

Prévention de la pancréatite aiguë après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique par AINS : lequel, comment et pour qui ?

NSAIDs to prevent post-ERCP pancreatitis: which one, how and for whom?

Marion Schaefer*, Jean-Baptiste Chevaux*

La cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) peut se compliquer d'hémorragie, d'infection, de perforation et surtout de pancréatite aiguë survenant après cet examen. L'incidence de cette dernière complication est estimée à environ 10 % des procédures selon les séries, et 5 % des pancréatites aiguës post-CPRE (PAP) sont graves, pouvant conduire au décès dans environ 0,2 % des cas (1). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. Certains sont liés au patient : sexe féminin, âge jeune (< 55 ans), antécédent de pancréatite aiguë ou de pancréatite post-CPRE, absence d'élévation de la bilirubine, absence de dilatation des voies biliaires, suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi (DSO) ou présence d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP). D'autres dépendent de la procédure : cathétérisme biliaire difficile, sphinctérotomie endoscopique (biliaire ou pancréatique), précoupe, dilatation du sphincter sans sphinctérotomie, cathétérisme ou opacification du canal pancréatique principal, mise en place d'une prothèse métallique (2, 3).

La physiopathologie de la PAP n'est pas clairement établie, mais l'hypothèse principale est celle d'une hyperpression canalaire pancréatique associée à des lésions des cellules acinaires, entraînant une cascade pro-inflammatoire avec relargage systémique de cytokines inflammatoires (4). Plusieurs moyens de prévention de la PAP sont étudiés : administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibant la phospholipase A2 et bloquant ainsi la cascade inflammatoire (5), insertion de prothèses plastiques pancréatiques, ou hyperhydratation par solution de Ringer Lactate. Cet article propose une synthèse de l'utilisation des AINS en prévention de la PAP : quel AINS ? pour qui ? quand l'administrer et comment ?

Quel AINS utiliser ?

Plusieurs AINS ont été étudiés en prévention de la PAP. Le premier essai randomisé, publié en 2003, a comparé l'administration de 100 mg de diclofénac par voie rectale à un placebo, chez 220 patients ayant une DSO ou une opacification du canal pancréatique principal. Dans le groupe diclofénac, 6,4 % des patients ont présenté une PAP contre 15,5 % dans le groupe témoin ($p < 0,05$) [6]. Ces résultats ont été appuyés par un essai iranien publié en 2007 incluant 100 patients à haut risque de PAP (4 versus 26 % ; $p < 0,01$) [7]. Deux méta-analyses viennent d'être publiées, incluant 1113 et 1500 patients, et retrouvant chacune une efficacité du diclofénac avec un risque relatif (RR) de 0,47 (IC₉₅ : 0,34-0,65) dans la première et de 0,53 (IC₉₅ : 0,30-0,92) dans la seconde (8, 9). Néanmoins, dans la méta-analyse de Liu et al. (8), le diclofénac n'était pas associé à une diminution des PAP modérées à sévères (RR = 0,45 [IC₉₅ : 0,19-1,07]). Ces résultats sont à considérer avec précaution, car la méta-analyse incluait des essais dans lesquels l'administration se faisait par voie orale ou intramusculaire.

Un important essai contrôlé randomisé réalisé en 2007, incluant 490 patients, a comparé l'administration d'indométacine par voie rectale immédiatement avant la CPRE au placebo. Les résultats ont montré une tendance à l'efficacité de l'indométacine, sans toutefois atteindre la significativité sur le critère de jugement principal qui était la survenue de pancréatite aiguë, avec 3,2 % dans le groupe indométacine versus 6,8 % dans le groupe placebo ($p = 0,06$) [10]. En 2012, Elmunzer et al. ont publié les données d'un premier essai contrôlé randomisé multicentrique, incluant 602 patients : 9,2 % des patients du groupe indométacine administrée immédiatement après

* Service d'hépatogastroentérologie, hôpital de Brabois, CHU de Nancy.

Résumé

La pancréatite aiguë est la complication la plus fréquente après une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), survenant dans près de 10 % des cas, favorisée par certains facteurs, tels que le sexe féminin, un antécédent de pancréatite, des voies biliaires fines, une dysfonction du sphincter d'Oddi, un cathétérisme difficile ou une opacification du canal pancréatique principal. Parmi les traitements prophylactiques étudiés, les AINS tiennent une place de choix, inhibant la phospholipase A2 et bloquant la cascade inflammatoire. Deux molécules ont montré leur efficacité : l'indométacine et le diclofénac, administrés par voie rectale, avec un risque ratio de pancréatite aiguë de 0,6. Les autres molécules et voies d'administration n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. La sûreté d'utilisation d'une dose unique de diclofénac ou d'indométacine permet d'envisager leur administration lors de chaque CPRE, en l'absence de contre-indication.

La CPRE ont présenté une PAP contre 16,9 % des patients du groupe placebo ($p = 0,005$) [11]. Ce taux élevé de PAP peut s'expliquer par une très importante proportion de patients ayant une suspicion de DSO et donc un risque élevé de PAP. Il faut également prendre en considération l'important taux de placement de stents pancréatiques (82 %) selon le choix de l'opérateur. Ces résultats ont été confirmés par d'autres essais parus dans les années 2010, retrouvant une diminution du risque de PAP de 50 à 60 % (12-14).

Ces données restent controversées. Un essai hongrois paru 2 ans plus tard, évaluant 665 patients, ne montrait pas de différence significative entre le groupe indométacine 10 à 15 mn avant la CPRE et le groupe placebo (15). Dans cet essai, la proportion de patients à haut risque était moindre, néanmoins il n'y avait pas de différence significative selon les analyses en sous-groupes. Un autre essai est paru en 2016, incluant 449 patients, dont 70 % à risque moyen de PAP, et se révélait négatif, sans différence sur la survenue de pancréatite aiguë ni sur la sévérité de la PAP. Il a été interrompu précocement à la suite d'une analyse intermédiaire compte tenu de l'impossibilité de prévoir un résultat significatif malgré un nombre de sujets nécessaire calculé a priori à 1 398 (16). D'autres essais incluant de petits effectifs ont été réalisés et les méta-analyses récentes effectuées concluent finalement à une efficacité de l'indométacine. Dans les méta-analyses de Liu (8) et Lyu (9), le RR de PAP après administration d'indométacine était respectivement de 0,60 et 0,61.

La méta-analyse de Patai et al. prenant en compte 4 741 patients issus de 17 essais contrôlés randomisés, dont 15 en double aveugle, évaluant le diclofénac ou l'indométacine par rapport au placebo retrouvait également un RR à 0,60, avec un nombre de sujets à traiter de 20 pour la prévention de la PAP. Le RR était à 0,64 pour les pancréatites aiguës post-CPRE modérées à sévères (12). Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre l'indométacine et le diclofénac.

D'autres AINS ont été évalués : le célécoxib (17), le naproxène (18, 19), le flurbiprofène (20), le kétoprofène (21) ou encore le valdécoxib (22). Ces résultats sont négatifs (célécoxib, valdécoxib, kétoprofène) ou peu robustes (naproxène, flurbiprofène) et ne permettent pas d'envisager leur utilisation en prévention de la PAP.

Quelle voie d'administration choisir et à quel moment administrer ?

Il existe peu de données testant d'autres voies d'administration de l'indométacine ou du diclofénac que la voie rectale. Deux essais ont évalué l'efficacité de l'administration orale de diclofénac, avec des résultats négatifs (23, 24). La voie musculaire ne semble pas plus efficace dans les différents essais parus (25, 26). Il n'y a pas de données publiées sur l'efficacité de l'une ou l'autre de ces molécules par voie intraveineuse. Dans la méta-analyse de Patai (12), seule la voie rectale était efficace et les voies orale et intramusculaire ne permettaient pas de réduire le risque de PAP. Le délai idéal d'administration reste mal établi, avec des résultats hétérogènes. Aucune étude n'a comparé l'administration avant ou après la CPRE. Selon la méta-analyse de Liu et al. parue en 2018, l'indométacine semblait plus efficace après la CPRE, mais quel que soit le moment de l'administration, la réduction du risque était toujours significative comparativement au placebo, alors que le diclofénac semblait plus efficace avant la CPRE. Dans cette seconde méta-analyse, les 2 moments d'administration présentaient une efficacité significative, sans analyse en sous-groupes différenciant le diclofénac ou l'indométacine (8). Ces données ne semblent pas suffisamment étoffées pour préconiser un moment d'administration précis.

Pour quels patients faut-il réaliser une prophylaxie de la PAP par AINS ?

Compte tenu des caractéristiques des patients dans l'essai pivot d'Elmunzer et al. (11), la place des AINS en traitement préventif chez les patients à haut risque faisait peu de doute, mais la situation semble moins tranchée pour les patients à risque moyen. Dans l'essai de Levenick et al. (16), l'indométacine ne réduisait pas significativement le risque de PAP chez ces patients.

Un important essai contrôlé randomisé multicentrique chinois concernant 2 600 patients avait pour objectif de répondre à cette question,

Mots-clés

Pancréatite aiguë
CPRE
AINS
Prophylaxie
Prévention

Summary

Post-ERCP pancreatitis is the most common complication, in about 10% of the procedures. Female sex, previous pancreatitis, non dilated bile ducts, Oddi's sphincter dysfunction, difficult cannulation or main pancreatic duct opacification are risk factors. Several prophylactic treatments have been studied, including NSAIDs that inhibit the phospholipase A2 and block the inflammatory cascade. Two molecules have shown its efficacy: indomethacin and diclofenac, by intrarectal administration. The risk ratio for post-ERCP pancreatitis is 0,6 with these drugs. Others NSAIDs or others administration route are not effective. The safety of using a single dose of diclofenac or indomethacin allows to consider their administration at each ERCP in the absence of contraindication.

Keywords

Acute pancreatitis
ERCP
NSAIDs
Prophylaxis
Prevention

en comparant l'administration systématique d'indométacine avant et après la réalisation de la CPRE, uniquement pour les patients à haut risque (27). La réduction du risque de PAP était significative dans le groupe systématique et les sous-analyses montraient, pour les patients à haut risque, une réduction significative de survenue de PAP en cas d'administration systématique de l'AINS avant la procédure. La réduction du risque de PAP était également significative chez les patients à risque moyen en cas de prophylaxie systématique. Cet important travail incite à réaliser une prophylaxie par AINS, quel que soit le risque individuel de PAP. La réduction du risque de PAP, indépendamment des facteurs de risque, est retrouvée dans différentes méta-analyses (8, 9, 12, 28), ce qui conforte cette attitude, notamment au regard du profil de tolérance et de l'absence de complications, en particulier de surrisque hémorragique (5). L'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) recommande la prophylaxie de la PAP par AINS chez les patients à haut risque, et considère qu'elle pourrait diminuer le risque de PAP chez les patients à risque moyen (29).

L'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), dans ses dernières recommandations datant de 2014, préconise l'administration d'un suppositoire de diclofénac ou d'indométacine immédiatement avant ou après la CPRE chez tous les patients, en l'absence de contre-indication aux AINS (3).

Conclusion

Deux AINS, le diclofénac et l'indométacine, administrés par voie rectale à la posologie de 100 mg, ont montré leur efficacité dans la prévention de la pancréatite aiguë post-CPRE. Il reste une controverse quant à l'intérêt de la prophylaxie chez les patients à risque moyen de PAP, mais le très faible risque d'effets indésirables en cas d'administration d'une unique dose d'AINS et les travaux récents montrant une réduction du risque de PAP tant chez les patients à risque élevé que chez les patients à risque moyen incitent à administrer une de ces 2 molécules immédiatement avant ou après toute CPRE, en l'absence de contre-indication. ■

M. Schaefer et J.B. Chevaux
déclarent ne pas avoir
de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Kochar B, Akshintala VS, Afghani E et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81:143-149.e9.
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799-815.
- Trylisky Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:149-54.
- Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1262-7.
- Murray B, Carter R, Irmie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003;124:1786-91.
- Khoshbaten M, Khorram H, Madad L et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-6.
- Liu L, Li C, Huang Y, Jin H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for endoscopic retrograde cholangiopancreatography postoperative pancreatitis prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2018 [Epub ahead of print].
- Lyu Y, Cheng Y, Wang B, Xu Y, Du W. What is impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2018;18:106.
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdozan S et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007;102:978-83.
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414-22.
- Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai ÁV. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1144-56.e1.
- Montañó Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JF 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;99:330-6.
- Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobán C et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2015;15:85.
- Döbrönte Z, Szepes Z, Izbéki F et al. Is rectal indomethacin effective in preventing of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2014;20:10151-7.
- Levenick JM, Gordon SR, Fadden LL et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016;150:911-7; quiz e19.
- Kato K, Shiba M, Kakiya Y et al. Celecoxib oral administration for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized prospective trial. *Pancreas* 2017;46:880-6.
- Mohammad Alizadeh AH, Abbasnazar M, Hatami B et al. Comparison of rectal indomethacin, diclofenac, and naproxen for the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29:349-54.
- Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Taherzadeh Z, Sokhanvar H, Hasandokht T. Suppository naproxen reduces incidence and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: Randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2016;22:5114-21.
- Fujita Y, Hasegawa S, Kato Y et al. Intravenous injection of low-dose flurbiprofen axetil for preventing post-ERCP pancreatitis in high-risk patients: An interim analysis of the trial. *Endosc Int Open* 2016;4:E1078-82.
- De Quadros Onófrío F, Lima JCP, Watte G et al. Prophylaxis of pancreatitis with intravenous ketoprofen in a consecutive population of ERCP patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2017;31:2317-24.
- Bhatia V, Ahuja V, Acharya SK, Garg PK. A randomized controlled trial of valdecoxib and glyceryl trinitrate for the prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:170-6.
- Ishiwatari H, Urata T, Yasuda I et al. No Benefit of Oral Diclofenac on Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3292-301.
- Cheon YK, Cho KB, Watkins JL et al. Efficacy of diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis in predominantly high-risk patients: a randomized double-blind prospective trial. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1126-32.
- Senol A, Saritas U, Demirkan H. Efficacy of intramuscular diclofenac and fluid replacement in prevention of post-ERCP pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:3999-4004.
- Abu-Safieh Y, Altiti R, Lobadeh M. Diclofenac vs. placebo in a randomized double blind controlled trial, in post ERCP pancreatitis. *Am J Clin Med Res* 2014;2:43-6.
- Luo H, Zhao L, Leung J et al. Routine pre-procedural rectal indomethacin versus selective post-procedural rectal indomethacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multi-centre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2293-301.
- Yang C, Zhao Y, Li W et al. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs administration is effective for the prevention of post-ERCP pancreatitis: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pancreatology* 2017;17:681-8.
- ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;85:32-47.