



Année 2018/2019

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Pauline MERLE

Née le 28/03/1991 à Lens (62)

TITRE

Le ratio de la graisse viscérale sur la masse musculaire est un facteur de sévérité de la
pancréatite aiguë.

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 3 juillet 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Medhi OUAISSI, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Medhi OUAISSI, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Thierry LECOMTE, Gastro-entérologie hépatologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-entérologie hépatologie, Faculté de Médecine–Tours

Docteur Nicolas CAZENEUVE, Radiologie, PH, CHU -Tours

Docteur Martine FERRANDIERE, Anesthésie- Réanimation chirurgicale, PH, Faculté de
Médecine – Tours

Directeur de thèse :

Professeur Thierry LECOMTE, gastro-entérologue hépatologue, Faculté de Médecine -Tours

Le ratio de la graisse viscérale sur le muscle est un facteur de sévérité de la pancréatite aiguë.

Résumé

Introduction : L'obésité est un facteur de risque de sévérité connu de la pancréatite aiguë (PA). La répartition de la masse grasse notamment viscérale et la sarcopénie sont deux facteurs qui pourraient être associés à la sévérité de la PA. Le but de l'étude était d'analyser la relation entre le ratio de la graisse viscérale sur le muscle squelettique (VMR) et la sévérité de la PA.

Méthode : Nous avons inclus rétrospectivement une série de patients hospitalisés au CHU de Tours pour PA. Les récidives de PA à moins de 3 mois, les pancréatites chroniques calcifiantes (PCC), les PA post cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou d'origine tumorale ont été exclues. La sévérité de la PA a été définie selon 3 classes : minime, modérée et sévère comme décrit par la classification d'Atlanta révisée de 2012. Nous avons utilisé le logiciel Image J pour mesurer les surfaces de la graisse viscérale (VAT) et de la masse musculaire squelettique (SMA) à partir d'une coupe tomodensitométrique axiale passant par la 3ème vertèbre lombaire (L3). Un seuil de VMR de 1 a été choisi en accord avec les données de la littérature.

Résultats : Entre janvier 2013 et décembre 2017, 450 patients ont été inclus dont 280 hommes (62,2 %). 27% des PA étaient sévères. La mortalité survenant dans les 4 premières semaines après le début de la PA était de 3,3 %. L'étiologie lithiasique était la cause la plus fréquente (45,3 %) suivi de l'étiologie éthylique (23,6 %). Le pourcentage de PA sévères selon ces 2 principales étiologies était respectivement de 18.1 % et de 54,7 % ($p < 0,001$). En analyse multivariée, un VMR supérieur ou égal à 1 était significativement associé à la sévérité de la PA avec un OR = 1,97, IC 95 % [1,21-3,2].

Conclusion : Une surface de graisse viscérale élevée associée à une faible surface de muscle squelettique définie par un VMR supérieur à 1 est un facteur de sévérité de la PA.

Mots-clés : Pancréatite aiguë, classification d'Atlanta, graisse viscérale, sarcopénie, nécrose.

Visceral adipose tissue to muscle ratio is a factor in acute pancreatitis severity

Abstract

Introduction: Obesity is a known risk factor in the severity of acute pancreatitis (AP). However, the distribution of fat mass; particularly visceral as well as sarcopenia are two factors that seem to be strongly associated with the severity of pancreatitis. Therefore, the main objective of the study is to determine the predictive parameters of the severity of AP and especially visceral adipose tissue to muscle ratio (VMR).

Material and methods: We retrospectively included patients hospitalized for AP in a tertiary care center. Malignant tumor causes, post-ERCP, relapse recurrent AP less than 3 months, or chronic pancreatitis were excluded. The severity of AP was defined according to the Atlanta classification revised in 2012. ImageJ, a free software was used to delineate VAT (visceral adipose tissue area) and SMA (skeletal muscle area) on CT slice crossed by third lumbar vertebra (L3). VMR threshold of 1 was chosen according to literature data.

Results: 450 patients-were analysed between January 2013 and December 2017. The study included 280 men (62.2 %). Among the APs, 27 % were severe by Atlanta criteria. A 3.3 % mortality was observed. The most common etiology found was lithiasis in 45.3 % of AP followed by 23.6 % of alcohol origin. This two etiology groups had a respective percentage of severe AP of 18.1 % and 54.7%, $p < 0.001$. In multivariable analysis, the severity of AP is significantly associated with VMR, with OR = 1.97, 95 % CI [1.21-3.2].

Conclusion: High level of visceral adipose tissue and reduced levels of skeletal muscle, represented by VMR higher than 1 is risk factor of severe of AP.

Key words : Acute pancreatitis, Atlanta severity, visceral adiposis tissue, sarcopenia, necrosis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian Biochimie et biologie moléculaire
 ANGOULVANT Denis Cardiologie
 AUPART Michel Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 BABUTY Dominique Cardiologie
 BALLON Nicolas Psychiatrie ; addictologie
 BARILLOT Isabelle Cancérologie ; radiothérapie
 BARON Christophe Immunologie
 BEJAN-ANGOULVANT Théodora Pharmacologie clinique
 BERNARD Anne Cardiologie
 BERNARD Louis Maladies infectieuses et maladies tropicales
 BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle Biologie cellulaire
 BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
 BODY Gilles Gynécologie et obstétrique
 BONNET-BRILHAULT Frédérique Physiologie
 BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
 BRUNEREAU Laurent Radiologie et imagerie médicale
 BRUYERE Franck Urologie
 BUCHLER Matthias Néphrologie
 CALAIS Gilles Cancérologie, radiothérapie
 CAMUS Vincent Psychiatrie d'adultes
 CHANDENIER Jacques Parasitologie, mycologie
 COLOMBAT Philippe Hématologie, transfusion
 CORCIA Philippe Neurologie
 COTTIER Jean-Philippe Radiologie et imagerie médicale
 DE TOFFOL Bertrand Neurologie
 DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
 DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
 DESTRIEUX Christophe Anatomie
 DIOT Patrice Pneumologie
 DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague Anatomie & cytologie pathologiques
 DUCLUZEAU Pierre-Henri Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
 DUMONT Pascal Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
 EL HAGE Wissam Psychiatrie adultes
 EHRMANN Stephan Réanimation
 FAUCHIER Laurent Cardiologie
 FAVARD Luc Chirurgie orthopédique et traumatologique
 FOUGERE Bertrand Gériatrie
 FOUQUET Bernard Médecine physique et de réadaptation
 FRANCOIS Patrick Neurochirurgie
 FROMONT-HANKARD Gaëlle Anatomie & cytologie pathologiques
 GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
 GOGA Dominique Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
 GOUPILLE Philippe Rhumatologie
 GRUEL Yves Hématologie, transfusion

GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIoux Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS

HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259

PAGET Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Lecomte, d'avoir encadré ce travail, et pour ces conseils pertinents.

Je remercie le Docteur Nicolas Cazeneuve, pour sa disponibilité, sa réactivité et son enseignement concernant la partie imagerie de mon travail.

Merci à l'équipe du SIMEES, et tout particulièrement à Cathie et Emeline, pour votre travail remarquable sur la partie statistique, votre réactivité et votre aide si précieuse.

Merci Olivier, pour ton soutien et tes si précieux conseils !

Je remercie l'ensemble de mes chefs qui m'ont encadrée tout au long de mon internat :

Merci Louis et Charlotte de m'avoir fait découvrir et enseigné la belle spécialité qu'est l'Hépatologie.

Merci Laurence et Alexandre, de m'avoir fait part de votre expérience et de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans le domaine des MICI et du fonctionnel digestif.

Merci Bruno et Driffa de m'avoir enseigné et appris à manipuler le tube et de devenir une endoscopette digne de ce nom !

Merci Morgane de m'avoir fait découvrir la Cancérologie digestive, avec une empathie remarquable malgré les moments difficiles inhérents à cette spécialité.

Merci Jean-Pierre pour votre enseignement, travailler à vos côtés a été très enrichissant à tous niveaux.

Merci Benjamin et David, mes deux chers chefs de clinique, toujours aussi sympathiques et plein d'humour !

Merci Anaïs et Mélodie, mes deux supers assistantes. C'est toujours un plaisir de travailler à vos côtés, dans une ambiance détendue.

Merci à l'ensemble de mes seniors blésois et orléanais qui m'ont beaucoup appris pendant les quelques mois passés à vos côtés.

Merci à Philippe, Bénédicte, Dany, Roland, Tannous, Julie et Lina pour avoir passé deux semestres très enrichissants dans une ambiance agréable et détendue !

Et merci encore à vous, mes co-internes sans qui, le quotidien de l'hôpital ne serait pas aussi sympathique !

Merci plus particulièrement à Jérémy, Anna, Olivia et Clarisse, de m'avoir supportée pendant ces quatre années à vos côtés !

Merci à l'ensemble des infirmières et aide soignantes du 10^{ème} étage, du service d'endoscopie et de l'hôpital de jour ; pour leur gentillesse et leur bonne humeur qui permettent un travail en équipe agréable au quotidien.

**Merci aux supers secrétaires qui sont toujours disponibles et à l'écoute !
Je remercie également l'ensemble des équipes infirmières et aide soignantes de Blois et d'Orléans de m'avoir accompagnée dans mes débuts de jeune médecin.**

Merci aux radiologues et aux manipulateurs radio de m'avoir accueillie pendant six mois à leurs côtés afin de me faire découvrir les salles noires et les secrets de la radiologie !

Je remercie l'ensemble de mes proches de m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce périple que sont les études de Médecine.

Je ne vous remercierai jamais assez, mes très chers parents pour votre amour, votre soutien, votre accompagnement, votre bienveillance et vos sacrifices. Sans cela, je ne serai pas ici aujourd'hui.

Merci Papa, pour ta patience, ton soutien, ton écoute, tes petits mots réconfortants et tes massages !

Merci Maman, pour avoir assuré « l'intendance » depuis le début, de tous les sacrifices que tu as pu faire, pour tes bons petits plats réconfortants et tes petites attentions quotidiennes... Je vous aime.

Merci à mes sœurs, Marion et Louise, qui malgré la distance m'ont permis d'avancer et de grandir.

Merci à mes grands-parents Michel et Thérèse, pour l'intérêt porté tout au long de mon cursus. J'espère que ce jour sera pour vous une fierté.

Je ne peux m'empêcher d'avoir une pensée particulière pour mes grands-parents maternels, Paul et Jeannette, qui seraient fiers d'être ici j'en suis certaine.

Merci Anne et Gérard, de m'avoir suivie et accompagnée tout au long de mes études.

Merci Dev et Catherine, pour votre présence qui me touche énormément et votre bienveillance.

Merci Rajeen et Zac pour votre soutien et votre touche personnelle « so British »

Merci Cécile, Marina, Lucile, de m'avoir accompagné du début jusqu'à la fin, de m'avoir soutenue année après année, et ce malgré la distance !

Merci à tous ceux qui sont venus aujourd'hui pour venir me soutenir.

Pour finir, je te remercie de tout mon cœur mon cher Vijay, de m'avoir accompagnée et supportée ces derniers mois, mais aussi et surtout merci pour ta patience, ta gentillesse, ton soutien quotidien, tes critiques et ta sagesse qui m'ont grandement aidée à avancer et à m'épanouir à tes côtés.

Table des matières

Abréviations.....	14
Première partie : Mise au point sur les facteurs pronostiques de la pancréatite aiguë.....	16
Epidémiologie, définition et physiopathologie de la pancréatite aiguë.....	16
Epidémiologie.....	16
Physiopathologie.....	17
Diagnostic.....	20
Le syndrome de réponse inflammatoire systémique SRIS :	21
Physiopathologie du SRIS.....	21
SRIS et PA.....	22
Etiologie de la pancréatite aiguë.....	22
Pancréatite aiguë biliaire.....	22
Pancréatite aiguë alcoolique.....	23
Autres étiologies.....	24
Evaluation radiologique de la pancréatite aiguë.....	24
Pancréatite œdémateuse.....	24
Pancréatite nécrosante	25
Les scores pronostics de la pancréatite aiguë.....	26
Paramètres biométriques corporels et sévérité de la PA.....	29
Obésité et PA.....	29
Obésité et sévérité de la pancréatite aiguë.....	30
Graisse viscérale et sévérité de la pancréatite aiguë.....	30
Physiologie et physiopathologie de la masse grasse viscérale et ses liens avec la PA.....	31
Sarcopénie et PA : définition et impact.....	34
Méthodes d'évaluation scanographique de la graisse viscérale et de la sarcopénie.....	35
Mesure de la graisse viscérale (VAT).....	36
Mesure de la masse musculaire squelettique (SMA).....	37
Conclusion.....	37
Bibliographie.....	39
Seconde partie du travail : article original en anglais :	
Le ratio de la graisse viscérale sur le muscle est un facteur de sévérité de la PA	
Visceral adipose tissue to muscle ratio is a factor of acute pancreatitis severity	45
Annexe.....	59
Bibliographie.....	67

ABREVIATIONS :

PA : Pancréatite Aigue

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique.

IL: Interleukines

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TDM: Tomodensitométrie

IRM: Imagerie par Résonnance Magnétique

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Cellule-NK: cellule Natural-Killer

PAF : Platelet-Activating-Factor

IL1-RA: Récepteur Antagoniste de l'Interleukine 1

NF-KB: Nuclear Factor kappa B

PCI : produit de contraste iodée.

APFC : collection aigue liquidienne péri-pancréatique

PDK : pseudokyste pancréatique.

ANC : coulées de nécrose aigues péri-pancréatique ou pancréatique

WON : Walled-off Necrosis : collection de nécrose tardive survenant à plus de 4 semaines.

APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

IGS: Score de Glasgow

CRP : C-Reactive Proteine, ou Protéine C Réactive

CRPi : CRP à l'admission de la PA

CRP 24h : CRP 24h après l'admission

LDH: Lactate Deshydrogenase

NO: Nitric Oxide

CTSI : index de Sévérité Scannographique

SFAR : Société française d'Anesthésie et de Réanimation

BISAP: Bedside Index for Severity in Acute Pancreatits

IMC : Indice de Masse Corporelle

VMR : Visceral fat to muscle ratio=ratio graisse viscérale sur masse musculaire

VAT : visceral adipose tissu=aire de la graisse viscérale intra abdominale passant par L3

SMA : skeletal muscle area = aire de la masse musculaire pariétale passant par L3

UFA: Unsaturated Fatty Acid: Acide Gras insaturé

AGL: Acide Gras Libre

ATP : Adénosine Tri Phosphate

UH : Unité Hounsfield

L3: 3eme vertèbre Lombaire

DICOM: Digital Imaging and Communications in Medicine

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies

Première partie : mise au point sur les facteurs pronostiques de la pancréatite aigue

1. Epidémiologie, définition, physiopathologie de la pancréatite aigue

Epidémiologie

La pancréatite aiguë (PA) est une pathologie fréquente avec une incidence annuelle entre 13 à 45 pour 100000 habitants par an. Son incidence ne cesse d'augmenter depuis ces dernières années avec une augmentation estimée de 13.3 % selon une méta-analyse réalisée aux USA(1) (2). Il s'agit de la pathologie gastro-intestinale la plus commune nécessitant une hospitalisation dont la prévalence est similaire dans les pays industrialisés (Etats-Unis, Europe, Japon). Cependant, la mortalité par PA est quant à elle en décroissance, approximativement de 3% depuis ces dix dernières années du fait de l'amélioration de la prise en charge initiale (3) (4).

La lithiase biliaire ainsi que la consommation d'alcool excessive sont les deux causes les plus fréquentes représentant 80 % des étiologies des PA. Aux USA, la PA est la 2^{ème} cause d'hospitalisation et 5^{ème} cause de mortalité hospitalière (1). La mortalité en cas de PA bénigne est inférieure à 5 % mais elle peut atteindre jusqu'à 30 % pour les formes sévères lorsque la défaillance d'organe persiste plus de 48 heures (5). Environ 40 % des PA sont des formes modérées ou sévères, se caractérisant par une nécrose de la glande pancréatique plus ou moins étendue, dont le taux de mortalité oscille entre 5 et 20 % selon les études.

L'étiologie de la PA diffère selon le sexe avec une incidence de PA alcoolique plus fréquente chez les hommes alors que les pancréatites biliaires, auto-immune, post CPRE ou idiopathique sont plus fréquentes chez les femmes(6). Il existe une augmentation du risque de survenue de PA avec l'âge avec une incidence rare dans la population pédiatrique(7). En France, l'incidence de la PA a été évaluée à 22 pour 100 000 adultes de plus de 15 ans en

2000 (8). La présence de comorbidités est associée à la mortalité par PA notamment chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie (9).

Physiopathologie

La PA est une pathologie nécrotico-inflammatoire résultat d'une destruction des cellules exocrines par une infiltration de cellules inflammatoires. Celle-ci est induite par un facteur déclenchant qui est responsable d'une activation non régulée du trypsinogène en trypsine au sein des cellules acineuses pancréatiques entraînant alors une cascade inflammatoire au sein de la glande responsable de la PA (2) (10). (Figure 1 et 2)

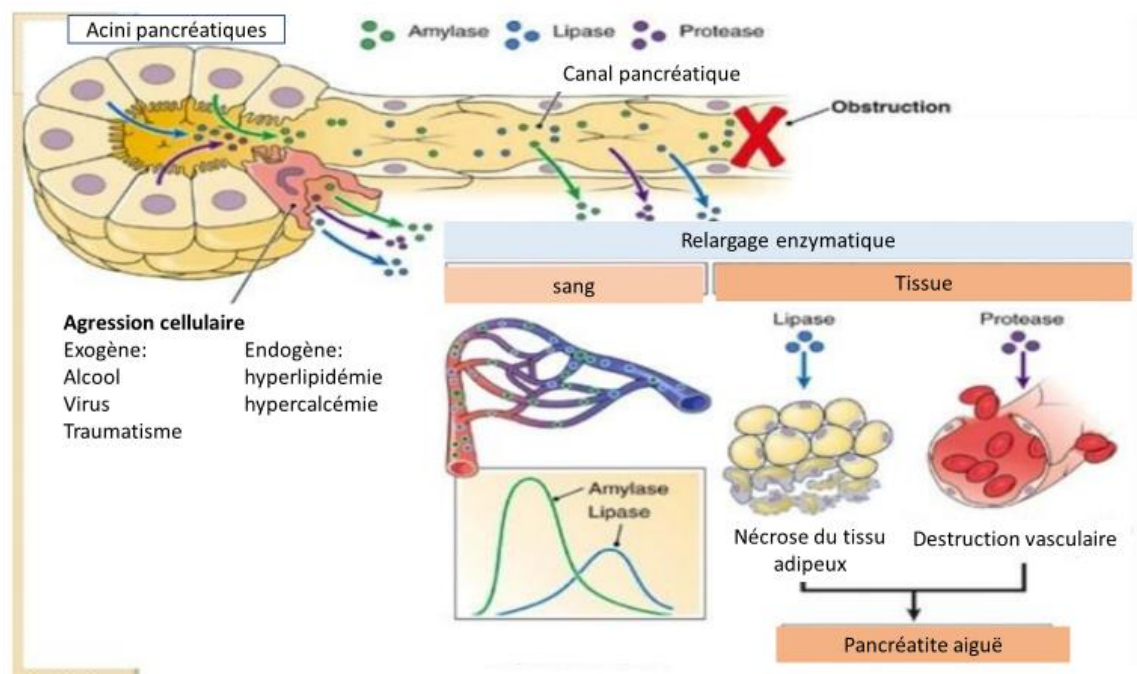


Figure 1 : Physiopathologie de la pancréatite aiguë

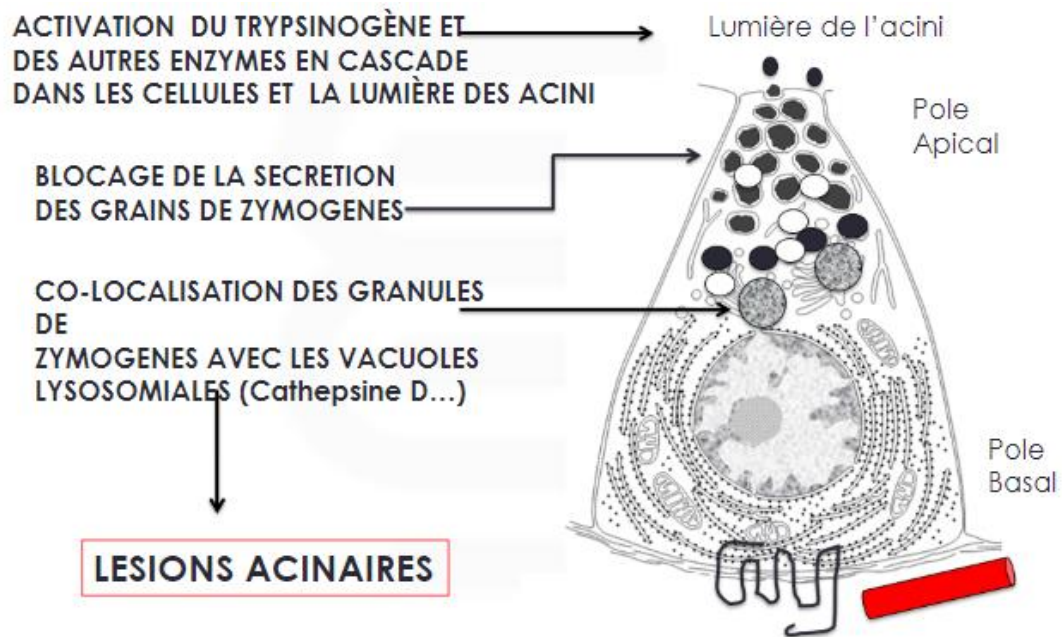


Figure 2 : Physiopathologie de la pancréatite aiguë au sein de la cellule acinaire

Physiologiquement, les enzymes pancréatiques sont sécrétées dans la lumière duodénale en pro-enzymes inactives. Lors de la digestion, ces pro-enzymes sont activées dans le tube digestif. L'entérokinase ou entéropeptidase, enzyme produite par les cellules épithéliales du duodénum et excrétée par les glandes de Lieberkhün, active le trypsinogène en trypsine. Dans la PA, l'activation de la trypsine au sein même des cellules acineuses ; secondaire à une hyperpression au sein des canaux pancréatiques ; comme par exemple lors d'une migration lithiasique (11); conduit à une autodigestion de la glande pancréatique. Celle-ci provoque une inflammation locale, par l'activation de multiples enzymes et la production de radicaux libres (élastase, phospholipase A2, protéines du complément ...) (12) (2). Ces derniers sont responsables de l'activation d'une cascade inflammatoire par la production locale de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) IL-1, IL-6, IL-8, TNF α et le recrutement de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de macrophages.

Le rôle des cellules étoilées du pancréas est majeur (*Figure 3*). En effet, la libération des signaux inflammatoires cités ci-dessus, active les cellules étoilées intra pancréatiques.

Celles-ci produisent des cytokines, des chémokines, des molécules d'adhésion entretenant ainsi l'inflammation, le recrutement de cellules inflammatoires et leur adhésion au tissu pancréatique. De plus, celles-ci ont une activité de phagocytose (*macrophage-like*) responsable d'apoptose et de nécrose cellulaire (13) (14). Il apparaît également une hypoxie tissulaire générant la production de radicaux libres, aggravant les lésions (15).

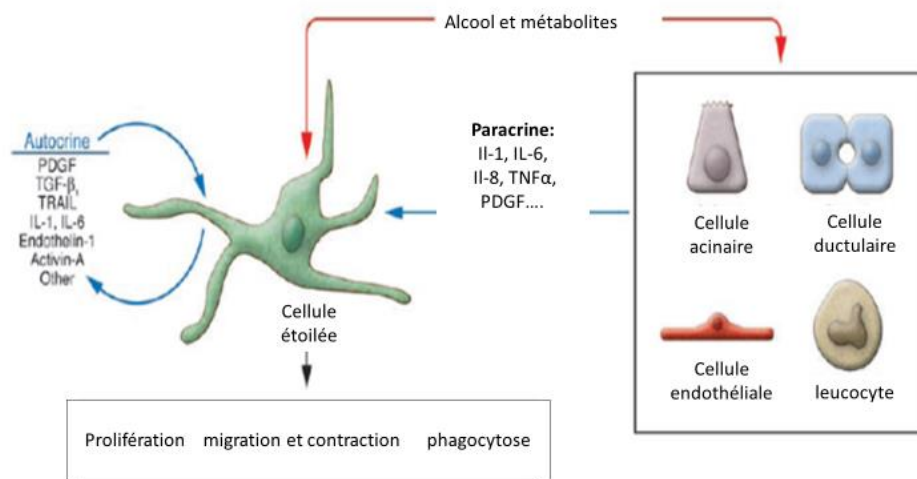


Figure 3 : Physiopathologie et activation des cellules étoilées lors de la PA alcoolique

Pour éviter cette cascade lésionnelle, il existe des mécanismes de contrôle protecteurs intracellulaires : autolyse de la trypsine activée, compartimentation des enzymes au sein de vésicules d'autophagie, production d'inhibiteur spécifique de la synthèse de la trypsine (SPINK-1) ou encore des faibles concentrations de calcium ionisé intracellulaire limitant ainsi l'activation de la phosphorylation de protéines structurales et régulatrices de la fusion des granules de zymogènes avec la membrane cellulaire.

L'exposition des cellules acineuses à des agents toxiques (alcool ou sels biliaires) perturbe une multitude de fonctions des acini (exocytose, activation enzymatique, fonction lysosomale, production de cytokines, fonction mitochondriale, et autophagie). Cependant, le mécanisme entraînant la mort cellulaire, quelle que soit la cause de la pancréatite aiguë, serait

une signalisation de calcium intracellulaire aberrante avec un rôle clé des cellules étoilées via la sécrétion de médiateurs inflammatoires lors de leur activité de phagocytose (16).

Diagnostic

Le diagnostic de pancréatite aiguë, rappelé par la conférence de consensus d'Atlanta révisée en 2012 (17), repose sur la présence d'au moins deux des trois critères suivants :

- 1/ une douleur abdominale persistante, sévère, de siège épigastrique ou hypochondre droit, pouvant irradier dans le dos ;
- 2/ une augmentation de la concentration sérique de la lipase, définie par un seuil à plus de trois fois la normale haute ;
- 3/ des caractéristiques de PA à l'imagerie (échographie abdominale, TDM ou moins communément l'IRM).

Le plus souvent, l'association des deux premiers critères est suffisante (3). De plus l'imagerie ne modifie pas la stratégie thérapeutique si le diagnostic de PA est formel et expose à un risque néphrotoxique et irradiant si celle-ci est répétée. Il est actuellement recommandé de réaliser un scanner entre 72 heures et 96 heures afin d'évaluer la sévérité de la PA.

Lors des révisions de la conférence de consensus d'Atlanta en 2012, la stadification de la sévérité d'une PA a été divisée **en trois formes de gravité différente** (17).

La PA bénigne (*mild acute pancreatitis*) définie par l'absence de défaillance d'organe et l'absence de complication locale ou systémique et ne nécessitant pas de façon systématique une imagerie. La mortalité de cette forme de PA est nulle voire exceptionnelle (18).

La PA modérée (*moderately severe acute pancreatitis*) est caractérisée par la défaillance d'un organe, résolutif dans les 48 heures et/ou d'une complication locale ou systémique sans défaillance d'organe persistante. Cette forme de PA est généralement résolutive de façon spontanée et elle peut parfois exiger des soins spécialisés prolongés. La mortalité de cette forme est moindre que celle de la forme sévère, de 2 à 3 % (19).

La PA sévère (*severe acute pancreatitis*) se caractérise par la persistance d'une défaillance d'organe unique ou multiple. Le taux de mortalité de cette forme est élevée (36 à 50 % selon les études) [20- 21-22]. Les complications systémiques de la PA sont variables, pouvant aller de la décompensation d'organes jusqu'à la défaillance multiviscérale.

Le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS)

1. Physiopathologie du SRIS

Le SRIS est la réponse de l'organisme à une agression qu'elle soit d'origine infectieuse ou autre (traumatisme, brûlures, hyperthermie, PA).

Selon la conférence de consensus de 1992 (23), les critères clinico-biologiques du SRIS sont :

- Fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/minute
- Température corporelle inférieure à 36°C ou supérieure à 38°C
- Leucocytes inférieurs à 4000/mm³ ou supérieur à 12000/mm³
- Fréquence respiratoire supérieure à 20 / minute ou PaCO₂ inférieure à 32 mmHg.

Le SRIS survient lorsque l'homéostasie n'est pas adaptée à l'échelle locale ou régionale entraînant une réaction systémique massive.

Elle est à l'origine de l'activation inappropriée de la cascade inflammatoire avec la libération de médiateurs pro et anti-inflammatoires responsables d'une dysfonction immunologique, et d'un syndrome mixte appelé MARS (*Mixed-inflammatory Response Syndrome*) (24-25).

Les facteurs pro-inflammatoires associés au SRIS sont notamment les cytokines suivantes :

- les IL-1, IL-6 et le TNF qui sont libérées par les leucocytes au niveau du parenchyme pancréatique trente minutes environs après le début de la PA (26). D'autres cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-12, jouent un rôle de médiateur et stimulent la sécrétion d'interféron γ par les lymphocytes T et NK (27).
- le *Platelet Activating Factor* (PAF), médiateur lipidique produit par les phospholipides des membranes cellulaires des monocytes-macrophages, des neutrophiles, des plaquettes et des

cellules endothéliales, stimule l'agrégation plaquettaire, active les neutrophiles et les monocytes et favorise la perméabilité vasculaire (25- 26).

Les facteurs anti-inflammatoires impliqués dans le SRIS sont l'IL-10, les récepteurs solubles du TNF α et les antagonistes des récepteurs de l'IL-1 (IL1-RA) limitant l'extension de l'inflammation, la gravité de la pancréatite et des défaillances d'organes associées(28).

Ces observations suggèrent le potentiel de l'immuno-modulation pour la prévention de la défaillance d'organe associée à la pancréatite.

2. SRIS et PA

Alors que la mortalité en l'absence de critère de SRIS n'est que de 3 %, celle-ci augmente à 7, 10 et 17 % respectivement avec l'apparition de 2, 3 ou 4 critères du SRIS dès les vingt-quatre premières heures du début de la PA. La mortalité peut même atteindre 20 % en cas de sepsis et 46 % en cas d'état de choc (29).

Les recommandations internationales de 2015 sur la PA ont retenu que le score de SRIS est le meilleur pour prédire la sévérité de la PA. En effet, la présence et persistance du SRIS au-delà de 48 heures est facteur prédictif de l'évolution sévère de la PA et du surrisque de mortalité s'élever à 25 % si le SRIS persiste plus de 48 heures contre 8 % si celui-ci est transitoire (20).

Étiologies de la PA

1.La lithiase biliaire

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente responsable d'environ 40 à 50 % des PA (3). Le risque de pancréatite biliaire augmente avec l'âge ; et il est plus important chez la femme (7). Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement connu, mais il semble être associé à la migration d'un calcul le plus souvent à point de départ vésiculaire vers le cholédoque et jusqu'à l'ampoule de Vater.

Lors du passage du calcul au sein du carrefour pancréato-biliaire, l'augmentation de la pression intra-canaulaire du Wirsung en amont favoriserait à son tour une augmentation de la perméabilité de l'épithélium canalaire. Il s'en suivrait alors un déséquilibre des mécanismes de rétrocontrôle du trypsinogène, donnant lieu à une cascade d'activation des précurseurs enzymatiques responsables de la libération au sein même du parenchyme pancréatique de nombreuses enzymes activées entraînant une autodigestion de la glande (30).

2.L'alcool

Il s'agit de la deuxième cause de PA responsable d'environ 25 à 35 % des cas de PA (6).

Plusieurs hypothèses sont avancées :

1.L'alcool engendrerait une sécrétion accrue de protéines responsables d'une augmentation de la viscosité du suc pancréatique qui précipite de manière anormale dans les canaux intra-pancréatiques, formant des « bouchons »(31). Ces derniers se calcifieraient et obstrueraient la lumière canalaire induisant une hyperpression intra canalaire. L'inflammation locale, l'augmentation de pression et l'action directe de l'alcool et de ses métabolites sur les cellules ductulaires augmenteraient la perméabilité de l'épithélium canalaire, responsable du déclenchement de la cascade d'activation des précurseurs enzymatiques et de l'inflammation à l'origine de la PA (11).

2.L'alcool et ses métabolites pourraient avoir une action toxique directe sur les cellules acinaires en fragilisant les membranes de zymogène, entraînant ainsi une activation intra-acinaire et prématurée du trypsinogène en trypsine. L'activation au sein des cellules acineuses du facteur de transcription NF- κ B , est à l'origine de la cascade inflammatoire conduisant à une réponse inflammatoire potentiellement létale (31).

L'imprégnation éthylique chronique (en moyenne supérieure à 10 ans) et en quantité importante (dose-seuil en moyenne supérieure à 40-50 g/jour) augmente la liposynthèse induisant une accumulation de gouttelettes de graisse dans les cellules ductulaires et acinaires

ayant un effet délétère sur la glande pancréatique au long court, comme la pancréatite chronique.(6,33). Une étude récente, a montré les effets délétères majeurs de l'alcool (à une quantité de plus de 4 unités par jour), lorsqu'il est associé à un environnement riche en acide gras, particulièrement en triglycérides, lors d'une PA. D'un point de vue physiopathologique, la consommation d'alcool augmente le niveau de carboxylester lipase au sein du tissu pancréatique, avec un taux pouvant atteindre 5 fois la normale au sein du tissu pancréatique nécrotique. Cette enzyme lipolyse les acides gras à l'origine de la production de *Fatty Acid ethyl ester (FAEE)*. Ceux-ci sont responsables de l'augmentation du calcium intracellulaire et de l'activation de la voie de la NF- kappa B. L'augmentation du calcium intra-cellulaire est responsable de dommages mitochondriaux, d'une chute de l'ATP intracellulaire entraînant la nécrose cellulaire (33). Ainsi, l'alcool est un facteur de risque de sévérité de la PA avec un risque de défaillance multiviscérale et de décès plus importante dans la population obèse.

3. Autres étiologies

Plus rarement, d'autres causes sont retrouvées : médicamenteuse, obstructive, iatrogènes (CPRE, chirurgie bariatrique), métaboliques, infectieuses, malformatives, génétiques, auto-immunes et idiopathiques.

2. Evaluation radiologique de la PA

Il est recommandé de réaliser un scanner abdominal entre 72 et 96 heures après le début des douleurs (34). Selon la classification d'Atlanta, deux types anatomopathologiques de pancréatite aiguë sont décrits : la pancréatite interstitielle œdémateuse, la plus fréquente est présente dans 70 % à 80 % des cas et la pancréatite nécrosante, plus grave présente dans 5 à 10 % des cas (17).

La pancréatite œdémateuse, est définie par un œdème pancréatique diffus ou focal se traduisant au scanner par une hypertrophie de la glande, une perte de sa lobulation

habituelle et une densification de la graisse péri-pancréatique liée à l'inflammation sans défaut de rehaussement de la glande après injection de produit de contraste iodé (PCI). Les complications précoces (*Tableau 1*) se manifestent par la présence de coulées aiguës liquidiennes (*Acute Peripancreatic Fluid Collection* ou *APFC*) à contours irréguliers et de contenu riche en liquide pancréatique, pouvant diffuser vers le mésentère, le côlon, la rate, le médiastin et le foie. Les *APFC* évoluent soit vers une régression spontanée dans 50 % des cas, soit vers des abcès ou des pseudokystes (PDK).

Les abcès pancréatiques se constituent habituellement après 4 semaines d'évolution de la PA et sont définis comme des collections liquidiennes bien circonscrites, contenant du pus sans nécrose, situées dans la région pancréatique, avec des parois épaissies se réhaussant après injection de PCI. Dans 3 % des cas, la présence de bulles de gaz en leur sein signe leur surinfection.

Les PDK représentent 2 à 18 % des complications à distance, et sont définis comme des collections de liquide pancréatique bien limitées par une paroi fibreuse.

La pancréatite nécrosante est observée dans 5 à 10 % des cas de PA. Elle se manifeste par la présence d'une nécrose parenchymateuse se traduisant par l'absence de rehaussement de celui-ci après injection de produit de contraste au temps artériel à 45 secondes, portal à 70 secondes et tardif. Les signes scanographiques n'apparaissent qu'au bout de quelques jours (supérieur à 48 heures) par défaut de perfusion du tissu pancréatique et par l'extension de la nécrose. Il n'est pas recommandé de réaliser un scanner de façon trop précoce afin d'éviter de sous-estimer les lésions et ainsi la gravité (35).

La complication précoce de la PA nécrosante (*Tableau 1*) est la formation de coulées pancréatiques ou péri pancréatiques aiguës (*Acute Necrotic Collection* ou *ANC*) ne se réhaussant pas lors de l'injection de produit de contraste.

Les complications tardives de la PA nécrosante se manifestent au-delà de 4 semaines avec l'apparition de collections de tissu de nécrose extra pancréatiques organisées (*Walled-Of Necrosis ou WON*) pouvant se surinfecter, devenir compressives ou fistuliser aux structures avoisinantes.

Les patients présentant une pancréatite nécrosante ont une morbidité très supérieure aux patients ayant une pancréatite œdémateuse, avec une morbidité de 82 % versus 23 % (34, 36).

Tableau 1: Complications des pancréatites aiguës

	Phase précoce < 4 semaines	Phase tardive ≥ 4 semaines
Pancréatite œdémateuse interstitielle	Collection péri-pancréatique aiguë	Pseudokyste pancréatique
Pancréatite nécrosante	Collection nécrotique aiguë	<i>Walled-off necrosis</i>

Les complications les plus fréquentes après 3 mois sont : l'infection, les hémorragies digestives (rupture de pseudo anévrysmes, érosion artérielle due à la nécrose, hémorragie intra-kystique, ulcère hémorragique...), les compressions extrinsèques, la rupture ou la fistulisation des pseudokystes, les complications vasculaires artérielles ou veineuses. D'autres complications locales telles que des troubles de la vidange gastrique, des thromboses veineuses (portale et/ou splénique) responsables d'hypertension portale, la formation de cavernome, ou encore la nécrose du tube digestif peuvent apparaître.

3. Les scores pronostiques de la PA

De nombreux scores pronostiques ont été développés dans la littérature pour prédire la gravité de la PA afin d'orienter la prise en charge de manière optimale dès le début du diagnostic.

Des scores évaluable dès l'admission du patient ont été développés :

-score de Marshall est un score évaluant la défaillance d'organes (respiratoire, rénale et cardiovasculaire) avec un score de plus de 2 définit la défaillance multiviscérale, qui peut être transitoire, inférieure à 48 heures ou persistante au-delà de 48 heures.

-score APACHE II, IGS ; sont des scores non spécifiques de la PA évaluant le risque de mortalité en réanimation pouvant être répétés au quotidien pour suivre l'évolutivité de la gravité du patient.

D'autres scores calculés à 48 heures du début du diagnostic ont été rapportés : scores de Ranson, Imrie, Glasgow, Blamey. Ils permettent de classer les patients concernant le risque de mortalité et de complications mais ont leurs limites. En effet, un délai de 48 heures est nécessaire afin de les calculer et ne peuvent être répétés dans le temps.

Beaucoup d'autres marqueurs pronostiques biologiques ont été développés, tels que la CRP, hématicrite, NO, urée/créatinémie, LDH, cytokines, ... ainsi que **des scores radiologiques** afin de classer la sévérité de la PA en fonction de la présence et/ou de l'étendue de la nécrose. Le score CTSI de Balthazar (*Tableau 2 et 3*) est celui actuellement recommandé pour évaluer le pronostic de la PA.

Tableau 2 : Score de gravité scannographique des pancréatites aiguës selon Balthazar (CTSI)

Balthazar (CTSI)	Inflammation pancréatique et péri-pancréatique	Nécrose pancréatique
Grade A	Pancréas normal (0 point)	Absence (0 point)
Grade B	Elargissement focal ou diffus (1 point)	≤ 30 % (2 points)
Grade C	Pancréas hétérogène et densification de la graisse péri-pancréatique (2 points)	30-50 % (4 points)
Grade D	Coulée péri-pancréatique unique (3 points)	> 50 % (6 points)
Grade E	Coulées multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée (4 points)	

Tableau 3: Computed tomography severity index (CTSI): score prédictif de la morbi-mortalité :

Score CTSI	Morbidité (%)	Mortalité (%)
Peu sévère : 0-3	8	3
Modérément sévère :4-6	35	6
Grave : 7-10	92	17

Le score CSTI simplifié de Morteale (CTSI_m) (*Tableau 4*) a été développé à partir du score CTSI pour une évaluation radiologique plus simple à utiliser en pratique quotidienne.

Tableau 4 : score CTSI simplifié de Morteale : CTSI_m

Nécrose parenchyme	Nécrose et complications
Normal (= 0)	Absence (= 0)
Anomalie parenchymateuse avec ou sans infiltration de la graisse (= 2)	Nécrose ≤ 30 % (= 2)
Collection liquidienne pancréatique ou péri pancréatique (= 4)	Nécrose > 30 % (= 4)
	Complications extra pancréatiques (épanchement pleural, ascite, vasculaire, digestive) (= 2)
Total CTSI_m	Type de PA
0-3	Léger
4-6	Modéré
7-10	Sévère

Ces scores radiologiques apportent de nombreux renseignements sur la sévérité et les complications de la PA mais ont un intérêt limité pour prédire le développement de la nécrose pancréatique ou encore la survenue de défaillances viscérales.

De nombreuses études ont comparées les scores clinico-biologiques entre eux et seuls les scores de Ranson, BISAP et APACHE-II et CTSI étaient significativement corrélés à la durée d'hospitalisation. Les scores APACHE-II et la valeur de la CRP à 24 heures étaient intéressants pour prédire la sévérité de la PA. En effet, un score APACHE-II > 8 et une CRP à 24 H > 21.4 mg/dl sont associés respectivement à un risque 8 et 22 fois plus élevé de développer une PA sévère(37). La mesure de la CRP sanguine est un marqueur intéressant car facile à utiliser en pratique clinique. En effet, un seuil supérieur à 150 mg/dl à la 48^{ème} heure est prédictive de la sévérité de la PA avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 80 % (38).

Cependant, la dernière conférence de consensus sur la pancréatite aiguë de 2015, a retenu le SRIS comme étant le meilleur score prédictif de la sévérité de la PA, du fait de sa simplicité de calcul et de la possibilité de le répéter, par rapport aux autres scores (APACHE II, Ranson, Glasgow) ou biomarqueurs (y compris la CRP). Le SRIS prédit un taux de mortalité de 25 % lorsqu'il persiste plus de 48 heures contre un taux de 8 % si celui-ci est transitoire (inférieur à 48 heures), avec une sensibilité de 77-89 % et une spécificité de 79-86 % (39) .

4. Paramètres biométriques corporels et sévérité de la PA

Obésité et PA

L'obésité est définie par l'indice de masse corporelle (IMC), rapport du poids sur la taille mise au carré, supérieur à 30kg/m²(40).

L'obésité viscérale se définit comme une accumulation excessive de tissu adipeux entourant les viscères à l'intérieur de la cavité abdominale. Elle se distingue de l'obésité dite

abdominale qui tient compte à la fois des dépôts de tissu adipeux viscéraux (profonds) et sous-cutanés (superficiels) se définissant par un tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes. L'obésité viscérale est estimée à une surface de graisse supérieure à 100 cm² de tissu adipeux sur une coupe scanographique passant par la 3ème vertèbre lombaire.

En France, d'après l'enquête Obépi (41), la prévalence de l'obésité chez les sujets âgés de plus de 18 ans, est estimée à 15 % en 2012 (15.8 % chez les hommes et 15.6 % chez les femmes). La prévalence a augmenté entre 1997 et 2012 de 76,4 % (42).

Obésité et sévérité de la PA

L'obésité est considérée comme un facteur de risque de sévérité de PA.

Plusieurs études ont montré que l'obésité est fortement corrélée à la sévérité de la PA [41-42-43]. L'étude de Sempere *et al.* a rapporté, que chez les sujets obèses pris en charge pour une PA, les fréquences du SRIS et de la PA graves sont plus élevées (46).

Plusieurs études dont la méta-analyse rapportée par J Martinez *et al.*, ont montré un risque deux fois plus important de faire une PA sévère chez les patients obèses par rapport aux patients ayant un IMC dans la norme [44- 45-46] .Par ailleurs, les patients obèses développent deux fois plus de complications systémiques, quatre fois plus de complications locales et leur mortalité est 1,3 fois plus élevée par rapport à la population ayant un IMC compris dans la norme.

Graisse viscérale et sévérité de la PA

La répartition de la graisse notamment intra-abdominale, semble jouer un rôle majeur dans la sévérité de la PA.

En effet, l'étude de Saisho *et al* (49) a montré que le volume de la graisse viscérale et intra-pancréatique mesurée par scanner est corrélée à l'IMC et augmente jusqu'à l'âge de 70 ans. La graisse intra-pancréatique était définie par le volume du pancréas occupé par le tissu adipeux

par rapport au tissu acineux. Les sujets en surpoids défini par un IMC compris entre 25 et 30 kg/m² ont en moyenne 32 % de volume de graisse de plus que les sujets avec un IMC inférieur à 25 kg/m². De même, les sujets obèses définis par un IMC > 30 kg/m² ont 68 % de volume de graisse pancréatique de plus que les sujets avec un IMC < 25 kg/m².

L'étude de D.P.O'Leary et al a rapporté une association entre un volume de graisse viscéral élevé et la survenue de complications systémiques ainsi qu'avec la mortalité chez les patients hospitalisés pour une PA (50).

Plus récemment, l'étude de Yoon et al (44), a rapporté que le ratio VMR, défini par le rapport de la surface de la graisse viscérale (VAT) sur la surface du muscle squelettique (SMA), était prédictif de la sévérité de la PA. En effet, le seuil retenu de 1 était prédictif d'une PA modérément sévère avec une sensibilité de 69,3 % et une PA sévère avec une sensibilité de 71,9 %. Les valeurs prédictives négatives et positives étaient respectivement 80,0 % et 59,1%. De plus, un ratio supérieur à un était associé à la survenue de complications telles que les pseudokystes (PDK), les coulées de nécrose (ANC), les collections péri-pancréatiques (APFC), les collections de nécrose (WON) ou la persistance de SRIS.

Physiologie et physiopathologie de la graisse viscérale et ses liens avec la PA

Il existe deux variétés d'adipocytes constituant le tissu adipeux : le tissu adipeux brun ; très peu présent à l'âge adulte et source de thermogénèse ; et le tissu adipeux blanc. Ce dernier est la plus importante réserve énergétique de l'organisme et représente 15 à 20 % du poids corporel d'un adulte. Du fait de la plasticité cellulaire des adipocytes, le tissu adipeux blanc présente une grande capacité d'adaptation fonctionnelle (51).

Les deux principales localisations de ce tissu sont :

- le tissu adipeux sous cutanée qui exerce principalement une fonction de réserve énergétique.
- le tissu intra-péritonéal (situé au niveau du mésentère, des épiploons et des régions rétropéritonéales) qui représente 5 à 20 % du tissu adipeux total et est impliqué dans

l'ensemble des activités métaboliques en endocriniennes. En effet, ce tissu sécrète de la leptine, des adipocytokines telles que l'angiotensinogène, l'angiotensine II, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), l'adiponectine, la résistine, l'IL-6, le TNF- α et les prostaglandines. Ces substances ont un rôle majeur dans l'implication des comorbidités liées à l'obésité telles que l'hypertension artérielle, les complications cardiovasculaires, thrombotiques, métaboliques, dans les réactions inflammatoires et la réponse immunitaire (52). Du fait d'une innervation et d'une vascularisation plus importante, la graisse intra-péritonéale est le siège d'une lipolyse et d'un renouvellement très rapide des acides gras qu'elle stocke. De plus, les adipocytes péri-viscéraux sont plus sensibles aux effets des catécholamines lors d'un stress aigu que les cellules sous-cutanées.

Au niveau biomoléculaire, le tissu adipeux viscéral exerce des fonctions endocrines importantes telles que la sécrétion d'adipokines et d'adipocytokines (53). Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6,...), dont leur rôle a été précédemment décrit, entraînent une dysfonction des cellules endothéliales et une altération des polynucléaires, permettant le recrutement de macrophages au sein du tissu adipeux (54) (*Figure 4*). Ceci sont responsables de l'entretien de la cascade inflammatoire et susceptibles d'engendrer une réponse inflammatoire massive (SRIS) associée à la sévérité de la PA (48) (55). L'adipokine exerce plutôt un rôle anti inflammatoire, contrairement à la leptine et la résistine qui ont des rôles pro-inflammatoires (56).

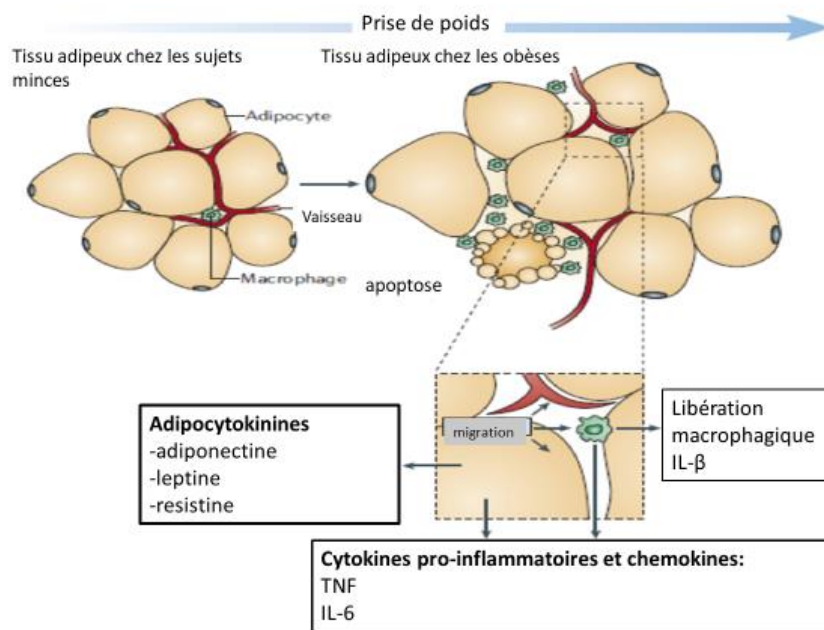


Figure 4 : rôle pro inflammatoire des adipocytes

L'adiponectine est produite exclusivement par les adipocytes et joue un rôle important dans l'inhibition de la réponse inflammatoire (44, 54). Elle inhibe l'expression de cytokines pro-inflammatoires, le facteur de transcription NF- κ B dans les macrophages activés, l'expression de l'ARNm du TNF α , et certaines molécules d'adhésion (E-selectine, molécule d'adhésion intracellulaire-1...) (58).

Chez les sujets obèses, les adipocytes péri-pancréatiques sont constitués principalement d'acide gras insaturés tels que les acides oléiques et linoléiques. Il a été rapporté que la composition en acides gras insaturés (*Unsaturated Fatty Acids* ou *UFA*) du tissu pancréatique nécrosé est 6 à 11 fois plus élevée que celle du tissu pancréatique sain (59). L'effet toxique des acides gras libres (AGL) et tout particulièrement des UFA sur la cellule acineuse a été observé *in vitro* dans plusieurs études (60). Après la phase aiguë initiale de la PA, une libération extracellulaire de la lipase entraîne une lipolyse des AGL présents dans les adipocytes intra pancréatiques libérant les UFA. La toxicité des UFA entraîne une augmentation du calcium cytosolique libéré par le pool de calcium intracellulaire, entraînant une diminution du taux d'ATP, une libération de cytochrome C et une inhibition des

complexes mitochondriaux I et V conduisant à la nécrose et à la mort cellulaire (*Figure 5*).

Cette nécrose intra et extra pancréatique est responsable de la formation de coulées de nécrose péri-pancréatiques (ANC).

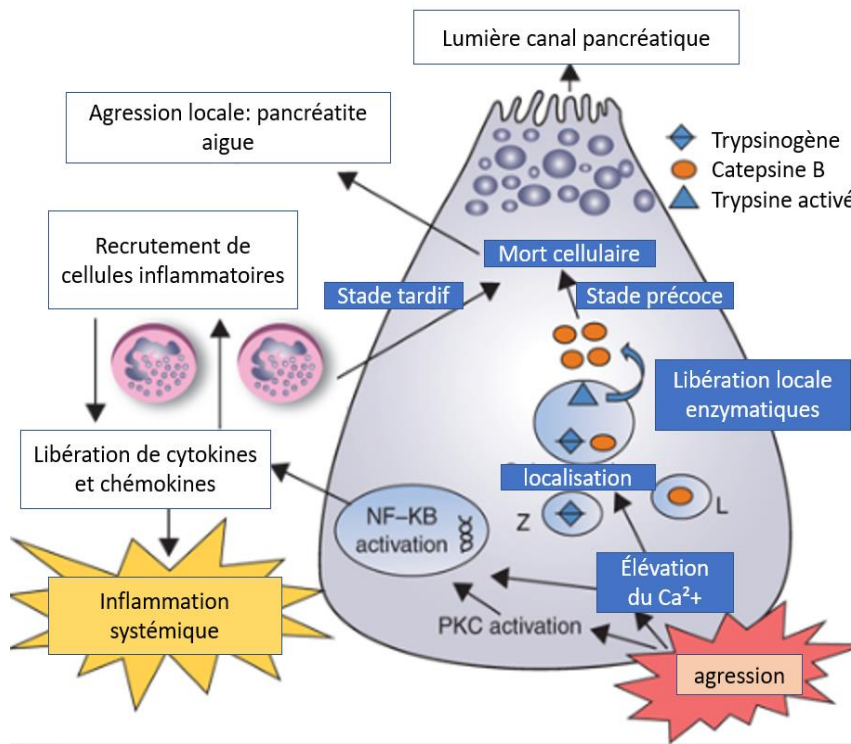


Figure 5 : physiopathologie de la nécrose acinaire dans la pancréatite aiguë

Sarcopénie et PA

La masse musculaire est définie par l'ensemble des muscles composant l'organisme, représentant dans la plupart des cas, 45 à 50 % de notre composition corporelle.

La sarcopénie est définie par « une perte et une baisse de la masse musculaire associée à une perte de la force musculaire et/ou à une perte des performances physiques » (61).

De nombreux mécanismes sont impliqués dans la sarcopénie, tels que la malnutrition, la dénutrition, le vieillissement, les troubles endocriniens, les troubles neurodégénératifs avec perte de la motricité, le manque d'activité physique...

L'obésité est également un facteur de risque de sarcopénie. En effet, les adipocytes sont responsables du catabolisme musculaire via la sécrétion de la leptine et de cytokines pro-

inflammatoires (59,60). Cette perte musculaire limite la motricité et l'exerce physique, responsable d'une prise de poids et de stockage de graisse accentuant ce catabolisme, à l'origine du cercle vicieux de la sarcopénie. On définit le patient obèse sarcopénique comme un patient ayant un IMC élevé au dépend d'une masse grasse élevée et d'une masse musculaire très basse. Cette situation est associée à une élévation des concentrations sanguines de protéines inflammatoires (protéine C-réactive : CRP) et de cytokines pro-inflammatoires telle que l'IL-6 (64).

La masse musculaire joue un rôle essentiel dans les fonctions immunitaires, la glycogénèse, la synthèse protéique et la mobilité (65). Par conséquent la sarcopénie est à l'origine de troubles physiologiques aggravant une pathologie intercurrente (66). En cas d'hospitalisation, celle-ci est associée à des facteurs de mauvais pronostic tels que le recours à une ventilation mécanique, la prolongation de la durée de séjour et la mortalité [63-64].

Méthode d'évaluation scanographique de la graisse viscérale et de la sarcopénie

L'imagerie tomodensitométrique permet de distinguer la composition corporelle et l'ensemble des tissus de l'organisme (organe, graisse, muscle squelettique, os, eau, air...) en se basant sur l'atténuation spécifique de chaque milieu, exprimée en Unité Hounsfield (UH), avec comme référence -1000 UH pour l'air, 0 UH pour l'eau et +1000 UH pour l'os.

Ainsi, le tissu musculaire (*Skeletal muscle* ou *SM*) a une atténuation comprise entre -29 et +150 UH et le tissu adipeux entre -190 et -30 UH. L'injection de produit de contraste, n'interfère pas avec l'évaluation de l'atténuation de ces tissus (69).

Mourtzarkis *et al* (70) ont développé et validé des équations afin d'extrapoler les mesures réalisées sur un coupe de scanner au niveau de la 3^{ème} vertèbre lombaire (L3) dans le but d'évaluer la composition adipeuse et musculaire de l'organisme (71). Ce travail repris par

Prado *et al* confirme la corrélation étroite entre l'aire de la surface musculaire (SMA) en L3 et le volume musculaire de l'organisme (72).

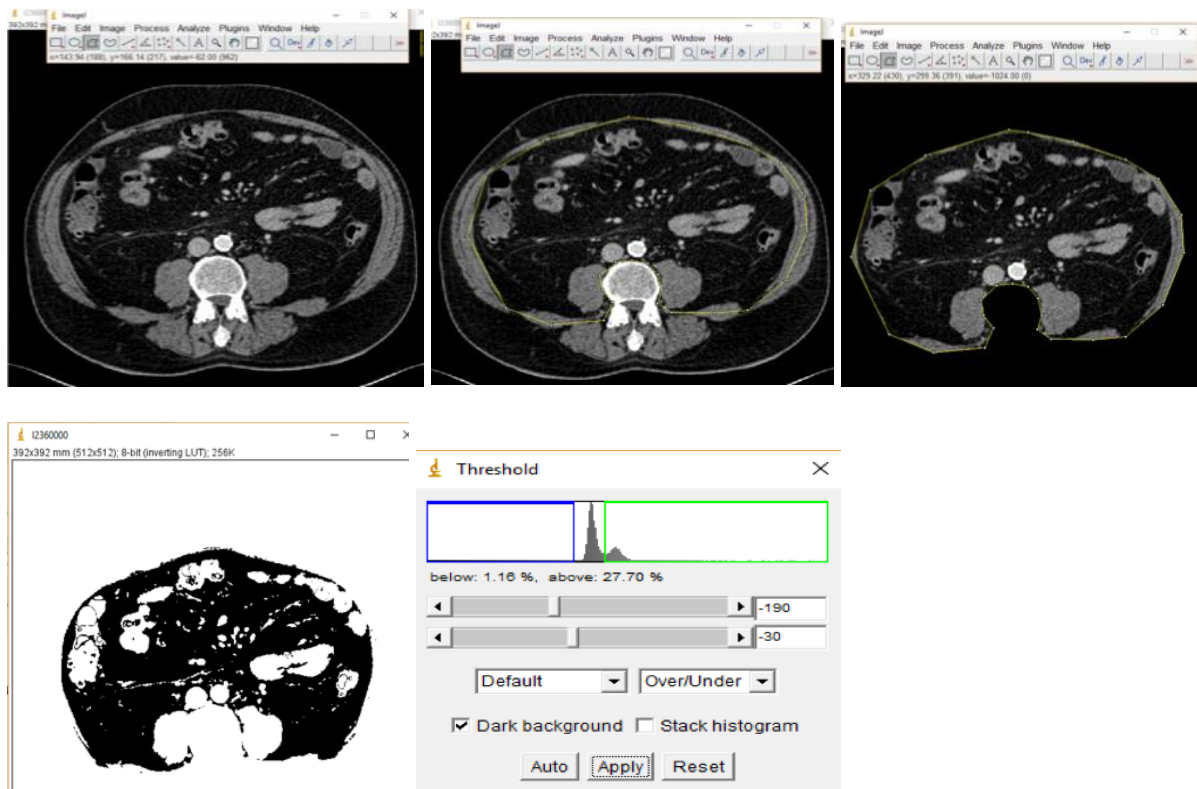
Mesure de la graisse viscérale (VAT)

La mesure de la graisse viscérale s'effectue sur la coupe axiale scanographique passant par L3, à hauteur de l'ombilic, permettant une mesure reproductible inter-observateur (73).

Le logiciel Image J développé par Wayne Rasband, en 1987 ; permet le traitement et l'analyse d'images sous format DICOM pour mesurer la surface de la graisse viscérale.

Le contournement de l'ensemble de la cavité intra-abdominale est réalisé manuellement et la mesure de l'aire de la graisse viscérale (VAT) est réalisé à l'aide de ce logiciel en utilisant le fenêtrage de la graisse viscérale (-190 UH à -30 UH), permettant de ne garder que les pixels correspondant à la graisse (*Figure 6*). L'aire est exprimée en centimètres carrés (cm²).

Figure 6 : Mesure de la VAT avec le logiciel Image J :



Mesure de la masse musculaire squelettique (SMA)

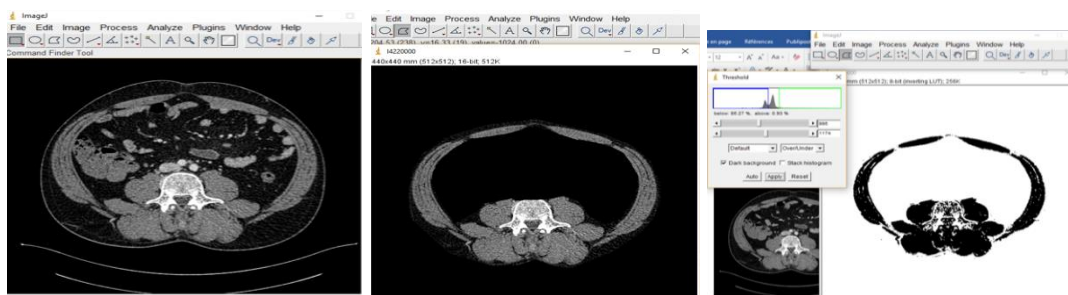
Il existe diverses méthodes pour mesurer la masse musculaire (absorptiométrie biphotonique, bio impédancemétrie ...) mais nous nous intéresserons ici uniquement à la méthode tomodensitométrique. L'évaluation locale de la masse grasse viscérale et de la masse musculaire sur une coupe axiale tomodensitométrique passant par L3 est fortement associée à la masse totale de tissu adipeux et de tissu musculaire (70).

Par cette méthode de mesure, la sarcopénie est définie par une masse musculaire inférieure à $38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez la femme et inférieure à $52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ chez l'homme (74) (75).

Le logiciel Image J est utilisé selon les mêmes modalités que la mesure de la VAT pour la mesure de la surface musculaire (SMA) (Figure 7). Elle nécessite une délimitation manuelle de l'ensemble des muscles de la paroi abdominale (transverse, grand droit, obliques internes et externes, paravertébraux et carré des lombes) à partir de la coupe axiale passant par L3.

Les muscles péri-viscéraux sont exclus du fait de l'exclusion du contenu de la cavité abdominale. Le fenêtrage de la SM est compris entre -29 et +150 UH et l'aire mesurée par le logiciel représente ainsi la surface des muscles squelettiques.

Figure 7 : Mesure de la SMA avec le logiciel Image J :



Conclusion

La PA est une pathologie fréquente, et potentiellement grave voire mortelle notamment dans la population obèse du fait de la présence de comorbidités pré-existantes. Cependant, l'obésité viscérale, semble jouer un rôle majeur endocrinien et métabolique dans la survenue du SRIS et de la gravité de la PA du fait de la modulation de la réponse inflammatoire et

immunitaire à travers la sécrétion de cytokines pro et anti-inflammatoires de la modulation de facteur de transcription tels que le NF-kappa B ou de molécules d'adhésion cellulaire.

Actuellement, il existe des méthodes de mesures tomodensitométriques permettant d'évaluer précisément la composition corporelle et de distinguer les différents tissus adipeux (sous-cutanée et intra-abdominal) et le tissu musculaire.

Il est important d'identifier précocement les sujets les plus à risque de sévérité et de complications de la PA afin de pouvoir adapter la prise en charge initiale dans une structure adaptée. Il paraît indispensable de pouvoir effectuer des mesures fiables, reproductibles, simples et peu coûteuses afin de prédire la sévérité de la PA dès le début de leur prise en charge.

Points clés :

- La PA est une pathologie fréquente et potentiellement grave.
- La nouvelle classification d'Atlanta révisée de 2012 permet de classer la sévérité de la PA selon des critères cliniques et radiologiques, mais le SRIS persistant plus de 48 heures est le critère retenu actuellement pour prédire la sévérité de la PA.
- Le tissu adipeux viscéral péri-pancréatique, pourrait être impliqué dans la physiopathologie de la cascade inflammatoire à l'origine du SRIS.
- L'IMC supérieur à 30kg/m² est un facteur de risque de sévérité de la PA.
- Les paramètres biométriques évaluant le tissu adipeux à partir de coupes tomodensitométriques pourraient être des marqueurs pronostiques de sévérité de la PA.

Bibliographie

1. Krishna SG, Kamboj AK, Hart PA, Hinton A, Conwell DL. The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2017;46:482–488.
2. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet*. 2015;386:85–96.
3. Omdal T, Dale J, Lie SA, Iversen KB, Flaatten H, Ovrebo K. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011;46:1389–1398.
4. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res*. 2018;11:77–85.
5. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017;66:2024–2032.
6. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015;2:1996–2002.
7. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252–1261.
8. Conférence de consensus : Pancréatite aiguë. /data/revues/03998320/00250002/177/ [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 22]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/98664>
9. Organ Failure and Infection of Pancreatic Necrosis as Determinants of Mortality in Patients With Acute Pancreatitis - *Gastroenterology* [Internet]. [cited 2018 Dec 9]; Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)00864-4/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)00864-4/fulltext)
10. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J. Cell Biol*. 2008;181:1065–1072.
11. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1427–1430.
12. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute Pancreatitis: Bench to the Bedside. *Gastroenterology*. 2007;132:1127–1151.
13. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest*. 2007;117:50–59.
14. García M, Calvo JJ. Cardiocirculatory pathophysiological mechanisms in severe acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2010;1:9–14.

15. Rau B, Poch B, Gansauge F, Bauer A, Nüssler AK, Nevalainen T, et al. Pathophysiologic Role of Oxygen Free Radicals in Acute Pancreatitis. *Ann Surg.* 2000;231:352–360.
16. The role of calcium in acute pancreatitis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 13];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906890>
17. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102–111.
18. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;9:1098–1103.
19. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis.” *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104:710–715.
20. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93:738–744.
21. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004;53:1340–1344.
22. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:298–302.
23. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 24];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1303622>
24. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann. Intern. Med.* 1996;125:680–687.
25. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg.* 1997;84:920–935.
26. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut.* 1997;40:1–4.
27. Pezzilli R, Miniero R, Cappelletti O, Barakat B. Behavior of serum interleukin 12 in human acute pancreatitis. *Pancreas.* 1999;18:247–251.
28. Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, et al. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Ann Surg.* 1995;221:625–634.

29. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117–123.
30. 574951.Acute_Pancreatitis.pdf [Internet]. [cited 2018 Dec 9];Available from: https://bib.irb.hr/datoteka/574951.Acute_Pancreatitis.pdf
31. Klochkov A, Sun Y. Alcoholic Pancreatitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537191/>
32. Singh M, Lasure MM, Bockman DE. Pancreatic Acinar Cell Function and Morphology in Rats Chronically Fed an Ethanol Diet. *Gastroenterology*. 1982;82:425–434.
33. Criddle DN. The role of fat and alcohol in acute pancreatitis: A dangerous liaison. *Pancreatology*. 2015;15:S6–S12.
34. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–336.
35. Isenmann R, Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8:358–361.
36. Morteke KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183:1261–1265.
37. Cho JH, Kim TN, Chung HH, Kim KH. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2387–2394.
38. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:784–789.
39. Recommandations internationales sur la pancréatite aiguë – FMC-HGE [Internet]. [cited 2017 Nov 19];Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/recommandations-internationales-sur-la-pancreatite-aigue/>
40. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2011;46:1213–1218.
41. ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids [Internet]. [cited 2019 Jun 15];Available from: <http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
42. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global B... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jun 15];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880830>

43. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2011;46:1213.
44. Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim C-H, Kim JS, Cho YK, et al. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2017;17:188–193.
45. Funnell IC, Bornman PC, Weakley SP, Terblanche J, Marks IN. Obesity: An important prognostic factor in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery.* 1993;80:484–486.
46. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R, et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8:257–264.
47. Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL, Burch JM, Cothren CC, Sauaia A. Obesity increases risk of organ failure after severe trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2006;203:539–545.
48. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:1136–1143.
49. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Dec 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879305>
50. O’Leary DP, O’Neill D, McLaughlin P, O’Neill S, Myers E, Maher MM, et al. Effects of Abdominal Fat Distribution Parameters on Severity of Acute Pancreatitis. *World J Surg.* 2012;36:1679–1685.
51. Netgen. Répartition du tissu adipeux : implications cliniques [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cited 2018 Oct 6]; Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-151/Repartition-du-tissu-adipeux-implications-cliniques>
52. Netgen. Le tissu adipeux : un véritable organe endocrine [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cited 2019 Jun 2]; Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2424/22822>
53. Tchkonina T, Thomou T, Zhu Y, Karagiannides I, Pothoulakis C, Jensen MD, et al. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences among Fat Depots. *Cell Metab.* 2013;17:644–656.
54. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *La Revue de Médecine Interne.* 2009;30:824–832.
55. Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2005;330:280–289.
56. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:772–783.

57. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jan 13];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746274?dopt=Abstract>
58. Nicolas S, Chabry J, Guyon A, Zarif H, Heurteaux C, Petit-Paitel A. L'adiponectine - Un anti-inflammatoire et anti-dépresseur endogène ? *Med Sci (Paris)*. 2018;34:417–423.
59. Relationship between obesity and pancreatitis | Pancreapedia [Internet]. [cited 2019 Jan 23];Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/relationship-between-obesity-and-pancreatitis>
60. Acharya C, Navina S, Singh VP. ROLE OF PANCREATIC FAT IN THE OUTCOMES OF PANCREATITIS. *Pancreatolgy*. 2014;14:403–408.
61. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39:412–423.
62. The role of TNFalpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 May 9];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395191>
63. Tumour necrosis factor, a key role in obesity? - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 May 9];Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579399005402>
64. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol*. 2007;102:919–925.
65. Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *J. Biomed. Biotechnol*. 2010;2010:520258.
66. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. *Am J Med Sci*. 2015;350:250–256.
67. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Straaten HMO, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:R12.
68. Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, Premji T, Heyland DK, Wade CE, et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care*. 2013;17:R206.
69. Measurement of waist circumference for retrospective studies - prospective validation of use of CT images to assess abdominal circumference. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jan 13];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342428>
70. Mourtzakis M, Prado CMM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:997–1006.

71. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image | Journal of Applied Physiology [Internet]. [cited 2018 Dec 26];Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00744.2004>
72. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2018 Dec 26];Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(08\)70153-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(08)70153-0/fulltext)
73. Sottier D, Petit J-M, Guiu S, Hamza S, Benhamiche H, Hillon P, et al. Quantification de la graisse viscérale et sous-cutanée au scanner : corrélation inter-observateur d'une technique monocoupe. /data/revues/22115706/v94i9/S2211570613001975/ [Internet]. 2013 [cited 2018 Nov 10];Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/837877>
74. Gu DH, Kim MY, Seo YS, Kim SG, Lee HA, Kim TH, et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. Clinical and Molecular Hepatology. 2018;24:319–330.
75. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2018 Dec 26];Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(08\)70153-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(08)70153-0/fulltext)

Deuxième partie du travail : article original

Le ratio de la graisse viscérale sur le muscle est un facteur de sévérité de la pancréatite aiguë.

Visceral adipose tissue on muscle is a risk factor for the severity of acute pancreatitis.

Abstract

Introduction: Obesity is a known risk factor for the severity of acute pancreatitis (AP). However, the distribution of fat mass especially visceral fat and sarcopenia are two factors that seem to be strongly associated with the severity of pancreatitis. Therefore, the main objective of the study is to determine the predictive parameters of the severity of AP and especially visceral adipose tissue to muscle ratio (VMR).

Material and methods: We retrospectively included patients hospitalized for AP in a tertiary care center. Malignant tumor causes, post-ERCP, relapse recurrent AP less than 3 months, or chronic pancreatitis were excluded. The severity of AP was defined according to the Atlanta classification revised in 2012. ImageJ, a free software was used to delineate VAT (visceral adipose tissue area) and SMA (skeletal muscle area) on CT slice crossed by the third lumbar vertebra. VMR threshold of 1 was chosen according to literature data.

Results: 450 patients were analyzed between January 2013 and December 2017. The study included 280 men (62.2 %). Among the APs, 27 % were severe by Atlanta criteria. A 3.3 % mortality was observed. The most common etiology found was lithiasis in 45.3 % of AP followed by 23.6 % of alcohol origin. These two etiology groups had a respective percentage of severe of 18.1 % and 54.7 %, $p < 0.001$. In multivariable analysis, the severity of AP is significantly associated with VMR, with OR = 1.97, 95 % CI [1.21-3.2].

Conclusion: High level of visceral adipose tissue and reduced levels of skeletal muscle, represented by VMR higher than 1, is a risk factor for the severity of AP.

Key words: Acute pancreatitis, Atlanta severity, visceral adiposis tissue, sarcopenia, necrosis.

Introduction

Acute pancreatitis (AP) is a common disease with an incidence ranging from 13 to 45 per 100,000 persons each year. Generally, AP is a mild disease. However, 40 % of patients may develop acute necrotizing pancreatitis with a mortality rate of 10 to 20 %. It is important to identify severe cases early in order to orient them as quickly as possible to an intensive care unit. Several scoring systems have been developed for predicting adverse outcomes in AP. However, a recent study (1), showed that various scoring systems had a similar predictive accuracy for severity of AP, and each score has its own limits.

Obesity is a well-established risk factor for severe AP. Two meta-analyses revealed that obesity is related to high incidence of local complications, organ failure, and mortality (2) (3). Adipose tissue is not only a source of energy for all organs. It also exerts important endocrine functions through the secretion of bio-substances such as adipokines and adipocytokines (4) (5), by visceral adipose tissue cells, TNF alpha, and interleukin-6 (IL-6), which play an important role in SIRS (6) and consequently in the severity of AP.

Furthermore, these inflammatory cytokines, accelerate muscle catabolism, and thus contribute to the vicious cycle that initiates and sustains sarcopenic obesity. The combination of low muscle mass and obesity may be particularly deleterious because of its possible association with a proinflammatory state (7) (8).

Contrast-enhanced computed tomography (CT-scan) is the most widely used method in body composition evaluation (9).

Two recent studies have focused on body composition evaluated by CT-scan in AP. The first one showed the association between visceral adipose tissue (VAT) and the severity of AP according to the revised Atlanta classification(10). The second one showed that a new parametric biometer, visceral adipose tissue to muscle ratio (VMR) was correlated to the severity of AP and later complications in a small cohort (11). These parameters might be

more precise than BMI for predicting the severity of AP since they differentiate subcutaneous fat from visceral fat, which is directly involved in the inflammatory cascade occurring in the course of AP (12).

The primary point of our study was to determinate whether the visceral muscle ratio (VMR), representing VAT over SMA, was associated with severe AP according to the revised Atlanta classification. The second outcome was to determine whether there was a relationship between VMR and the occurrence of late complications such as the onset of pseudocyst (PDP) or persistence of necrosis collection (WON) after 4 weeks of acute pancreatitis.

Materials and Methods

1. Subjects and study design

Patients diagnosed with AP, all etiologies between January 2013 and December 2017 at University Hospital of TOURS were analyzed retrospectively. The list of patients was compiled using international classification of diseases, tenth revision (CIM-10) diagnosis codes K850, K851, K852, K858, K859. Personal computer data of patients were anonymized by encryption. Demographic and clinical-biological data were collected, coded and analyzed. The inclusion criteria were the occurrence of AP, all etiologies combined, in subjects hospitalized at University Hospital of TOURS.

The exclusion criteria were acute post-ERCP pancreatitis, AP recurrence within 3 months after a first attack, pancreatic adenocarcinoma, chronic calcifying pancreatitis (CCP), missing data or CT-scan without injection of contrast product (ICP).

Several characteristics were collected including Charlson's Comorbidity score, admission in Intensive Care Unit (ICU), SIRS criteria, early and late radiologic complications, Atlanta classification of the severity of AP, which was the primary endpoint of this study.

2. Clinical, biological and radiological definition of AP

According to the American College of Gastroenterology Practice Guidelines (ACGPG) of 2013, diagnosis criteria for AP is the presence of at least 2 of the 3 following factors: characteristic pancreatic abdominal pain, elevation of serum lipase levels 3 times above the upper limit of normal, and characteristic AP findings on imaging (CT scan).

The severity of acute pancreatitis was defined by the Atlanta classification revised in 2012 (13) and distinguishes three classes: mild in the absence of local or systemic complication; moderately severe AP is characterized by the presence of transient organ failure (respiratory, heart or renal) resolving within 48 hours and/or local or systemic complication without persistent organ failure transient; severe AP is defined as persistent organ failure, lasting for more than 48 hours or resulting in death (14).

It is recommended to perform a CT scan between 72 hours and 96 hours after the onset of pain to estimate the severity of the pancreatitis and evaluate the necrosis (15).

Early local complication included acute peripancreatic fluid collection (APFC), acute necrosis collection (ANC), pancreatic necrosis (NP), and late complication, included walled-off necrosis (WON) for necrosis AP and pancreatic pseudocyst (PDK) for edematous AP. These complications have been diagnosed on CT-scan after four weeks of AP occurring. Diagnosis of local complication was assessed by a radiologist and the severity of AP was classified according to CTSI (16).

3. Measurement of visceral fat and muscle mass

CT examinations were enhanced after injection of ICP and were performed from the domes of the diaphragm to the iliac crest. The thickness of the reconstructed axial image was 5 mm. Initial CT images were retrospectively retrieved from a picture archiving. Axial CT slices at the third lumbar body vertebral (L3) level were used to measure fat and muscle cross-sectional areas. The estimation of the area of intra-abdominal visceral adipose tissue, as well as the

area of the skeletal muscle mass from the measurement of the area on a single cross-sectional CT slice at L3, were performed using a semi-automatic process well established (17).

ImageJ, a free public domain software developed by the National Institutes of Health (NIH), was used to measure these parameters (17). The CT scanner differentiates between body tissues (adipose, skeletal muscle...), based on tissue-specific attenuation values such as muscle (-29, +150) and adipose tissue (-190, -30). Contrast agents did not interfere with the assessment of SM or abdominal adipose tissues.

CT slice cross over L3 was saved as a DICOM which stands for 'Digital Imaging and Communication in Medicine.' The DICOM format is the standard for sharing and viewing medical images and is compatible with ImageJ.

Measurements of VAT and SMA were obtained to manually delineate inner abdominal perimeter and erase the outer subcutaneous fat and skeletal muscular in a first step and then delineate skeletal muscle excluding subcutaneous fat and intra-abdominal content in a second step. We adjusted the lower and upper thresholds to -190 and -30, for adipose tissue attenuation value and thresholds to -29 and +150 for muscular attenuation value respectively. VAT and SMA were measured from the number of pixels and expressed in centimeters².

(Figures 1 and 2)

Specifically, Prado *et al.* determined the gender-specific L3 skeletal muscle index (SM area adjusted for height) which correlates with whole body SM mass (kg) to classify sarcopenia (18). The thresholds used to define sarcopenia were 38.5 cm²/m² for women and 52.4 cm²/m² for men (19). VMR is a ratio calculated by dividing VAT by SMA. The Charlson's score (figure 3) which is a survival prognosis score was collected for each patient and was classified into three categories: the first one, whose score was less than or equal to 2, predictive of a survival at 10 years of more than 80 %, the second one with a score between 3

and 4, reflecting a 10-year survival between 50 and 80 % and the third one with a score greater than or equal to 5, with a survival rate of less than 50 % (20).

Statistical analysis

Continuous variables were presented as the mean $\pm$ standard deviation (SD) or median (interquartile range), and categorical variables were presented as quantities and proportions. Descriptive statistics were used to analyze the baseline characteristics of the study population.

The bivariate analysis consisted of Student's t-tests for continuous variables (or Mann-Whitney tests if there were fewer than 30 subjects in one group), and Chi-squared test for categorical variables (or Fisher test if theoretical effectives were less than 5 subjects).

Multivariate analysis was performed to evaluate the risk factor for severe AP using logistic regression. All variables with $p \leq 0.2$ in bivariate analysis were included in the initial model to adjust for age, sex, etiologies, VMR, Charlson's score for primary outcome. The same criteria, in addition to Atlanta severity classification were used for the multivariate analysis of secondary endpoints (WON/PDP). A step-down logistic regression was carried out in order to retain only the most relevant variables in the final model, with significant variables retained for $p < 0.05$.

The results were presented as Odds Ratios (OR) and their 95 % confidence intervals (95 % CI). Statistical analysis was performed using SAS version 9.4 (Sas Institute, Cary, NC, USA) and BiostaTGV. Statistical significance was accepted for $p < 0.05$.

Results

1. Baseline characteristics of patients studied

A total of 550 patients were diagnosed with AP during the study period. We excluded 47 patients who had pancreatic tumor, early AP recurrence, chronic calcifying pancreatitis, or post ERCP pancreatitis. Patients with missing data, especially no enhanced CT-scan, death

before having CT-scan or transfer to another hospital, regarding 53 patients, were also excluded. A total of 450 patients were included in this study (*Figure 5*).

Baseline characteristics and severity outcomes of study patients are shown in *Table 1*.

The study included 280 males (62.2 %) and 170 females (37.8 %). According to the revised Atlanta classification, 216 (48 %) cases were classified as mild, 113 (25.1 %) were classified as moderately severe and 121 (26.9 %) were classified as severe AP. For analysis, we decided to regroup mild and moderately severe AP and compare them to severe AP.

The two most common etiologies were lithiasis and alcohol in respectively 45.3 % and 23.6 % of AP. The association of these two etiologies was found in 0.9 % of AP. Others etiologies were found in 30.2 % of patients (n = 136) including: drugs (n = 13), hypertriglyceridemia (n = 6), autoimmune-related (n = 2), TIPMP (n = 13), virus (n = 1), genetic (n = 4) and 21.5 % of cases were idiopathic. Alcoholic etiology was more common in subjects younger than 70 years old (34.8 %), whereas lithiasis was more common over 70 years old (74.5 %) (p < 0.001).

In our study, mortality was 3.3 % (15 deaths), predominant in severe AP (11.6 %). Two deaths were related to hemorrhagic shock, one post rupture of a false aneurism, the other due to spleen hematoma. Two deaths were related to cardiac decompensation, one death in a patient waiting for a heart/lung transplant for HTAP, and 8 deaths related to multi-organ failure secondary to either septic shock or SDRA or an abdominal compartment syndrome.

2.Factors associated with severe AP

There was a significant difference between the two groups of AP severity concerning age, sex, etiology (*Table 1*). Indeed, severe AP was more frequent in the male population with respectively 72.7 % and 58.3 % of men in severe AP and in moderate AP groups (p = 0.005). There were more younger patients in severe AP group, with 77.7 % versus 62.9 % in moderate AP group (p = 0.003). Alcoholic etiology was more frequent in AP severe group,

with 47.9 % versus 14.6 % in moderate AP group, whereas the gallstone etiology was more frequent in moderate AP group, with 50.7 % versus 30.6 % in severe AP group ($p < 0.001$).

There was no significant difference between the two AP severity groups and the biometric parameters defined by VMR; visceral adipose tissue to muscle ratio; visceral adipose tissue (VAT), sarcopenia and Body Mass Index (BMI) in univariate analysis.

However, we observed that the average VMR in the severe AP group was 1.26 ± 0.65 vs 1.20 ± 0.75 in the moderate group, but there was no significant difference ($p = 0.5$). We noted a difference close to significance ($p = 0.06$) between the two AP severity groups with 67 % severe AP had a VMR higher than 1 versus 57.1 % in moderate AP group. VAT was higher in severe AP with an average of $200.6 \pm 103.7 \text{ cm}^2$ versus $178.7 \pm 110.1 \text{ cm}^2$ in mild and moderate AP, with a difference close to the significance, $p = 0.051$.

SMA was significantly higher in severe AP ($p = 0.02$) with an average of $159.7 \pm 37.3 \text{ cm}^2$. However, there was no significant difference regarding sarcopenia defined by the ratio of muscle mass to size^2 measured from radiological criteria between 2 AP severity groups (*Table 2*).

53.1 % of population had a Charlson's score of less than two, meaning a 10-year survival rate of over 80 % and 25.6 % of the population had a Charlson's score greater than 5, reflecting a 10-year survival rate of less than 50 %. However, there was no significant difference between the two AP severity groups.

There was a significant difference between the two AP severity groups concerning Intensive Care Unit (ICU) admission and mortality, which were significantly higher in severe AP with 69.4 % admission in ICU versus 3.6 % in AP moderate, $p < 0.001$ (*Table 1*).

In multivariate logistic regression analysis (*Table 3 and Table 5*), VMR greater than 1 was an independent risk factor for severe pancreatitis, with OR = 1.97; 95 % CI [1.2-3.2].

The alcoholic origin is also a factor of poor prognosis with OR = 5,92; 95 % CI [3,27 - 10,72] in multivariate analysis.

3.Factors associated with the occurrence of distant complications

Late complications as WON and/or PDP are observed in 64.6 % of severe AP.

There was a significant difference between age, etiology and the late complications occurrence in univariate analysis: (*Table 4*)

- 77.8 % of complications occurred in a population younger than 70 years old, whereas 63.7 % patients younger than 70 years old had not late complications, $p = 0.0087$.
- Concerning etiology, the occurrence of WON and PDP was found in 41.4 % of cases when the AP was alcoholic in origin versus 31.3 % when it was due to gallstones, $p < 0.001$.

There was not significant difference between VMR and WON/PDP, but we observed that when the ratio was greater than 1, the occurrence of distant complications tends to be higher with 67.7 %, $p = 0.07$.

In multivariate logistic regression analysis (*Table 5*), the occurrence of distant complications such as WON and/or PDP was significantly associated with the severity of AP, with OR = 8.04; 95 % CI [4.7-13.8]. The VMR did not emerge as a prognostic factor for the occurrence of late complications, but there was a trend towards significance with an OR = 1.65; 95 % IC [0.95-2.87], $p = 0.075$ (*Table 5*).

Discussion

In our study, we have shown that a VMR greater than 1 was associated with AP severity, nearly doubling the risk of developing severe AP. Alcohol was also associated with the severity of AP with an OR of about 6 to develop severe AP. There was a strong association between late complications and the severity of AP, with an OR of eight.

These results were confirmed by two smaller cohort studies published in 2017, a Korean study (11) and an American study (10) and our population was comparable in gender, etiology, and age. In the *Yoon and al* study, by using a cut-off VMR value equal to or greater than 1, the sensitivity to predict moderately severe or severe AP was 69.3 %, with a specificity of 71.9 %. Patients with VMR equal to or greater than 1 showed significantly higher rates of peripancreatic fluid collection, acute necrotic collection, pancreatic pseudocyst, and persistent organ failure (41).

However, in our study, VMR was not significantly associated with the occurrence of distant complications, but still remain close to significance (11). These differences can be explained by the fact that we grouped various complications whereas the Korean study showed a singular difference with the occurrence of PDP but not of WON. This can be explained by the fact that PDP occurs in the course of oedematous AP, which is more frequent and less severe than the necrotizing AP in which WON occurs.

Sarcopenia is also an important factor to consider. However, in our study, there was no significant difference between the two severity groups. Curiously, we observed in our study that SMA was significantly higher in the severe AP group, but the absolute difference of 5cm² may not be clinically relevant. This could be explained by more younger men, with higher muscle mass, in the case of severe AP. In our study, sarcopenia was comparable between aged groups, while higher proportion of sarcopenia is often observed in patients over 70 years old in studies.

It was curious to note that severe AP was more frequent in patients under 70 years old in bivariate analysis. This can be explained by more alcoholic etiology of AP in this aged group. In fact, in our study, the age threshold of 70 years old was arbitrarily chosen, patients under 70 years old were predominantly males with alcoholic etiology and patients over 70 years old were predominantly females with lithiasic etiology, which is concordant with

studies. A meta-analysis showed in 2005 that it was difficult to demonstrate a relationship between age and the severity of AP, due to multiple associated factors. However, age greater than 70 years old for lithiasis etiologies or greater than 55 years for other etiologies, is a factor of higher Ranson's score (21). The literature shows that incidence of lithiasic etiology increases with incidence of obesity (21). However, in our study, VMR and etiologies were not associated.

In our study, alcoholic etiology appears to be associated with the severity of AP in multivariate analysis, with an OR of 6. Data from the literature showed that the amount of alcohol consumed may be an important determinant of the severity of the first alcoholic AP episode (22). A meta-analysis has indicated that an increased risk of pancreatitis exists in individuals consuming more than 4 drinks per day (23). Recently the role of fat in development of acute pancreatitis has received considerable attention, in particular a potential link to the detrimental effects observed in response to alcohol (24). However, it is hard to show the influence of etiology on the severity of acute pancreatitis. Indeed, multiple environmental factors, tobacco, metabolic, genetic (25) are link to alcohol etiology and do not confirm that the alcohol origin is an independent severity risk factor of AP. However, the relationship with alcohol consumption and risk of AP was linear for CCP and AP in men, but non-linear for AP in women. There was strong evidence supporting a threshold effect for AP in women at a level alcohol consumption level of up to 40 g/day. Beyond 40 g / day, the risk of pancreatitis, both acute and chronic, regardless of sex, was higher than previously thought (26).

Regarding the secondary endpoint of distant complications such as pseudocysts (PDP) and necrosis collections (WON): there was a strong association between the severity of AP and the occurrence of distant complications with an OR of around 8. It was not surprising, indeed, radiologic criteria such as PDP and WON are part of severity AP definition.

It is interesting to note that, in our study, there was no significant difference between AP severity groups and a BMI below or above 25 kg/m².

This reinforces the fact that BMI is not an interesting value for predicting AP severity, and that the distribution of visceral fat plays a key role in the occurrence of the severity of AP.

The higher VAT values in the severe AP group suggest that visceral fat has an endocrine role, with secretion of adipocytokinin at the origin of the inflammatory cascade and therefore, in the severity of pancreatic inflammation.

Some limitations and bias of this study must be mentioned.

Medical imaging is considered as an accurate and reliable method for quantifying muscle and fat mass and it discerns the spatial distribution of fat and muscle, enabling diagnosis and grading of sarcopenia, obesity, or both (i.e., sarcopenic obesity). However, there is no consensus on which imaging modality to choose, body region to measure, guideline for image acquisition to follow, or what cutoff points should be used to evaluate skeletal muscle quality and quantity (8).

We used a process described in previous studies to measure biometric parameters, from a CT-scan slice crossed by L3, to estimate intra-abdominal volume of fat and skeletal muscle.

However, the biphotonic absorptiometry appears to be the best method to estimate the index of muscle mass and to deduce the sarcopenia with less exposure to radiation (27). Moreover, during AP, the occurrence of peripancreatic edema attenuated the visceral fat signal and therefore may have led to underestimate it in a measure based on a section passing through L3, despite the precautions taken in measuring.

Our threshold of the VMR was retained according to the literature data, from a Korean study where the initial determined threshold of 0.98 was simplified with a threshold of 1 was finally retained (11). However, this threshold was determined from a Korean population, in which the prevalence of obesity is three times lower (5.3%) than in French

population (15.3%) according to recent OECD data (89) in 2017. However obesity is a risk factor for the severity of AP and particularly visceral fat (12). We did not take into account these morphological differences in our study while keeping the threshold of the VMR at 1.

Only including patients with a CT scan creates a selection bias towards more severe cases.

The major strength of our study is that it is the largest retrospective cohort among existing studies with 450 patients included, with data collector and radiologist blinding for radiologic parameters (VMR measurement and occurrence of late complications) and the severity of AP respectively.

Measurements of fat and muscle area were based on a gold standard validated radiological methods, using the standardized and reproducible process to overcome the bias of the measure. ImageJ software has a fast learning curve and is accessible to any operator.

This paper is original since it studies not only the VMR, but also the occurrence of remote complications. The severity of AP was based on the revised Atlanta classification of 2012, currently the gold standard for AP severity class.

Our results are concordant to those already published in previous studies. It was the first study concerning European population and the more powerful with twice as large population than in previous studies.

Conclusion

High visceral fat with low skeletal muscle volume is a simple measure associated with the severity of AP. VMR over 1 is associated with a risk of severe AP that is multiplied by two. This simple grading system is a potentially valuable prognostic marker that should be considered for use in future predictive score systems for AP. In our study, alcohol appeared as a factor associated with the severity of AP. However, few studies have shown this

relationship, and the physiopathology of alcohol on AP is not fully understood. It would be interesting to confirm this association of alcohol with the severity of AP in other studies.

ANNEXES

Legend

Figure 1: a semi-automatic process (Image J) to measure visceral fat area

Figure 2: a semi-automatic process (Image J) to measure skeletal muscle area

Figure 3: Charlson score: comorbidity score

Figure 4: flow chart

Table 1: comparison of demographic characteristics in population with severe AP and moderate AP according to Atlanta classification

Table 2: comparison of biometric parameters in population with severe AP and moderate AP according to Atlanta classification

Table 3: independent factor identified by stepwise forward logistic regression analysis of acute pancreatitis severity according to Atlanta classification

Table 4: characteristic of population for secondary outcomes: WON/PP

Table 5: independent factor identified by stepwise forward logistic regression analysis of late complications (WON/PP)

Figure 1 : a semi-automatic process (Image J) to measure visceral fat area

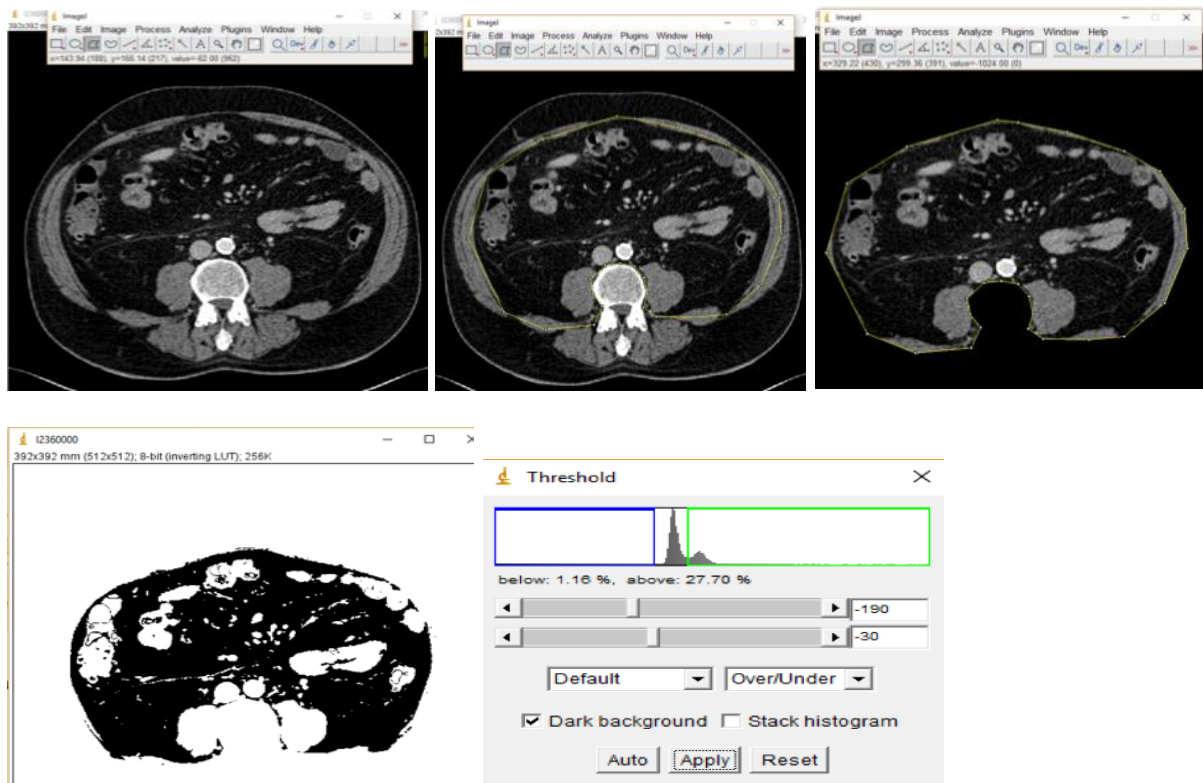


Figure 2: a semi-automatic process (Image J) to measure skeletal muscle area

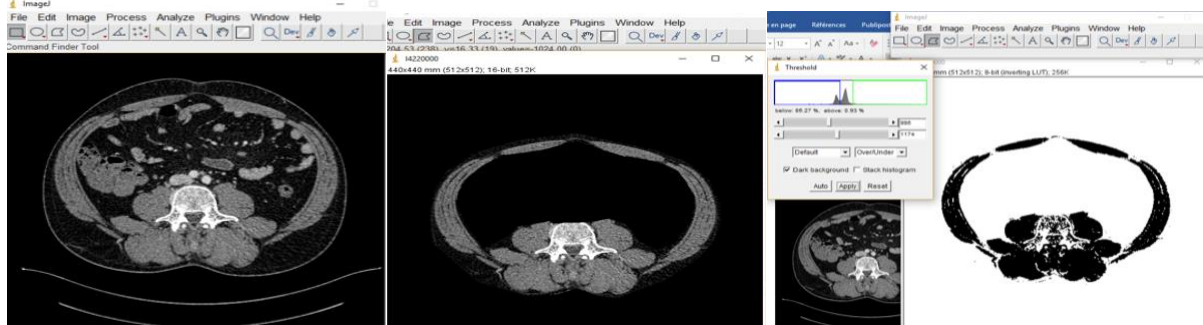


Figure 3: Charlson'score and overall survival

Score	Comorbid Condition
1	Myocardial infarction Congestive heart failure Cerebral vascular disease Peripheral vascular disease Dementia Chronic obstructive pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease
2	Diabetes Hemiplegia Moderate/severe renal disease Diabetes with end-organ damage Any solid tumor Leukemia Lymphoma
3	Moderate/severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS
Age (y)	
41–50	1 point
51–60	2 points
61–70	3 points
≥71	4 points

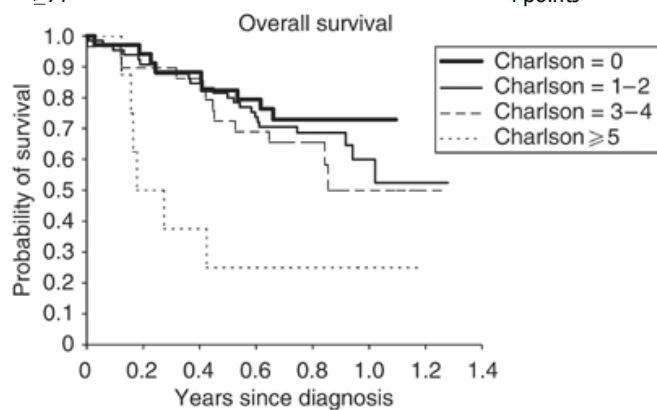


Figure 4: flow chart

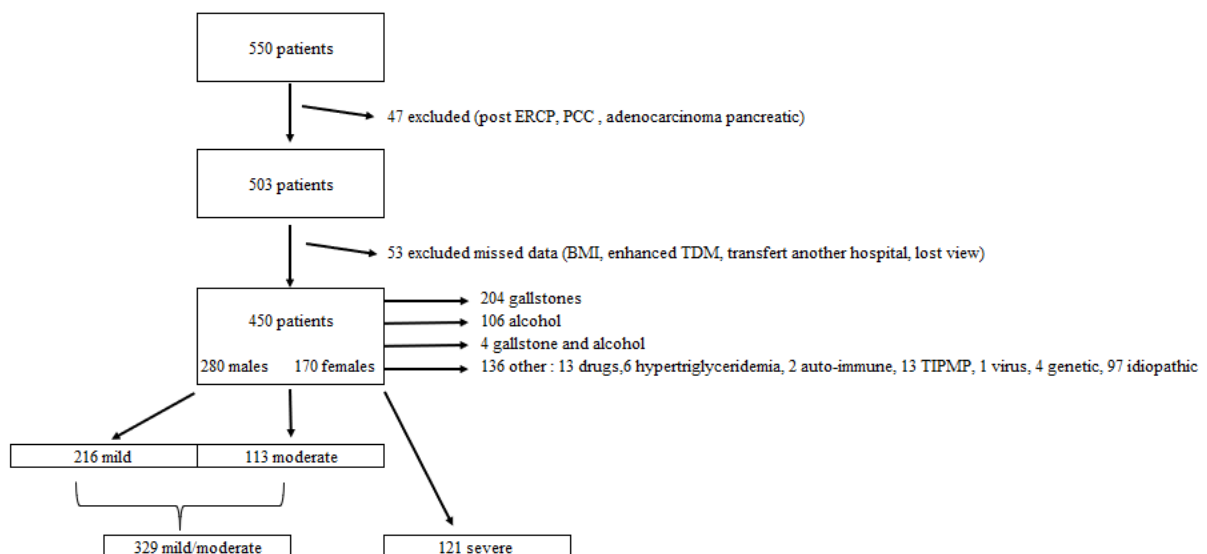


Table 1: comparison of demographic characteristics in population with severe AP and moderate AP according to Atlanta classification

		Total (%)	Pancreatitis severity according to Atlanta classification		p
			Severe n (%)	Mild or moderate n (%)	
Patients		450 (100)	121 (27)	329 (73)	
Sex n(%)	Male	280 (62.2)	88 (72.7)	192 (58.3)	0.005
	Female	170 (37.8)	33 (27.3)	137 (41.7)	
Age mean ± SD		57.5 ± 20.3	58.3 ± 21.3	55.5 ± 17.2	0.2
Age categories n(%)	<70 years	301 (66.9)	94 (77.7)	207 (62.9)	0.003
	≥ 70 years	149 (33.1)	27 (22.3)	122 (37.1)	
Etiology	Gallstone	204 (45.3)	37 (30.6)	167 (50.7)	<0.001
	Alcohol	106 (23.6)	58 (47.9)	48 (14.6)	
	Gallstone + alcohol	4 (0.9)	2 (1.6)	2 (0.6)	
	Other	136 (30.2)	24 (19.9)	112 (34.1)	
Charlson's 10 years predicted survival	> 80%	239 (53.1)	64 (52.9)	175 (53.2)	0.2
	50-80%	96 (21.3)	32 (26.4)	64 (19.4)	
	< 50%	115 (25.6)	25 (20.7)	90 (27.4)	
ICU admission	Yes	96 (21.3)	84 (69.4)	12 (3.6)	<0.001
	No	354 (78.7)	37 (30.6)	317 (96.4)	
Mortality	Yes	15 (3.3)	14 (11.6)	1 (0.3)	<0.001
	No	435 (96.7)	107 (88.4)	328 (99.7)	

Table 2 : comparison of biometric parameters in population with severe AP and moderate AP according to Atlanta classification

		Total n (%)	Pancreatitis severity according to Atlanta classification		
			Severe n (%)	Mild or moderate n (%)	P (univariate)
Patients		450 (100)	121 (27)	329 (73)	
BMI malnutrition	BMI ≤ 18	18 (4.0)	5 (4.1)	13 (3.9)	0.8
	18 < BMI ≤ 24.9	190 (42.2)	47 (38.9)	143 (43.4)	
	25 ≤ BMI ≤ 29.9	132 (29.3)	37 (30.6)	95 (29.0)	
	morbidity obesity BMI ≥ 30	110 (24.5)	32 (26.4)	78 (23.7)	
Sarcopenia (SMA/weight²) (cm²/m²)	Average ± SD	53.7 ± 9.4	59.2 ± 9.4	53.7 ± 9.4	0.15
	present	113	30 (24.8)	83 (25.2)	0.9
	absent	337	91 (75.2)	246 (74.8)	
VAT mean ± SD		184.5 ± 108.7	200.6 ± 103.7	178.7 ± 110.1	0.057
SMA mean ± SD		153.9 ± 33.9	159.7 ± 37.3	151.7 ± 32.3	0.02
VMR mean ± SD		1.23 ± 0.73	1.26 ± 0.65	1.20 ± 0.75	0.5
VMR ≥1		269 (59.8)	81 (67)	188 (57.1)	0.06
VMR<1		181(40.2)	40 (33)	141(42.9)	

Table 3: independent factor identified by stepwise forward logistic regression analysis of acute pancreatitis severity according to Atlanta classification

		Atlanta severity			
		OR	IC 95%		p (multivariable)
Etiology	gallstone vs other	0.935	0.526	1.661	0.8191
	alcohol vs other	5.924	3.272	10.722	< 0.0001
	alcohol and gallstone vs other	4.94	0.643	37.925	0.1246
Biometric parameter	VMR ≥ 1	1.971	1.213	3.201	0.0061

Table 4: characteristic of population for secondary outcomes: WON/PP

		Total		WON / PDP	p (univariate)
		n=449	yes n = 99 (%)	no n = 350 (%)	
Atlanta severity	0	328	35 (35.4)	293 (83.7)	<0.001
	1	121	64 (64,6)	57 (16.3)	
Age (yo)	<70 yo	300	77 (77.7)	223 (63.7)	0.0087
	≥ 70 yo	149	22 (22.3)	127 (36.3)	
BMI (kg/m2)					
malnutrition	class 1 BMI ≤ 18	18	3 (3.0)	15 (4.3)	0.6
	class 2 18 < BMI ≤ 24.9	189	38 (38.4)	151 (43.1)	
	class 3 25 ≤ BMI ≤ 29.9	132	29 (29.3)	103 (29.4)	
morbi-obesity	class 4 BMI ≥ 30	110	29 (29.3)	81 (23.2)	
Charlson score 10 years survival	class 1	239	55 (55.5)	184 (52.6)	0.1
	class 2	95	26 (26.3)	69 (19.7)	
	class 3	115	18 (18.2)	97 (27.7)	
Etiology	gallstone	204	31 (31.3)	173 (49.4)	<0.001
	alcohol	106	41 (41.4)	65 (18.6)	
	alcohol+gallstone	4	1 (1.0)	3 (0.9)	
	other	135	26 (26.3)	109 (31.1)	
VMR	≥1	269	67 (67.7)	202 (57.7)	0.07
	<1	180	32 (32.3)	148 (42.3)	
SMA	average ± SD		170.4 ± 144.5	153.3 ± 32.1	0.2
VAT	average ± SD		201.8 ± 102.4	179.9 ± 110.2	0.06

Table 5: independent factor identified by stepwise forward logistic regression analysis of late complications (WON/PP)

WON and PDP				
	OR	IC 95 %		p (multivariate)
Atlanta severity	8.038	4.674	13.822	<0.0001
age > 70 yo	1.504	0.781	2.897	0.2218
gallstone	0.716	0.370	1.387	0.3227
alcohol	1.370	0.678	2.772	0.3805
gallstone + alcohol	0.682	0.054	8.695	0.7686
Charlson score 2 vs 1	1.008	0.538	1.890	0.9801
Charlson score 3 vs 1	0.633	0.327	1.226	0.1752
sex	0.614	0.343	1.099	0.1008
VMR $\geq$ 1	1.651	0.951	2.868	0.0750

Bibliography :

1. Kuo DC, Rider AC, Estrada P, Kim D, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's the Score? *J Emerg Med.* 2015;48:762–770.
2. O'Leary DP, O'Neill D, McLaughlin P, O'Neill S, Myers E, Maher MM, et al. Effects of Abdominal Fat Distribution Parameters on Severity of Acute Pancreatitis. *World J Surg.* 2012;36:1679–1685.
3. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2011;46:1213–1218.
4. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6:772–783.
5. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *La Revue de Médecine Interne.* 2009;30:824–832.
6. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2006;93:738–744.
7. Schragger MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol.* 2007;102:919–925.
8. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee I-S, Yoon K-H, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20:205.
9. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Waliul Islam AHM, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal Fat: Standardized Technique for Measurement at CT. *Radiology.* 1999;211:283–286.
10. Natsu A, Stevens T, Kang L, Yasinow S, Mansoor E, Lopez R, et al. Visceral Adiposity Predicts Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2017;46:776–781.
11. Yoon SB, Choi MH, Lee IS, Lim C-H, Kim JS, Cho YK, et al. Impact of body fat and muscle distribution on severity of acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2017;17:188–193.
12. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2011;46:1213–1218.
13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102–111.
14. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *The Lancet.* 2015;386:85–96.

15. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, Es HW van, Banks PA, et al. A Comparative Evaluation of Radiologic and Clinical Scoring Systems in the Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012;107:612–619.
16. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–336.
17. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, Patel B, Mar W, Chaudhry V, et al. Measuring abdominal circumference and skeletal muscle from a single cross-sectional CT image: a step-by-step guide for clinicians using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:308–318.
18. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39:412–423.
19. Gu DH, Kim MY, Seo YS, Kim SG, Lee HA, Kim TH, et al. Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*. 2018;
20. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care*. 2016;54:188–194.
21. Pitchumoni CS, Patel NM, Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? *J. Clin. Gastroenterol*. 2005;39:798–814.
22. Jaakkola M, Sillanauke P, Löf K, Koivula T, Nordback I. Amount of alcohol is an important determinant of the severity of acute alcoholic pancreatitis. *Surgery*. 1994;115:31–38.
23. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jun 9];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581740>
24. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jun 9];Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247419>
25. Alcohol and the Pancreas [Internet]. [cited 2018 Dec 9];Available from: <http://pancreapedia.org/?q=node/9468>
26. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015;2:1996–2002.
27. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:269–278.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

MERLE Pauline

Nombre de pages 70 – tableaux 9 – figures 11

Résumé

Introduction : L'obésité est un facteur de risque connu dans la sévérité de la pancréatite aiguë (PA). La répartition de la masse grasse notamment viscérale et la sarcopénie sont deux facteurs qui pourraient être associés à la sévérité de la PA. Le but de l'étude était d'analyser la relation entre le ratio de la graisse viscérale sur le muscle squelettique (VMR) et la sévérité de la PA.

Méthode : Nous avons inclus rétrospectivement une série de patients hospitalisés au CHU de Tours pour PA. Les récidives de PA à moins de 3 mois, les pancréatites chroniques calcifiantes (PCC), les PA post CPRE ou d'origine tumorale ont été exclues. La sévérité de la PA a été défini selon la classification d'Atlanta révisée de 2012. Nous avons utilisé le logiciel Image J pour mesurer les surfaces de la graisse viscérale (VAT) et de la masse musculaire squelettique (SMA) à partir d'une coupe tomodensitométrique axiale passant par la 3ème vertèbre lombaire (L3). Un seuil de VMR de 1 a été choisi en accord avec les données de la littérature.

Résultats : Entre janvier 2013 et décembre 2017, 450 patients ont été inclus dont 280 hommes (62,2 %). 27% des PA étaient sévères selon les critères d'Atlanta. La mortalité était de 3,3 %. L'étiologie lithiasique était la cause la plus fréquente (45,3 %) suivi de l'étiologie éthylique (23,6 %). Le pourcentage de PA sévère selon ces 2 principales étiologies était respectivement de 18,1 % et 54.7 % ($p < 0,001$). En analyse multivariée, un VMR supérieur ou égal à 1 était significativement associé à la sévérité de la PA avec un OR = 1,97, IC 95 % [1,21-3,2].

Conclusion : Une surface de graisse viscérale élevée et une faible surface de muscle squelettique définie par un VMR supérieur à 1 sont des facteurs pronostics de sévérité de la PA.

Mots-clés : Pancréatite aiguë, classification d'Atlanta, graisse viscérale, sarcopénie, nécrose.

Jury :

Président du Jury :

Professeur Medhi OUAISSI

Directeur de thèse :

Professeur Thierry LECOMTE

Membres du Jury :

Professeur Thierry LECOMTE

Professeur Driffa MOUSSATA

Professeur Medhi OUAISSI

Docteur Martine FERRANDIERE

Docteur Nicolas CAZENEUVE

Date de soutenance :

Mercredi 3 juillet 2019