



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



Intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention de la pancréatite aigue post- Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

MEMOIRE PRESENTE PAR

Docteur ZERHOUNE WAFAA

Née le 07/03/1984 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : hépatogastroentérologie

Sous le direction de : Pr DAFR-ALLAH BENAJAH

Session : Juin 2014

PLAN

I. Résumé.....	P3
II. Introduction.....	P7
III. Patients et méthodes	P10
3-2 Critères d'inclusion.....	P10
3-3 Critères d'exclusion.....	P11
3-4 Modalités de l'étude.....	P11
3-5 L'analyse statistique.....	P17
IV. Résultats.....	P18
V. Discussion.....	P26
VI. Conclusion.....	P37
VII. Perspectives.....	P38
VIII. Références bibliographiques.....	P39
IX. Conflits d'intérêt	P44
X. Remerciements.....	P44

Abréviations

- AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- PA : La pancréatite aiguë
- PAP : Pancréatite aigue post CPRE
- CPRE : Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique
- VBP : Voie biliaire principale
- LVBP : lithiase de la voie biliaire principale
- VB : vésicule biliaire
- BILI : bilirubine
- HDJ : hôpital de jour

RESUME

Introduction :

La pancréatite aiguë (PA) demeure la plus fréquente des complications liées à l'endoscopie interventionnelle biliopancréatique (CPRE). Certains de ses facteurs de risque, liés au patient à l'indication ou au geste réalisé ont été bien identifiés. La sélection des patients et des moyens propres à la technique utilisée, ou une action pharmacologique sont des voies possibles de prévention de la PA post-CPRE. De nombreuses familles de molécules ont été testées, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) semblent conserver un potentiel préventif intéressant confirmé actuellement.

Le but de notre travail est de déterminer l'intérêt potentiel de l'Indométacine dans la prévention de la pancréatite aigue post CPRE.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective, étalée sur 10mois[Mars 2013- Décembre 2013], on a inclus tous les patients qui vont bénéficier d'une Cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) thérapeutique, en les séparant en 2 groupes : un groupe 1 randomisé en sous groupe A (prenant l'AINS Indométacine suppositoire 100mg 1 heure avant le geste avant la CPRE) et sous groupe témoin B (ne prenant pas l'AINS) puis un groupe 2 ayant reçu systématiquement l'AINS vu que la

procédure et/ou le sujet sont à haut risque de pancréatite post CPRE. Le dosage de la lipasémie était systématique chez tous les patients 12h après le geste.

Résultats :

Durant la période d'étude le groupe 1 des malades randomisé 46 patients et 22 patients dans le groupe 2 ont été recrutés. L'âge moyen des patients randomisé était de $61,8 \pm 15,6$ ans [27,87ans]. On note une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 2,53 (33F/13H). La Lipasémie post CPRE était élevée chez 5 patients du sous groupe B. 6 patients des sous groupes A et B ont développé les épigastalgies post CPRE et 2 patients du sous groupe B ont présenté une PA post CPRE de sévérité légère alors qu'aucun patient du sous groupe A n'a développé de PA. L'analyse statistique comparant les 2 groupes randomisés a objectivé la Lipasémie était plus élevée chez le sous groupe B ($p < 0.025$), 2 patients du sous groupe B ont développé une PA post CPRE non significatif. La recherche du facteur prédictif de la survenue d'une pancréatite chez le sous groupe B ainsi que le groupe 2 était la cathétérisation difficile de la VBP. Dans le groupe 2 (N=22) 6 patients ont présenté une PA post CPRE, sévère stade E à la TDM chez 3 patients, de gravité légère chez 2 patients, et on a noté un décès de PA 48h après la CPRE.

Conclusion:

Il faudra encore attendre inclure plus de patients à risques de pancréatites aigues post CPRE avant de réellement conclure que les AINS sont ou non intéressants comme traitement préventif.

Abstract :

Acute pancreatitis (AP) remains the most common complications of interventional endoscopy biliopancreatic (ERCP) . Some of these risk factors, patient-related to the indication or procedure performed have been identified. Patient selection and the specific technique used means or pharmacological action are possible avenues for prevention of post- ERCP AP . Many families of molecules were tested , non-steroidal anti- inflammatory drugs (NSAIDs) appear to maintain meaningful preventive potential now confirmed .The aim of our work is to determine the potential value of indomethacin in the prevention of post- ERCP acute pancreatitis .

Materials and methods:

This is a prospective study , spread over 10 months [March 2013 – December 2013], we included all patients who will benefit from endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) therapy , separated into 2 groups: a group 1 randomized subgroup a (taking the NSAID indomethacin suppository 100mg one hour before the procedure ERCP) and in control group B (not taking NSAIDs) and group 2 having consistently received NSAIDs because the procedure and / or the subject are at high risk of post- ERCP pancreatitis. The assay of lipase was systematic in all patients 12 hours after theERCP.

Results:

During the period of study group 1 patients randomized 46 patients and 22 patients in group 2 were recruited.

The average age of randomized patients was 61.8 ± 15.6 years [27.87] . There is a female predominance with a sex ratio of 2.53 (33F/13H) . ERCP post lipase was elevated in 5 patients in group B. 6 patients in groups A and B developed epigastric pain post ERCP and 2 patients in group B showed a post ERCP AP severity from mild while no patient a sub-group has developed PA . Statistical analysis comparing the 2 randomized groups objectified lipase activities were higher in the subgroup B ($p < 0.025$), 2 patients in group B developed a non-significant post ERCP AP . The search predictor of the occurrence of pancreatitis in the subgroup B and group 2 was difficult catheterization of the CBD . In group 2 (N = 22) 6 patients had post ERCP AP, severe stage E to CT in 3 patients , mild severity in two patients, and there was a death of AP 48 hours after ERCP .

Conclusion :

It will take include more patients at risk of acute pancreatitis post ERCP before actually conclude that NSAIDs are not interesting or as a preventive treatment .

INTRODUCTION

La pancréatite aiguë (PA) est la plus fréquente des complications de la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE): son incidence est dans la littérature comprise entre 1 et 30 % suivant la qualité du suivi postopératoire, la définition utilisée de la pancréatite, les indications retenues de CPRE, les techniques endoscopiques employées et les caractéristiques des patients et des opérateurs [1,2]. Un taux de pancréatite aiguë post-CPRE (PAP) de 2 à 9 % est assez représentatif de la majorité des études prospectives issues de centres expérimentés [1].

La sévérité de la PAP est éminemment variée, comme c'est le cas des PA non iatrogènes : même si les cas de PAP à l'issue fatale sont peut-être plus rares qu'au cours de la PA biliaire ou alcoolique, un taux de PAP grave de 0,3 à 0,6 %, habituel, peut conduire au décès dans 10 % des cas. Si l'on estime à 50 000 le nombre annuel de CPRE faites en France une moyenne de 2 500 cas de PAP est attendue, parmi lesquels environ 250 cas graves et 25 décès [3]. Au Maroc on ne dispose pas de chiffres.

Les facteurs de risque de la PAP peuvent être classés en trois grandes catégories : ceux qui sont liés au patient, les plus importants ; ceux qui sont liés à la technique employée ; ceux qui sont liés à l'opérateur. La sélection des patients et des moyens

propres à la technique utilisée, ou une action pharmacologique sont des voies possibles de prévention de la PA post-CPRE.

De nombreuses familles de molécules ont été testées, visant à réduire le spasme sphinctérien, l'infection ou l'ischémie pancréatique, la toxicité des produits de contraste, la cascade inflammatoire, ou encore la sécrétion pancréatique. La plupart des essais se sont avérés négatifs, comme le montrent de nombreuses méta-analyses récentes. Du point de vue de la technique endoscopique, seule la mise en place prophylactique de prothèses fines dans le canal de Wirsung présente un niveau de preuve suffisant pour être recommandée, mais uniquement au cours des gestes à haut risque de PA. [4]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) semblent conserver un potentiel préventif intéressant. En raison de leur aptitude à inhiber un certain nombre de voies impliquées dans la pathogenèse de la pancréatite aiguë, y compris l'activité de la phospholipase A2, la synthèse des prostaglandines, et l'attachement des cellules neutrophiles-endothélial. Les données expérimentales à l'appui de leurs effets bénéfiques à la phase aiguë de pancréatite ainsi que leur faible coût et de la facilité d'administration avec faible risque d'effet secondaire vu la simple dose ont incité un certain nombre d'essais cliniques évaluant leur efficacité dans la prévention de la PAP [5-6-7].

En dépit de ces données, les AINS rectales sont rarement utilisés dans la pratique clinique, les résultats des études randomisées contrôlées et les méta-analyses pour la prévention de la pancréatite post-CPRE sont contradictoires mais la majorité a démontré leur intérêt potentiel dans la prévention.

En outre, il reste à savoir si Les AINS ont un avantage supplémentaire par rapport à la pose provisoire de prothèse pancréatique dans des indications bien précises, la seule méthode prophylactique éprouvée. [4-8-9]

Les guidelines publiés par the European Society of Gastrointestinal Endoscopy recommandent l'administration rectale de 100mg d'Indométacine ou de Diclofénac immédiatement après ou avant la CPRE. [10]

L'objectif principal de notre travail est de :

- Déterminer l'incidence de hyperlipasémie et la pancréatite aiguë après CPRE
- Evaluer l'intérêt potentiel de l'Indométacine par voie rectale dans la prévention de la pancréatite aigue post CPRE.

PATIENTES ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective randomisée comparant 2 groupes de patients, au sein du service d'hépatogastroentérologie au CHU Hassan II, et a débuté en Mars 2013.

3-1 Critères d'inclusion :

Tout patient âgé de plus de 18 ans, hospitalisé au sein du service d'hépatogastroentérologie à l'unité hôpital du jour qui vont bénéficier d'une CPRE.

Les patients inclus étaient séparés en 2 groupes :

- Groupe 1 randomisé en :
 - sous groupe A : recevant l'indométacine suppositoire 1 heure avant la CPRE
 - Sous Groupe B (témoin): ne recevant pas l'indométacine
- Groupe 2 : administration systématique de l'indométacine suppositoire ; vu que la procédure et /ou le sujet sont à haut risque de PAP ; soit avant le geste si le sujet est considéré à haut risque, soit immédiatement après la CPRE dans la salle opératoire si la procédure est considérée à haut risque.

3-2 Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant :

- Une contre indication à l'indométacine:
 - Hypersensibilité à un des composants de l'indométacine
 - Une insuffisance rénale avec taux de créatinine $>1,4\text{mg/dl}$ soit 120mol/L)
 - Une maladie ulcéreuse gastro duodénale active
 - ATCDS de prise d'AINS autre que la cardioaspirine dans la semaine précédant la CPRE
- Pancréatite chronique calcifiante
- Pancréatite aigue active
- Tumeur de la tête de pancréas
- Changement de prothèse biliaire

3-3 les modalités de l'étude : (voir ci dessous protocole d'étude)

- Tous les patients d'HDJ prévus pour CPRE et qui répondent aux critères d'inclusion doivent être inclus et hospitalisés pendant 12heures (si pas de complications).
- L'Administration de suppositoires d'indométacine 100mg 1 heure avant le geste selon le protocole de randomisation (groupe 1) et /ou de façon systématique si le patient fait partie du groupe 2.

Groupe 2 est défini comme suit : patients à haut risque et /ou la procédure à haut risque (d'après [1-7-12-13-14-15-16-17-18-19]):

➤ *Procédures à haut risque :*

- Injections répétées dans le canal pancréatique (≥ 3 opacifications)
- Injection de produit de contraste excessive dans le canal pancréatique entraînant une opacification des acini pancréatiques
- Brossage cytologique du canal pancréatique
- Cathétérisation difficile ou Echec de cathétérisme de la VBP
- Précoupe (liée à la difficulté et à l'échec mais identifiée comme facteur indépendant)
- Sphinctérotomie pancréatique
- Sphinctéroclisie: Dilatation pneumatique de la papille
- Ampullectomie endoscopique
- VBP fine (< 10 mm) avec un taux normal de bilirubine

➤ *Patients à haut risque :*

- Age jeune moins de 40 ans
 - Sexe féminin
 - ATCD de pancréatite récurrente (≥ 2 épisodes)
 - ATCD de pancréatite post CPRE
 - Dysfonction du sphincter d'oddi
- Le recueil d'information sur la fiche (jointe si dessous) doit être commencé à l'HDJ et la partie réservée aux détails concernant la procédure endoscopique, en précisant la difficulté pour Cathétérisation de la VBP, le nombre de Cathétérisation et d'injection du Wirsung, va être rempli par le médecin affecté à la salle de CPRE.

- Si la procédure est considérée comme à haut risque après la CPRE, le patient est reclassé appartenant au groupe 2 et donc reçoit immédiatement l'indométacine
- Les patients doivent être surveillés durant 90 min après le geste.
- La surveillance concerne à guetter les complications de la CPRE notamment la PAP mais également les autres complications, ainsi que les effets indésirables aux AINS.
- Une lipasémie doit être faite dans les 24h suivant le geste.
- Le critère de jugement principal de l'étude est le développement d'une pancréatite post-CPRE, définie par une nouvelle apparition de la douleur épigastrique associée à une élévation des enzymes pancréatiques d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale dans les 24 heures après la procédure, et l'hospitalisation pendant au moins 2 nuits.
- L'Hyperlipasémie est définie par une élévation asymptomatique des taux de la lipase sérique sans conséquence clinique.
- Le critère secondaire était de déterminer la sévérité de la PAP selon les critères suivant : [16-20]

PAP légère	PAP modérée	PAP sévère
Pancréatite clinique lipasémie > 3 x N dans les 24 heures après le geste impliquant réhospitalisation ou prolongation du séjour de 2 à 3 jours	PA requérant une hospitalisation de 4 à 10 jours	PA requérant une hospitalisation de plus de 10 jours, et/ou un geste interventionnel (drainage, nécrosectomie, etc.), et/ou avec développement de nécrose ou pseudokyste

- Les résultats étaient recueillis prospectivement sur une fiche d'exploitation préétablie (voir ci dessous).
- Les patients ont été contactés et revu à nouveau 30 jours après la CPRE pour déterminer leur évolution.

Protocole de l'étude

Les critères d'inclusion

- Tous les patients qui vont bénéficier d'une CPRE

Les critères d'exclusion :

- **CI aux AINS:**
 - * insuffisance rénale avec taux de créatinine $>1,4\text{mg/dl}$ soit 120mol/L
 - *maladie ulcéreuse gastro duodénale active
 - *ATCDS de prise d'AINS autre que la cardioaspirine dans la semaine précédant la CPRE
- Pancréatite chronique calcifiante
- Pancréatite aigue
- Tumeur de la tête de pancréas
- Changement de prothèse biliaire

Procédures à haut risque :

- ATCD de pancréatite post CPRE
- Injections répétées dans le canal pancréatique (≥ 3 opacification)
- Injection de produit de contraste excessive dans le canal pancréatique entraînant une opacification des acini pancréatiques
- Brossage cytologique du canal pancréatique
- Dysfonction du sphincter d'oddi
- Cathétérisation difficile ou Echec de cathétérisme de la VBP
- Précoupe.Sphinctérotomie pancréatique
- Sphinctéroclasia: Dilatation pneumatique de la papille
- Ampullectomie endoscopique
- VBP fine ($<10\text{mm}$) avec un taux normal de bilirubine

Patients à haut risque :

- Age de moins de 50 ans
- Sexe féminin
- ATCDS de pancréatite récurrente (≥ 2 épisodes)

Patients répondants aux critères d'inclusion



Indométacine suppositoire 100mg
1 heure avant le geste (en fonction de la randomisation)

Aviser Dr Zerhouné



Surveillance post-CPRE :

- Clinique : douleur épigastrique
- Biologie : dosage systématique de la lipasémie dans les 24h après le geste

Médecins responsables :
résident du malade
+ Dr Zerhouné

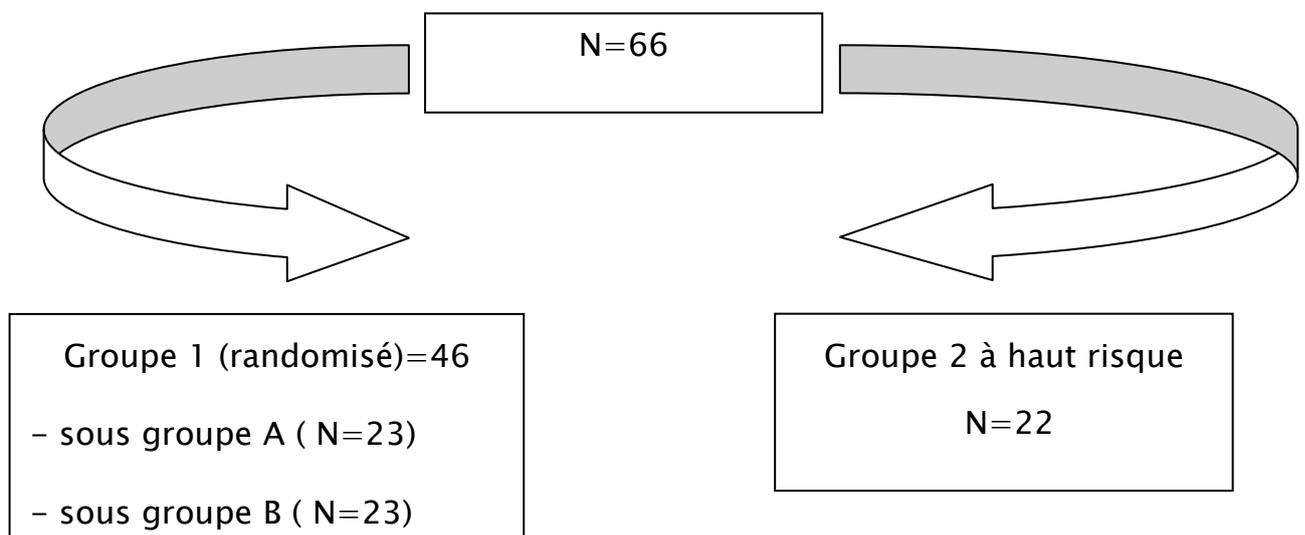
CPRE N° :	Protocole :
Fiche d'exploitation	
I- Identité : IP : Nom & prénom : Age :ans Sexe : <input type="checkbox"/> masculin <input type="checkbox"/> Féminin Service d'hospitalisation : Date d'entrée :/...../..... Durée d'hospitalisation:..... Tel :	XI-Résultats de la CPRE : I. PATHOLOGIE LITHIASIQUE : Cathétérisme de la papille et de la VBP : type de la papille : Nombre du cathétérisme de la papille : Cathétérisme : facile <input type="checkbox"/> Difficile <input type="checkbox"/> Sphinctéroclase : oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Pré coupe : Infundibulotomie : Cathétérisme du wirsung : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non Si oui nombre de fois : Opacification : VBIH : dilatés : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Diamètre de la VBP:.....mm Calculs : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : Nombre de calculs : ; taille des calculs : Opacification du wirsung : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> non Si oui nombre de fois : Sphincterotomie : Faite : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Evacuation de calculs : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : Matériels utilisés : <input type="checkbox"/> sonde à panier de dormia <input type="checkbox"/> Ballon <input type="checkbox"/> Lithotritie mécanique Nombre des calculs : ; Taille des calculs : Consistance : ; Forme : Cholangiographie de contrôle : faite : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : persistance de calculs : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Durée de la CPRE : Si non : Mise en place d'une prothèse : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Malade programmé pour un 2 ^{ème} KT : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Chirurgie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Si oui : geste : II. PATHOLOGIE NON LITHIASIQUE I- tumorale : <input type="checkbox"/> Siège : <input type="checkbox"/> Biopsie : <input type="checkbox"/> Prothèse : <input type="checkbox"/> métallique <input type="checkbox"/> plastique <input type="checkbox"/> Brossage cytologique : 2- inflammatoire : biopsie :
II-ATCD CHIRURGICAUX : 1- cholécystectomie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : <input type="checkbox"/> Par coelioscopie <input type="checkbox"/> Par chirurgie Choledochotomie : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Mise en place d'un drain de kehr : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 2- ATCDs de CPRE : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : la date : 3- ATCDs de PA post CPRE : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> III-ATCD MEDICAUX : 1-pancréatite : 2-fares : 3-Prise d'AINS : lequel : ; Duréeavant le geste Clinique : poids : ; taille : ; IMC :	IV-INDICATION DE LA CPRE : <input type="checkbox"/> Pathologie lithiasique : 1. Lithiasie résiduelle de la VBP 2. LVBP, VB en place : <input type="checkbox"/> VB lithiasique <input type="checkbox"/> VB allithiasique 3. angiocholite lithiasique grave 4. lithiasie intra hépatique : <input type="checkbox"/> Pathologie non lithiasique 1. pathologie tumorale(siège :) 2. pathologie inflammatoire 3. traumatisme chirurgical de la VBP <input type="checkbox"/> Obstacle non déterminé :
V- Biologie avant SE: HGB :g/l GB : /mm ³ Plaquelette : /mm ³ BILT : ; Bil D : ; PAL : *NLE, GGT : *NLE TP :% TCA : CRP : ASAT : *NLE ALAT : *NLE LIPASEMIE : *NLE AMYLASEMIE : *NLE Urée :g/l Créatinine :mg/l	VI-ECHOGRAPHIE ABDOMINALE : 1- Etat de la VB : <input type="checkbox"/> VB en place : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : lithiasique <input type="checkbox"/> non lithiasique <input type="checkbox"/> 2- Dilatation de la VBP : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si dilatée : diamètre :mm 3- Dilatation VBIH : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 4- Calculs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : <input type="checkbox"/> Taille : ; <input type="checkbox"/> Nombre : 5-AUTRES :
VII-TDM ABD : non faite <input type="checkbox"/> si faite <input type="checkbox"/> : 1- Etat de la VB : <input type="checkbox"/> VB en place : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : lithiasique <input type="checkbox"/> non lithiasique <input type="checkbox"/> 2- Dilatation des VBP : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si dilaté : diamètre :mm 3- Dilatation VBIH : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 4- Calculs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : <input type="checkbox"/> Taille : ; <input type="checkbox"/> Nombre : 5-AUTRES :	Procédure haut risque : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : pourquoi : Sujet à haut risque : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : pourquoi :
VIII-BILI-IRM : faite : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 1- Etat de la VB : <input type="checkbox"/> VB en place : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui : lithiasique <input type="checkbox"/> non lithiasique <input type="checkbox"/> 2- Dilatation des VBP : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si dilaté : diamètre :mm 3- Dilatation VBIH : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 4- Calculs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : <input type="checkbox"/> Taille : ; <input type="checkbox"/> Nombre : 5-AUTRES :	XII-Complications : Pancréatite aigue : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Douleurs : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Délai d'apparition : Si oui : lipasémie : * normale TDM : fait <input type="checkbox"/> non fait <input type="checkbox"/> Si fait : Stade : score de sévérité : Durée d'hospitalisation : Gravité de la PA : légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère <input type="checkbox"/> Si non : lipasémie de 24h : * normale AUTRES : Evolution : (à 1 mois) : <input type="checkbox"/> Complications tardive de la PA : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
IX-Echoendoscopie : faite <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> Résultats :	XIII-Administration des AINS : 100mg suppo après le geste : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui : Diclofenac <input type="checkbox"/> indométacine <input type="checkbox"/> Effet indésirables des AINS : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Si oui : lequel : <input type="checkbox"/> Effets indésirables gastro-intestinaux : hémorragies, perforations <input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Réaction allergique <input type="checkbox"/> Infarctus de myocarde <input type="checkbox"/> AVC <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Autres

3-4 L'analyse statistique

- La première étape de l'analyse consiste en une description des différentes variables de l'étude dans l'ensemble de l'échantillon et puis dans chacune des strates.
- Au cours de la deuxième étape, des comparaisons des moyennes et de pourcentages entre les différents groupes étaient réalisées en utilisant les tests paramétriques classiques (test de Chi2 et test de Student). Les associations entre les différents facteurs de risque étaient étudiées en analyse univariée puis par régression logistique. Les données manquantes sont exclues de l'analyse et le seuil de signification $p < 0.05$ était retenu.

RESULTATS

Durant la période d'étude 66 patients ont été inclus dont 46 patients dans le groupe 1 des malades randomisé et 22 patients dans le groupe 2.



L'âge moyen des patients randomisé était de $61,8 \pm 15,6$ ans [27,87ans]. On note une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 2,53 (33F/13H).

Un antécédent de cholécystectomie était noté chez vingt quatre patients (52,2%) avec un antécédent de cholédocotomie chez quatre patients (8,7%), un antécédent de CPRE chez six patients (13%) et un antécédent de pancréatite aigue chez un patient (2,2%). Sur le plan biologique dix sept patients avaient un taux de bilirubine total normal (37%).

L'indication de la CPRE était une pathologie lithiasique chez quarante patients (87%) dont vingt deux patients (47,9%) avaient une lithiasie de la VBP résiduelle et dix huit patients (39,1%) avaient une lithiasie de la VBP associée à une vésicule biliaire multi lithiasique. Chez six patients (13%), l'indication de la CPRE était chez deux patients représentée par une tumeur de la VBP et chez quatre patients était un kyste hydatique hépatique fistulisé dans la VBP.

Chez trente deux patients (69,56%) la CPRE était avec succès permettant l'évacuation de calcul, l'échec de l'extraction de calcul était noté chez trois patients (6,52%), une sténose de la VBP retrouvée chez trois patients (6,52%) nécessitant la mise en place d'une prothèse biliaire plastique permettant un bon drainage biliaire, la CPRE a objectivé une VBP libre chez huit patients (17,39%) dont cinq avaient une VBP fine (10,86%) .

Concernant la procédure de la CPRE, la durée de la CPRE était moins de trente minute chez trente sept patients (80,4%), le cathétérisme de la VBP était difficile chez trois patients (6,5%) nécessitant le recours à une Précoupe.

Chez six patients il y avait un cathétérisme du Wirsung (<3 fois) sans opacification (13,04%) et chez un patient il y avait un cathétérisme du Wirsung avec opacification (x1fois) (2,17%). 2 patients du sous groupe A avaient présenté une hémorragie importante post sphincterotomie contrôlée endoscopiquement sans récidence hémorragique et ne nécessitant pas de transfusion sanguine sans signification statistique. (p=0,24)

Le dosage de la Lipasémie systématique post CPRE a objectivé un taux élevé (>3x normale) chez cinq patients (10,9%) du sous groupe B. quatre patients ont développé une douleur épigastrique sans augmentation du taux de la lipasémie

(13%) dont trois étaient du sous groupe A, deux patients du sous groupe B ont présenté une PA post CPRE (4,3%) de sévérité légère nécessitant l'hospitalisation de 48heure. (Tableau 1)

L'analyse univariée des différents paramètres avait montré une différence statistiquement significative entre les 2 groupes randomisés concernant le taux de la lipasémie qui était plus élevé chez le sous groupe B ($p < 0.025$). Cependant, aucune corrélation n'avait été démontrée en étudiant la relation entre la présence de la PA post CPRE chez le groupe sous B et les différents paramètres du sous groupe A ($p=0,24$).

Le facteur prédictif de la survenue d'une pancréatite en analyse statistique chez le sous groupe B était le cathétérisme difficile de la VBP. (Tableau 2)

Tous les malades ont été revus à un mois d'intervalle avec une bonne évolution sans effets secondaires des AINS notés, et chez les deux patients présentant la PAP aucune complication n'a été rapportée.

Caractéristiques malades groupe 1	Sous groupe B Sans AINS	Sous groupe A Avec AINS
N	23	23
Age moyen	64,60±10,8	58,9±12,9
Age<50ans	4/19	7/16
Sexe ratio F/H	16/7	17/6
ATCD cholécystectomie	9/14	13/10
ATCD cholédotomie	3/20	1/22
ATCDS CPRE	3/20	3/20
ATCDS PA	0	1/22
Taux bili normal	7/16	10/13
Tableau angiocholite	3/20	2/21
Angiocholite grave	2/21	1/22
Lithiase résiduelle	12/11	10/13
LVBP, VB lithiasique	9/14	9/14
Pathologie non lithiasique	2/21	4/19
PROCEDURE CPRE		
Cathétérisme difficile VBP	4/19	0
Echec cathétérisme VBP	3/19	0
Précoupe avec succès	3/20	0
Cathétérisme Wirsung (< 3fois)	4/19	3/20
Opacification Wirsung	0/23	1/22
Sphinctérotomie	20/23	20/23
MEP Prothèse	1/22	3/20
Evacuation calcul	17/6	15/8
VBP libre	5/18	4/19
Durée CPRE<30min	5/18	4/19
POST CPRE		
Lipasémie >3N	5/18	0
Douleur épigastrique	3/20	3/20
Pancréatite post CPRE	2/21	0
Hémorragie post CPRE	0 /23	2/21

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques, cliniques, procédure des patients.

Caractéristiques malades groupe 1	Sous groupe B Sans AINS	Sous groupe A Avec AINS	p
N	23	23	
Age moyen	64,60±10,8	58,9±12,9	
Age<50ans	4/19	7/16	0,24
Sexe ratio F/H	16/7	17/6	0,50
ATCD cholécystectomie	9/14	13/10	0,18
ATCD cholédocotomie	3/20	1/22	0,30
ATCDS CPRE	3/20	3/20	0,66
ATCDS PA	0	1/22	0,50
Taux bili normal	7/16	10/13	0,27
Tableau angiocholite	3/20	2/21	0,50
Angiocholite grave	2/21	1/22	0,50
Lithiasie résiduelle	12/11	10/13	0,63
LVBP, VB lithiasique	9/14	9/14	0,61
Pathologie non lithiasique	2/21	4/19	0,33
PROCEDURE CPRE			
Cathétérisme difficile VBP	4/19	0	0,05
Echec cathétérisme VBP	3/19	0	0,11
Précoupe avec succès	3/20	0	0,11
Cathétérisme Wirsung (< 3fois)	4/19	3/20	0,50
Opacification Wirsung	0/23	1/22	0,50
Sphinctérotomie	20/23	20/23	0,66
MEP Prothèse	1/22	3/20	0,30
Evacuation calcul	17/6	15/8	0,37
VBP libre	5/18	4/19	0,50
Durée CPRE<30min	5/18	4/19	0,50
POST CPRE			
Lipasémie >3N	5/18	0	0,025
Douleur épigastrique	3/20	3/20	0,66
Pancréatite post CPRE	2/21	0	0,24
Hémorragie post CPRE	0/23	2/21	0,24

Tableau.2 : Analyse statistique des patients des deux sous groupes

Concernant le groupe 2 (N=22), l'âge moyen des patient était de 54,41 +/-18,95 avec des extrêmes de [19-87], neuf patients étaient âgés de moins de 50ans (40,9%), avec une nette prédominance féminine sexe ratio F/H (14/8).

Un antécédent de cholécystectomie était retrouvé chez dix patients (45,5%), de cholédocotomie chez trois patients (13,6%), de PA chez deux patients (9,1%).

Sur le plan biologique le taux de bilirubine était normal chez 14 patients (36,4%), et quatre patients se sont présentés dans un tableau d'angiocholite (18,2%).

L'indication de la CPRE était représentée par une LVBP résiduelle chez sept patients (31,8%), une lithiase de la VBP avec VB lithiasique chez huit patients (36,4%) et chez quatre patients suspicion clinique d'oddite sphinctérienne (18,2%).

Concernant la procédure de la CPRE, le cathétérisme de la VBP était difficile chez quatorze malades (63,6%) avec échec de Cathétérisation classique de la VBP et le recours à une Précoupe chez dix patients (45,5%) avec succès chez huit malades (63,6%) et échec du CPRE chez deux malades. Chez quatorze malades il y avait un cathétérisme du Wirsung (> 3fois) (63,6%) avec une opacification chez sept malades (31,8%), la sphincterotomie faite chez dix neuf malades (86,4%) l'évacuation de calcul chez dix malades (45,5%) et la VBP était libre chez dix malades (45,5%), une biopsie papillaire réalisée chez quatre patients (18,2%).

Au total la procédure était à haut risque chez vingt un malades (95,5%) et le sujet à haut risque chez neuf malades (40,9%).

Six malades ont développé une pancréatite post CPRE (27, 3%), classée sévère nécessitant une hospitalisation de >10 jours chez trois malades (13,6%) avec à la tomodensitométrie abdominale PAP stade E selon la classification de Balthazar.

De gravité légère chez deux patients (13,6%) et on déplore un décès de PAP 48 heure après la CPRE (4,5%).

L'étude univariée à la recherche des facteurs prédictifs de la PAP a objectivé que l'âge <50ans, le sexe féminin, les ATCDS des patients de PA, le taux normal de bilirubine ,une VBP fine à l'imagerie, une Précoupe, un cathétérisme et/ou opacification de Wirsung, la biopsie ampullaire, la sphincterotomie n'influençaient pas significativement la survenue de la PAP ($p=0,47$, $p=0,63$, $p=0,58$, $p=0,25$, $p=0,31$, $p=0,58$, $p=0,25$, $p=0,65$, $p=0,29$, $p=0,16$) respectivement. Les facteurs prédictifs de la PAP dans notre étude sont représentés par l'indication de la CPRE : une pathologie non lithiasique notamment une oddite sphinctérienne ($p=0,05$), une lithiase de la VBP avec VB lithiasique ($p=0,04$) et le cathétérisme difficile de la VBP ($p=0,04$). La corrélation statistique avait retrouvé dans notre étude que la PAP malgré l'utilisation des AINS était plus sévère ($p=0,013$). [Tableau 3].

	Groupe 2 N=22	p
Age (moyenne)	45,41±18,9	0,47
SEX F	14/8	0,63
ATCD cholécystectomie	10/12	0,58
cholédocotomie	13/19	0,27
PA	2/20	0,48
Taux bili normal	14/8	0,22
Angiocholite	4/18	0,24
VBP fine à l'imagerie	15/8	0,31
LVBP résiduelle	7/15	0,65
LVBP, VB lithiasique	8/14	0,04
Oddite sphinctérienne	7/15	0,05
PROCEDURE CPRE		
Cathétérisme difficile de la VBP	14/8	0,04
Précoupe	10/12	0,58
Cathétérisme Wirsung > 3fois	14/8	0,25
Opacification Wirsung	7/15	0,66
Sphinctérotomie		
VBP fine libre	19/3	0,16
Evacuation calcul	10/12	0,06
Biopsie ampullaire	10/12	0,11
Procédure à haut risque	4/18	0,29
Sujet à haut risque	21/1	0,72
PANCREATITE :	9/13	0,69
Sévère	6/16	-
Décès	3/19	0,013
	1/21	0,27

Tableau 3 : Caractéristiques des patients du groupe 2

DISCUSSION

Les AINS sont peu coûteux, facile à administrer avec un profil d'effets secondaires favorable lorsqu'ils sont administrés en une dose unique, et donc représente une option intéressante pour la prévention pharmacologique de pancréatite post CPRE [5].

Plusieurs études et méta-analyses ont été publiées dans les dix dernières années sur l'efficacité des AINS dans la prévention pancréatite induite par la CPRE.

Deux méta-analyses publiées 2008 et 2009 sur ce sujet ont conclu que le traitement prophylactique par l'administration d'AINS peut réduire considérablement le risque de pancréatite aiguë après CPRE. [5-21]

Cependant, il faut souligner que même si les études considérées ont été des essais contrôlés randomisés, ils avaient différentes modalités de procédures de CPRE (par exemple, le nombre de cathétérisme, le nombre d'opacifications du canal pancréatique, si une sphincterotomie était effectuée ou non) ainsi que dans la manipulation pharmacologique (par exemple, le choix du médicament, la voie d'administration, le moment d'administration); toutes ces différences rendent les études hétérogènes et suggèrent la nécessité de planifier des études plus rigoureuses sur ce sujet.

Récemment, en 2013 pour éviter ce biais d'hétérogénéité des études, la dernière méta-analyse [22] incluant parmi 38 études publiées entre 2003 et 2012,

sept études dont trois ont utilisé le diclofénac ; parmi ces études deux, le diclofénac a été administré sous la forme d'un suppositoire à un dosage de 100 mg immédiatement après CPRE [23-24] et, dans la troisième étude le diclofénac a été administré à la dose de 50 mg , 30 à 90 min avant la CPRE et 4-6 h après la procédure. [25]

Quatre autres études ont utilisé l'indométacine [9-26-27-28], sous forme de suppositoire à un dosage de 100 mg avant et/ou après la CPRE. [Tableau 1]

Toutes Ces études inclus dans la méta-analyse, ont démontré que parmi un total de 1846 patients inclus dans les 7 essais, 190 patients ont développé une PAP ,60 parmi le groupe sous AINS et 130 parmi le groupe témoin, l'incidence de la PAP était significativement réduite ($p < 0,001$).

Les résultats concernant l'indométacine sont plus au mois superposable à ceux du diclofénac. Murray et al [23] avaient étudié le Diclofenac en suppositoire 100 mg 2heures après la CPRE contre placebo administré à des patients à haut risque (ayant une dysfonction du sphincter d'oddi), les auteurs avaient montré chez 220 patients une supériorité de l'AINS dans la prévention de la PAP 6,4% vs 15,5% dans le groupe témoin ($p = 0,049$). ; De même, Khoshbaten et al [24] ont montré que 100 mg de diclofénac rectal administrés chez les patients à haut risque entraine la réduction de l'incidence de la PAP et cela était supérieure au groupe placebo dans [2/50 (4%) contre 13/50 (26%) dans le groupe placebo].

Montano Loza et al [27], étudiant l'indométacine ont montré les mêmes résultats avec une réduction significative de l'incidence de la PAP dans le groupe sous indométacine 5,3%, vs 16% dans le groupe témoin ($p \leq 0,05$).

Le document publié par Elmunzer et al [9] , dans un récent numéro du New England Journal of Medicine avait montré que l'indométacine par voie rectale réduit de manière significative l'incidence de la PAP chez les patients à haut risque les auteurs ont effectué une étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, double aveugle dans lequel 602 patients ont été assigné à recevoir une seule dose d'indométacine par voie rectale (100 mg) ou un placebo immédiatement après CPRE. 79/602 (13,1%) ont développé une pancréatite post-CPRE et cette complication été plus fréquente chez les patients recevant le placebo [52/307 (16,9%)] que chez ceux traités par indométacine [27/295 (9,2%)] ($p = 0,005$).

Les détails des différents résultats des études sont représentait par le Tableau 2. En conclusion la méta-analyses récente des sept essais prospective randomisée contrôlés contre placebo, a montré que l'administration rectale de 100 mg de diclofénac, immédiatement après la procédure ou 100 mg indométacine immédiatement avant ou la procédure a été efficace dans la réduction de la pancréatite, avec un risque relatif commun après l'administration de 0,36. [26-27-24]

Dans notre série, du groupe randomisé la survenu d'une PAP était uniquement chez le groupe ne recevant pas l'indométacine sans que soit significatif sur le plan statistique alors qu'aucun patients du groupe recevant l'indométacine n'a développé de PAP.

Etudes	No. des patients (sous AINS/placebo)	Méthode d'administration	Définition de la PAP dans les études
Murray [23]	220 (110/110)	Diclofenac/placebo, Voie rectale, 100 mg, après CPRE	Amylase >4N, douleurs épigastriques, avec sensibilité épigastrique à la palpation
Sotoudehmanesh [26]	442 (221/221)	Indométacine/placebo Voie rectale, 100 mg, avant CPRE	Amylase >3N, douleurs épigastriques, avec sensibilité épigastrique à la palpation
Montano Loza [27]	150 (75/75)	Indométacine/Glycérine Voie rectale, 100 mg, avant CPRE	Amylase >3N, douleurs aigues irradiant au dos avec nausées /vomissements
Khoshbaten [24]	100 (50/50)	Diclofenac/ placebo Voie rectale, 100 mg, après CPRE	Amylase >4N, douleurs épigastriques, avec sensibilité épigastrique à la palpation
Otsuka [25]	104 (51/53)	Diclofenac / placebo, Voie rectale, 50 ou 25 mg, avant CPRE	Amylase >3 N dans les 24 h après CPRE avec des douleurs abdominales

Elmunzer [9]	602 (295/307)	Indométacine/placebo Voie rectale, 100 mg, après CPRE	Amylase >3 N dans 24 h après CPRE, douleurs épigastriques et hospitalisation pour au mois 2 nuits
Dobronte [28]	248 (130/98)	Indométacine /placebo, Voie rectale, 100 mg, avant CPRE	Amylase >3N dans 24 h après CPRE avec douleurs abdominales
Notre étude	68 (45/23)	Indométacine, voie rectale, 100 mg avant/après CPRE	Lipasémie >3N dans 24 h après CPRE avec épigastralgies

Les caractéristiques des patients inclus dans les études: tous les patients bénéficiant une CPRE à l'exception de Murray et al [23]. les patients bénéficiant d'une CPRE ayant une oddite sphinctérienne affirmée par une manométrie.

Tableau 1 : Les caractéristiques des études inclus dans la méta -analyse de [22]

Intérêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans la prévention de la pancréatite aigue post-CPRE

Etudes	Comparaison	No des patients	Incidence De la PAP	Légère à modéré	sévère	Taux amylase 2h après CPRE	Taux amylase 24h après CPRE
Murray [23]	Diclofenac	110	7/110	7	0	313.00	321.00
	Placebo	110	17/110	15	2	400.00	507.00
Sotoudehmanesh [26]	Indométacine	221	7/221	7	0	472.70	NP
	Placebo	221	15/221	10	5	494.30	NP
Montano Loza [27]	Indométacine	75	4/75	NP	NP	148.22	NP
	Glycérine	75	12/75	NP	NP	240.73	NP
Khoshbaten [24]	Diclofenac	50	2/50	NP	NP	310.28	342.22
	Placebo	50	13/50	NP	NP	667.80	948.86
Otsuka [25]	Diclofenac	51	2/51	2	0	NP	NP
	Placebo	53	10/53	7	3	NP	NP
Elmunzer [9]	Indométacine	295	27/295	14	13	NP	NP
	Placebo	307	52/307	25	27	NP	NP
Dobronte [28]	Indométacine	130	11/130	NP	NP	NP	NP
	Placebo	98	11/98	NP	NP	NP	NP
NOTRE SERIE	Indométacine	45	6/45	2	3	NP	p=0,025
		23	2/21	2	0	NP	

Tableau 2 : résultats des différentes études incluses dans la méta-analyse

Chez les patients à haut risque ayant bénéficié d'une CPRE, Murray et al. [23] ont rapporté une augmentation statistiquement significative de l'effet protecteur pour 100 mg de diclofénac, administré par voie rectale. Cependant, cette étude n'a montré aucun bénéfice chez les patients avec une oddite sphinctérienne.

Une étude menée par Cheon et al. [29] a démontré chez 207 patients principalement considérés à haut risque dont 72% avaient une suspicion de la dysfonction de sphincter d'oddi qu'aucune différence dans l'incidence de la PAP entre le groupe des patients recevant le diclofénac (50 mg avant et après CPRE) par rapport au placebo.

Contrairement aux résultats de Cheon [29], récemment en 2012 Elmunzer BJ [9] a abouti à un résultat statistiquement concluant en objectivant que l'indométacine par voie rectale réduit de manière significative l'incidence et la sévérité de PAP chez les patients à risque élevé de cette complication (82% des patients inclus avaient une suspicion d'une oddite sphinctérienne).

Comme ce taux élevé de dysfonction de sphincter d'Oddi n'est pas représentatif de la plupart des patients bénéficiant d'une CPRE, d'autres expérimentations devraient être effectuées sur un grand nombre de patients ne présentant aucune dysfonction du sphincter d'Oddi afin de vérifier si l'indométacine est vraiment efficace chez ce groupe de patients [30].

Autres questions qui doivent être clarifiées rapporté au moment optimal de l'administration et la dose du médicament à administrer. Que la voie d'administration des AINS prophylactiques affecte l'efficacité clinique, reste un sujet débattu mais on sait que les médicaments administrés par voie rectale ont une biodisponibilité réduite relative par rapport à la voie orale pour la plupart des

médicaments [30–31], Toutefois, par la voie orale, les médicaments peuvent être détruites par l'acidité gastrique. Le diclofénac à libération retardée, tel qu'il est utilisé dans l'étude de Cheon YK [29], est complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale, mais la biodisponibilité n'est que d'environ 50 % à 60% en raison d'un métabolisme de premier passage. Après l'ingestion orale de diclofénac, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en environ 2 heures (extrêmes 1 à 4), alors que les concentrations plasmatiques maximales avec une administration rectale sont atteintes en 30 minutes [30]. L'étude Elmunzer montre que le nombre de patients qui ont besoin d'être traitées avec l'indométacine pour prévenir un épisode de pancréatite est de 13 [9] ; Cela pourrait s'expliquer par le fait que le moment d'administration n'était pas approprié. Les suppositoires indométacine ont été administrés immédiatement après CPRE [9], le pic de concentration des AINS plasmatique se produit dans les 30 minutes de l'administration rectale, un délai qui pourrait être suffisant pour déclencher la pancréatite par CPRE. Les études précédentes ont documenté un résultat positif de la réduction de la pancréatite, même lorsque l'indométacine est administré par voie rectale immédiatement avant l'intervention [26,27]. Ces différences de temps sont probablement cliniquement significatives. En résumé, l'administration par voie rectale prophylactique des AINS (indométacine et le diclofénac) peut entraîner une réduction substantielle de l'incidence de la PAP. Et nous pouvons ainsi que spéculer une double administration du médicament, à la fois avant et après CPRE, peut être plus efficace qu'une seule administration. En outre, des études dose-réponse seraient également nécessaires et que jusqu'ici toutes les études ont été effectuées en utilisant 100 mg de médicament.

Selon Montano Loza [27] tous les épisodes de pancréatite aiguë dans été de sévérité légère, contrairement à l'étude de Murray [23], où deux patients (8,3%) ont développé une pancréatite aiguë grave sur un total de 24 cas. La majorité des cas de PAP sont de sévérité légère, mais les cas graves de pancréatite peuvent se produire dans 20% des cas, avec le risque du développement d'une nécrose, des pseudokystes, abcès, ou multiples défaillances d'organes.

Selon Elmunzer et al [9] De plus, l'indométacine a réduit la survenue d'épisodes sévères de la pancréatite [13 (4,4%) vs 27 (8,8%) dans le groupe placebo].

Dans notre étude, concernant le groupe 2 à risque, 6/22 (27,3%) patients ont développé une PAP parmi lesquels 2 (9,1%) patients avaient une pancréatite légère et 3 avaient une pancréatite sévère (13,6%), La corrélation statistique avait retrouvé dans notre étude que la PAP malgré l'utilisation des AINS était plus sévère ($p=0,013$).

Les études de Freeman et Nelson évaluant les AINS dans la prévention de la PAP [14,32], ont montré que le bénéfice d'administration par voie rectale de l'indométacine n'a pas été associé à un risque accru de saignement, comme cet événement était documenté chez 4 patients recevant l'AINS et chez 7 de ceux recevant le placebo [33]. Dans notre étude 2 patients sous AINS ont présenté un saignement non significatif per endoscopie.

Sans aucun doute, une grande variété de facteurs de risque a été identifiée pour le développement de la PAP.

Loperfido et al [13] ont identifié trois facteurs de risque liés à la PAP : des voies biliaires non dilaté, opacification du Wirsung, et l'âge moins de 70 ans. Une deuxième étude multicentrique d'Italie [34] a démontré trois facteurs de risque

statistiquement significatifs : l'incapacité à évacuer les calculs dans le canal cholédoque, la Précoupe et l'âge moins de 60 ans. Une étude multicentrique américaine [35] ont révélé plusieurs autres facteurs de risque tels que : un ATCD de pancréatite biliaire post-CPRE, Sphinctéroclasia ,le cathétérisme difficile de la VBP, sphincterotomie pancréatique ,plus d'une injection de contraste du pancréas , de la dysfonction du sphincter d'Oddi , le sexe féminin , le taux de bilirubine sérique normal , et l'absence de la pancréatite chronique .Enfin , une étude française [36] a démontré que la Précoupe et la dysfonction du sphincter d'Oddi sont identifiés comme facteur indépendantes du risque de pancréatite. Dans l'étude du Montano Loza et al [27] ils ont trouvé un effet protecteur clair d'indométacine indépendamment de l'indication de la CPRE et de la procédure endoscopique, à l'exception de la mise en place de l'endoprothèse biliaire. Selon Elmunzer [9], L'effet protecteur de l'indométacine ne semblait pas être influencée par la nécessité d'effectuer un cathétérisme du canal pancréatique, ainsi que par les facteurs du risque liés aux patients (âge < 45ans , le sexe féminin , un ATCD de PAP, des antécédents de pancréatite récurrente) , et les facteurs liés à la procédure (un cathétérisme difficile de la VBP, Précoupe, une sphinctérotomie pancréatique , un cathétérisme du Wirsung , une sphinctérotomie biliaire ,une ampullectomie) et ceux liés à l'opérateur (expérimenté) . Dans notre série, le principal facteur prédictif de PAP était lié à l'indication de la CPRE notamment la pathologie lithiasique associée à une vésicule biliaire lithiasique et la pathologie non lithiasique représentait principalement par une oddite sphinctérienne, lié à la procédure représentait par le cathétérisme difficile de la VBP (p=0,04).

On estime qu'une hyperlipasémie se produit dans plus de 75% chez des patients

subissant une CPRE et n'a pas de conséquences cliniques [37-38].

La pancréatite aiguë, d'autre part, est moins fréquente même si les deux conditions sont caractérisées par une élévation des taux d'amylase et de lipase sérique, le diagnostic de pancréatite aiguë nécessite un facteur supplémentaire, soit la douleur de type pancréatique ou l'imagerie en coupe confirmant inflammation du pancréas [20].

Selon Mantano loza 13 patients (17,3%) dans le groupe d'étude et 28 (37,3%) du groupe témoin avait une hyperamylasémie avec un Niveau élevé plus de 600 UI / L chez trois (4%) des cas du groupe d'étude et 10 (13,3%) du groupe de contrôle et cliniquement la PAP a été trouvé chez 4 patients dans le groupe d'étude (5,3%) et 12 (16%) des patients dans le contrôle groupe ($p = 0,034$, $RR = 0,33$). Ces résultats indiquent que l'utilisation de l'indométacine par voie rectale avant la CPRE diminue l'incidence de la hyperamylasémie et de pancréatite clinique, de ce fait, Mantano loza suggère l'utilisation d'indométacine par voie rectale en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque pour le développement de pancréatite. [27]. Dans notre série 5 patients du groupe témoin (27,7%) avaient une hyperlipasémie ($>3N$) dont 2 parmi eux ont eu une PAP alors qu'aucun patients du groupe sous indométacine n'a présenté d'hyperlipasémie ni de PA ($P=0,025$) rejoignant les résultats et les conclusions de Mantano concernant le rôle des AINS dans la réduction de l'incidence de l'hyperlipasémie et donc la PAP.

CONCLUSION

Dans notre étude, aucune relation statistique n'avait été mise en évidence dans la survenue de PAP entre les patients sous AINS et les patients sans AINS, et malgré que la PAP a été uniquement noté chez le groupe contrôle, on ne peut pas conclure que l'indométacine dans notre étude réduit l'incidence de la PAP.

Cependant, notre étude à montrer que l'administration de l'indométacine avant et ou après la CPRE réduit l'hyperlipasémie.

Dans le groupe à haut risque de pancréatite l'étude a révélé que le cathétérisme difficile de la VBP était un facteur de risque de survenue de PAP et que cette pancréatite dans ce contexte était sévère.

Toutefois il faudra encore, sans doute, inclure un grand nombre de sujets avant de réellement conclure que les AINS sont ou non intéressants comme traitement préventif.

PERSPECTIVES

- Atteindre notre objectif d'inclure 200 malades dans l'étude.
- Réaliser une étude prospective randomisée double aveugle contre placebo incluant un grand nombre de malade.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004;59:845e64.
- [2] Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417e23.
- [3] Canard JM, Arpurt JP, Boustiere C, Boyer J, Cassigneul J, Dalbies PA, et al. L'endoscopie digestive pratiquée en France en 2005: résultats globaux d'une enquête prospective nationale de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED). *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : A65
- [4] Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak Jr MV, Agrawal D, et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 60 : 544-50.
- [5] Elmunzer, B.J.; Waljee, A.K.; Elta, G.H.; Taylor, J.R.; Fehmi, S.M.; Higgins, P.D. A metaanalysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008, 57, 1262–1267.2
- [6] Raffaele P , Antonio Maria M, Roberto C? NSAIDs and Acute Pancreatitis: A Systematic Review; *Pharmaceuticals* 2010, 3, 558-571
- [7] Zouhairi ME, Swartz D, Shah T Post-ERCP Pancreatitis: Mechanisms, Risk Factors, and Prevention. *Pancreatic Dis Ther* (2013) 3: 116

- [8] Tarnasky PR, Palesch YY, Cunningham JT, Mauldin PD, Cotton PB, Hawes RH. Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction. *Gastroenterology* 1998;115:1518-24.
- [9] Elmunzer B. A Randomized Trial of Rectal Indomethacin to Prevent Post-ERCP Pancreatitis. *n engl j med* 366;15 nejm. org april 12, 2012
- [10] J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere et al., "European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis," *Endoscopy*, vol. 42, no. 6, pp. 503–515, 2010.
- [11] Hastier p. peut on prévoir et prévenir la PAP ? *Gastroentérol Clin Biol* 2001 ;1S140-1S150
- [12] Testoni ; Incidence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography /sphincterotomy pancreatitis depends upon definition criteria. *Dig Liver Dis* (2000)32: 412-418.
- [13] Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48: 1-10.
- [14] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335: 909- 918.
- [15] Wang P, Li ZS, Liu F, Ren X, Lu NH, et al. (2009) Risk factors for ERCP-related complications: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 104: 31-40

- [16] Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J; Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 80-88.
- [17] Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA (2003) Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003, 35: 830-834.
- [18] Cennamo V .Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Endoscopy* (2010). 42: 381-388.
- [19] Singh P. Is sphincter of Oddi manometry a risk factor for pancreatitis? A different view. *Curr Gastroenterol* 2005. Rep 7: 141-146.
- [20] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al. (2013) Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62: 102-111.
- [21] Dai, H.F.; Wang, X.W.; Zhao, K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009, 8, 11–16.
- [22] Sun H-L, et al. Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials, *The Surgeon* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2013.10.010>
- [23] Murray, B. Carter, R. Imrie, C. Evans, S. O'Suilleabhain, C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003, 124, 1786–1791.

- [24] Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11e6.
- [25] Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, et al. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012;47:912e7.
- [26] Sotoudehmanesh, R.; Khatibian, M.; Kolahdoozan, S.; Ainechi, S.; Malboosbaf, R.; Nouraie, M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am. J. Gastroenterol.* 2007, 102, 978–983.
- [27] Montano Loza A, et al. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:330e6.
- [28] Dobronte Z, Toldy E et al. Effects of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Orv Hetil* 2012;153:990e6.
- [29] Cheon, Y.K.; Cho, K.B.; Watkins, J.L.; McHenry, L.; Fogel, E.L.; Sherman, S.; Schmidt, S.; Lazzell-Pannell, L.; Lehman, G.A. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: A randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest. Endosc.* 2007, 66, 1126–1132.
- [30] Young Koog Cheon, Korean; Can postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis be prevented by a pharmacological approach? *J Intern Med* 2013;28:141-148
- [31] van Hoogdalem EJ, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, part II: clinical applications of peripherally acting drugs, and conclusions. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:110-128.

- [32] Nelson DB, Freeman ML. Major hemorrhage from endoscopic sphincterotomy: risk factor analysis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 283-287
- [33] Tammaro S et al . Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis: Is time for a new preventive approach? *World J Gastroenterol* 2012 September 14; 18(34): 4635-4638
- [34] Deviere J, Le Moine O, Van Laethem JL, Eisendrath P, Ghilain A, Severs N, et al. Interleukin-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2001; 120: 498-505.
- [35] Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425- 34.
- [36] Barthet M, Lesavre N, Desjeux A, Gasmi M, Berthezene P, Berdah S, et al. Complications of endoscopic sphincterotomy: Results from a single tertiary referral center. *Endoscopy* 2002; 34: 991-7
- [37] Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol ClinNorth Am* 1990; 19: 793-810.
- [38] Mansour A Pars ,NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Ready for prime time? *World J Gastroenterol* 2012 August 14; 18(30): 3936-3937

Conflits d'intérêts

Aucun

Remerciements

Mon cher maitre Pr Benajah Dafr Allah

A Toute l'équipe de gastroentérologie CHU Hassan II Fès

A Toute l'équipe d'endoscopie du CHU Hassan II de Fès