

Dissection 028 – Septembre 2023, écrite par :
Bader AL TAWHEEL et Fabrizio PANARO (Montpellier)
Stylios TZEDAKIS (Paris)

Journal: JAMA Surg. doi:10.1001/jamasurg.2023.3660 Published online August 23, 2023

Impact factor: 16.681 (2021)

Type: étude rétrospective multicentrique

Timing de la cholécystectomie après pancréatite aigüe biliaire modérée et sévère

Auteurs: Marcello Di Martino, MD, PhD; Benedetto Ielpo, MD, PhD; Francesco Pata, MD, PhD; Gianluca Pellino, MD, PhD; Salomone Di Saverio, MD; Fausto Catena, MD, PhD; Belinda De Simone, MD; Federico Coccolini, MD, PhD; Massimo Sartelli, MD, PhD; Dimitrios Damaskos, MD, PhD; Damian Mole, MD, PhD; Valentina Murzi, MD; Ari Leppaniemi, MD, PhD; Adolfo Pisanu, MD, PhD; Mauro Podda, MD; for the MANCTRA-1 Collaborative Group

Résumé de l'article

Nous avons lu avec grand intérêt l'article de Di Martino et al.(1) concernant le timing de la cholécystectomie après pancréatite aigüe biliaire (PAB) modérée et sévère. Dans cette étude rétrospective, les auteurs ont analysé des données issues de la base de données MANCTRA-1. Parmi 5304 patients, 3696 correspondaient aux critères d'inclusion (cholécystectomie réalisée et stade de la pancréatite connu) et ont été inclus dans l'analyse. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de la cholécystectomie précoce (early cholecystectomy ou EC) sur la morbi-mortalité dans le cas de pancréatite aigüe biliaire (PAB), en particulier dans les formes modérément graves et graves selon la classification modifiée d'Atlanta(2). La cholécystectomie précoce était définie comme une ablation de la vésicule dans les 14 jours suivant l'admission et était comparée à la cholécystectomie à distance (delayed cholecystectomy ou DC).

Les auteurs ont trouvé que l'EC augmentait le risque de mortalité postopératoire (1,4% versus 0,1%, $p < 0,001$) et de morbidité (7,7% versus 3,7%, $p < 0,001$) par rapport à la DC. Sur l'analyse multivariée, ils ont montré chez les patients ayant eu une EC que la PAB modérément grave ou grave était associée à un risque plus élevé de mortalité (OR=361,46 [2,28-57212,31], $p=0,02$) et de morbidité (OR=2,64 [1,35-5,19], $p=0,05$) par rapport à la PAB peu grave.

Ils ont également comparé parmi les patients ayant eu une PAB modérément grave ou grave ceux ayant eu une EC versus ceux ayant eu une DC. Là encore ils retrouvent que l'EC était associée à plus de mortalité (15,6% versus 1,2%, $p < 0,001$) et plus de morbidité (30,3% versus 10,3%, $p < 0,001$) par rapport à la DC.

Enfin, l'analyse multivariée a montré que l'âge du patient et le score ASA étaient également associés à un risque augmenté de mortalité (OR=1,12 [1,02-1,36], $p=0,03$ et OR=5,91 [1,06-32,78], $p=0,04$ respectivement). Les complications sévères de la PAB (coulées de nécrose nécessitant une nécrossectomie chirurgicale, syndrome du compartiment, fistule ou perforation intestinale) étaient associées à un risque plus élevé de mortalité et de morbidité.

Les auteurs concluent que les résultats suggèrent que l'EC ne devrait pas être réalisée chez les patients ayant une PAB modérément grave ou grave car elle est associée à une augmentation postopératoire de la morbi-mortalité.

Commentaire

Plusieurs points peuvent néanmoins être soulevés à l'égard de ces conclusions :

1) Problématique chirurgicale

Nous soulevons une question capitale concernant la pertinence des analyses réalisées par les auteurs pour répondre à la question « l'EC est-elle ou non associée à une augmentation de la morbi-mortalité dans les PAB modérément graves ou graves ? ». Le caractère rétrospectif des données ne permet pas de savoir dans le groupe EC si la cholécystectomie

a été réalisée isolément ou en association avec un autre geste chirurgical. Le surcroît de morbi-mortalité chez ces patients peut être tout simplement lié à la gravité de la PAB(8–10) car dans le groupe EC il y a eu plus d'actes de nécrosectomie chirurgicale (7.8% des patients dans le groupe DC versus 25% dans le groupe EC) ou de chirurgie pour syndrome du compartiment / fistule intestinale / perforation intestinale (4.1% dans le groupe DC versus 21.3% dans le groupe EC) par rapport au groupe DC. Cette donnée n'est nullement discutée par les auteurs, elle est tout au plus évoquée à la toute dernière phrase de la discussion « Some ECs could have been performed during surgical necrosectomy or other surgical interventions. », alors qu'elle revêt une importance capitale pour la validité méthodologique de l'étude.

2) Méthodologie générale

Nous ajoutons également certaines remarques concernant la méthodologie de cette étude.

Il est toujours de bon ton d'annoncer dès la partie Méthodes l'ensemble des analyses prévues. Ce n'est pas le cas des différentes comparaisons et analyses en sous-groupes réalisées par les auteurs que nous découvrons directement à la partie Résultats.

Par ailleurs, il n'y a pas eu de correction de tests multiples (134 analyses réalisées en tout). En fait, plus on réalise de tests, plus on a de chances de tomber sur un résultat statistiquement significatif, mais à tort : on parle d'inflation du risque alpha. Si l'on réalise plus de 20 analyses, il est préférable de réaliser une correction de type Bonferroni. Ces différents points peuvent laisser penser à du HARKing (Hypothesizing After the Results are Known)(3,4).

Une deuxième remarque concerne la validité statistique de certains résultats. En effet, le modèle multivarié pour la morbidité et la mortalité inclut 13 variables. Or pour la mortalité il n'y a que 16 évènements, donc trop de variables par rapport au nombre d'évènements. Cela conduit à des OR ajustés aberrants : le stade de la PAB selon la classification révisée d'Atlanta a un ORajusté (ORa) de 361.46 et l'intervalle de confiance est compris entre 2.28 et 57212.31 ! Il est utile de rappeler qu'un modèle multivarié par régression logistique impose un nombre minimal de 5 à 10 évènements par variable à inclure dans le modèle, sans quoi la validité des résultats est discutable (5,6). Une solution aurait été de réaliser un score de propension (7). Par ailleurs, l'Area Under the Curve (AUC) de la morbidité est à 0,668 mais celui de la mortalité est à 0,997. L'AUC est un paramètre permettant de dire si le modèle multivarié est discriminant (i.e. il prédit efficacement l'évènement) ou non et va de 0,5 (pas plus discriminant que le hasard) à 1 (discrimination parfaite). Un AUC trop proche de 1 laisse penser à de l'overfitting. Le modèle est trop adapté à l'échantillon et les résultats peuvent être difficilement généralisables.

Conclusion

Cette étude tente de répondre à une question clinique pertinente car il est établi qu'une DC dans les PAB modérément graves ou grave encourt le risque de récurrence de migration lithiasique et donc de récurrence de la pancréatite. Nous pensons que les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure à l'innocuité ou la nocivité de l'EC chez ces patients de manière certaine. Il faudrait comparer les patients ayant eu une EC en excluant ceux où une chirurgie pour autre cause était indiquée. Il s'agit là d'un biais de confusion dont il est impossible de se défaire dans un contexte d'étude rétrospective.

Points faibles :

- Etude rétrospective
- Aspects méthodologiques et statistiques
- Non prise en compte d'un biais de confusion (cholécystectomie réalisée pendant une chirurgie pour autre indication)

Forces :

- Etude multicentrique
- Grand nombre de patients
- Pertinence de la problématique soulevée

Lecture recommandée / Références

1. Di Martino M, Ielpo B, Pata F, Pellino G, Di Saverio S, Catena F, et al. Timing of Cholecystectomy After Moderate and Severe Acute Biliary Pancreatitis. *JAMA Surg.* 2023 Aug 23;e233660.
2. 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 Jan;62(1):102–11
3. Andrade C. HARKing, Cherry-Picking, P-Hacking, Fishing Expeditions, and Data Dredging and Mining as Questionable Research Practices. *J Clin Psychiatry.* 2021 Feb 18;82(1):20f13804.
4. Kerr NL. HARKing: hypothesizing after the results are known. *Pers Soc Psychol Rev.* 1998;2(3):196–217.
5. Mallat J. Importance of events per independent variable in logistic regression analysis. *Crit Care Med.* 2012 Apr;40(4):1392; author reply 1392-1393.
6. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1373–9.
7. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011 May;46(3):399–424.
8. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP.* 2005 Sep 10;6(5):438–44.
9. Husu HL, Leppäniemi AK, Lehtonen TM, Puolakkainen PA, Mentula PJ. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: A retrospective 17 years' cohort study from a single center. *J Crit Care.* 2019 Oct;53:81–6.
10. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* 2001 Apr;22(3):274–8.