



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs prédictifs de morbi-mortalité du drainage biliaire percutané
chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome de prise en charge
palliative**

Présentée et soutenue publiquement le 22 septembre 2014 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Lucie Cordiez

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe Mathurin

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Ernst

Monsieur le Professeur Damien Lucidarme

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Stéphane Cattan

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ALAT	alanine aminotransférase
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
bpm	battements par minute
CA 19-9	<i>carbohydrate antigen 19-9</i>
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CPRE	Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
CRP	<i>c-reactive protein</i>
CSP	cholangite sclérosante primitive
ET	écart-type
Fr	French
GGT	gamma glutamyl transférase
IC	intervalle de confiance
INR	<i>international normalized ratio</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NS	non significatif
PAL	phosphatases alcalines
SIRS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TP	taux de prothrombine

Résumé	1
Introduction.....	2
I. Le cholangiocarcinome	2
A. Epidémiologie	2
B. Facteurs de risque	2
C. Classification.....	3
D. Diagnostic	4
E. Pronostic et histoire naturelle	6
F. Traitement.....	6
II. Le drainage des voies biliaires	8
A. Place du drainage biliaire dans la prise en charge palliative du cholangiocarcinome	8
B. Techniques de drainage des voies biliaires	9
C. Le drainage percutané	10
D. Arguments en faveur du drainage biliaire.....	11
E. Complications du drainage percutané	12
III. Objectifs de l'étude	12
Matériels et méthodes	14
I. Patients : critères d'inclusion et d'exclusion	14
II. Procédure de drainage au CHRU de Lille.....	16
III. Collecte des données des patients	17
IV. Choix et définitions des critères d'évaluation	19
A. Etat général.....	19
B. Procédure	20
C. Succès clinique	20
D. Complications	20
1. Sepsis.....	21
2. Infection locale et inflammation locale	21
3. Transfusion sanguine	22
4. Faux trajet	22
5. Fuite biliaire	22
E. Mortalité	22
V. Tests statistiques	23
Résultats	24
I. Statistiques descriptives	24
A. Données démographiques	24
B. Etat général.....	24
C. Tableau biologique avant drainage.....	24
D. Bilan d'extension et localisation du cholangiocarcinome.....	25
E. Antécédent de drainage endoscopique des voies biliaires.....	26
F. SIRS et paramètres infectieux avant drainage	26
G. Résultats de la procédure de drainage percutané.....	27
H. Succès clinique du drainage	27
I. SIRS et antibiothérapie après drainage percutané.....	28
J. Complications précoces du drainage percutané	29
K. Mortalité et survie après drainage percutané	30
L. Prise en charge palliative	30
II. Statistiques analytiques	31
A. Complications majeures précoces du drainage biliaire percutané	31
1. Toutes complications majeures confondues	31
2. Sepsis.....	33

3. Transfusion sanguine	35
B. Mortalité précoce après drainage percutané	36
Discussion	38
I. Intérêt du sujet.....	38
II. Forces et faiblesse de notre étude	38
III. Comparaison aux données de la littérature	40
IV. Hypothèses physiopathologiques	42
A. Complications du drainage percutané.....	42
B. Mortalité du drainage percutané.....	44
V. Mesures proposées visant à améliorer la tolérance du drainage percutané...	45
Conclusion.....	47
Références bibliographiques	48

RESUME

Contexte : Lors du diagnostic de cholangiocarcinome, la majorité des patients sont candidats à une prise en charge palliative du fait d'une maladie avancée ou de contre-indications à la chirurgie. Dans ce contexte, le drainage biliaire par voie percutanée a pour but d'améliorer l'état général des patients. Mais la question du rapport bénéfice/risque de ce geste se pose car il n'est pas dénué de complications.

Méthode : Afin d'identifier les facteurs prédictifs de morbi-mortalité précoce du drainage biliaire percutané à visée palliative chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 97 patients ayant bénéficié d'un drainage percutané dans le cadre de la prise en charge palliative d'un cholangiocarcinome sur une période de 7 ans au CHRU de Lille. Les données cliniques, biologiques, radiologiques et de la procédure de radiologie interventionnelle ont été étudiées.

Résultats : Une complication majeure est survenue chez 57,9 % des patients. L'absence de pose d'endoprothèse biliaire est un facteur de risque de complication. Le taux de mortalité précoce est de 22,7 %. Les facteurs de risque indépendants de mortalité précoce sont : la présence d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique "modifié" avant drainage (OR = 3,41 [IC : 1,13 - 10,36], $p = 0,03$), la présence d'ascite (OR = 6,92 [IC : 1,72 - 27,86], $p = 0,007$) et le taux de créatinine (OR = 3,07 [IC : 1,20 - 7,88], $p = 0,02$) avant la procédure.

Conclusion : Afin d'optimiser la tolérance du drainage percutané, il est nécessaire d'améliorer la sélection et la mise en condition des patients en vue de cette procédure.

INTRODUCTION

I. Le cholangiocarcinome

A. Epidémiologie

Le cholangiocarcinome est une tumeur maligne dérivant des cholangiocytes de l'arbre biliaire. C'est un cancer rare, il représente 3 % de toutes les tumeurs digestives et 10 à 15 % des tumeurs hépatobiliaires. Son incidence est variable dans le monde, elle est plus importante notamment en Asie du Sud-Est. En France, l'incidence du cancer des voies biliaires extra-hépatiques est estimée à 1,1 pour 100000 habitants et l'incidence du cancer des voies biliaires intra-hépatiques est estimée à 0,2 pour 100000 habitants [1]. En Occident, le cholangiocarcinome est un cancer qui survient chez le sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic supérieur à 65 ans [2].

B. Facteurs de risque

La plupart des cas de cholangiocarcinome sont sporadiques sans facteurs de risque identifiables. Les principaux facteurs de risque de cholangiocarcinome en Occident sont l'âge avancé et la cholangite sclérosante primitive (CSP) [3]. Le risque de cholangiocarcinome à 10 ans du diagnostic de CSP est estimé à 9 % [4]. L'inflammation et la cholestase sont impliquées dans la cancérogénèse du cholangiocarcinome [2].

C. Classification

Le cholangiocarcinome peut être divisé en trois formes selon sa localisation et son phénotype clinique : intra-hépatique, extra-hépatique péri-hilaire et extra-hépatique distale (Figure 1) [5].

Dans 20 % des cas, le cholangiocarcinome est intra-hépatique, dérivant des canalicules biliaires hépatiques. Le cholangiocarcinome péri-hilaire atteint la convergence des canaux hépatiques droit et gauche et correspond à 50 à 60 % des cas de cholangiocarcinome. Le cholangiocarcinome distal, localisé au niveau de la voie biliaire principale, représente 20% des cholangiocarcinomes. Enfin, dans 5 % des cas, l'atteinte est multifocale [3].

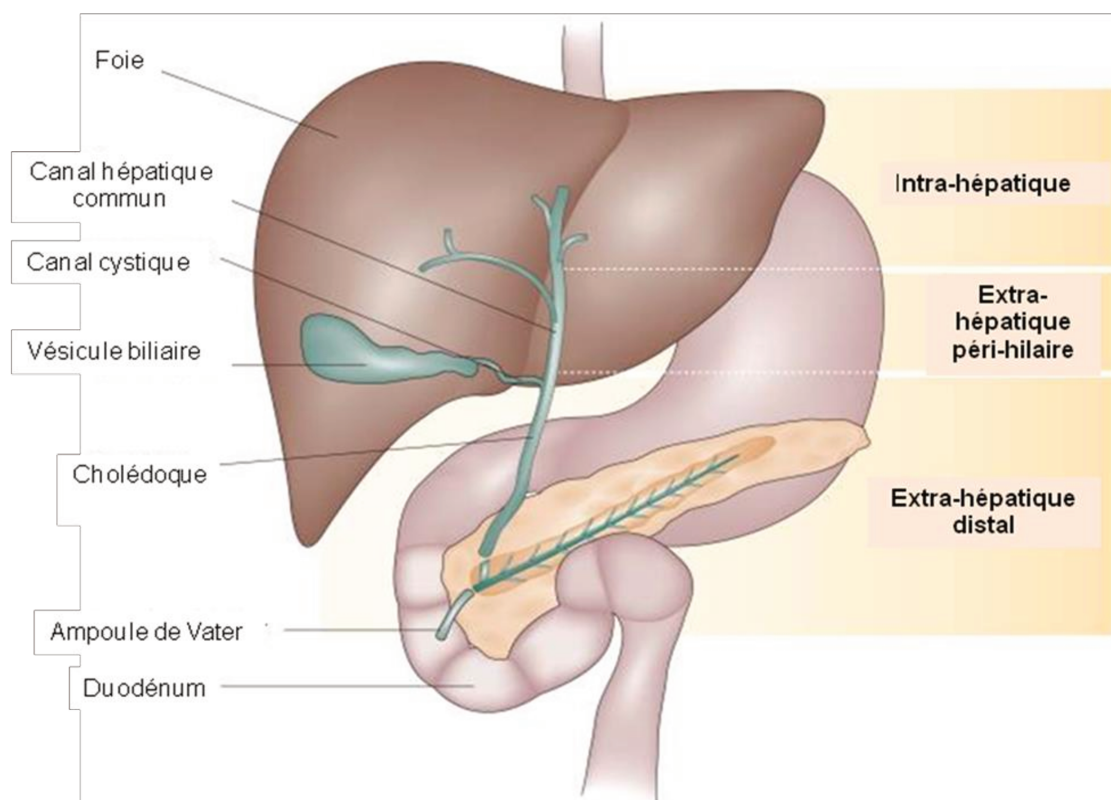


Figure 1 : Classification du cholangiocarcinome d'après Blechacz et al [5]

D. Diagnostic

Le cholangiocarcinome est un cancer difficile à diagnostiquer et à traiter avec un mauvais pronostic et des retentissements importants sur la qualité de vie. Le cholangiocarcinome de localisation extra-hépatique se manifeste au niveau clinique par un ictère obstructif avec des signes de cholestase (selles décolorées et urines foncées) et un prurit. L'angiocholite est rare en l'absence de geste au niveau des voies biliaires. Pour la localisation intra-hépatique, le cancer est souvent avancé au moment du diagnostic et se manifeste par des signes généraux peu spécifiques (altération de l'état général, nausées, douleurs abdominales) [3]. Au niveau biologique, il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique du cholangiocarcinome. Le CA 19-9 est le marqueur tumoral le plus utilisé mais il a une faible sensibilité et une faible spécificité [3]. Le bilan hépatique est perturbé avec présence de signes de cholestase. On peut retrouver une hypoprothrombinémie en rapport avec une diminution de l'absorption de la vitamine K liée à la cholestase. Enfin, les examens biologiques peuvent mettre en évidence des signes non spécifiques de malignité comme une hypo-albuminémie, une anémie d'origine inflammatoire et une augmentation de la CRP.

L'imagerie a un rôle important dans le diagnostic du cholangiocarcinome. Devant une suspicion de cholangiocarcinome, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) abdominale avec cholangio-pancréatographie et un scanner thoraco-abdomino-pelvien sont nécessaires. La cholangiographie par IRM est importante afin d'évaluer l'extension du cholangiocarcinome au niveau de l'arbre biliaire et pour en déterminer la résécabilité. L'extension du cholangiocarcinome péri-hilaire dans les voies biliaires est précisée par la classification de Bismuth-Corlette (Figure 2) [6]. La cholangiographie invasive est un examen de seconde intention.

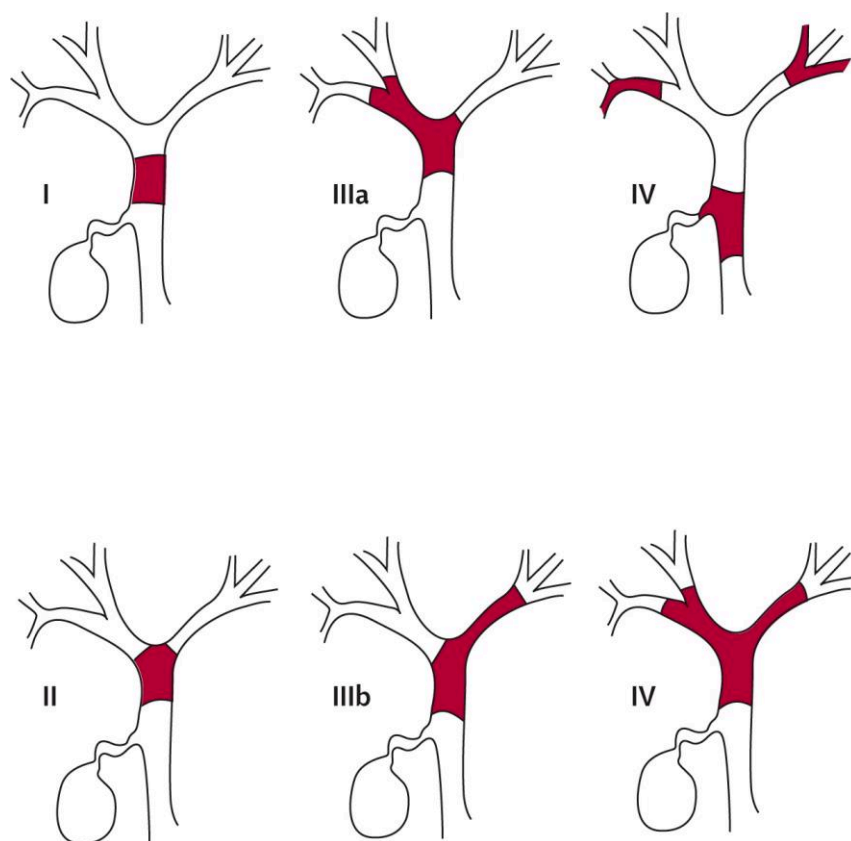


Figure 2 : Classification de Bismuth-Corlette d'après Khan et al [6]

Sur le plan histologique, 95 % des cholangiocarcinomes sont des adénocarcinomes. Néanmoins, une preuve histologique ou cytologique du cholangiocarcinome est souvent difficile à obtenir du fait de sa localisation. La cytologie obtenue par brossage lors d'une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou d'une cholangiographie transhépatique percutanée n'est positive que dans moins de 50 % des cas et la négativité de l'examen histologique ne permet pas d'éliminer le diagnostic de cholangiocarcinome [3].

E. Pronostic et histoire naturelle

Une étude de la Mayo Clinic a mis en évidence qu'en l'absence de prise en charge à visée curative par chirurgie, la survie des patients atteints de cholangiocarcinome était de 53 % à 1 an, de 19 % à 2 ans, de 9 % à 3 ans et de 4 % à 5 ans [7]. La majorité des patients décèdent dans l'année suivant le diagnostic du fait de l'altération de l'état général, de l'insuffisance hépatique et d'épisodes de sepsis secondaires à l'obstruction des voies biliaires [6]. Bien que son évolution soit relativement lente et que les métastases apparaissent tardivement, le cholangiocarcinome péri-hilaire est un cancer de mauvais pronostic du fait de son diagnostic souvent tardif. Chez les patients présentant un cholangiocarcinome péri-hilaire avec au moment du diagnostic une maladie avancée, des métastases ou des comorbidités, le pronostic est extrêmement péjoratif avec moins de 10 % des patients en vie 5 ans après le diagnostic [8].

F. Traitement

Le seul traitement à visée curative du cholangiocarcinome est la résection chirurgicale complète. La survie à 5 ans après chirurgie pour un cholangiocarcinome péri-hilaire est de 40 % [9]. Cependant, moins d'un tiers des patients ont une tumeur résécable au moment du diagnostic. Une maladie localement avancée, la présence de métastases à distance ou d'une carcinose péritonéale contre-indiquent la chirurgie. Le drainage biliaire préopératoire reste controversé et doit être réservé à certaines situations comme l'angiocholite aiguë [3]. La transplantation hépatique pour prise en charge d'un cholangiocarcinome non résécable est associée à une récurrence rapide et à un faible taux de survie. Cependant, dans des centres experts, les

résultats récents de l'expérience de transplantation hépatique après radio-chimiothérapie pour cholangiocarcinome péri-hilaire montrent une survie atteignant 53 % à 5 ans chez des patients très sélectionnés [10].

En cas de tumeur non résécable ou de patient récusé pour la chirurgie du fait de la présence de comorbidités, la prise en charge est palliative, avec pour objectif principal un maintien de la qualité de vie. Environ 80 % des patients présentant un cholangiocarcinome péri-hilaire sont candidats lors du diagnostic à une prise en charge palliative [11]. Le drainage biliaire est le principal traitement palliatif du cholangiocarcinome. Les autres traitements palliatifs à disposition sont la chimiothérapie, la radiothérapie, la photothérapie dynamique et les traitements locaux-régionaux. Le drainage des voies biliaires permet la restauration de l'écoulement biliaire. Il vise à améliorer les symptômes liés à la cholestase comme le prurit et l'ictère, à soulager les douleurs en rapport avec la mise sous tension des voies biliaires et à améliorer l'état nutritionnel du patient. Le drainage des voies biliaires est indispensable en cas d'angiocholite ou de prurit incontrôlé. Enfin, le drainage vise à permettre la réalisation des traitements anti-tumoraux ultérieurs et à améliorer leur tolérance en optimisant l'état général des patients. En effet, la chimiothérapie est mieux tolérée après diminution de la cholestase. La chimiothérapie systémique par gemcitabine et cisplatine est actuellement la chimiothérapie de référence du cholangiocarcinome non résécable [12]. La radiothérapie peut être utile en cas de métastase localisée ou d'hémorragie incontrôlée [3]. Des études ont montré un bénéfice du traitement par photothérapie dynamique associé au drainage biliaire en cas de tumeur des voies biliaires non résécable [13-14]. Mais ces études ne sont pas randomisées et le bénéfice du traitement par photothérapie dynamique reste donc controversé. Les traitements locaux-régionaux (radiofréquence, radio-embolisation, chimio-embolisation trans-

artérielle) semblent prometteurs dans la prise en charge du cholangiocarcinome intra-hépatique non résécable [3]. La radiofréquence a montré une efficacité dans cette indication particulièrement pour les tumeurs de petite taille [15]. Le drainage des voies biliaires constitue donc le traitement symptomatique de référence et une première étape vers les traitements anti-tumoraux palliatifs du cholangiocarcinome non résécable.

II. Le drainage des voies biliaires

A. Place du drainage biliaire dans la prise en charge palliative du cholangiocarcinome

Les objectifs du drainage des voies biliaires, dans le cadre de la prise en charge du cholangiocarcinome non résécable, sont la régression de l'ictère, la diminution des douleurs liées à la distension des voies biliaires, la diminution du prurit et la prévention de la cholangite avec comme objectif secondaire une prolongation de la survie [3]. Il a été montré que la diminution de la cholestase et l'efficacité du drainage étaient les plus puissants facteurs pronostiques de survie pour le cholangiocarcinome péri-hilaire inopérable [16-17]. Chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome non-résécable, la médiane de survie est de 3 mois en l'absence de drainage des voies biliaires contre 6 mois en cas de drainage [18]. Différents modèles expérimentaux ont mis en évidence que le drainage améliorait la fonction hépatique, le statut nutritionnel, l'immunité cellulaire et la fonction rénale en permettant à la bile de réintégrer le cycle entéro-hépatique [19-20].

B. Techniques de drainage des voies biliaires

Il existe trois techniques de drainage des voies biliaires : chirurgicale, endoscopique et radiologique par voie percutanée. Dans le contexte d'une prise en charge palliative, le drainage biliaire doit être réalisé facilement, être efficace, durable et présenter une faible morbi-mortalité. Le drainage endoscopique et le drainage percutané radiologique sont préférés au drainage chirurgical du fait de leur caractère peu invasif. Le choix de la technique de drainage est fonction de la localisation de l'obstacle, de l'extension tumorale, de l'expérience de l'opérateur et des habitudes des différents centres. Le drainage des voies biliaires par voie rétrograde endoscopique est la technique la plus fréquemment réalisée. La technique radiologique par voie percutanée est réservée aux situations d'échec ou d'impossibilité technique du drainage endoscopique (sténose duodénale, antécédent de chirurgie gastrique). L'existence d'un niveau d'obstruction haut situé sur l'arbre biliaire, d'une obstruction bilatérale ou d'un antécédent de chirurgie des voies biliaires peuvent également rendre le drainage par voie endoscopique difficile voire impossible, faisant porter l'indication d'un drainage biliaire radiologique [21]. En cas de localisation péri-hilaire complexe ou intra-hépatique, le drainage endoscopique des voies biliaires isolées peut être inefficace, avec au final des voies biliaires opacifiées mais non drainées pouvant conduire à un sepsis à point de départ biliaire [22-23]. Dans cette situation, un drainage percutané "de sauvetage" doit être rapidement réalisé. Dans notre étude, nous allons nous concentrer sur le drainage biliaire radiologique transhépatique percutané.

C. Le drainage percutané

Le drainage radiologique par voie percutanée est réalisé depuis la fin des années soixante-dix dans la prise en charge de l'ictère lié à l'obstruction maligne ou bénigne des voies biliaires. La contre-indication absolue au drainage percutané est l'existence de troubles de la coagulation non corrigeables. Un INR < 1,5 et un taux de plaquettes > 50000/mm³ sont indispensables à la réalisation de ce geste. La présence d'ascite est une contre-indication relative. Une antibioprophylaxie doit être réalisée avant le geste [24]. Le choix d'un abord bilatéral ou unilatéral et d'un drainage complet ou partiel du parenchyme hépatique est déterminé grâce aux données de l'IRM qui renseignent sur le degré de dilatations des voies biliaires et d'atrophie hépatique des différents secteurs hépatiques. Idéalement, le geste aboutit à un drainage interne avec pose d'une ou de plusieurs endoprothèses (Figure 3). Un drain biliaire externe est mis en place en cas d'échec de franchissement de la sténose ou de mise en place de l'endoprothèse.

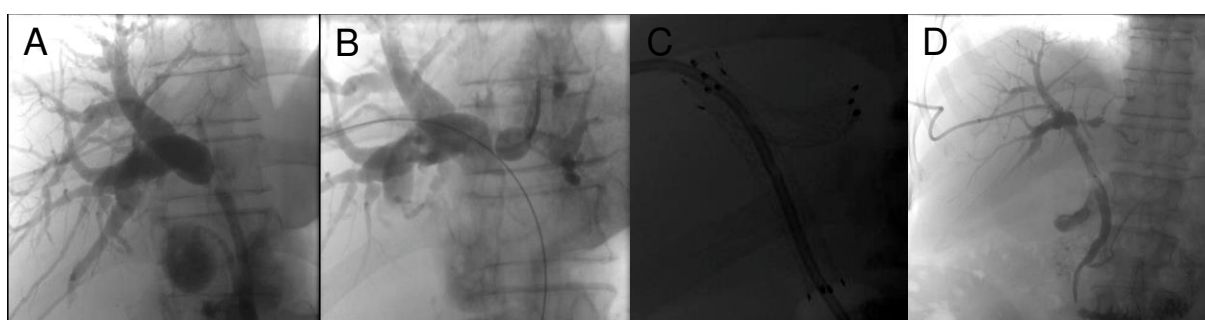


Figure 3 : Drainage percutané d'une lésion péri-hilaire. **A.** Cholangiographie percutanée mettant en évidence une obstruction biliaire de type Bismuth IV. **B.** Abord hépatique droit. **C.** Mise en place de 2 endoprothèses de manière bilatérale. **D.** Contrôle fluoroscopique mettant en évidence le passage du produit de contraste dans le duodénum.

D. Arguments en faveur du drainage biliaire

En cas de sténose biliaire maligne un drainage efficace est associé à une amélioration de la qualité de vie [25]. Le drainage des voies biliaires permet de réduire l'insuffisance hépatocellulaire, le sepsis et les conséquences de l'obstruction sur les fonctions immunitaire, rénale, cardiaque, nutritionnelle et de l'hémostase.

L'ictère obstructif favorise les complications infectieuses. La carence en sels biliaires dans le tube digestif liée à l'obstruction biliaire déséquilibre la flore bactérienne et augmente l'absorption d'endotoxines et la translocation digestive bactérienne. La production de cytokines pro-inflammatoires sous l'effet de l'endotoxémie peut conduire à un tableau de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) [26].

L'obstruction des voies biliaires peut entraîner une insuffisance hépatocellulaire car les sels biliaires ont des propriétés cytotoxiques et sont responsables d'une nécrose et d'une apoptose des hépatocytes [27]. La récupération d'une fonction hépatique correcte après levée de l'obstruction biliaire dépend de la durée de l'obstruction biliaire, du degré d'obstruction biliaire, de l'étendue des lésions hépatobiliaires et de la proportion de foie drainé [28].

L'ictère favorise l'insuffisance rénale et l'hypovolémie et a également un retentissement sur la fonction myocardique [26]. Une dysfonction rénale est retrouvée chez 25 % des patients présentant un ictère cholestatique [19].

L'obstruction des voies biliaires a des conséquences sur le plan nutritionnel. Il a été montré une corrélation entre un taux de bilirubine élevé, une durée de l'ictère prolongée et une dénutrition [29].

L'obstruction des voies biliaires a des retentissements sur l'hémostase. En effet, la cholestase provoque une diminution de l'absorption des vitamines

liposolubles (vitamines A, D, E et K) et ainsi une hypoprothrombinémie liée à la malabsorption de la vitamine K. L'insuffisance hépatique peut participer également aux troubles de l'hémostase.

E. Complications du drainage percutané

Le drainage radiologique des voies biliaires par voie percutanée n'est pas dénué de risques. Le taux de mortalité lié au drainage biliaire percutané pour obstruction maligne des voies biliaires varie entre 0 et 4 %, le taux de mortalité à 30 jours est supérieur à 10 % dans la plupart des séries et le taux de complication varie de 6 à 30 % [30]. Les complications infectieuses sont les plus fréquentes. Le choc septique est ainsi la complication la plus redoutée. Ces complications bien que relativement fréquentes et parfois graves sont considérées comme acceptables en raison de l'absence d'alternative thérapeutique.

La complication tardive du drainage percutané est l'obstruction de l'endoprothèse qui se manifeste par une récurrence de l'ictère, une fièvre, une fuite de bile ou par une cholestase biologique [31].

III. Objectifs de l'étude

La littérature concernant les facteurs prédictifs de morbi-mortalité après drainage palliatif pour prise en charge d'une sténose maligne des voies biliaires est pauvre. Or, l'expérience clinique de notre service révèle que certains patients atteints de cholangiocarcinome avancé ne tirent pas bénéfice du drainage radiologique des voies biliaires du fait de la survenue de complications. La question du rapport

bénéfice/risque du drainage des voies biliaires se pose donc chez ces patients souvent âgés présentant une altération de l'état général et un pronostic péjoratif à court terme.

L'objectif principal de notre étude est d'identifier les facteurs prédictifs de morbi-mortalité précoce du drainage biliaire percutané à visée palliative chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome. L'objectif secondaire est de proposer des mesures visant à optimiser la tolérance du drainage en prenant en charge les facteurs de risque corrigeables.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude de cohorte exhaustive rétrospective composée d'une population de 97 patients consécutifs. Cette étude a été menée au sein des services d'Imagerie Digestive et Urologique, d'Hépatogastroentérologie et de Chirurgie Digestive et Transplantation du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille qui est situé au sein d'un bassin de population de 4 millions d'habitants. Le service d'Imagerie Digestive et Urologique constitue le premier centre en matière d'activité de drainage percutané des voies biliaires pour les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

I. Patients : critères d'inclusion et d'exclusion

La première étape de notre travail a été d'identifier l'ensemble des patients ayant bénéficié d'un drainage percutané des voies biliaires ou d'une cholangiographie au sein du service d'Imagerie Digestive et Urologique du CHRU de Lille entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2011 à partir de la liste des patients admis en salle de Radiologie Interventionnelle. Cette liste est mise à jour quotidiennement par le service d'Imagerie Digestive et Urologique. Au total, 926 patients consécutifs ont bénéficié d'au moins un geste de drainage percutané des voies biliaires ou d'une cholangiographie au cours de cette période. Le diagnostic de cholangiocarcinome était recherché dans les comptes-rendus de drainage ou les courriers de sortie d'hospitalisation. Celui-ci reposait sur l'étude

anatomopathologique ou était présumé sur un faisceau d'arguments clinico-radiologiques. Parmi les 926 patients, nous avons retenu les 119 patients ayant bénéficié d'un premier geste de drainage percutané au sein du service d'Imagerie Digestive et Urologique du CHRU de Lille dans le cadre de la prise en charge initiale d'un cholangiocarcinome. L'orientation palliative était validée après évaluation médico-chirurgicale. Elle était le plus souvent justifiée par l'altération de l'état général, l'extension tumorale ou la présence de métastases. Nous avons exclu 22 patients ayant bénéficié d'un drainage des voies biliaires à visée préopératoire. Au final, nous avons colligé 97 patients ayant bénéficié d'un premier drainage percutané des voies biliaires (pose d'endoprothèse(s) biliaire(s) et/ou pose de drain(s) biliaire(s)) dans le cadre de la prise en charge palliative d'un cholangiocarcinome (Figure 4). Nous avons ensuite recueilli de manière exhaustive l'ensemble des données concernant ces patients.

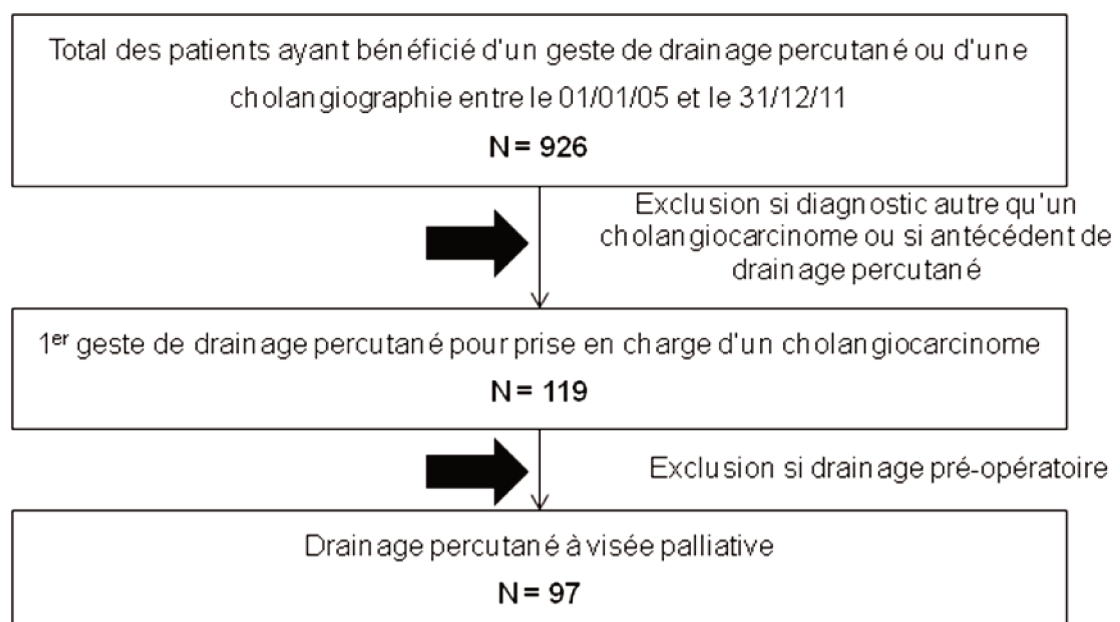


Figure 4 : Inclusion des 97 patients atteints d'un cholangiocarcinome ayant bénéficié d'un premier drainage biliaire percutané à visée palliative entre le 01/01/05 et le 31/12/11.

II. Procédure de drainage au CHRU de Lille

Durant la période de l'étude, 3 radiologues interventionnels expérimentés ont réalisé les gestes de drainage biliaire.

Le drainage biliaire au CHRU de Lille est réalisé selon la procédure suivante. Les troubles de la coagulation sont corrigés si besoin avant le geste par administration intraveineuse de vitamine K. Une antibioprophylaxie est réalisée par injection intraveineuse 30 minutes avant le geste d'un gramme de ceftriaxone ou d'amoxicilline-acide clavulanique. Le geste est effectué sous anesthésie générale. Le patient est placé en décubitus dorsal sur la table de fluoroscopie. Les endoprothèses biliaires sont métalliques et auto-expansibles (Bard Medical et Cook® Medical). Les drains biliaires ont un diamètre de 8 à 12 French (Fr) (Flexima™ Boston Scientific) ou de 6,5 Fr (Angiotech).

La voie d'abord dépend de la localisation de la sténose. Pour l'abord du foie gauche, une ponction sous xiphoïdienne est réalisée sous contrôle échographique. Pour le foie droit, une ponction est effectuée sous contrôle fluoroscopique ou échographique au niveau intercostal sur la ligne médio-axillaire. Une aiguille de type Chiba est poussée à travers la paroi abdominale vers les voies biliaires. La canule interne est retirée et l'opérateur laisse s'écouler quelques gouttes de bile afin de s'assurer de la ponction effective des voies biliaires. La position sur l'arbre biliaire est repérée en injectant du produit de contraste sous contrôle radioscopique. Un cathéter est alors mis en place dans le réseau biliaire.

En cas de mise en place d'une endoprothèse, une cholangiographie est réalisée permettant de définir le site de l'obstruction et la longueur nécessaire de l'endoprothèse. Une dilatation est éventuellement réalisée afin de franchir la sténose puis l'endoprothèse est larguée. Afin de vérifier le bon fonctionnement de

l'endoprothèse, un drain interne-externe est laissé en place temporairement dans la partie proximale de l'endoprothèse. Celui-ci est retiré dans les 48 à 72 heures si la cholangiographie de contrôle montre un bon passage du produit de contraste à travers l'endoprothèse puis le duodénum. Une procédure en deux temps est habituellement réalisée en cas d'infection de l'arbre biliaire. Dans ce cas, un drain interne-externe est mis en place initialement et une endoprothèse est posée dans les jours suivants si le sepsis est contrôlé.

En cas de drainage interne-externe, le cholédoque et le duodénum sont cathétérisés et un drain est mis en place avec une extrémité bouclée dans le duodénum. Le drainage est libre pendant 24 heures avec écoulement possible de la bile dans une poche de drainage reliée au drain puis le système est clampé et le drainage est uniquement interne. En cas de majoration des perturbations du bilan hépatique ou en cas d'apparition d'une fièvre, le système est déclampé permettant de nouveau l'écoulement de la bile vers la poche de drainage. Un contrôle cholangiographique est alors rapidement réalisé afin de vérifier le bon positionnement et la perméabilité du drain.

Si le drainage est externe, le drain biliaire est mis en place à l'aide du fil-guide. L'extrémité externe du drain est ensuite reliée à une poche de drainage.

III. Collecte des données des patients

Les données démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques et les données concernant la procédure de drainage ont été recueillies rétrospectivement.

Les données concernant la date du drainage percutané initial, le nombre de drains biliaires mis en place et le nombre d'endoprothèses posées ont été retrouvées dans les comptes-rendus de drainage informatisés (SILLAGE CHRU Lille).

Les données démographiques, les constantes cliniques et la survenue de complications ont été recherchées dans les dossiers médicaux et paramédicaux. Si le patient était perdu de vue, les informations étaient obtenues en appelant le médecin traitant, l'hôpital de transfert ou le laboratoire de ville. Les dates de décès non retrouvées dans les dossiers médicaux ont été obtenues en contactant la mairie du lieu de naissance du patient ou son médecin traitant.

Le score ASA Physical Status Classification System, mis au point par la société américaine des anesthésistes American Society of Anesthesiologists (ASA) [32], évalué lors de la consultation d'anesthésie avant drainage a été retrouvé dans le dossier d'anesthésie ou par l'intermédiaire du logiciel d'anesthésie informatisé (DIANE CHRU Lille).

Un antécédent de CPRE et de pose de prothèse par voie endoscopique au cours des 30 jours précédant le drainage percutané a été recherché dans le dossier médical du patient.

Les résultats biologiques ont été récupérés grâce au dossier médical, aux programmes informatisés de biologie du CHRU de Lille (CIRUS et MOLIS CHRU Lille), auprès des services de biologie des hôpitaux périphériques ou auprès des laboratoires de biologie de ville. Nous avons enregistré les données biologiques datant de la veille ou du matin du drainage, les données biologiques de J2-J4 (entre le 2^e et le 4^e jour) et de J8-J10 (entre le 8^e et le 10^e jour) après drainage. Les paramètres enregistrés dans notre base étaient : le taux d'hémoglobine (g/dL), le taux de plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{L}$), le taux de prothrombine (TP) (%), l'INR, le taux de créatinine (mg/L), le taux d'albumine (g/L), le taux de bilirubine totale (mg/L), le taux

d'alanine aminotransférase (ALAT) (UI/L), le taux de gamma glutamyl transférase (GGT) (UI/L), le taux de phosphatases alcalines (PAL) (UI/L) et le taux de CRP (mg/L).

Les données radiologiques ont été colligées par l'intermédiaire des comptes-rendus des examens de radiologie informatisés (SILLAGE CHRU Lille). La présence de métastases hépatiques, d'une ascite, d'une carcinose péritonéale et la localisation du cholangiocarcinome au sein de l'arbre biliaire ont été recherchées.

Les données concernant la transfusion de produits sanguins labiles ont été retrouvées dans le dossier transfusionnel informatisé des patients (PROSANG CHRU Lille). Nous avons ainsi recherché le nombre et la date de transfusion de culots globulaires chez les patients.

IV. Choix et définitions des critères d'évaluation

A. Etat général

Les données concernant le score Performans Status établi par l'Organisation Mondiale de la Santé n'étant pas exploitables car trop rarement retrouvées, nous avons utilisé le score ASA comme score de substitution. Le score ASA varie de 1 (patient normal) à 6 (patient déclaré en état de mort cérébrale). Il évalue le risque anesthésique en fonction de l'état général du patient et de ses comorbidités. Un score supérieur ou égal à 3 est considéré comme un facteur de risque anesthésique et un facteur de risque pour les infections de site opératoire [32].

B. Procédure

Seul le nombre de drain biliaire définitif a été comptabilisé. Nous n'avons pas pris en compte le drain interne-externe mis en place de manière temporaire lors de la pose d'endoprothèse biliaire et retiré en cas de bon fonctionnement de celle-ci.

C. Succès clinique

Le succès clinique était défini par une réduction d'au moins 30 % de la bilirubine totale de base après drainage [33]. Nous avons étudié le succès clinique à huit jours du drainage percutané.

D. Complications

Les complications liées au drainage par voie radiologique des voies biliaires sont divisées en complications majeures et mineures d'après les recommandations de la Société de Radiologie Interventionnelle (Society of Interventional Radiology) [34]. Les complications majeures sont caractérisées par la nécessité d'un traitement, d'une hospitalisation prolongée, par la survenue de séquelles irréversibles ou d'un décès. Les complications mineures n'engendrent pas de séquelles mais peuvent nécessiter un traitement symptomatique ou une courte hospitalisation pour surveillance. Les principales complications majeures du drainage percutané sont le sepsis, l'hémorragie, l'infection ou l'inflammation locale, la perforation d'organe suite à un faux trajet, la fuite biliaire et le décès [34-35]. Nous avons enregistré les complications majeures ayant eu lieu précocement au cours de l'hospitalisation du

patient, c'est à dire dans les deux semaines suivant la procédure initiale de drainage biliaire radiologique.

1. Sepsis

Nous avons utilisé les éléments des définitions du SIRS et du sepsis [36]. Un SIRS est défini par la présence d'au moins deux des signes suivants : température $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $> 38^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque > 90 battements par minute (bpm), fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$, leucocytes $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou présence de formes immatures circulantes ($> 10\%$ des cellules). La présence de ces éléments a été évaluée avant le drainage et au cours des 15 jours suivant le drainage. Les données concernant la gazométrie et/ou la fréquence respiratoire n'étant disponibles que chez 6 patients, nous avons considéré qu'un SIRS était présent si au moins un des critères le définissant était présent et nous avons ainsi défini le critère SIRS "modifié". Un sepsis étant un SIRS en rapport avec une infection, les patients ont été considérés comme septiques s'ils avaient à la fois un prélèvement infectieux positif (hémoculture et/ou biliculture) et un SIRS "modifié".

2. Infection locale et inflammation locale

Nous avons recherché la survenue au cours des quinze jours suivant la procédure de drainage de complication infectieuse ou inflammatoire locale de type cholécystite aiguë, abcès hépatique ou pancréatite aiguë.

3. Transfusion sanguine

L'évènement transfusion sanguine était défini par la nécessité de transfusion d'au moins deux culots globulaires dans les quinze jours suivant le geste de drainage.

4. Faux trajet

Les complications à type de faux trajet (pneumothorax, ponction trans-gastrique, effraction capsulaire et perforations duodénale) ont été enregistrées. Une perforation était suspectée devant la présence de signes cliniques en faveur de ce diagnostic et d'une preuve radiologique.

5. Fuite biliaire

La survenue d'un biliome ou d'un cholépéritoine secondaire à une fuite biliaire a été enregistrée. Ces complications étaient suspectées devant la présence de signes cliniques évocateurs de ce diagnostic et confirmées par imagerie.

E. Mortalité

La mortalité liée au geste est définie dans la littérature par un décès en rapport avec une complication du geste de drainage biliaire (ponction et mise en place de l'endoprothèse ou du drain). La mortalité précoce est définie par un décès survenant dans les 30 jours suivant la procédure de drainage biliaire percutané.

V. Tests statistiques

Le logiciel Statistical Analysis System V9.3 (SASMD) a été utilisé afin de réaliser l'étude statistique. Les facteurs de risque de complication et de mortalité ont été recherchés à l'aide des modèles à risques proportionnels de Cox univariés et multivariés. Le test t de Student et le test de Mann-Whitney ont été utilisés pour étudier les variables quantitatives et le test du *chi*² et le test de Fisher exact ont été utilisés afin d'étudier les variables qualitatives. Tous les tests sont bilatéraux et un seuil observé $p < 0,05$ est considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

I. Statistiques descriptives

A. Données démographiques

Sur les 97 patients de notre étude, 57 étaient des hommes (59 %) et 40 étaient des femmes (41 %). L'âge médian était de 70 ans [36-87 ans]. Aucun patient n'avait d'antécédent de cholangite sclérosante. Trois patients avaient un antécédent d'anastomose bilio-digestive.

B. Etat général

Le score ASA Physical Status était de 1 chez 5 patients, de 2 chez 42 patients, de 3 chez 35 patients, de 4 chez 7 patients et de 5 chez 1 seul patient. Cette donnée était manquante chez 7 patients (Tableau 2).

C. Tableau biologique avant drainage

Les moyennes et médianes des différentes variables biologiques avant drainage percutané sont résumées dans le tableau 1. Le taux de bilirubine totale était en moyenne de 207,3 mg/L avant la procédure.

Variables	n =	Moyenne	Médiane (Min-Max)
Hémoglobine (g/dL)	97	11,4	11,1 (7,4-15,3)
Plaquettes (x10 ³ /μL)	97	302,6	305 (73-528)
TP (%)	97	81,2	83 (40-100)
INR	94	1,16	1,11 (0,9-1,97)
Albumine (g/L)	62	33,1	32,9 (18-51,7)
Créatinine (mg/L)	94	11,7	8,2 (4-80)
Bilirubine totale (mg/L)	94	207,3	198,5 (14,9-742)
ALAT (UI/L)	94	140,6	96,5 (16-869)
GGT (UI/L)	89	715,3	548 (42,7-3307)
PAL (UI/L)	95	1408,9	1079 (168-5857)
CRP (mg/L)	64	50,1	34 (0,6-351)

ALAT : alanine aminotransférase ; CRP : c-reactive protein ; GGT : gamma glutamyl transférase ; INR : International Normalized Ratio ; PAL : phosphatases alcalines ; TP : taux de prothrombine

Tableau 1 : Paramètres biologiques avant le drainage percutané

D. Bilan d'extension et localisation du cholangiocarcinome

Chez 75 patients (77,3 %) le cholangiocarcinome était de localisation péri-hilaire, chez 12 patients (12,4 %) de localisation intra-hépatique et chez 10 patients (10,3 %) le cholangiocarcinome était distal (Tableau 2).

E. Antécédent de drainage endoscopique des voies biliaires

Une CPRE a été réalisée dans les 30 jours précédant la procédure chez 24 patients. Une endoprothèse biliaire a été mise en place au cours de cette CPRE chez 58,3 % (n = 14) de ces patients (Tableau 2). Chez ces 24 patients, le drainage percutané a été effectué dans un délai médian de 13 jours après la CPRE.

Variables	n =	N ^{bre} (%)
Score ASA $\geq$ 3	90	43 (47,8)
CPRE < 30j	97	24 (24,7)
CPRE + Endoprothèse < 30j	97	14 (14,4)
Métastase(s) hépatique(s)	97	14 (14,4)
Ascite	97	14 (14,4)
Carcinose péritonéale	97	12 (12,4)
Localisation péri-hilaire	97	75 (77,3)

ASA : score ASA ; CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

Tableau 2 : Paramètres cliniques et radiologiques avant le drainage percutané

F. SIRS et paramètres infectieux avant drainage

Quarante et un patients présentaient un SIRS "modifié" (45,1 %) avant le drainage biliaire percutané. Cette donnée était manquante chez 6 patients (Tableau 3). Les données concernant la température, la fréquence cardiaque et le taux de leucocytes avant drainage sont résumées dans le tableau 3.

Variables	n =	N ^{bre} (%)
SIRS "modifié" avant drainage	91	41 (45,1)
- Température < 36°C ou > 38°C	92	19 (20,7)
- Fréquence cardiaque > 90 bpm	91	27 (29,7)
- Leucocytes > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³	96	28 (29,2)
Antibiothérapie avant drainage	95	14 (14,7)
Sepsis avant drainage	91	5 (5,5)

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Tableau 3 : SIRS et paramètres infectieux avant le drainage percutané

G. Résultats de la procédure de drainage percutané

Une endoprothèse unique était mise en place chez 25 patients (25,8 %), 2 endoprothèses étaient mises en place chez 20 patients (20,6 %) et 3 endoprothèses étaient posées chez 1 patient (1 %). Aucune endoprothèse n'était mise en place à la fin de la procédure initiale chez 51 patients (52,6 %). On dénombre la pose d'un seul drain biliaire définitif chez 37 patients (38,1 %), de 2 drains chez 18 patients (18,6 %) et de 3 drains chez 1 patient (1 %). Cinq patients ont bénéficié à la fois de la pose d'endoprothèse dans les voies biliaires gauches et d'un drain définitif au niveau des voies biliaires droites (Tableau 4).

H. Succès clinique du drainage

A trois jours du drainage, le taux de bilirubine totale avait diminué en moyenne de 41,9 % soit une diminution moyenne de 100,2 mg/L. A huit jours du drainage, le

taux de bilirubine totale avait diminué en moyenne de 55,9 % (130,6 mg/L). Le succès clinique du drainage percutané était de 76,5 % à huit jours. Cette donnée était manquante chez 19 patients (Tableau 4).

Variables	n =	N ^{bre} (%)
Au moins 1 drain définitif posé	97	56 (57,7)
Au moins 1 endoprothèse posée	97	46 (47,4)
Efficacité à J8 du drainage	68	52 (76,5)

Tableau 4 : Procédure et efficacité du drainage percutané

I. SIRS et antibiothérapie après drainage percutané

Quatre-vingt quatre patients (88,4 %) ont présenté un SIRS "modifié" après le drainage. Cette donnée était manquante chez 2 patients (Tableau 5).

Variables	n =	N ^{bre} (%)
SIRS "modifié" après drainage percutané	95	84 (88,4)
- Température < 36°C ou > 38°C	96	56 (60,2)
- Fréquence cardiaque > 90 bpm	92	52 (56,5)
- Leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³	95	67 (69,8)
Antibiothérapie après drainage percutané	96	52 (54,2)

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Tableau 5 : SIRS "modifié" et antibiothérapie après le drainage percutané

J. Complications précoces du drainage percutané

Cinquante-cinq patients (57,9 %) ont présenté au moins une complication majeure au cours des 15 jours suivant le drainage percutané. Quarante-six patients (48,4 %) ont présenté un sepsis après la procédure de drainage. Le sepsis s'est compliqué d'un choc septique chez 8 patients. Dix-neuf patients (19,6 %) ont bénéficié après le geste de drainage radiologique de la transfusion d'au moins deux culots globulaires. Parmi-eux, deux patients présentaient un hématome hépatique. Nous recensons deux décès liés au geste (2,1 %) : un décès en salle de réveil suite à un arrêt cardio-respiratoire sur détresse respiratoire aiguë secondaire à un pneumothorax et un décès à trois jours du drainage lié à un choc hémorragique secondaire à un hématome hépatique compliquant une plaie artérielle (Tableau 6).

Variables	n =	N ^{bre} (%)
Complications majeures précoces du drainage	95	55 (57,9)
- Sepsis	95	46 (48,4)
- Transfusion sanguine	97	19 (19,6)
- Fuite biliaire [Cholépéritoine/ Biliome]	97	5 (5,2) [2 / 3]
- Inflammation locale/Infection locale [Cholécystite / Pancréatite / Abscess hépatique]	97	7 (7,2) [2 / 3 / 2]
- Faux trajet [Effraction capsulaire / Fistule bilio-pancréatique / Ponction trans-pleurale / Perforation duodénale / Ponction trans-gastrique]	97	5 (5,2) [1 / 1 / 1 / 1 / 1]
- Décès lié au geste	97	2 (2,1)

Tableau 6 : Complications majeures précoces du drainage percutané

K. Mortalité et survie après drainage percutané

Le taux de mortalité à 7 jours du drainage percutané est de 8,2 %, le taux de mortalité à 30 jours est de 22,7 % et le taux de mortalité à 1 an est de 73,2 %. La survie médiane après drainage percutané est de 134 jours (Tableau 7). Aucun patient n'était en vie à la fin du recueil des données en septembre 2013.

Variables	
Mortalité à J7 nbre (%)	8 (8,2)
Mortalité à J30 nbre (%)	22 (22,7)
Mortalité à 1 an nbre (%)	71 (73,2)
Survie (j) (Min-Max)	134 (0-1378)

Tableau 7 : Taux de mortalité et survie médiane après drainage percutané

L. Prise en charge palliative

Les différents traitements palliatifs complémentaires reçus par les 97 patients de notre étude au cours de la suite de leur prise en charge sont résumés dans le tableau 8.

Traitements	N ^{bre} (%)
Radiothérapie	13 (13,4)
Chimiothérapie	27 (27,8)
Photothérapie dynamique	5 (5,2)
Aucun traitement	62 (63,9)

Tableau 8 : Traitements palliatifs complémentaires après drainage percutané

II. Statistiques analytiques

Les effectifs étaient insuffisants pour analyser les variables sepsis avant drainage et antécédent d'anastomose bilio-digestive.

A. Complications majeures précoces du drainage biliaire percutané

1. Toutes complications majeures confondues

En analyse univariée, les facteurs de risque de complication majeure dans les 15 jours suivant le drainage percutané sont : un antécédent de pose de prothèse biliaire au cours d'un geste de drainage endoscopique dans les 30 jours précédant le drainage percutané, un taux de GGT élevé avant la procédure. Le risque est par ailleurs proportionnel au nombre de drains posés et inversement proportionnel au nombre d'endoprothèses posées (Tableau 9).

Variables	Présence de complications (n = 55)	Absence de complications (n = 40)	p
Age, moyenne +/- ET	67,8 +/- 10,2	69,0 +/- 12,6	NS
Sexe masculin, n ^{bre} (%)	29 (52,7)	27 (67,5)	NS
ASA ≥ 3, n ^{bre} (%)	25 (49,0)	15 (40,5)	NS
Pas d'ATCD de CPRE < 30j, n ^{bre} (%)	39 (54,9)	32 (45,1)	0,05
CPRE seule < 30j, n ^{bre} (%)	4 (40)	6 (60)	
CPRE + pose prothèse < 30j, n ^{bre} (%)	12 (85,7)	2 (14,3)	
Localisation I-H, n ^{bre} (%)	10 (18,1)	12 (5)	NS
Localisation P-H, n ^{bre} (%)	40 (72,7)	74 (85)	
Localisation distale, n ^{bre} (%)	5 (9,1)	9 (10)	
Métastases hépatiques, n ^{bre} (%)	7 (12,7)	7 (17,5)	NS
Ascite, n ^{bre} (%)	10 (18,2)	4 (10)	NS
Carcinose péritonéale, n ^{bre} (%)	6 (10,9)	6 (15)	NS
Hémoglobine (g/dL), moyenne +/- ET	11,4 +/- 1,89	11,5 +/- 1,74	NS
Plaquettes (x10 ³ /μL), moyenne +/- ET	294,2 +/- 93,5	312,1 +/- 100,0	NS
TP (%), moyenne +/- ET	79,9 +/- 17,6	83,7 +/- 16,2	NS
INR, moyenne +/- ET	1,19 +/- 1,2	1,12 +/- 0,1	NS
Créatinine (mg/L), moyenne +/- ET	11,8 +/- 11,4	11,7 +/- 8,6	NS
Albumine (g/L), moyenne +/- ET	33,2 +/- 6,8	32,9 +/- 6,6	NS
Bilirubine (mg/L), moyenne +/- ET	210,8 +/- 139,0	206,0 +/- 79,9	NS
ALAT (UI/L), moyenne +/- ET	130,2 +/- 123,9	143,5 +/- 150,5	NS
GGT (UI/L), moyenne +/- ET	801,4 +/- 663,5	553,3 +/- 653,9	0,02
PAL (UI/L), moyenne +/- ET	1486,4 +/- 1171,7	1331,7 +/- 1014	NS
CRP (mg/L), moyenne +/- ET	59,9 +/- 72,1	41,4 +/- 40,3	NS
Leucocytes > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³ , n ^{bre} (%)	19 (34,5)	9 (22,5)	NS
Température < 36°C ou > 38°C, n ^{bre} (%)	11 (21,2)	8 (21,1)	NS
Fréquence cardiaque > 90 bpm, n ^{bre} (%)	17 (33,3)	10 (26,3)	NS
SIRS "modifié", n ^{bre} (%)	25 (48,1)	16 (42,1)	NS
Antibiothérapie, n ^{bre} (%)	9 (17,0)	5 (12,5)	NS
Au moins un drain définitif, n ^{bre} (%)	36 (78,3)	20 (40,8)	0,0002
Au moins une endoprothèse, n ^{bre} (%)	11 (23,9)	33 (67,4)	< 0,0001
n ^{bre} de drains définitifs, moyenne, +/- ET	1,07 +/- 0,77	0,43 +/- 0,64	< 0,0001
n ^{bre} d'endoprothèses, moyenne, +/- ET	0,47 +/- 0,81	1 +/- 0,78	0,0005

ALAT : alanine aminotransférase ; ASA : score ASA ; CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique ; CRP : c-reactive protein ; GGT : gamma glutamyl transférase ; I-H : intra-hépatique ; INR : International Normalized Ratio ; P-H : péri-hépatique ; PAL : phosphatases alcalines ; SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ; TP : taux de prothrombine

Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs associés à la survenue de complication majeure précoce du drainage percutané

En analyse multivariée, seule la variable pose d'endoprothèse demeure significative (odds ratio = 0,15 (IC 95 % 0,06 à 0,41)) (p = 0,0002) (Tableau 10).

Variable	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
CPRE + Prothèse < 30j vs CPRE seule < 30j	5,39	0,57 - 50,91	NS
Pas de CPRE < 30j vs CPRE seule < 30j	1,15	0,22 - 5,98	NS
GGT	1,001	1,001 - 1,002	NS
Au moins une endoprothèse vs Pas d'endoprothèse	0,15	0,06 - 0,41	0,0002

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique ; GGT : gamma glutamyl transférases

Tableau 10 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de complication majeure précoce du drainage percutané

2. Sepsis

En analyse univariée, les facteurs de risque de complication à type de sepsis dans les 15 jours suivant le drainage percutané sont : un antécédent de pose de prothèse biliaire par voie endoscopique au cours des 30 jours précédant le drainage percutané, un taux de leucocytes > 12000/mm³ ou < 4000/mm³ avant la procédure, la pose d'au moins un drain définitif, l'absence de pose d'endoprothèse, le nombre de drains définitifs posés et le nombre d'endoprothèses mises en place (Tableau 11).

Variables	Sepsis (n = 46)	Pas de sepsis (n = 49)	p
Pas d'ATCD de CPRE < 30j, nbre (%)	31 (43,7)	40 (56,3)	0,05
CPRE seule < 30j, nbre (%)	4 (40)	6 (60)	
CPRE + pose prothèse < 30j, nbre (%)	11 (78,6)	3 (21,4)	
CRP (mg/L), moyenne +/- ET	69,9 +/- 77,3	38,2 +/- 38,5	0,05
Leucocytes > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³ , n ^{bre} (%)	19 (41,3)	9 (18,4)	0,01
SIRS "modifié", n ^{bre} (%)	24 (55,8)	17 (36,2)	0,06
Au moins un drain définitif, n ^{bre} (%)	36 (78,3)	20 (40,8)	0,0002
Au moins une endoprothèse, n ^{bre} (%)	11 (23,9)	33 (67,4)	<0,0001
Nombre de drains définitifs, moyenne, +/- ET	1,09 +/- 0,76	0,53 +/- 0,71	0,0004
Nombre d'endoprothèses, moyenne, +/- ET	0,41 +/- 0,78	0,96 +/- 0,82	0,0004

CPRE : Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique ; CRP : c-reactive protein ; SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Tableau 11 : Analyse univariée des facteurs associés à la survenue d'un sepsis après drainage percutané

En analyse multivariée, un taux de leucocytes > 12000/mm³ ou < 4000/mm³ avant le geste (odds ratio = 2,9 (IC 95 % 1,05 à 8,12)) (p = 0,04) et l'absence de pose d'endoprothèse biliaire au cours du geste (odds ratio = 0,16 (IC 95 % 0,06 à 0,40)) (p < 0,0001) sont des facteurs de risque indépendants de complication septique du drainage percutané (Tableau 12).

Variables	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
Leucocytes > 12000/mm ³ ou < 4000/mm ³ avant drainage (Présence vs absence)	2,9	1,05 - 8,12	0,04
Au moins une endoprothèse vs Pas d'endoprothèse	0,16	0,06 - 0,40	< 0,0001

Tableau 12 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de sepsis après drainage percutané

3. Transfusion sanguine

En analyse univariée, les facteurs de risque de transfusion sanguine dans les 15 jours suivant le drainage percutané sont : un taux d'hémoglobine bas avant drainage, une température < 36°C ou > 38°C avant drainage, une antibiothérapie avant le drainage et l'absence de pose d'endoprothèse (Tableau 13).

Variables	Transfusion (n = 19)	Pas de transfusion (n = 78)	p
Hémoglobine (g /dL), moyenne +/- ET	10,1 +/-2,0	11,7 +/- 1,6	0,0003
Créatinine (mg/L), moyenne +/- ET	17,5+/- 17,3	10,3+/- 6,9	0,07
Température < 36°C ou > 38°C, n ^{bre} (%)	7 (38,9)	12 (16,2)	0,05
Antibiothérapie, n ^{bre} (%)	6 (31,6)	8 (10,5)	0,03
Au moins une endoprothèse, n ^{bre} (%)	5 (26,3)	14 (73,7)	0,04
n ^{bre} de drains définitifs, moyenne, +/- ET	1,05 +/- 0,78	0,72 +/- 0,77	0,08
n ^{bre} d'endoprothèses, moyenne, +/- ET	0,42 +/- 0,77	0,77 +/- 0,84	0,07

Tableau 13 : Analyse univariée des facteurs associés à la nécessité d'une transfusion sanguine après drainage percutané

En analyse multivariée, seule la variable taux d'hémoglobine reste significative (odds ratio = 0,56 (IC 95 % 0,36 à 0,86)) (p = 0,008) (Tableau 14).

Variables	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
Hémoglobine avant drainage	0,56	0,36 - 0,86	0,008
Température avant drainage < 36°C ou > 38°C (Présence vs absence)	1,49	0,34 - 6,65	NS
Antibiothérapie avant drainage (Présence vs absence)	0,73	0,12 - 4,29	NS
Au moins une endoprothèse vs Pas d'endoprothèse	0,31	0,08 - 1,12	NS

Tableau 14 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de transfusion sanguine après drainage percutané

B. Mortalité précoce après drainage percutané

En analyse univariée, les facteurs de risque de mortalité précoce après drainage percutané sont : la présence d'ascite, un taux d'hémoglobine bas avant drainage, un taux de plaquettes élevé avant drainage, un taux de créatinine élevé avant drainage, un taux d'albumine bas avant la procédure, un taux de leucocytes $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ avant le geste, une fréquence cardiaque > 90 bpm avant la procédure, la présence d'un SIRS "modifié" avant drainage et une antibiothérapie au cours des jours précédant le drainage radiologique (Tableau 15).

Variables	Survie < 30 j (n = 22)	Survie > 30 j (n = 75)	p
Ascite, n ^{bre} (%)	7 (31,8)	7 (9,3)	0,01
Hémoglobine (g/dL), moyenne +/- ET	10,5 +/- 1,6	11,7 +/- 1,8	0,007
Plaquettes ($\times 10^3/\mu\text{l}$), moyenne +/- ET	341,1 +/- 111,7	291,3 +/- 88,2	0,03
Créatinine (mg/L), moyenne +/- ET	15,2 +/- 10,7	10,7 +/- 9,9	0,02
Albumine (mg/L), moyenne +/- ET	29,4 +/- 5,8	33,9 +/- 6,5	0,03
Leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4\ 000/\text{mm}^3$, n ^{bre} (%)	11 (50)	17 (23,0)	0,01
Fréquence cardiaque > 90 bpm, n ^{bre} (%)	12 (57,1)	15 (21,4)	0,002
SIRS "modifié", n ^{bre} (%)	15 (68,2)	26 (37,7)	0,01
Antibiothérapie, n ^{bre} (%)	7 (31,8)	7 (9,6)	0,01
n ^{bre} d'endoprothèses, moyenne, +/- ET	0,41 +/- 0,67	0,79 +/- 0,86	0,07

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Tableau 15 : Analyse univariée des facteurs associés à une mortalité précoce après drainage percutané

Compte tenu de la taille de notre effectif, nous avons fait le choix de ne conserver que les 3 variables nous semblant les plus pertinentes pour l'analyse multivariée : SIRS "modifié" avant drainage, présence d'ascite et taux de créatinine. Nous avons utilisé le logarithme du taux de créatinine pour des raisons pratiques,

celui-ci n'ayant pas une distribution obéissant à une loi normale. Nous n'avons pas inclus la variable albumine avant drainage dans l'analyse multivariée du fait du nombre important de données manquantes. En analyse multivariée, les variables SIRS "modifié" avant drainage (odds ratio = 3,41 (IC 95 % 1,13 à 10,36)) ($p = 0,03$), présence d'ascite (odds ratio = 6,92 (IC 95 % 1,72 à 27,86)) ($p = 0,007$) et logarithme du taux de créatinine avant drainage (odds ratio = 3,07 (IC 95 % 1,20 à 7,88)) ($p = 0,02$) restent significatives (Tableau 16).

Variables	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %	p
SIRS "modifié" avant drainage (présence vs absence)	3,41	1,13 - 10,36	0,03
Ascite avant drainage (présence vs absence)	6,92	1,72 - 27,86	0,007
Log[créatinine] avant drainage	3,07	1,20 - 7,88	0,02

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ; Log : logarithme

Tableau 16 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité précoce après drainage percutané

DISCUSSION

I. Intérêt du sujet

Le drainage biliaire percutané est une technique validée dans la prise en charge palliative des tumeurs des voies biliaires. Cependant, ce geste est invasif et son indication doit être portée avec attention chez les sujets fragiles. Chez un patient âgé, présentant une altération de l'état général ou une dénutrition, la question du bénéfice du drainage biliaire percutané se pose fréquemment compte tenu de la morbi-mortalité de ce geste. Selon les études, le taux de complication après drainage percutané varie en effet de 6 à 30 %. La mortalité liée à la procédure est de 0 et 4 % et le taux de mortalité à 30 jours oscille entre 2 et 39 % [30]. Pour éviter de réaliser ce geste chez un patient qui n'en tirera aucun bénéfice plusieurs études ont cherché à identifier les facteurs de risque de complication du drainage percutané. Cependant, les données de la littérature comportent surtout des séries hétérogènes quant à l'étiologie de l'obstruction biliaire, certaines allant jusqu'à inclure des obstructions bénignes. Aucune étude ne s'est focalisée spécifiquement sur le cholangiocarcinome drainé de manière palliative.

II. Forces et faiblesse de notre étude

L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs de mauvaise tolérance du drainage biliaire radiologique. Nous avons atteint l'objectif de notre étude et ainsi défini les facteurs de risque de complication majeure et de mortalité

précoce après drainage percutané pour cette indication qui sont : l'absence de pose d'endoprothèse biliaire, la présence d'un SIRS "modifié" avant drainage, la présence d'ascite et le taux de créatinine avant la procédure.

Nous avons inclus de manière exhaustive l'ensemble des patients atteints d'un cholangiocarcinome ayant bénéficié au CHRU de Lille d'un premier geste de drainage biliaire percutané à visée palliative sur une période de 7 ans. Notre cohorte constitue une population homogène représentative de la population atteinte d'un cholangiocarcinome avec un âge médian (70 ans) et un sex-ratio (58,8 % d'hommes) comparables aux données de la littérature. A la différence des études précédemment publiées sur ce sujet, nous avons pris en compte les antécédents de tentative de drainage endoscopique en raison du risque de colonisation bactérienne de la voie biliaire par des germes digestifs au cours de cette procédure. Nous avons également tenu compte des paramètres cliniques tels que la présence d'une fièvre ou d'une tachycardie qui s'intègrent dans le tableau de SIRS et qui sont facilement évaluables dès l'examen clinique d'entrée du patient. Nous avons réussi malgré notre effectif restreint à dégager 3 facteurs prédictifs indépendants de mortalité précoce : la présence d'un SIRS « modifié » avant drainage, la présence d'ascite et le taux de créatinine avant le geste. Ces éléments sont très faciles à rechercher en pratique clinique quotidienne et nous pouvons espérer que nos résultats entraînent une optimisation de la prise en charge des patients.

Notre étude comporte certaines limites. A cause de son caractère rétrospectif, nous ne disposons pas de l'ensemble des données des patients. L'évaluation des paramètres infectieux n'était pas aisée du fait de l'absence de réalisation de prélèvements infectieux systématiques. Du fait de l'absence d'enregistrement des paramètres respiratoires du SIRS, nous avons été contraint d'adapter la définition du SIRS ce qui a pu entraîner une diminution de la spécificité de ce critère. Notre effectif

était insuffisant pour permettre la réalisation d'analyses statistiques de plusieurs variables. Ce trop faible effectif est à l'origine d'un manque de puissance des tests statistiques empêchant de dégager certaines variables en analyse multivariée. L'effectif insuffisant n'a pas permis la mise au point d'un score pronostique de morbi-mortalité du drainage percutané utile en pratique clinique.

III. Comparaison aux données de la littérature

Plusieurs études antérieures se sont intéressées aux facteurs de risque de complication du drainage percutané. Les populations de ces études sont différentes de notre population car elles ne sont pas uniquement composées de patients atteints de cholangiocarcinome. L'une de ces études [37] a défini un score afin de stratifier les patients selon leur risque de complication précoce du drainage percutané pour obstruction biliaire qu'elle soit d'étiologie bénigne ou maligne. Elle a pour intérêt d'avoir un effectif important de 704 patients dont 141 atteints d'un cholangiocarcinome. Mais les auteurs n'ont pas pris en compte l'état général du patient ni les antécédents d'échec de drainage endoscopique. Cette étude diffère également de notre étude par la plus forte proportion d'obstruction biliaire distale. Les facteurs de risque de complication précoce identifiés dans cette étude sont : une hypo-albuminémie, la présence d'ascite, une hyperleucocytose, une CRP élevée, une anémie, une urée élevée, un taux de bilirubine élevé, un taux d'ALAT élevé et la mise en place d'une endoprothèse au cours de la procédure. Nos observations sont globalement en accord avec ces résultats. Cependant nos résultats diffèrent sur deux points. D'après notre étude, c'est à l'inverse, l'absence de pose d'endoprothèse au cours du geste de drainage percutané qui est un facteur de risque de complication.

Nos résultats peuvent s'expliquer par le fait que, d'après notre expérience, les patients ne bénéficiant pas de pose d'endoprothèse ont une maladie généralement plus étendue et un drainage incomplet. D'autre part, d'après notre analyse, le taux de bilirubine avant drainage n'est pas corrélé à la survenue de complications.

Une autre étude plus ancienne [38] a analysé 14 variables clinico-biologiques afin de rechercher les facteurs prédictifs de mortalité précoce du drainage percutané pour obstruction biliaire maligne. Parmi les 141 patients, 40 étaient atteints d'un cholangiocarcinome. Là encore, à la différence de notre étude, l'obstruction biliaire était le plus souvent distale (44 % des patients). Certaines variables étudiées sont communes à notre étude comme la présence d'une fièvre avant drainage, l'existence de métastases hépatiques, la localisation de l'obstruction sur l'arbre biliaire et l'échec de drainage endoscopique qui concerne 71 % des patients. Cette étude a montré un lien entre mortalité précoce et deux variables biologiques pré-drainage : un taux d'urée élevé et un taux d'hémoglobine bas, ce qui concorde avec nos résultats. Nous avons effectivement mis en évidence qu'un taux de créatinine élevé avant drainage est un facteur de risque de mortalité précoce. Notre analyse a également mis en évidence qu'une diminution du taux d'hémoglobine avant drainage est associée en analyse univariée à une augmentation du risque de mortalité précoce. Enfin, comme dans notre étude, un antécédent d'échec de pose de prothèse endoscopique n'augmente pas la mortalité précoce après drainage percutané.

IV. Hypothèses physiopathologiques

A. Complications du drainage percutané

Afin de mieux prévenir les complications du drainage percutané, il est utile de mieux comprendre leur physiopathologie. D'après notre analyse multivariée, l'absence de pose d'endoprothèse c'est-à-dire l'absence de drainage biliaire interne est un facteur de risque indépendant de complication majeure et en particulier de complication septique. Différents facteurs peuvent expliquer ce résultat. La mise en place d'un drain et non d'une endoprothèse traduit la difficulté technique de la procédure qui peut être liée à une topographie complexe de l'obstruction, elle-même entraînant une augmentation de la durée du geste.

L'absence de pose d'endoprothèse est d'après notre étude un facteur de risque indépendant de sepsis dans les suites du drainage percutané. En cas de sténose complexe, la pose d'endoprothèse peut s'avérer impossible à réaliser aboutissant à un drainage externe souvent incomplet et propice à l'infection. Par ailleurs, l'augmentation du risque de complication septique liée au drainage externe peut s'expliquer par la porte d'entrée infectieuse représentée par le drain. D'après notre analyse, la présence d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie avant drainage est également un facteur de risque indépendant de complication septique après drainage percutané. La présence d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie chez 29,2 % des patients de notre étude avant le drainage percutané suggère que de nombreux patients présentent probablement une infection latente des voies biliaires et qui n'est donc pas traitée. Ce sepsis biliaire est favorisé par l'obstruction biliaire, la cholestase prolongée, une possible immunosuppression liée au cancer et un éventuel antécédent de geste biliaire endoscopique. Le risque de bactériémie au

cours du drainage biliaire percutané est lié à la communication entre une bile infectée et les vaisseaux sanguins ou le système lymphatique [24].

D'après notre étude, la présence d'une anémie avant drainage est un facteur de risque indépendant de transfusion sanguine après drainage. Ce résultat n'est pas surprenant, en effet, il est logique qu'une anémie préexistante au drainage persiste après la procédure en l'absence de prise en charge. Cette anémie semble plutôt d'origine inflammatoire liée au cancer ou à une infection bactérienne plus que secondaire à une hémorragie. En effet, d'après notre analyse, la présence d'une fièvre et d'une antibiothérapie avant drainage sont des facteurs de risque de transfusion sanguine en analyse univariée.

En analyse univariée, un antécédent de pose de prothèse endoscopique au cours des 30 jours précédant la procédure de drainage percutané favorise la survenue de complication majeure et de complication septique. En d'autres termes, le fait d'avoir bénéficié d'un drainage biliaire endoscopique inefficace augmente le risque de complication septique. Une étude a en effet mis en évidence qu'un antécédent de manœuvre sur les voies biliaires ou d'anastomose bilio-digestive favorise la colonisation bactérienne des voies biliaires chez les patients bénéficiant d'un drainage percutané pour obstruction des voies biliaires [39].

D'après notre étude, l'âge, le score ASA et la localisation du cholangiocarcinome ne sont pas des facteurs de risque de complication majeure. Il est important de noter également que l'augmentation du nombre d'endoprothèses mises en place n'est pas associée à une majoration du risque de complication majeure. En effet, la majeure partie des complications de type faux-trajet du drainage percutané est plutôt en rapport avec la ponction transhépatique percutanée qu'en rapport avec la mise en place de l'endoprothèse biliaire [40].

B. Mortalité du drainage percutané

Un patient présentant une cholestase chronique secondaire à une obstruction biliaire d'origine maligne est un patient fragile car dénutri, à risque d'hypovolémie du fait d'une dysfonction rénale et myocardique et présentant un état pro-inflammatoire. Un geste invasif ou une infection peuvent rapidement placer le patient en état de défaillance poly-viscérale. Notre analyse multivariée a identifié 3 variables prédictives indépendantes de mortalité précoce du drainage percutané palliatif chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome : la présence d'un SIRS "modifié" avant drainage, la présence d'ascite et le taux de créatinine avant la procédure.

La présence d'un SIRS « modifié » avant le drainage multiplie par plus de trois fois le risque de mortalité précoce du drainage percutané. Un SIRS avant drainage est fréquent puisqu'il était présent chez 45,1 % des patients de notre étude. Cet état pro-inflammatoire peut induire une susceptibilité aux infections, une dénutrition et une anémie. Cette inflammation systématique est d'origine multifactorielle. Le cancer et la cholestase prolongée favorisent l'inflammation chronique systémique. Le SIRS peut également s'intégrer dans un tableau de sepsis et traduire la présence d'une infection de l'arbre biliaire à bas bruit qui peut conduire rapidement après la réalisation de manœuvres au niveau des voies biliaires à un sepsis sévère. Celui-ci peut être fatal chez les patients présentant une insuffisance rénale ou cardiaque secondaire à la cholestase.

La présence d'ascite multiplie par sept le risque de mortalité précoce après drainage percutané. La présence d'ascite peut être synonyme d'un stade avancé de la maladie et d'une carcinose péritonéale. Mais elle peut également s'intégrer dans un tableau d'insuffisance hépatique ou encore d'anasarque liée à une dénutrition.

Le taux de créatinine est un facteur de risque indépendant de mortalité précoce après drainage percutané. Comme nous l'avons vu, la cholestase chronique favorise l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hypovolémie. Cette dysfonction rénale peut également s'intégrer dans un tableau de sepsis.

V. Mesures proposées visant à améliorer la tolérance du drainage percutané

La morbi-mortalité du drainage biliaire percutané est à la fois en rapport avec les conséquences propres de la procédure de drainage biliaire, secondaire à la progression de la maladie et en rapport avec l'état clinique du patient. La présence d'ascite, un taux de créatinine élevé et la présence d'un SIRS avant le drainage sont des facteurs de risque de mortalité précoce du drainage percutané. Certains de ces facteurs de risque sont en partie réversibles. La correction des troubles de la coagulation et une antibioprophylaxie sont actuellement quasi systématiquement réalisées avant drainage percutané. Mais, peut-être parce que cette procédure nous semblait peu invasive, nous avons sous-estimé l'importance d'amener le patient avant la procédure à un état volémique satisfaisant et de contrôler un éventuel sepsis.

Il est indispensable d'informer le patient candidat à un drainage percutané et sa famille des risques de complication du drainage biliaire. L'indication d'un drainage biliaire à visée palliative en urgence est rare, à l'exception des cas d'angiocholite. Il est donc important de prendre le temps de réaliser une évaluation attentive et globale du patient. Une collaboration pluri-disciplinaire entre gastro-entérologues, oncologues et radiologues est indispensable afin de déterminer la meilleure stratégie

de drainage et éviter ainsi les situations à risque de complication. Au vu des résultats de notre étude nous proposons les mesures suivantes afin d'optimiser la tolérance du drainage percutané. Une mise en condition adéquate du patient est impérative avant la réalisation de la procédure de drainage. Il est indispensable d'optimiser la volémie et l'hydratation du patient si nécessaire. Classiquement, la présence d'ascite est une contre-indication relative du drainage biliaire percutané. Comme notre étude le démontre, il faut avoir conscience au moment de poser l'indication du drainage que l'ascite multiplie par sept le risque de mortalité précoce. On pourrait donc recommander l'évacuation de l'ascite avant le drainage même si l'effet bénéfique de cette procédure sur le risque de mortalité reste à démontrer. L'anémie doit être corrigée par transfusion de culots globulaires. L'infection à point de départ biliaire doit être recherchée et traitée par une antibiothérapie efficace. C'est particulièrement le cas des patients en échec du drainage endoscopique qui doivent être surveillés attentivement sur le plan infectieux et traités par antibiotique au moindre doute de complication septique.

D'autre part, d'après notre analyse, le risque de complication majeure augmente en l'absence d'un drainage interne par endoprothèse. Si la cholangio-pancréatographie par IRM ne permet pas toujours d'identifier les cas accessibles à une pose d'endoprothèse, elle permet en revanche assez fréquemment d'identifier les situations où la pose d'une endoprothèse n'est pas possible. Par contre, ce n'est qu'au cours du drainage qu'il est définitivement possible de dire si une prothèse pourra être posée. En cas de certitude sur le caractère irréalisable d'un drainage interne et en cas de présence de facteurs clinico-biologiques de mauvais pronostic, la question du bénéfice du drainage percutané se pose.

CONCLUSION

Le drainage biliaire percutané a un rôle central dans la prise en charge palliative des patients atteints de cholangiocarcinome. Il améliore la qualité de vie des patients mais présente une morbi-mortalité qui ne doit pas être sous-estimée. Afin de diminuer le risque de complications, nous avons identifié les facteurs de risque à rechercher et à corriger avant la procédure. Avant drainage, la présence d'un SIRS "modifié", la présence d'ascite et l'augmentation du taux de créatinine sont des facteurs prédictifs de mortalité précoce. Les situations biliaires incompatibles avec une pose d'endoprothèse sont propices à un risque accru de complications. La prise en charge d'une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle, la correction d'une anémie, la vigilance vis-à-vis du risque infectieux, l'évacuation de l'ascite et une meilleure sélection des patients sont les principales mesures à mettre en œuvre. Notre étude renforce ainsi l'importance d'une évaluation pluridisciplinaire et globale du patient afin d'optimiser la tolérance du drainage biliaire percutané.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip J-M, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol.* févr 2011;54(2):306 310.
2. Blehacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology.* juill 2008;48(1):308 321.
3. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut.* déc 2012;61(12):1657 1669.
4. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* janv 2009;50(1):158 164.
5. Blehacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2011;8(9):512 522.
6. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 8 oct 2005;366(9493):1303 1314.
7. Farley DR, Weaver AL, Nagorney DM. « Natural history » of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention. *Mayo Clin Proc.* mai 1995;70(5):425 429.
8. Park YJ, Kang DH. Endoscopic drainage in patients with inoperable hilar cholangiocarcinoma. *Korean J Intern Med.* janv 2013;28(1):8 18.
9. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: a compact review of the literature. *World J Gastroenterol.* 14 nov 2008;14(42):6458 6466.
10. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for

perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. juill 2012;143(1):88 e3; quiz e14.

11. Singhal D, van Gulik TM, Gouma DJ. Palliative management of hilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol*. août 2005;14(2):59-74.

12. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 8 avr 2010;362(14):1273-1281.

13. Berr F, Wiedmann M, Tannapfel A, Halm U, Kohlhaw KR, Schmidt F, et al. Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival. *Hepatology*. févr 2000;31(2):291-298.

14. Fuks D, Bartoli E, Delcenserie R, Yzet T, Celice P, Sabbagh C, et al. Biliary drainage, photodynamic therapy and chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma with jaundice. *J Gastroenterol Hepatol*. nov 2009;24(11):1745-1752.

15. Xu H-X, Wang Y, Lu M-D, Liu L-N. Percutaneous ultrasound-guided thermal ablation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Radiol*. août 2012;85(1016):1078-1084.

16. Paik WH, Park YS, Hwang J-H, Lee SH, Yoon CJ, Kang S-G, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointest Endosc*. janv 2009;69(1):55-62.

17. Arvanitakis M, Van Laethem J-L, Pouzere S, Le Moine O, Deviere J. Predictive factors for survival in patients with inoperable Klatskin tumors. *Hepatogastroenterology*. févr 2006;53(67):21-27.

18. Chang WH, Kortan P, Haber GB. Outcome in patients with bifurcation tumors who undergo unilateral versus bilateral hepatic duct drainage. *Gastrointest Endosc*. mai 1998;47(5):354-362.

19. Parıldar Z, Çınar C, Barutçuoğlu B, Başol G, Parıldar M. Effects of percutaneous transhepatic biliary drainage on renal function in patients with obstructive jaundice. *Diagn Interv Radiol*. mars 2011;17(1):74-79.

20. Gouma DJ, Coelho JC, Fisher JD, Schlegel JF, Li YF, Moody FG. Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats. *Am J Surg*. avr 1986;151(4):476-479.

21. George C, Byass OR, Cast JEI. Interventional radiology in the management of malignant biliary obstruction. *World J Gastrointest Oncol*. 15 mars 2010;2(3):146 150.
22. Born P, Rösch T, Brühl K, Sandschin W, Weigert N, Ott R, et al. Long-term outcome in patients with advanced hilar bile duct tumors undergoing palliative endoscopic or percutaneous drainage. *Z Gastroenterol*. juin 2000;38(6):483 489.
23. Ray CE Jr, Lorenz JM, Burke CT, Darcy MD, Fidelman N, Greene FL, et al. ACR Appropriateness Criteria radiologic management of benign and malignant biliary obstruction. *J Am Coll Radiol*. août 2013;10(8):567 574.
24. Venkatesan AM, Kundu S, Sacks D, Wallace MJ, Wojak JC, Rose SC, et al. Practice guidelines for adult antibiotic prophylaxis during vascular and interventional radiology procedures. Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe and Canadian Interventional Radiology Association [corrected]. *J Vasc Interv Radiol*. nov 2010;21(11):1611 1630; quiz 1631.
25. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc*. déc 2002;56(6):835 841.
26. Rege RV. Adverse effects of biliary obstruction: implications for treatment of patients with obstructive jaundice. *AJR Am J Roentgenol*. févr 1995;164(2):287 293.
27. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology*. mai 2008;134(6):1641 1654.
28. Indar AA, Lobo DN, Gilliam AD, Gregson R, Davidson I, Whittaker S, et al. Percutaneous biliary metal wall stenting in malignant obstructive jaundice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. août 2003;15(8):915 919.
29. Padillo FJ, Andicoberry B, Muntane J, Lozano JM, Miño G, Sitges-Serra A, et al. Factors predicting nutritional derangements in patients with obstructive jaundice: multivariate analysis. *World J Surg*. avr 2001;25(4):413 418.
30. Van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol*. mars 2008;18(3):448 456.
31. Hatzidakis A, Adam A. The interventional radiological management of cholangiocarcinoma. *Clin Radiol*. févr 2003;58(2):91 96.

32. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* août 1996;77(2):217-222.
33. Polydorou AA, Cairns SR, Dowsett JF, Hatfield AR, Salmon PR, Cotton PB, et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut.* juin 1991;32(6):685-689.
34. Saad WEA, Wallace MJ, Wojak JC, Kundu S, Cardella JF. Quality improvement guidelines for percutaneous transhepatic cholangiography, biliary drainage, and percutaneous cholecystostomy. *J Vasc Interv Radiol.* juin 2010;21(6):789-795.
35. Carrasco CH, Zornoza J, Bechtel WJ. Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage. *Radiology.* août 1984;152(2):343-346.
36. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* avr 2003;31(4):1250-1256.
37. Tapping CR, Byass OR, Cast JEI. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) with or without stenting-complications, re-stent rate and a new risk stratification score. *Eur Radiol.* sept 2011;21(9):1948-1955.
38. Rai R, Dick R, Doctor N, Dafnios N, Morris R, Davidson BR. Predicting early mortality following percutaneous stent insertion for malignant biliary obstruction: a multivariate risk factor analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2000;12(10):1095-1100.
39. Clark CD, Picus D, Dunagan WC. Bloodstream infections after interventional procedures in the biliary tract. *Radiology.* mai 1994;191(2):495-499.
40. Rieber A, Brambs HJ. Metallic stents in malignant biliary obstruction. *Cardiovasc Intervent Radiol.* févr 1997;20(1):43-49.

AUTEUR : Nom : **CORDIEZ**

Prénom : **Lucie**

Date de Soutenance : **lundi 22 septembre 2014**

Titre de la Thèse : **Facteurs prédictifs de morbi-mortalité du drainage biliaire percutané chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome de prise en charge palliative**

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : **Cancérologie digestive**

DES + spécialité : **DES d'hépto-gastroentérologie + DESC de cancérologie**

Mots-clés : **Cholangiocarcinome, traitement palliatif, ictère, drainage biliaire percutané, complications, mortalité**

Résumé :

Contexte : Lors du diagnostic de cholangiocarcinome, la majorité des patients sont candidats à une prise en charge palliative du fait d'une maladie avancée ou de contre-indications à la chirurgie. Dans ce contexte, le drainage biliaire par voie percutanée a pour but d'améliorer l'état général des patients. Mais la question du rapport bénéfice/risque de ce geste se pose car il n'est pas dénué de complications.

Méthode : Afin d'identifier les facteurs prédictifs de morbi-mortalité précoce du drainage biliaire percutané à visée palliative chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 97 patients ayant bénéficié d'un drainage percutané dans le cadre de la prise en charge palliative d'un cholangiocarcinome sur une période de 7 ans au CHRU de Lille. Les données cliniques, biologiques, radiologiques et de la procédure de radiologie interventionnelle ont été étudiées.

Résultats : Une complication majeure est survenue chez 57,9 % des patients. L'absence de pose d'endoprothèse biliaire est un facteur de risque de complication. Le taux de mortalité précoce est de 22,7 %. Les facteurs de risque indépendants de mortalité précoce sont : la présence d'un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique "modifié" avant drainage (OR = 3,41 [IC : 1,13 - 10,36], $p = 0,03$), la présence d'ascite (OR = 6,92 [IC : 1,72 - 27,86], $p = 0,007$) et le taux de créatinine (OR = 3,07 [IC : 1,20 - 7,88], $p = 0,02$) avant la procédure.

Conclusion : Afin d'optimiser la tolérance du drainage percutané, il est nécessaire d'améliorer la sélection et la mise en condition des patients en vue de cette procédure.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Mathurin**

Assesseeurs : **Monsieur le Professeur Ernst**

Assesseeurs : **Monsieur le Professeur Lucidarme**

Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Cattan**