ JE, CAMPOS R, YANGUELA J, et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993;8:682—6
- [88] KAUFMANN P, TILZ GP, LUEGER A, DEMEL U. Elevated plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor (sTNFRp60) reflects severity of acute pancreatitis. *Intensive Care Med* 1997; 23:841-8.
- [89] ROUMEN RM, SCHERS TJ, DE BOER HH, GORIS RJ. ROUMEN RM, SCHERS TJ, DE BOER HH, GORIS RJ. Scoring systems for predicting outcome in acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis. *Eur J Surg* 1992; 158: 167-71.
- [90] LE GALL JR, LEMESHOW S, SAULNIER F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-63.
- [91] LARVIN M, MCMAHON M, RVIN M. Apache II score for assessment and monitoring acute pancreatitis. *Lancet* 1989;2:201-5.
- [92] WILSON C, HEATH DI, IMRIE CW. WILSON C, HEATH DI, IMRIE CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of Apache II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77:1260-4.
- [93] ANGLADE D, LETOUBLON C, RUSSIER Y, STASIA MJ, LACHACHI F, DESROCHE E, ARVIEUX C, FAUCHERON JL. FAUCHERON JL. Faut-il

conserver l'utilisation de scores spécifiques pour la détermination précoce de la gravité des pancréatites aiguës *Ann Chir* 2000;125:325–33.

[94] DOMINGUEZ- DOMINGUEZ-MUNÓZ JE, CARBALLO F, GARCIA MJ, DE DIEGO JM, CAMP MUNÓZ JE, CAMPOS R, YANGÜELA J, DE LA S R, MORENA J. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas* 1993;8: 682-6.

[95] BROWN A, ORAV J, BANKS PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:367–372.

[96] LANKISCH PG, MAHLKE R, BLUM T, et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis, A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*; 2001;96:2081–2085.

[97] BROWN A, JAMES- BROWN A, JAMES-STEVENSON T, DYSON T, GRUNKENMEIER D STEVENSON T, DYSON T, GRUNKENMEIER D STEVENSON T, DYSON T, GRUNKENMEIER D. The panc 3 score: a rapid and accurate test for predicting severity on presentation in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41: 855e8.

[98] SINGH VK , WU BU , BOLLEN TL ET AL.A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966–71.

[99] BOUTRON A., BUFFET C. .Explorations biologiques des pancréatites aiguës. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hépatologie 2008 ;7-007-B-28.

[100] DOMINGUEZ- DOMINGUEZ-MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P MUÑOZ JE, MALFERTHEINER P. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*, Blackwell: Malden, MA, 2005 .

[101] RAU B, SCHILLING MK, BEGER HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004;22: 247-57.

- [102] MÜLLER C, APPELROS S, UHL W et al. Serum levels of procarboxypeptidase B and its activation peptide in patients with acute pancreatitis and non-pancreatic diseases. *Gut* 2002;51:229–235
- [103] SÁEZ J, MARTÍNEZ J, TRIGO C, SÁNCHEZ- SÁEZ J, MARTÍNEZ J, TRIGO C, SÁNCHEZ-PAYÁ J, LUIS COMPAÑY L, LAVEDA R, ET AL. PAYÁ J, LUIS COMPAÑY L, LAVEDA R, et al. Clinical value of rapid urine trypsinogen-2 test strip, urinary trypsinogen activation peptide, and serum and urinary activation peptide of carboxypeptidase B in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7261-5.
- [104] BEECHY-NEWMAN N, RAE D, SUMAR N, HERMON NEWMAN N, HERMON-TAYLOR J. Stratification of severity in acute pancreatitis by assay of trypsinogen and 1-prophospholipase A2 activation peptides. *Digestion* 1995;56: 271–278.
- [105] BÜCHLER M, MALFERTHEINER P, SCHOETENSACK C ET AL.. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis: results of a prospective study. *Int J Pancreatol* 1986 ;37:227–235.
- [106] CHEN CC, WANG SS, LEE FY, CHANG FY, LEE SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:213-8.
- [107] MAYER J, RAU B, GANSAUGE F, BEGER HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47:546-52.
- [108] DOMINGUEZ- DOMINGUEZ-MUÑOZ JE, VILLANUEVA A, LARIÑO J, MORA T, BARREIR MUÑOZ JE, BARREIRO M, IGLESIAS M, IGLESIAS-CANLE J, et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:79-83.

- [109] AL-BAHRANI AZ, AMMORI BJ. BAHRANI AZ, AMMORI BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005;362:26-48.
- [110] RAU BM, KEMPPAINEN EA, GUMBS AA, BÜCHLER MW, WEGSCHEIDER K, BASSI C, 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.
- [111] FOITZIK T, BASSI DG, SCHMIDT J, et al. Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necrotizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology* 1994; 106:207–214.
- [112] CARMONA- CARMONA-SANCHEZ R, USCANGA L, BEZAURY SANCHEZ R, BEZAURY-RIVAS P, ROBLES RIVAS P, ROBLES-DÍAZ G, SUAZO DÍAZ G, , BARAHONA J, VARGAS, VORÁCKOVÁ F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000;135: 1280-84.
- [113] UHL W, ROGGO A, KIRSCHSTEIN T, et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 24:191–197.
- [114] LOUPECA T, MIMOZ O. Pancréatites aiguës en réanimation : quoi de neuf ? *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2011) 15, 69-76.
- [115] PAPACHRISTOU GI, MUDDANA V, YADAV D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435e41. Quiz 42.
- [116] RUSZNIEWSKI P. Pancréatite aiguë : le temps du consensus. Conférence de consensus. Pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001
- [117] TOOULI J, BROOKE-SMITH M, BASSI C, CARR-LOCKE D, TELFORD J, FREENY P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J GastroenterolHepatol* 2002.

- [118] HENTIC O, LEVY P, HAMMEL P, O'TOOLE D, RUSZNIEWSKI P. Les pancréatites aiguës et bénignes ont-elles les mêmes causes? *GastroenterolClinBiol* 2003.
- [119] GULLO L, MIGLIORI M, OLAH A, FARKAS G, LEVY P, ARVANITAKIS C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002.
- [120] LANKISCH PG, ASSMUS C, PFLICHTHOFER D, STRUCKMANN K, LEHNICK D. Which etiology causes the most severe acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1999.
- [121] WILSON C, IMRIE CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg* 1990.
- [122] SUAZO-BARAHONA J, CARMONA-SANCHEZ R, ROBLES-DIAZ G, MILKE-GARCIA P, VARGAS-VORACKOVA F, USCANGA-DOMINGUEZ L, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *AmJ Gastroenterol*; 1998.
- [123] BARON TH, MORGAN DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999.
- [124] LÉVY P, RUSZNIEWSKI P, Sauvanet A. *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Flammarion ,Médecine, Sciences; 2005.
- [125] GEOKAS MC, BALTAXE HA, BANKS PA, SILVA JR. J, FREY CF. Acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985.
- [126] APPELROS S, BORGSTROM A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999
- [127] IKB Hépto-Gastro-Entérologie, chirurgie viscérale 6eme édition

[128] MALKA D, ROSA-HEZODE I. Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? Gastroenterol Clin Biol 2001 .

[129] Société nationale française de gastroentérologie. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë. Conclusion et recommandations du jury. GastroenterolClinBiol 2001.

[130] BLAMEY SL, OSBORNE DH, GILMOUR WH, O'NEILL J, CARTER DC, IMRIE CW. The early identification of patients with gallstone associated pancreatitis using clinical and biochemical factors only. Ann Surg 1983.

[131] 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

[132] DAHAN P, ANDANT C, LEVY P, AMOUYAL P, AMOUYAL G, DUMONT M, Et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional.

[133] PARENTI DM, STEINBERG W, KANG P. Infectious causes of acute pancreatitis, 1996; p 356-371

[134] OHARA H, NAKAZAWA T, SANO H, ANDO T, OKAMOTO T, TAKADA H, et al. Systemic extra pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas ;2005.

[135] GEOKAS MC, BALTAJE HA, BANKS PA, SILVA JR. J, FREY CF. Acute pancreatitis. Ann Intern Med 1985.

[136] ESCOURROU J, BUSCAIL L. Quel bilan devant une pancréatite aiguë probablement non A, non B ? Gastroenterol Clin Biol 2001.

[137] LEVY P, JOUANNAUD V, O'TOOLE D, COUVELARD A, VULLIERME MP, PALAZZO L, et al. Natural history of intraductal papillary

mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006.

[138] ZAPIACH M, YADAV D, SMYRK TC, FLETCHER JG, PEARSON RK, CLAIN JE, et al. Calcifying obstructive pancreatitis: a study of intraductal papillary mucinous neoplasm associated with pancreatic calcification. Clin Gastroenterol Hepatol; 2004 .

[139] QUEST L, LOMBARD M. Pancreas divisum :opiniodivisa. Gut 2000

[140] MAIRE F, BIENVENU T, NGUKAM A, HAMMEL P, RUSZNIEWSKI P, LEVY P. Fréquence des mutations du gène CFTR dans la pancréatite chronique idiopathique. Gastroenterol Clin Biol 2003.

[141] REBOURS V, BOUTRON-RUAULT M, SCHNEE M, FEREC C, MAIRE F, HAMMEL P, et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: A national exhaustive series. Am J Gastroenterol 2008.

[142] BIOUR M , DAOUD H, SALEM CB. Drug- induced pancreatitis. Second edition of the bibliographic database of pancreatitis related to drug;Gastroenterol clin biol 2007; 29:353-9

[143] BIOUR M, GRANGE JD, SULTAN T, POUPON R, LEVY VG, GENDRE JP, et al. Pancréatotoxicité médicamenteuse. Description d'un fichier micro informatisé des médicaments responsables ; Gastro enterol clin biol 1999 ; 14 :A34.

[144] LEVY P, RUSZNIEWSKI P, SAUVANET A. Traité de pancréatologie clinique. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 2005.

[145] BIOUR M, DELCENSERIE R, GRANGEJD, WEISSENBURGER J. Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ?Pancréatotoxicité des médicaments. Gastroentérol Clin Biol 2001

[146] MITCHELL RM, BYRNE MF, BAILLIE J. Pancreatitis. Lancet 2003.

[147] FOSMARK CE. et al. Acute Pancreatitis. N Engl J Med 2016.

- [148] TENNER S. Initial management of acute pancreatitis: Critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004.
- [149] TOOULI J, BROOKE-SMITH M, BASSI C, CARR-LOCKE D, TELFORD J, FREENY P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J GastroenterolHepatol* 2002.
- [150] Société Nationale Française de Gastroentérologie. Conférence de consensus : pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 2001
- [151] MAYUMI T, URA H, ARATA S, KITAMURA N, KIRIYAMA I, SHIBUYA K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: proposals. *J Hepato biliary Pancreat Surg* 2002.
- [152] BASSI C, PEDERZOLI P, VESENTINI S, FALCONI M, BONORA A, ABBAS H, et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Anti microb Agents Chemother*; 1994.
- [153] PEDERZOLI P, BASSI C, VESENTINI S, CAMPEDELLI A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *SurgGynecol Obstet*;1993.
- [154] BROWN A. Prophylactic antibiotic use in severe acute pancreatitis: hemlock, help, or hype? *Gastroenterology* 2004.
- [155] Heinrich S, et al. Evidence-based Medicine treatment of acute pancreatitis . *Ann Surg*, 2006.
- [156] FROSSARD JL, STEER ML, PASTOR CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008.
- [157].American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis *Am J Gastroenterol* advance online publication, 30 July 2013.