

# PANCREATITE AIGUE SEVERE, QUELLE PRISE EN CHARGE ?

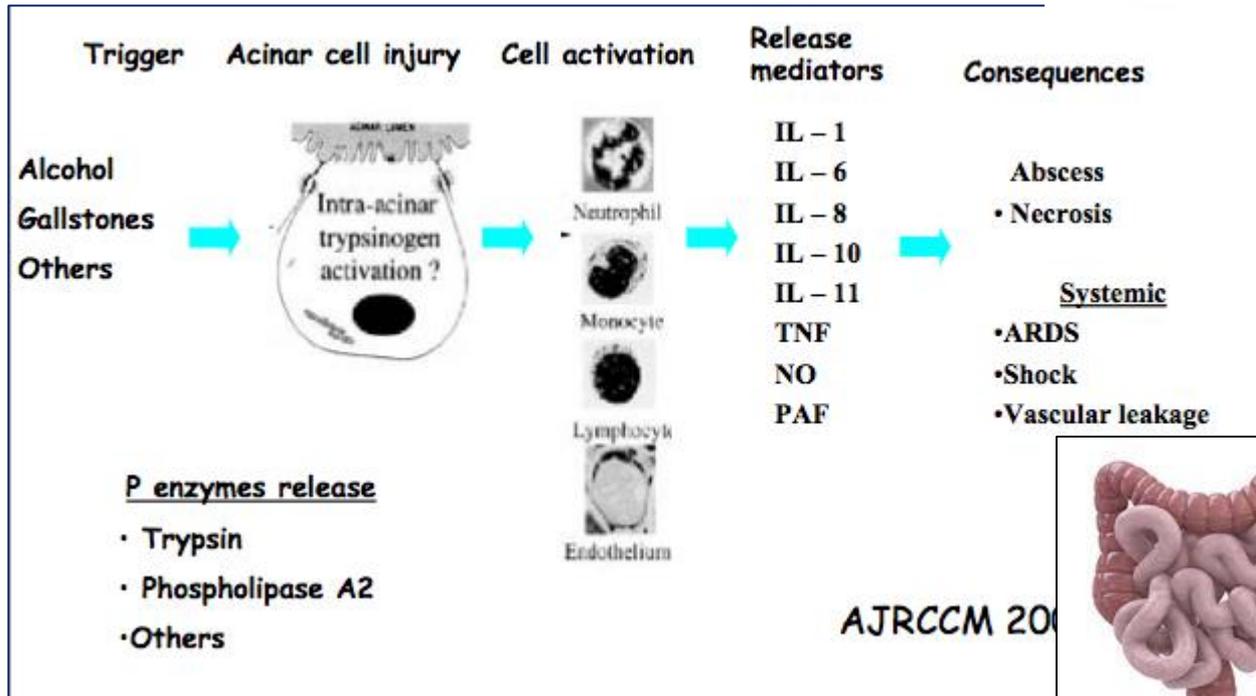
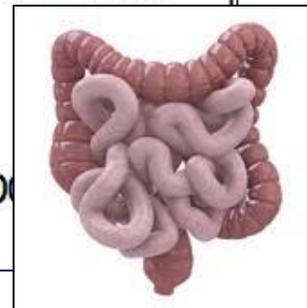
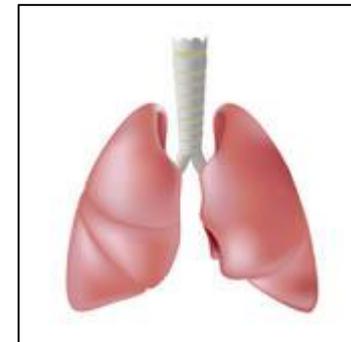
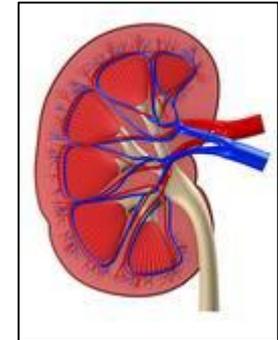
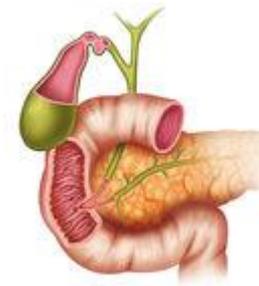
Eve Gelsi

CHU Nice

# Epidémiologie

- 10% à 20% sévères, 41% nécrosantes
- Taux de mortalité globale: 5% à 15%
- Taux de mortalité PA sévères: 30%
  
- Décès
  - 35% si nécrose infectée et Défaillance d'Organe (DO)
  - 20% si pas d'infection et DO
  - 1,4% si nécrose infectée sans DO

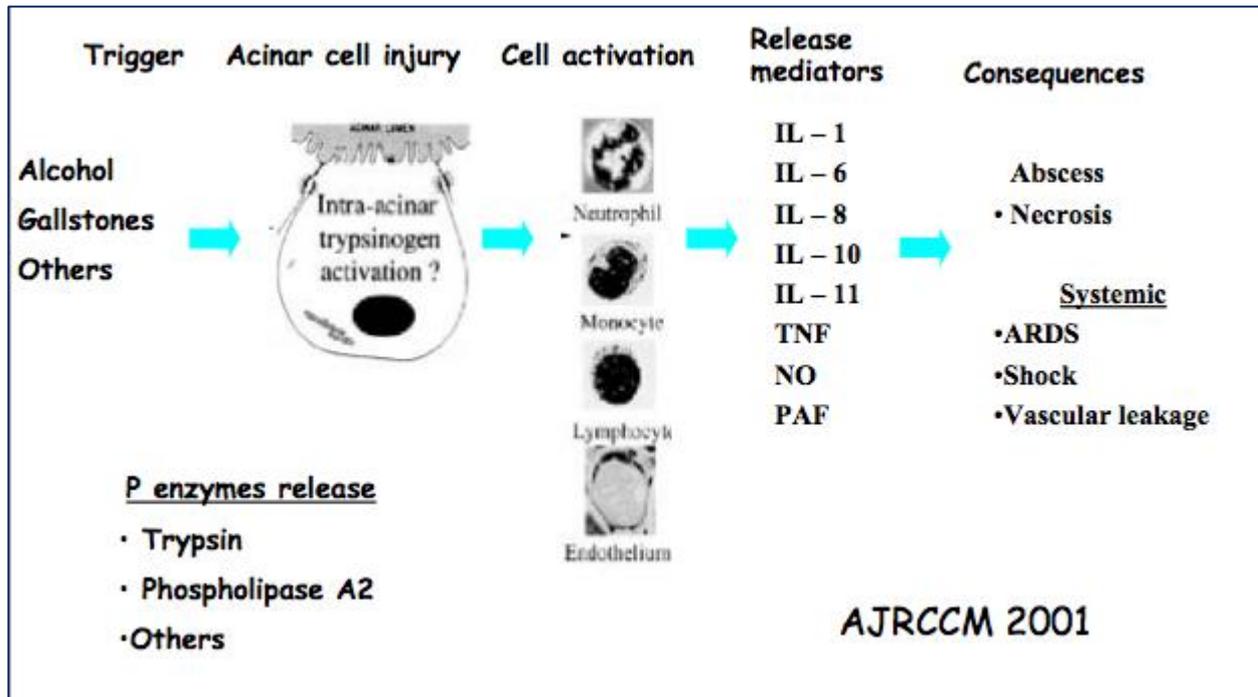
# HYPOPERFUSION



AJRCCM 200

Libération de cytokines, chémokines, macrophages, neutrophiles entraînant un état inflammatoire et une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner une hypoperfusion et un troisième secteur.

# Physiopathologie



- La cascade inflammatoire se met en place dès 24H
- Tout traitement débuté après son installation sera moins efficace pour la stopper

Libération de cytokines, chémokines, macrophages, neutrophiles entraînant un état inflammatoire et une augmentation de la perméabilité vasculaire pouvant entraîner une hypoperfusion et un troisième secteur.

# Définition de la gravité

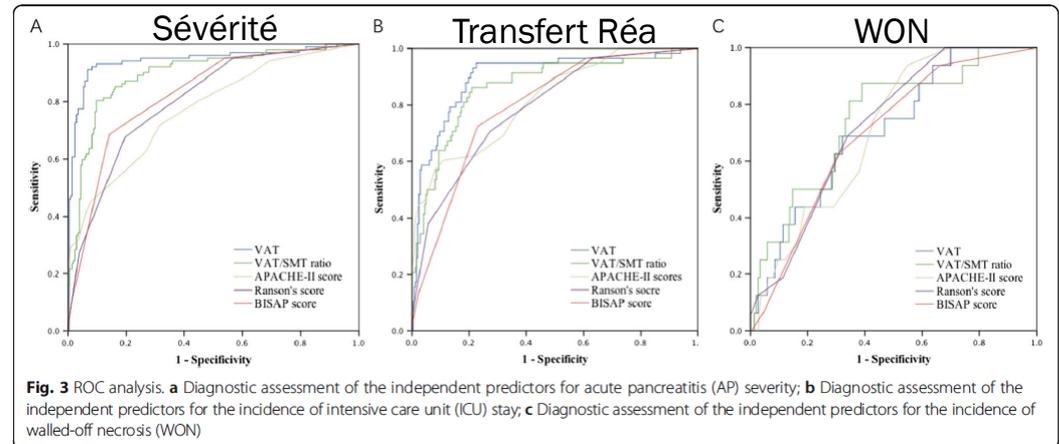
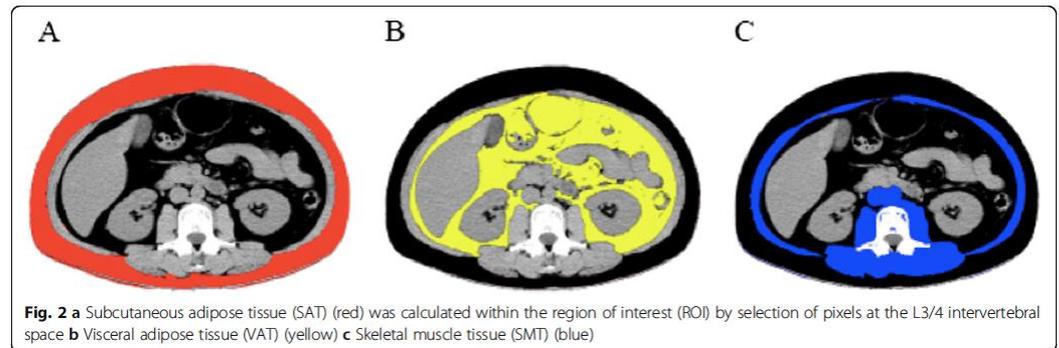
- Les critères d'Atlanta révisés 2012
  - *Bénigne: absence de défaillance d'organe (DO), de complication locale ou générale et/ou nécrose*
  - *Modérément sévère: présence de DO s'améliorant rapidement, et/ou complications locales, et/ou complications systémiques*
  - *Sévère: persistance de défaillances d'organes (>48H)*
  
- Terrain:
  - *âge*
  - *comorbidités*
  - *obésité (BMI > 29) X 2 à 3 le risque de complications...*

# La défaillance d'organe (DO)

- Cœur, poumon, rein
- Score de Marshall, défaillance (grade 2) ne s'améliorant pas après 48H d'évolution
- 8% jusqu'à 40% dans certains centres de recours
- Ages, existence de comorbidités, TG, prédispositions génétiques (variants génétiques du TNF, du MCP-1...), obésité, importance des complications locales
- Défaillances d'organes précoces dues au SIRS et tardives secondaires à l'infection
- Meilleur pronostic dans la défaillance tardive

# Terrain, obésité et tissus adipeux viscéral

- Etude chinoise prospective, tissus adipeux viscéral (VAT) > BMI
- 1662 patients
- 306 patients (1:2)
- Mesure VAT et ratio VAT/SMT (tissus musculaire) par TDM
- Décès, sévérité et WON



Xie et al. BMC gastroenterol 2019

# Existe t-il de bon facteurs pronostiques ?

- Prédire la gravité: nécrose, DO, infection, décès..
- Précoce, < 76H des douleurs
- Simple, reproductible...
- Les scores spécifiques vs les non spécifiques

BISAP 24H  
Imrie/Glasgow 48H  
Blamey 48H  
HAPS 24H  
PASS

Apache II  
SIRS  
IGS II

- Les marqueurs biologiques: CRP, Ht, urée...
- Les scores radiologiques

# APACHE II

- Peut être calculé à l'admission et répété régulièrement
- Bonne VPN
  - *APACHE II > 7 à l'admission*  
*VPP 43% et VPN 89%*
  - *APACHE II > 7 48H*  
*VPP 54% et VPN 93%*
- APACHE-O
  - 2 points pour obésité

*Larvin et al. Blackwell Science 1998*

# SIRS

- SIRS à l'admission
  - *bonne Se 100%*
  - *mais Sp 31% et VPP médiocre (16-56%)*
- SIRS persistant: ++ 25% mortalité

*Levy et al. POST'U 2015 Paris*

# APACHE II

# SIRS

**APACHE II**  
(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Température <input type="text" value="0"/>	Pression Art. Moyenne <input type="text" value="0"/>	Fréq. Cardiaque <input type="text" value="0"/>
Fréq. Respiratoire <input type="text" value="0"/>	Si FIO2 >= 0,5 : Grad. (A-a)O2 <i>Aide au calcul</i> <input type="text" value="0"/>	Si FIO2 < 0,5 : PaO2 <input type="text" value="0"/>
Si pH indisponible: HCO3- <input type="text" value="0"/>	pH Arteriel <input type="text" value="0"/>	Natrémie <input type="text" value="0"/>
Kaliémie <input type="text" value="0"/>	Créatinémie avec IRA <input type="text" value="0"/>	Créatinémie sans IRA <input type="text" value="0"/>
Hématocrite <input type="text" value="0"/>	Leucocytes <input type="text" value="0"/>	Glasgow <i>Aide au calcul</i> <input type="text" value="0"/>
Age <input type="text" value="0"/>	<b>Total Apache II</b> <input type="text" value="0"/> Effacer	Défaillance viscérale chronique <i>(Aide) immunodépression</i> <input type="text" value="0"/>

**Mortalité Prédite**  
 Logit = -3.517+(Score Apache II) \* 0.146  
Mortalité prédite =  $e^{-\text{Logit}} / (1 + e^{-\text{Logit}})$

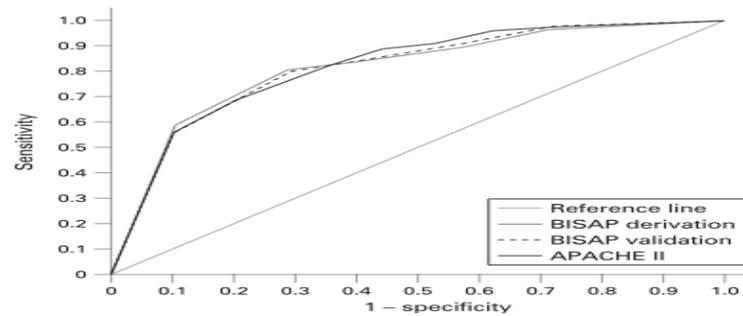
- Température < 36° ou > 38°
- Fréquence cardiaque > 90 bat/mn
- PaCo2 <32 mmHg ou FR > 20 R/mn
- GB > 12000 10<sup>9</sup>/l ou < 4000 10<sup>9</sup>/l ou >10% cellules immatures

*Levy et al. POST'U 2015 Paris*

# Score BISAP

- 2000-2001: 17922 patients; 2004-2005: 18256 patients

- Urée > 25 mg/dl
- Troubles de la conscience
- SIRS
- Age > 60 ans
- Epanchement pleural



**Figure 2** Receiver operator characteristic curves. BISAP (blood urea nitrogen, impaired mental status, systemic inflammatory response syndrome, age and pleural effusion) derivation (area under the curve (AUC) = 0.83). BISAP validation (AUC = 0.82). Acute Physiology and Chronic Health Examination (APACHE) II (AUC = 0.83).

**Table 2** Observed mortality by BISAP point score in the derivation and validation cohorts

BISAP score	Derivation cohort, n = 17 922		Validation cohort, n = 18 256	
	Number of cases	Observed mortality	Number of cases	Observed mortality
0	5121	0.2%	4912	0.1%
1	7206	0.7%	7722	0.5%
2	3829	2.1%	3941	1.9%
3	1390	8.3%	1349	5.3%
4	331	19.3%	292	12.7%
5	45	26.7%	40	22.5%

Wu et al. Gut 2008

# Marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse

- Facteur prédictif de la coagulation et fibrinolyse
- Mortalité, DO
- Etude rétrospective: 273 patients
- D-dimères à l'admission FR décès
- **Plaquette, TP**...prédictifs mais,
- Pas de différence avec le BISAP pour prédire la mortalité et DO

*Liu et al. Medecine 2019*

- Facteur prédictif précoce de gravité des **D-dimères**
- Etude prospective: 71 patients
- D-Dimères > 1474 ng/mL à 36H associé à une complication (courbe ROC 0,75)
- D-Dimères et CRP à 48H: courbe ROC 0,83

*Gomercic et al. Pancreas 2016*

# Marqueurs de l'inflammation

- CRP
  - CRP>150 72H (Se 61%; Sp 90%)
  - VPN 94% VPP 60%
  - Ne prédit pas l'infection
- Combinaison IL6 et CRP, courbe ROC 0,8 pour éliminer PA sévère
- Combinaison IL6 et SIRS à l'admission, VPP 85% et Sp 95% pour PA sévère

# Hémoconcentration

- Reflet du statut volume intravasculaire et donc de la perfusion d'organe
- Chercher le meilleur marqueur prédictif à 24H de DO persistante et nécrose
- Analyse rétrospective de 3 études, 1612 patients

- HT > 44% à l'admission
- BUN >20 mg/dl à H24

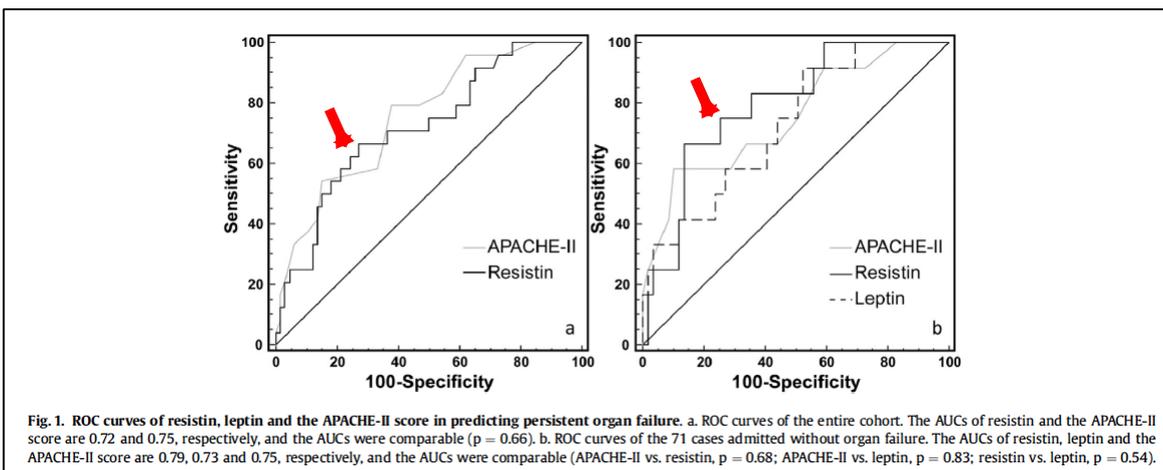


- 54% de DO persistante
- 60% de nécrose

- Pas de comparaison avec BISAP ni SIRS

# Adipokines

- Taux de Résistine plus élevé chez les patients ayant persistance DO
  - NS pour les deux autres
  - Prédicatif de DO quel que soit le poids
  - Equivalent à l'APACHE
- Pas de supériorité car critère unique ?



**Table 3**

Resistin, leptin, and adiponectin levels and the APACHE-II score in patients either with or without persistent organ failure.

	Without persistent organ failure	Persistent organ failure	p
<b>All enrolled patients</b>			
Resistin (ng/ml)	107.95 (66.82, 182.60)	230.94 (97.24, 388.56)	0.01
Leptin (ng/ml)	5.01 (2.44, 11.19)	7.07 (3.73, 12.65)	0.12
Adiponectin ( $\mu$ g/ml)	10.17 (6.21, 21.52)	13.65 (7.96, 18.87)	0.54
APACHE-II score	5 (2, 8)	9 (7, 12)	<0.01
<b>Patients admitted without organ failure</b>			
Resistin (ng/ml)	104.07 (65.07, 177.22)	252.54 (152.03, 429.98)	0.01
Leptin (ng/ml)	5.53 (2.49, 11.59)	11.24 (5.75, 20.50)	0.01
Adiponectin ( $\mu$ g/ml)	10.19 (6.22, 21.87)	14.85 (7.96, 21.68)	0.37
APACHE-II score	5 (2, 8)	9 (4.25, 11.75)	0.01

# Evaluation Radiologique

**Table 3** CT Severity Index (Modified from: Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990; 174:331–6 [27])

CT grade	Grade score	Definition
A	0	Normal pancreas
B	1	Pancreatic enlargement
C	2	Pancreatic inflammation and/or peripancreatic fat
D	3	Single peripancreatic fluid collection
E	4	≥ 2 fluid collections and/or retroperitoneal air
% of necrosis	Necrosis score	Definition
None	0	Uniform pancreatic enhancement
< 30%	2	Non-enhancement of region(s) of gland equivalent in size of pancreatic head
30–50%	4	Non-enhancement of 30–50% of the gland
> 50%	6	Non-enhancement of over 50% of the gland
CT Severity Index	Morbidity	Mortality
0–1	0	0
2–3	8%	3%
4–6	35%	6%
7–10	92%	17%

CT severity Index = grade score (0–4) + necrosis score (0–6)

# Comparaisons ?

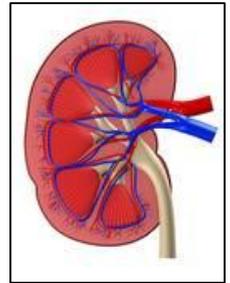


# En pratique ?

- A l'admission si < 48H des douleurs
  - *Clinique*
  - *Ht et Urée*
  - *D-Dimères*
  - *SIRS*
- A 48-72H
  - *Evolution clinique, SIRS*
  - *Ht et Urée*
  - *Evaluation radiologique*
  - *CRP ?*

**MESURES A METTRE EN PLACE  
DANS  
LES 72 PREMIERES HEURES ?**

# Restaurer la volémie/hyperhydratation



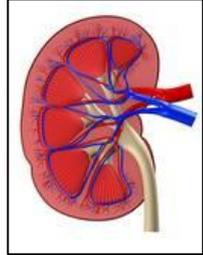
- Rationnel est un défaut de perfusion vasculaire pancréatique
- Augmentation de la perméabilité capillaire et de microthrombi
- Fuite du secteur intra vers extra cellulaire



*Maintenir la microcirculation (nécrose)*

- Résultats contradictoires, certaines études retrouvant une persistance des DO et augmentation des complications locales
- 2 Phases:
  - *Très précoce dans les 12H avec un réel bénéfice*
  - *Et > 12H absence de bénéfice car cascade inflammatoire installée, effet délétère*

# Hyperhydratation « Agressive »



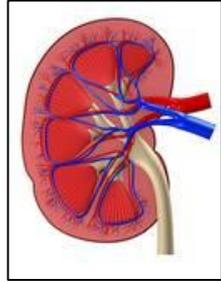
Eckerwall et al. *Clinical Nutrition* 2006

- Rétrospectif: 1994-2003, 99 patients, PA sévère
- Les patients recevant > 4L 24H présentaient plus de complications pulmonaires
- Mais
  - *Rétrospectif*
  - *Absence de détail sur les complications*
  - *Absence d'information sur les comorbidités*
  - *Parentérale > entérale, débutée à J5...*

Mao et al. *Chin Med J* 2009/2010

- Etude prospective randomisée
- 115 PA sévères à l'admission
- > 4l dans les premières 24H
- Diminution:
  - *Ventilation mécanique*
  - *Infection*
  - *Hyperpression abdominale*
  - *Décès*

# Hyperhydratation « Agressive »



Matthew et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011

- Etude rétrospective: 1985-2009, 434 patients
- Hydratation 24H > 1/3 hydratation totale des 72H

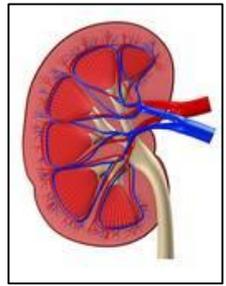


*Différence significative dans le groupe hyperhydraté (340 patients) pour le SIRS, les défaillances d'organe, le nombre de transferts en réanimation et la durée d'hospitalisation*



*Absence de différence pour la mortalité, les infections et la nécrose*

# Hyperhydratation « Agressive »

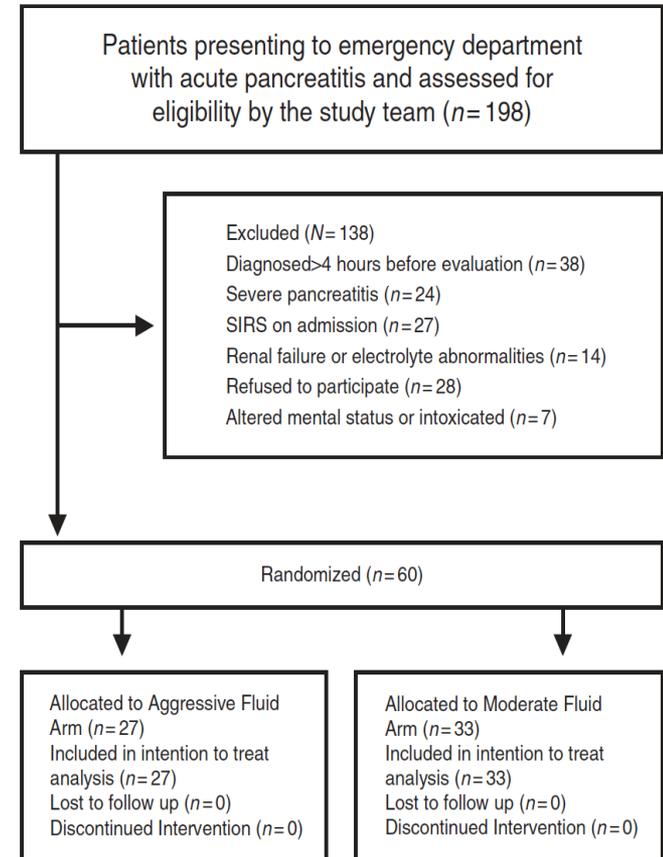


- Inclusion précoce, <4H après le diagnostic
- Absence de critère de gravité

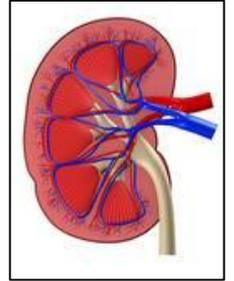
**Table 2. Secondary outcomes in randomized groups: crude proportions and adjusted odds ratio (logistic regression analysis with covariate of elevated white blood cell count)**

	Aggressive hydration (N=27)	Standard hydration (N=33)	Adjusted odds ratio (95% CI)
Clinical Improvement within 36 h	19 (70%)	14 (42%)	7.0 (1.8–27.8)
Development of SIRS	4 (14.8%)	9 (27.3%)	0.14 (0.02–0.92)
Persistent SIRS	2 (7.4%)	7(21.2%)	0.12 (0.02–0.94)
Development of hemoconcentration	3 (11.1%)	12 (36.4%)	0.08 (0.01–0.49)

CI, confidence interval; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.



# Hyperhydratation « Agressive » Quel soluté ?



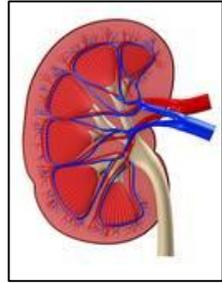
Wu et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011

- Crystalloïdes
- Prospectif randomisé: 40 patients, 2009-2010
- Ringer Lactate vs Sérum Physiologique



Diminution significative du SIRS et de la CRP à 24H  
avec *Ringer* (4,5 l)

# Hyperhydratation « Agressive »



- Un remplissage trop important ou insuffisant peut être délétère
- Objectif: correction de l'hypoTA, hémococoncentration et maintenir la diurèse
- Ringer lactate + correction troubles hydroélectrolytiques
- Hyperhydratation 24H , 5-10 ml/kg/h (>4l) puis à adapter
- Diurèse 0,5-1 ml/Kg/h
- Bénéfice évident pour les PA modérée et modérément sévère
- Etre prudent pour les PA sévères et comorbidités préexistantes

# Traitement spécifique, perfusion péritonéale

- Perfusion intrapéritonéale d'inhibiteur de protéase
- $\frac{1}{2}$  vie courte et action systémique faible
- Nafamostat, Aprotine, Gabexate (rôle de relaxation du sphincter d'oddi)
- Cathéter dans le tronc coeliaque ou artère mésentérique supérieure

# Traitement spécifique, perfusion péritonéale

- Etude japonaise rétrospective 2010-2015
- PA sévères avec zone d'hypoperfusion pancréatique, Nafamostat ou Aprotine et antibiotique (carbapénème), 72H
- 702 patients éligibles, 339 vs 363, (275 vs 275 appariés)
- Diminution de la mortalité hospitalière après appariement
- Absence de différence pour la chirurgie, la durée d'hospitalisation, le coût

*Hamada et al. Critical Care 2013;  
Endo A. et al, J Gastroenterol 2018*

# Perfusion Péritonéale



## The Results of Severe Acute Pancreatitis Treatment With Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitor and Antibiotic

### *A Randomized Controlled Study*

*Marta Piascik, MD,\* Grażyna Rydzewska, MD, PhD,\* Janusz Milewski, MD, PhD,\*  
Stanisław Olszewski, MD,† Mariusz Furmanek, MD,† Jerzy Walecki, MD, PhD,†  
and Antoni Gabryelewicz, MD, PhD‡*

- Etude prospective randomisée positive sur la mortalité et certaines complications
- Mais petit effectif

# Perfusion Péritonéale



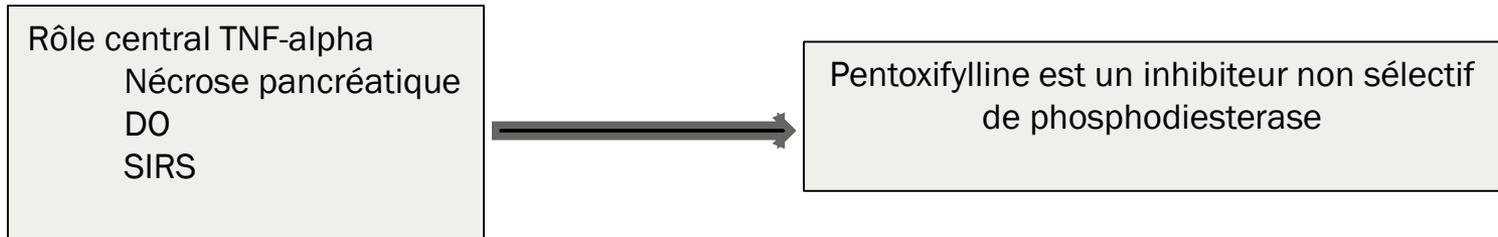
## Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors for Treatment of Severe Acute Pancreatitis

### *Systematic Review and Meta-Analysis*

*Masayasu Horibe, MD,\* Moritoki Egi, MD,† Mitsuhiro Sasaki, MD,‡ and Masamitsu Sanui, MD, PhD§*

- Meta analyse (études observationnelles + 2 études randomisées)
- Pas de différence significative dans les études randomisées
- Mais petit effectif

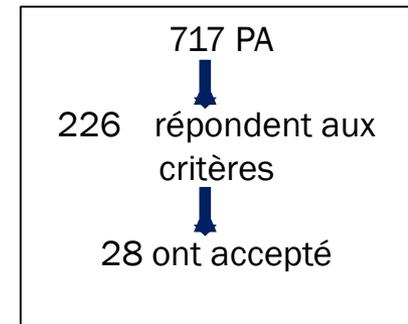
# Traitement spécifique, Pentoxifylline



- Étude pilote randomisée (72H) en double aveugle vs placebo 2009-2012

- PA avec au moins 1 facteur prédictif de gravité

- Âge > 60      BMI > 30
- APACHE > 8      SIRS > 2
- HT > 45%
- Balthazar D/E
- DO



- Pentoxifylline 400 mg PO 3X/j pendant 3 jours, vs placebo

# Traitement spécifique, Pentoxifylline

**Table 1.** Clinical and Laboratory Outcomes of Patients in the Pentoxifylline and Placebo Groups

	Pentoxifylline (N = 14)	Placebo (N = 14)	P value
Length of hospitalization, days	3 (1-5)	5 (1-30)	.06
Length of hospitalization >4 days, n (%)	2 (14)	8 (57)	.046
Length of ICU stay, days	0 (0-0)	0 (0-13)	.03
Need for ICU, n (%)	0 (0)	4 (28)	.098
New-onset necrosis during hospitalization, n (%) <sup>a</sup>	0 (0)	2 (20)	.18
New-onset organ failure during hospitalization, n (%)	0 (0)	3 (21)	.22
Change in SIRS score from baseline to day 3	0 (-2 to 1)	0 (-2 to 2)	.96
Change in APACHE II baseline to day 3	-1 (-7 to 5)	0 (-1 to 5)	.08
Death	0	0	
Laboratory outcomes			
Inflammatory markers <sup>b</sup> (change day 0 to 1)			
TNF- $\alpha$ , pg/mL	0 (-1.2 to 0.5)	-0.1 (-0.9 to 49.2)	.74
IL6, pg/mL <sup>4</sup>	2 (-37 to 25)	0.9 (-62 to 152)	.58
IL8, pg/mL	-3 (-7.2 to 30.8)	-2.1 (38.2-49.2)	.90
CRP, mg/L	48.4 (-37.1 to 207.3)	60.6 (-71 to 283.2)	.62
Inflammatory markers <sup>‡</sup> (change day 0 to 3)			
TNF- $\alpha$ , pg/mL	0 (-1 to 0.5)	0 (-3.5 to 17.2)	.98
IL6, pg/mL	1.75 (-61 to 18)	0.95 (-340 to 65.8)	.45
IL8, pg/mL	-1.7 (-10.3 to 6.4)	-2 (-43.6 to 18.2)	.60
CRP, mg/L	30.7 (-157.4 to 255.3)	122.2 (-170 to 394.4)	.30

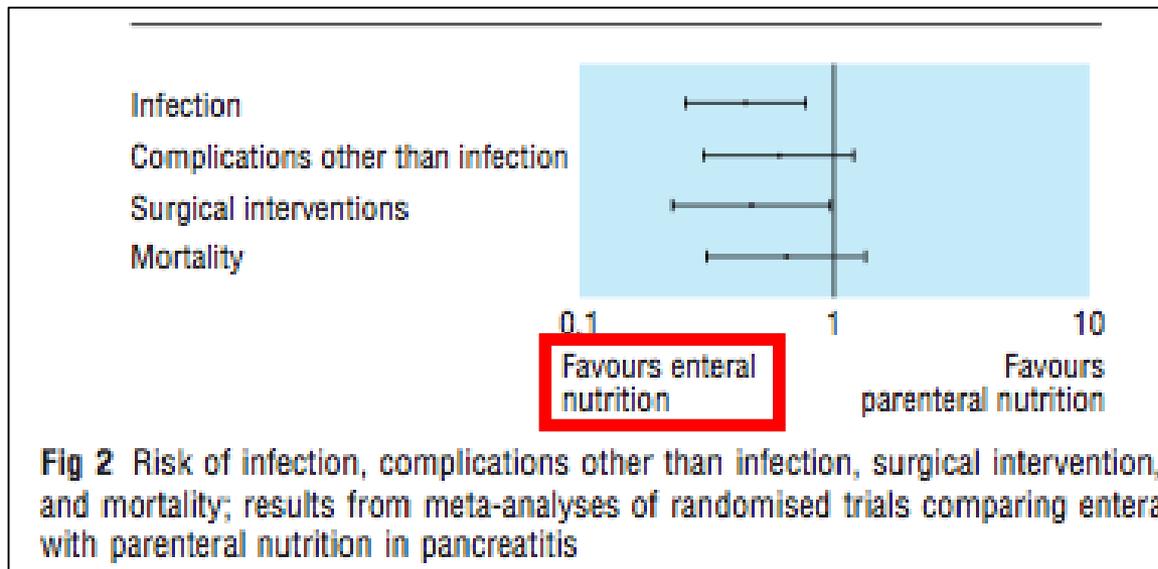
# PA hyperTG

## Traitement spécifique

- Plasmaphérèse efficace mais chère, risque de complications...
- Héparine ?
- Insuline facilite synthèse LPL qui hydrolysent TG en acide gras et glycerol
- Proposent « traitement intensif par insuline » IV en continue (objectif <5g TG) VS plasmaphérèse
- Étude de non infériorité, randomisée, 220 patients, TG > 10g, < 72H. Glucosé en continue si besoin vs Plasmaphérèse tous les jours avec même objectif TG

# Nutrition Précoce Entérale vs Parentérale

Méta-analyse: 6 études 1966-2004, 263 patients



# Nutrition Précoce

## Nasogastrique vs Nasojéjunale



- Etude de non infériorité randomisée
- 2005-2007, 78 patients
- NE gastrique vs NE jéjunale
- Début 48H après admission pendant au moins 7j



Pas de différence en terme de douleur, infection, durée d'hospitalisation, mortalité

# Nutrition Précoce

## Quel produit ?



- Revue 20 études 1070 patients (825 PA sévères)
- Semi-élémentaire: meilleure absorption intestinale, stimule moins les sécrétions pancréatiques, meilleure tolérance

Table 3 Pooled estimates and sensitivity analysis

	Severity of acute pancreatitis	Feeding intolerance		Total infectious complications		Mortality	
		Relative risk	P	Relative risk	P	Relative risk	P
(Semi)elemental versus polymeric	Mild and severe	0.62 (0.10, 3.97)*	0.611	0.48 (0.06, 3.76)*	0.482	0.63 (0.04, 9.86)*	0.741
	Severe only	2.26 (0.32, 15.27)*	0.412	0.23 (0.03, 1.86)*	0.252	0.89 (0.28, 4.90)*	0.123
Fibre enriched + probiotics versus fibre enriched	Mild and severe	0.69 (0.43, 1.09)†	0.110	0.71 (0.40, 1.27)†	0.250	0.85 (0.18, 4.14)†	0.850
	Severe only	0.69 (0.43, 1.09)†	0.114	0.79 (0.40, 1.56)†	0.500	0.96 (0.12, 7.83)†	0.971
Fibre enriched + immunonutrition versus fibre enriched	Severe only	1.60 (0.31, 8.29)†	0.583	0.93 (0.36, 2.40)†	0.880	0.60 (0.10, 3.55)†	0.580

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals. \*Indirectly or †directly estimated relative risk and its 95 per cent confidence interval.

Table 4 Summary of recommendations regarding the use of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis

Enteral nutrition formulation	Routine clinical practice	Clinical research	Basic science research
(Semi)elemental	Recommended	Not needed	Not needed
Polymeric	Recommended	Not needed	Not needed
Fibre enriched	Not recommended	Recommended	Not needed
Probiotics	Not recommended	Not recommended	Recommended
Immunonutrition	Not recommended	Not recommended	Recommended

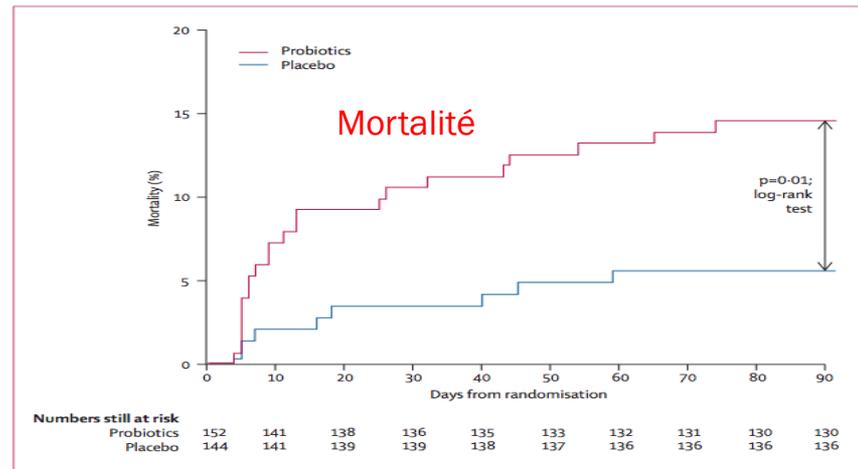
# Nutrition Précoce

## Probiotiques ?

- Prospectif randomisé 296 patients
- NE jéjunale +/- probiotiques



- 31% infections
- Défaillances multiviscérales, ischémie mésentérique
- Probiotiques aggraverait l'inflammation intestinale



**Figure 2: Kaplan-Meier time-to-event analysis for mortality in the first 90 days after randomisation**  
A follow-up of longer than 90 days was obtained in 266 (90%) patients. Three deaths occurred after 90 days: two in the probiotics group (day 112 and 125) and one in the placebo group (day 140).

# Traitement spécifique, NE + Rhubarbe

- Action anti-inflammatoire, prokinétique et laxative de la Rhubarbe
- Pourrait potentialiser l'action de la NE
- Etude prospective, randomisée: 126 PA sévères
  - NP (42)
  - NE (40)
  - NE + Rhubarbe (44)
- 15g Rhubarbe en poudre par SNJ 1-2 fois/j pendant 5-7 jours

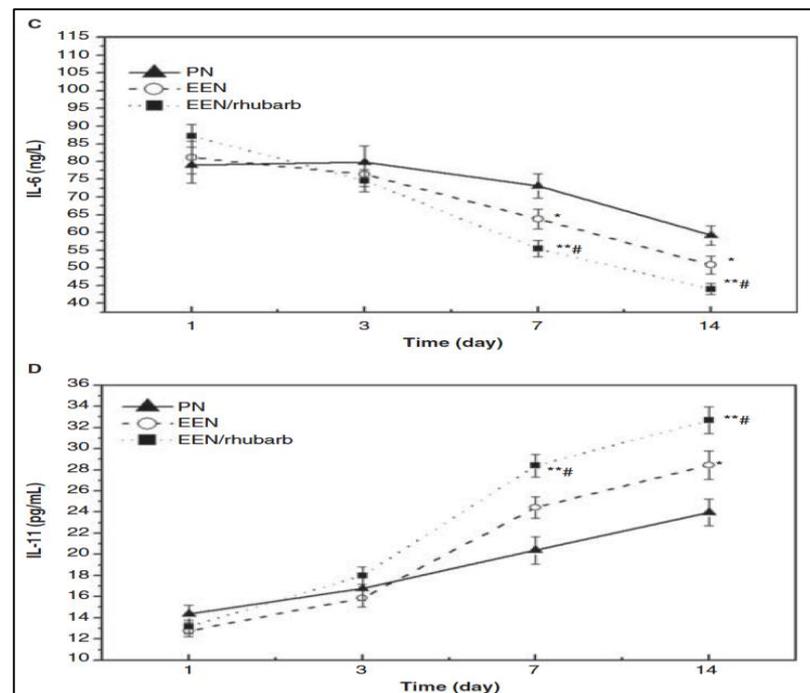


Table II. The clinical indicators in patients.

	PN	EEN	EEN/rhubarb
The length of severe abdominal pain	8.83 ± 0.40	7.69 ± 0.25*	6.52 ± 0.30***#
The length of abnormal bowel sounds	8.78 ± 0.26	6.20 ± 0.33**	5.20 ± 0.28***#
The length of abnormal body temperature	10.10 ± 0.35	9.39 ± 0.21	8.45 ± 0.18***#
The length of ICU stay	14.64 ± 0.52	12.93 ± 0.33**	11.61 ± 0.32***#
The length of hospital stay	34.17 ± 1.25	31.25 ± 0.96*	27.89 ± 0.45***#

Data are the mean days ± SE. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  versus the PN; # $p < 0.05$  versus the EEN.

# Nutrition Précoce

- Nutrition Entérale Gastrique
- Polymérique
  - *Pas de probiotique*
  - *Pas d'immunonutrition*
  - *Rhubarbe ?*
- Début précoce < 48H
- Objectif 25 à 35 Kcal/Kg/j



# Antibiothérapie Préventive

- Méta-Analyse: 1966-2008, 8 études, 502 patients
- Antibioprophylaxie: Imipenem, Quinolone +/- Metronidazole

➔ *Absence de différence: mortalité, infection de nécrose et chirurgie*

➔ *Léger bénéfice de la prophylaxie pour les infections non pancréatiques, non retrouvé si on sélectionne les 5 études les plus rigoureuses*

# Antibiothérapie Préventive

- Méta-Analyse: 1966-2009, 14 études, 841 patients
- Antibioprophylaxie: Imipenem, Ciprofloxacine +/- Metronidazole

➔ *Absence de différence: mortalité, infection de nécrose et chirurgie*

# Antalgiques

- Pas de traitement antalgique spécifique
- Passer rapidement aux paliers 3: Tramadol, Morphiniques
- Combinaison
- Antalgiques utilisés en post opératoire chirurgical
  - *Lydocaïne IV (SAP ?)*
  - *Péridurale*

**Table 1**  
Randomized controlled trials of analgesics in patients with acute pancreatitis.

Study ID	Year	Setting	Intervention group	Control group	No. of patients		Allocation concealment	Reduction of pain score	Other important findings
					Intervention group	Control group			
Blamey et al. [2]	1984	UK	Buprenorphine (i.m.)	Pethidine (i.m.)	17	15	Single-blind	No difference	No difference in terms of adverse effects.
Ebbehoj et al. [3]	1985	Denmark	Indomethacin (rectal)	Placebo (rectal)	14	16	Double-blind	Significantly higher in the intervention group over the first 168 h	Number of opiate injections were significantly lower in the intervention group.
Jacobs et al. [4]	2000	Germany	Buprenorphine (i.v.)	Procaine (i.v.)	20	20	Open-label	Significantly higher in the intervention group over the first 48 h	Number of additional analgesics were significantly lower in the intervention group.
Stevens et al. [5]	2002	USA	Fentanyl (transdermal)	Placebo (transdermal)	16	16	Double-blind	Significantly higher in the intervention group between 36 and 60 h	A significantly reduced length of stay in the intervention group.
Kahl et al. [6]	2004	Germany	Pentazocine (i.v.)	Procaine (i.v.)	50	51	Open-label	Significantly higher in the intervention group over the first 72 h	Number of additional analgesics were significantly lower in the intervention group.
Peiro et al. [7]	2008	Spain	Metamizole (i.v.)	Morphine (s.c.)	8	8	Open-label	Non-significantly higher in the intervention group over the first 24 h	No difference in terms of adverse effects.
Layer et al. [8]	2011	Germany	Procaine hydrochloride (i.v.)	Placebo	23	21	Double-blind	Significantly higher in the intervention group over the first 72 h	Number of additional analgesics were significantly lower in the intervention group.
Sadowski et al. [9]	2015	Switzerland	Epidural anesthesia w Bupivacaine + Fentanyl	Patient controlled anesthesia (Fentanyl i.v.)	13	22	Open-label	Significantly higher in the intervention group on day 0 and 10, not on days 1 to 9	Significant improvement of pancreas perfusion in the intervention group.
			Tramadol (i.v.)	Dexketoprofen (i.v.) or Paracetamol (i.v.)	30	30			

- APPRENTICE : Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies In Clinical Experience
- Registre d'étude clinique

## Annals of Gastroenterology

[Ann Gastroenterol.](#) 2017; 30(1): 106–113.

PMCID: PMC5198234

Published online 2016 Dec 1. doi: [10.20524/aog.2016.0109](https://doi.org/10.20524/aog.2016.0109)

PMID: [28042246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28042246/)

### Acute pancreatitis patient registry to examine novel therapies in clinical experience (APPRENTICE): an international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis

[Georgios I. Papachristou](#),<sup>a</sup> [Jorge D. Machicado](#),<sup>a</sup> [Tyler Stevens](#),<sup>b</sup> [Mahesh Kumar Goenka](#),<sup>c</sup> [Miguel Ferreira](#),<sup>d</sup> [Silvia C. Gutierrez](#),<sup>e</sup> [Vikesh K. Singh](#),<sup>f</sup> [Aysha Kamal](#),<sup>f</sup> [Jose A. Gonzalez-Gonzalez](#),<sup>g</sup> [Mario Pelaez-Luna](#),<sup>h</sup> [Aiste Gulla](#),<sup>ij</sup> [Narcis O. Zarnescu](#),<sup>k</sup> [Konstantinos Triantafyllou](#),<sup>l</sup> [Sorin T. Barbu](#),<sup>m</sup> [Jeffrey Easler](#),<sup>n</sup> [Carlos Ocampo](#),<sup>o</sup> [Gabriele Capurso](#),<sup>p</sup> [Livia Archibugi](#),<sup>p</sup> [Gregory A. Cote](#),<sup>q</sup> [Louis Lambiase](#),<sup>r</sup> [Rakesh Kochhar](#),<sup>s</sup> [Tiffany Chua](#),<sup>b</sup> [Subhash Ch. Tiwari](#),<sup>c</sup> [Haq Nawaz](#),<sup>t</sup> [Walter G. Park](#),<sup>u</sup> [Enrique de-Madaria](#),<sup>v</sup> [Peter J. Lee](#),<sup>w</sup> [Bechien U. Wu](#),<sup>x</sup> [Phil J. Greer](#),<sup>a</sup> [Mohannad Dugum](#),<sup>a</sup> [Efstratios Koutroumpakis](#),<sup>a</sup> [Venkata Akshintala](#),<sup>f</sup> and [Amir Gougoi](#)<sup>a</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

« It is fascinating to conjecture how an inflammatory process in a retroperitoneal gland can produce abnormalities in so many organs »



Reginald Fritz 1889

VOL. CXX., No. 8.]      *BOSTON MEDICAL A.*

---

**Original Articles.**

**ACUTE PANCREATITIS.**

A CONSIDERATION OF PANCREATIC HEMORRHAGE,  
HEMORRHAGIC, SUPPURATIVE, AND GAN-  
GRENOUS PANCREATITIS, AND OF  
DISSEMINATED FAT-NECROSIS.<sup>1</sup>

BY REGINALD H. FITZ, M.D.,

*Shattuck Professor of Pathological Anatomy in Harvard University  
and Physician to the Massachusetts General Hospital.*

UNTIL the time of Clässen<sup>2</sup> the evidence of an