

La douleur dans la pancréatite chronique : traitement médicamenteux, endoscopique ou chirurgical ?

 **Frédérique MAIRE**

 Service de Pancréatologie-Gastroentérologie - Pôle des maladies de l'appareil digestif - Hôpital Beaujon - 92110 CLICHY Cedex
 frederique.maire@aphp.fr

Remerciements au Dr Laurent BUCCHINI et au Pr Alain SAUVANET pour l'élaboration de ce document.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir analyser les différents types de douleur dans la pancréatite chronique
- Connaître les modalités et indications du traitement médicamenteux
- Connaître les options endoscopiques et leurs indications
- Connaître les options chirurgicales et leurs indications

LIEN D'INTÉRÊTS

Aucun

MOTS-CLÉS

Pancréatite chronique, douleur, prothèse pancréatique, dérivation pancréatico-digestive, pancréatectomie

ABRÉVIATIONS

PC : pancréatite chronique
 CCK : cholécystokinine
 NGF : nerve growth factor
 LEC : lithotritie extra-corporelle
 CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
 DPC : duodéno-pancréatectomie céphalique

Introduction

La douleur est la manifestation initiale de la pancréatite chronique (PC) chez 80 % des patients. Près de 100 % des patients avec une PC auront des douleurs au cours de l'évolution de leur maladie ; ce symptôme est la principale cause d'hospitalisation (1). En outre, la douleur peut être source d'addiction aux opioïdes, d'altération de la qualité de vie, de malnutrition, d'invalidité et de problèmes socio-économiques majeurs (2). Elle est très variable dans sa fréquence (intermittente, fréquente, chronique), et son intensité (légère, modérée, sévère), tout au long de l'histoire naturelle de la PC. Le caractère intermittent ou permanent de la douleur impacte davantage sur la qualité de vie que son intensité : les patients ayant une douleur continue ont une moins bonne qualité de vie que ceux qui ont une douleur intermittente (3). L'évolution de la douleur dans le temps est imprévisible pour un individu donné.

L'interprétation de la douleur peut être difficile au cours d'une PC notamment en raison du caractère subjectif du symptôme, de la poursuite ou non de l'intoxication alcoolique, de l'intrication avec un syndrome dépressif réactionnel ou une addiction aux antalgiques.

La douleur est souvent d'origine multifactorielle : hyperpression canalaire, pseudo-kyste, dystrophie kystique de la paroi duodénale, inflammation pancréatique, ischémie. Dans ce texte, nous nous limiterons à la douleur d'origine intra-pancréatique et nous

ne développerons pas les douleurs liées à la compression d'organes de voisinage ou à d'autres complications. L'identification du facteur causal de la douleur s'appuie sur l'anamnèse et les examens d'imagerie. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre l'imagerie (scanner ou IRM pancréatique) et les scores de douleurs. Idéalement, il est essentiel de déterminer le mécanisme nociceptif sous-jacent pour proposer un traitement antalgique adapté. Si l'hyperpression joue effectivement un rôle important dans la douleur, le caractère inflammatoire ainsi que la neuroplasticité périphérique et centrale sont également à prendre en compte.

Les possibilités thérapeutiques sont variées : un traitement médical (mise au repos du pancréas, mesures diététiques, sevrage en alcool et tabac, antalgiques de pallier 1, 2 ou 3, enzymes pancréatiques), un traitement endoscopique (couplé ou non à de la lithotritie extracorporelle) ou un traitement chirurgical (dérivation canalaire et/ ou résection pancréatique).

L'interprétation des résultats d'une stratégie thérapeutique doit tenir compte de l'histoire naturelle de la PC qui tend à devenir indolore avec le temps. Cependant une stratégie d'attente de la rémission douloureuse spontanée n'est pas raisonnable chez les patients qui ont des douleurs fréquentes et/ ou intenses.

S'appuyant sur les données de la littérature et les récents consensus internationaux, nous proposerons une stratégie de prise en charge de la douleur chez les patients ayant une PC.

Physiopathologie de la douleur associée à la pancréatite chronique

Même si des progrès ont été faits, la douleur de PC n'est pas encore bien comprise. Une part de la complexité de cette douleur tient à son caractère multifactoriel (4). Longtemps la douleur de PC a été réduite à un problème d'hyperpression secondaire à l'obstruction canalaire par la fibrose ou des calcifications (« conception mécanique de la douleur »). Mais l'hyperpression canalaire n'est pas la cause unique des douleurs. D'ailleurs les anomalies morphologiques (dilatation du canal pancréatique principal, taille et nombre des calcifications pancréatiques) ne sont pas corrélées à la douleur (5).

La cholécystokinine (CCK) peut jouer un rôle dans l'augmentation de la pression tissulaire intrapancréatique. Des antagonistes de la CCK ont d'ailleurs montré une action antalgique. L'hypothétique action antalgique des enzymes pancréatiques non gastro-protégées et de l'octreotide passerait par un abaissement du taux de CCK.

L'inflammation joue un rôle très important dans la nociception. La substance P est impliquée dans l'inflammation dite neurogène. Chez l'homme, l'expression intra-pancréatique du récepteur de la substance P, la neurokin-1, est corrélée à la sévérité de la douleur. Le stress électrophilique par accumulation de radicaux libres participerait également à l'amplification de l'inflammation. C'est pourquoi, les antioxydants ont été proposés à visée antalgique.

L'infiltration des nerfs pancréatiques par des cellules de l'inflammation, notamment les mastocytes, est responsable de la composante neuropathique de la douleur. Les lésions liées à l'infiltration neurale induisent un processus de réparation des nerfs (« neuroplasticité »), qui implique des facteurs de croissance tels que le *nerve growth factor* (NGF). Les influx nociceptifs sont perçus par les récepteurs périphériques intrapancréatiques (notamment les récepteurs TRPV1) puis conduits au niveau médullaire jusqu'au cortex. La répétition des influx nociceptifs induit une sensibilisation des récep-

teurs périphériques, via le NGF. Cette sensibilisation expliquerait que des stimulations physiologiques au niveau du pancréas soient perçues comme douloureuses au niveau cortical (« allodynie viscérale »). Sous le flux nociceptif continu, il existe une réorganisation de certaines aires corticales, qui peut elle-même être source de douleur, dite centrale. Cette sensibilisation centrale (« neuroplasticité corticale ») expliquerait la persistance de la douleur lorsque l'inflammation a cessé ou même après pancréatectomie totale (6).

Une meilleure connaissance des mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la douleur de la PC permet d'envisager de nouvelles thérapeutiques (anti-NGF, anti-substance P, anti-récepteur TRPV1...).

Les moyens thérapeutiques

Le traitement médical

Actuellement, le traitement médical est la première étape dans la prise en charge de la douleur (7). La simplicité et l'efficacité du traitement doivent être visées en n'utilisant qu'un seul médicament par classe thérapeutique. Mais 40 à 75 % des patients requerront une intervention complémentaire (1). Le traitement médical protège peu la fonction pancréatique. Cependant, si une douleur est bien contrôlée par des traitements non opioïdes, recourir à une chirurgie précoce dans l'espoir de mieux préserver la fonction du pancréas ne se justifie pas.

Le paracétamol : C'est un traitement de fond de première intention (8).

Les AINS : ils doivent être évités au long cours, et peuvent être utilisés ponctuellement (8).

La prégabaline : Elle peut être prescrite si le paracétamol est insuffisant pour soulager les douleurs de fond (8). Son efficacité antalgique a été démontrée dans un essai randomisé contrôlé contre placebo (9). Elle permet également de diminuer la consommation d'opioïdes. Il est souhaitable de réaliser une titration en commençant par de faibles doses de prégabaline et en augmentant progressivement par palier selon l'efficacité et la tolérance. La prégabaline a une efficacité « dose-dépendante »

mais ses effets indésirables sont également « dose-dépendant » (10).

Le tramadol : Il peut être utilisé après échec de la prégabaline et du paracétamol. Un essai randomisé contrôlé a montré la supériorité du tramadol sur les opioïdes forts en termes de contrôle de la douleur et d'effets indésirables (8). Le tramadol peut être combiné avec la prégabaline. S'il est efficace et bien toléré, il doit être augmenté à la posologie maximum avant d'y adjoindre un autre traitement antineuropathique.

Les extraits pancréatiques : La méta-analyse de Yaghoobi *et al.* (11), évaluant l'effet antalgique des extraits pancréatiques, a inclus cinq études : quatre utilisant les extraits pancréatiques gastroprotégés n'ont pas montré d'effet antalgique, seul un essai utilisant les extraits pancréatiques non gastroprotégés a montré une efficacité significative. En l'absence de stéatorrhée, les enzymes pancréatiques gastro-protégées ne devraient donc pas être utilisées dans un but antalgique.

Tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, gabapentine : En dépit de l'absence d'étude dans la PC, la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), type duloxétine, sont souvent préconisés (2).

Les antioxydants : De nombreux essais sur les antioxydants (vitamine C, vitamine E, sélénium, méthionine...) ont été réalisés dans le traitement de la douleur de la PC. En France, l'Alvityl® peut être essayé dans cette indication. Récemment, la combinaison de la prégabaline et d'antioxydants a montré son efficacité dans la douleur de PC dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo (12,13).

Les cannabinoïdes : Les récepteurs CB1 et CB2 sont présents au niveau du pancréas avec une faible expression dans le tissu sain ; leur expression est augmentée en cas d'inflammation. Une étude randomisée récente a montré que la prise de 8 mg de nabilolol (Δ^9 THC sous forme pure) ne diminuait pas la douleur chez des patients ayant une PC (14).

Les opioïdes forts : Alors que la douleur de PC est souvent réfractaire aux opioïdes forts pris au long cours, environ 50 % des patients ayant

une PC reçoivent ce traitement (2). Au-delà des effets secondaires habituels (nausées, constipation, somnolence) et des conséquences addictives qui peuvent avoir un impact socio-professionnel, les opioïdes au long cours majoraient la sensibilisation centrale et compromettent les chances ultérieures de succès d'un geste interventionnel. Par ailleurs, les patients ayant une PC sont souvent des sujets à risque d'addiction. En effet, un antécédent d'abus d'alcool est un facteur prédictif fort d'addiction aux opioïdes (15). Ce risque est également accru en cas de tabagisme. Ainsi, la prescription d'opioïdes forts au long cours dans une douleur chronique non cancéreuse doit absolument être encadrée : sélection des patients, objectifs définis avec le patient, surveillance régulière, durée la plus courte possible (15). La prégabaline pourrait éviter les escalades de doses d'opioïdes. Si un patient nécessite des opioïdes au-delà de quelques mois, il est nécessaire d'envisager un geste interventionnel (1). Chez les patients ayant une PC, il n'est pas exceptionnel de constater la prise de fortes doses (c'est-à-dire > 200 mg/j « d'équivalent morphine per os », soit environ 100 mg/j d'oxycodone per os) sur de longues périodes. Le sevrage en opioïdes doit alors être un objectif car il peut entraîner une amélioration paradoxale de la douleur et de l'humeur. Les baisses de doses doivent être progressives de façon à n'induire ni signe de sevrage physique ni rebond douloureux. Une prise en charge addictologique est utile pour rechercher une dépendance comportementale et proposer alors un suivi spécialisé.

Techniques interventionnelles

Bloc et neurolyse du plexus coélique : Le bloc coélique consiste à injecter un anesthésique local d'action prolongée (type bupivacaïne, narpéine, xylocaïne) et des corticoïdes (triamcinolone) au niveau du plexus coélique. Le bénéfice antalgique du bloc coélique dans la PC est décevant, avec environ 50 % de patients améliorés et quasiment pas de soulagement au-delà de 24 semaines (16). Cette technique peut juste permettre de donner un répit au patient.

La neurolyse coélique, qui utilise un anesthésique local et de l'alcool absolu dans le but de détruire le plexus coélique, n'a pas sa place dans le traitement des affections bénignes.

Splanhnicectomie : Cette approche invasive se fait par thoracoscopie. Elle soulage la douleur (90 % des patients à 6 mois mais seulement 20 % à 5 ans) et améliore la qualité de vie mais ne peut être recommandée comme un traitement standard de la douleur (17).

L'analgésie intrathécale : Plus invasive, cette technique est à réserver aux patients présentant des douleurs réfractaires avec peu ou pas d'autres options thérapeutiques.

La stimulation magnétique transcrânienne : Non invasive, elle cible la réorganisation neuronale corticale. Sur un petit échantillon, une étude a montré sa supériorité antalgique significative par rapport à une stimulation factice (1).

La stimulation médullaire : Cette approche est très prometteuse et peu invasive. Une récente revue de la littérature suggère son efficacité sur la douleur de PC. La stimulation médullaire permet notamment de diminuer la consommation d'opioïdes chez la majorité des patients, réfractaires aux traitements habituels (18).

Le traitement endoscopique

Le traitement endoscopique a pour but d'obtenir une clairance des sécrétions pancréatiques. Il s'inscrit dans la conception mécanique de la douleur par hyperpression canalaire.

Le cathétérisme rétrograde pancréatique : L'abord endoscopique comprend une sphinctérotomie pancréatique (au niveau de la papille majeure, mais parfois de la papille mineure lorsqu'il existe un pancréas divisum ou un équivalent de pancréas divisum secondaire à une obstruction du canal pancréatique principal juxta-ampullaire), l'extraction de calcul(s) (avec si besoin une lithotritie pancréatique extracorporelle préalable pour fragmenter les calculs), la dilatation de la (ou des) sténose(s) canalaire(s) et le calibrage par une (ou des) prothèse(s) pancréatique(s) en plastique multiperforées. Le diamètre de la prothèse (compris entre 7 et 10 F) est choisi en fonction du calibre du canal pancréatique et sa longueur est adaptée à chaque cas particulier. L'obstruction précoce de la prothèse est habituelle, mais souvent asymptomatique, le suc pancréatique s'évacuant autour de la prothèse. Toutefois, en raison du risque de complication septique, l'ablation ou le changement

systématique de prothèse est recommandé tous les 3 à 4 mois. Le temps nécessaire pour obtenir ce calibrage et éviter la récurrence de la douleur après ablation de la prothèse n'est pas connu et une durée de 6 mois à 1 an est généralement préconisée (19). Les principales complications des prothèses pancréatiques sont la survenue d'une pancréatite aiguë (5-39 %), la migration prothétique (duodénale ou intrapancréatique, 2-6 %), et l'obstruction prothétique (qui peut se traduire par une récurrence douloureuse, une pancréatite aiguë ou un abcès pancréatique). Il a également été rapporté des modifications canalaire induites par les prothèses, qui ne sont habituellement pas significatives chez ces patients ayant une PC.

La lithotritie : L'extraction des calculs pancréatiques étant souvent difficile par voie transpapillaire, il peut être nécessaire de les détruire ou de les fragmenter par lithotritie extracorporelle (LEC). Les calculs doivent être visibles en fluoroscopie. La lithotritie est réalisée sous sédation simple (diazépam) associée à des analgésiques ou, plus rarement, sous anesthésie générale. Le nombre total de séances nécessaires est variable et dépend de la taille et du nombre de calculs. Pour une fragmentation d'un seul calcul juxta-ampullaire obstructif, une ou deux séances suffisent habituellement. Les complications spécifiques de la LEC sont rares (pancréatite aiguë, douleurs abdominales, hématomes duodénaux).

Plus récemment s'est développée la lithotritie intracorporelle guidée par pancréatoscopie. Deux techniques sont possibles pour fragmenter les calculs : la lithotritie électrohydraulique ou la lithotritie laser.

Résultats du traitement endoscopique et de la lithotritie

Les résultats du traitement endoscopique sont difficiles à évaluer car la technique est variable ainsi que les critères d'inclusion d'une étude à l'autre. Un succès technique est obtenu dans environ 85 % des cas (20). Les douleurs régressent généralement à court terme, mais les résultats à long terme sont extrêmement variables. Dans l'étude de Delhaye *et al.* (19), le succès clinique à long terme (défini comme moins de 5 hospitalisations pour douleur et pas d'intervention chirurgicale) était de 66 % sur un suivi

moyen de 14,4 années. Une étude rétrospective incluant 120 patients montrait, après un suivi moyen de 4,3 années, une amélioration du score de la douleur chez 85 % des patients, et même une disparition complète permettant l'arrêt de tout antalgique chez la moitié d'entre eux. Un recours à la chirurgie n'était nécessaire que chez 16 % des patients (21). Une autre étude portant sur plus de 600 patients ayant une pancréatite chronique idiopathique rapportait l'absence de douleurs chez 60 % des patients 5 ans après traitement endoscopique couplé à la lithotritie (22). Le calibrage prolongé, la qualité de la clairance canalaire obtenue (élimination complète des calculs), le siège juxta-papillaire de la sténose, une plus faible durée d'évolution de la PC et l'arrêt du tabac sont des facteurs pronostiques favorables (19). Enfin, certaines équipes sont partisans d'un traitement plus agressif, avec la mise en place de plusieurs prothèses : taux de succès de 84 % dans l'étude de Costamagna *et al.* (23). Une méta-analyse a récemment comparé les prothèses plastiques multiples aux prothèses métalliques couvertes en cas de sténose canalaire pancréatique : le soulagement des douleurs, la récurrence de sténose canalaire, la récurrence des douleurs après l'ablation des prothèses, et la nécessité de ré-intervenir endoscopiquement n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes. Le risque de complications était supérieur avec les prothèses métalliques ($p < 0,0001$) (24). Enfin, de nouvelles prothèses pancréatiques biodégradables ont été proposées dans cette indication avec des résultats encore très préliminaires (succès technique 58 %) (25).

Le bénéfice antalgique de la LEC a été montré par une méta-analyse (26). Comme les autres gestes interventionnels, une étude suggère que la LEC serait plus efficace si elle est réalisée précocement (27). Dumonceau *et al.* (28) a, quant à lui, comparé le traitement endoscopique couplé à la lithotritie, à la lithotritie seule : à 2 ans, 55 % des patients du groupe combiné et 62 % des patients du groupe lithotritie seule n'avaient plus de douleurs. Il n'est donc pas toujours nécessaire de réaliser une CPRE au décours d'une LEC. L'efficacité de la LEC est liée à la clairance canalaire, mais aussi à la simple fragmentation des calculs. Une autre hypothèse serait l'action directe des ondes de choc sur

les nocicepteurs pancréatiques. Une méta-analyse incluant 22 études (3 868 patients) par Van Huijgevoort *et al.* (29) rapportait 70 % de clairance canalaire et 64 % de soulagement des douleurs, avec un risque de pancréatite aiguë post-procédure de 4 %. Les facteurs prédictifs de succès étaient l'obtention d'une clairance canalaire, les calcifications uniques, de moindre densité, leur localisation céphalique, et un stent pancréatique préexistant.

Concernant la lithotritie intracorporelle, la méta-analyse par Saghir *et al.* (30) reprend les résultats de 16 études (383 patients) : le succès clinique de la lithotritie laser guidée par pancréatoscopie était supérieur à celui de la lithotritie électrohydraulique (88 % vs. 66 %), pour un taux de complication équivalent (11 %, pancréatite aiguë 7 %). Sous réserve de l'absence d'essai randomisé, cette technique semble intéressante, même si elle requiert des moyens matériels et l'expérience de l'opérateur.

Enfin, très récemment une petite série a comparé la LEC et la lithotritie intracorporelle : la clairance des calcifications était similaire (87 %), ainsi que les complications (6 %), avec moins de procédures et des procédures moins longues pour la lithotritie intracorporelle (31). La taille des calcifications > 10 mm était corrélée à une moins bonne clairance.

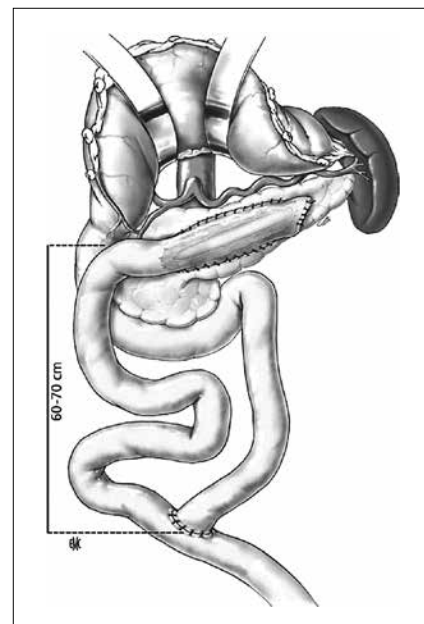
En conclusion, le traitement endoscopique est efficace, au prix d'une faible morbidité, chez des malades sélectionnés. La CPRE est recommandée pour les calcifications < 5 mm alors que la LEC est le traitement de première intention si calcification obstructive ≥ 5 mm, en cas d'échec du traitement médical (32).

Le traitement chirurgical

Les interventions chirurgicales destinées à traiter la douleur au cours de la PC se répartissent en 3 types : les dérivation canalaire (pancréatico-jéjunostomie), les interventions combinées de dérivation et résection (Frey et Beger), et les interventions d'exérèse (33).

Dérivation du canal de Wirsung : La dérivation wirsung-jéjunale consiste à ouvrir longitudinalement le canal pancréatique principal dans sa portion corporeo-caudale, à extraire les éventuels calculs qui l'obstruent et à l'anastomoser à une anse jéjunale

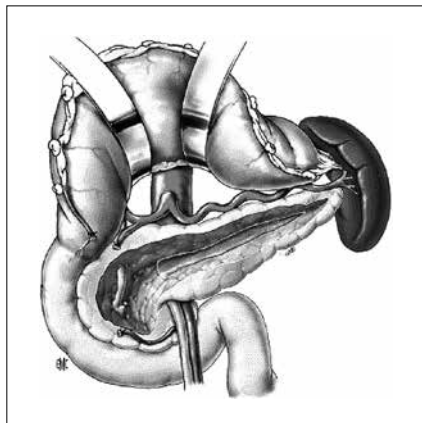
Figure 1 : Dérivation wirsung-jéjunale sur anse en Y



en Y (figure 1). L'ouverture du canal dans sa portion céphalique est souvent difficile et on peut tenter de le désobstruer par des manœuvres endocanales. Les complications de cette intervention sont rares (1 % de fistule pancréatique), la mortalité opératoire est inférieure à 1 %. À distance, la douleur disparaît (ou devient modérée, autorisant la suppression des antalgiques majeurs, voire la reprise des activités normales et notamment du travail) dans 70 à 95 % des cas. Les échecs de l'intervention peuvent être liés à l'absence de décompression du canal de Wirsung céphalique, à une sténose anastomotique, à des lésions de dystrophie kystique de la paroi duodénale continuant à évoluer pour leur propre compte, ou à un cancer du pancréas méconnu lors de la dérivation. L'anastomose wirsung-jéjunale n'améliore pas la fonction pancréatique, qu'il s'agisse de la fonction exocrine ou endocrine. En revanche, plusieurs études suggèrent que, chez des patients non diabétiques, elle serait susceptible de retarder l'apparition du diabète.

Dérivation du canal de Wirsung avec évidement céphalique (intervention de Frey) : Le but de cette intervention est d'optimiser la décompression au niveau de la tête du pancréas (figure 2). Cette intervention est justifiée lorsqu'il existe une hypertrophie inflammatoire de la tête du pancréas. Au plan technique, l'intervention débute par l'ouverture du canal de Wirsung corporeo-caudal comme pré-

Figure 2 : Intervention de Frey (ouverture du canal de Wirsung corporéo-caudal puis évidement de la tête du pancréas)



cédemment décrite, puis il est réalisé un évidement de la tête du pancréas en préservant une couronne de parenchyme pancréatique au contact du duodénum, de la voie biliaire principale, du rétropéritoine et de la veine mésentérique supérieure. Les bords de cette cavité sont anastomosés à une anse jéjunale en Y. La mortalité de cette intervention est de l'ordre de 2 %. Le taux de fistule pancréatique est faible (< 5 %) (34). À long terme, une disparition des douleurs est observée dans 90 % des cas. Au total, cette intervention est plus complète que l'anastomose wirsungo-jéjunale, avec des suites immédiates comparables mais de meilleurs résultats à long terme.

Pancréatectomie céphalique avec conservation duodénale (intervention de Beger) : Cette intervention, indiquée lorsqu'il existe une hypertrophie inflammatoire et douloureuse de la tête du pancréas, comporte une résection subtotal de la tête du pancréas décompressant le cholédoque intrapancréatique et l'axe veineux mésentérico-porte ; une anse jéjunale en Y est suturée à la tranche pancréatique gauche et à la tranche pancréatique céphalique. Elle a pour avantage de conserver le cadre duodénal, mais elle est techniquement compliquée. L'effet antalgique et les résultats fonctionnels ne semblent pas radicalement différents à long terme de ceux de la DPC et de l'intervention de Frey. Ainsi les douleurs disparaissent chez 70-95 % des patients après l'intervention. L'effet antalgique de l'intervention de Beger est maximal s'il existe en préopératoire une augmentation de volume de la tête du pancréas.

Duodénopancréatectomie céphalique (DPC) : Le principe de la DPC est de traiter radicalement toutes les anomalies fréquemment intriquées pouvant expliquer les douleurs invalidantes. La DPC traite efficacement les douleurs dans 70 à 90 % des cas. Toutefois, les difficultés techniques de cette intervention (en particulier en cas d'inflammation importante ou d'hypertension portale segmentaire), sa mortalité de 2-4 %, sa morbidité de 30 %, y compris dans des centres spécialisés, et ses conséquences fonctionnelles ont incité à développer d'autres interventions. En pratique, la DPC est indiquée si une dystrophie kystique de la paroi duodénale paraît expliquer majoritairement les douleurs ou en cas de suspicion de cancer, mais son risque est supérieur à celui des interventions de dérivation.

La pancréatectomie gauche (avec ou sans splénectomie) : Elle est très rarement proposée à titre antalgique. Elle est surtout indiquée pour certaines complications pouvant justifier une exérèse (pseudo-kyste hémorragique, fistule pancréatique interne, complication splénique).

La pancréatectomie totale : Même si elle est associée à une autotransplantation d'îlots de Langerhans dans le système porte intrahépatique pour limiter la sévérité du diabète postopératoire, cette intervention apparaît excessive pour traiter une symptomatologie douloureuse et n'est utilisée que par de rares équipes aux États-Unis (35).

Résultats du traitement chirurgical

La méta-analyse de Yin *et al.* (36), publiée en 2012, a analysé les données de 1 007 patients issus de 15 études comparant les résultats des différentes interventions chirurgicales. L'intervention de Beger semble plus efficace sur le contrôle des douleurs que la DPC (risque relatif de 1,29 ; $p = 0,03$), mais avec une morbidité aussi élevée (RR 0,55 ; $p = 0,20$). À l'opposé, la procédure de Frey a une morbidité significativement moindre que la DPC (RR 0,60 ; $p < 0,01$) mais une efficacité identique sur les douleurs (RR 1,03 ; $p = 0,67$). L'intervention de Beger semble plus efficace sur les douleurs que l'intervention de Frey mais avec plus de complications postopératoires. En termes de qualité de vie, d'insuffisance pancréatique exocrine, et de retard de vidange gastrique, il y a un bénéfice des stratégies avec conservation pylorique.

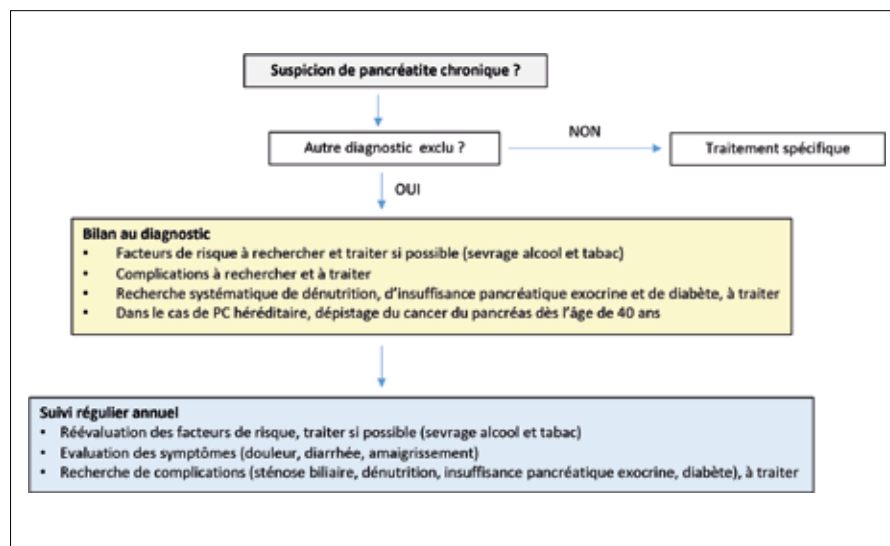
Prise en charge « pratique » d'une pancréatite chronique

Une bonne prise en charge de la PC implique une démarche systématique avec une succession d'étapes indispensables (figure 3).

Confirmer le diagnostic de PC et rechercher sa cause

Il est important de confirmer le diagnostic de PC (calcifications pancréatiques, anomalies canalaire et

Figure 3 : Algorithme de prise en charge d'un patient ayant une pancréatite chronique



parenchymateuses). Le diagnostic peut être difficile aux stades précoces. Certaines causes peuvent être traitées, c'est le cas de la pancréatite auto-immune pour laquelle la corticothérapie permet de soulager efficacement les patients.

Chercher une cause extra-pancréatique aux douleurs

Chez un patient présentant une PC, la douleur peut être d'autre origine (ulcère gastro-duodénal ou angor mésentérique, particulièrement chez les sujets fumeurs).

Chercher une complication de la pancréatite chronique

Un pseudokyste, une rupture canalaire pancréatique (déconnexion pancréatique) ou une thrombose veineuse splanchnique peuvent être à l'origine de douleurs chroniques. Ces complications relèvent d'un traitement spécifique, non abordé dans cet article. Il est donc indispensable de réaliser une imagerie pancréatique, au mieux une scanographie pancréatique (pour voir les calcifications) avec injection de produit de contraste, avec des temps pancréatique et portal. En présence de douleurs, il faut également penser au cancer du pancréas, dont le risque est augmenté en cas de pancréatite chronique (2 % à 10 ans, 4 % à 20 ans) (37). Le diagnostic peut être extrêmement difficile à poser, les examens d'imagerie pouvant être mis en défaut du fait des calcifications et des remaniements pancréatiques liés à la pancréatite chronique.

Prise en charge multidisciplinaire

La douleur de la PC a un retentissement dans différents domaines, notamment socio-économiques. Elle est parfois intriquée à des troubles addictifs et/ou à des troubles de la personnalité. La prise en charge sera donc réalisée au mieux par une équipe multidisciplinaire : gastroentérologues, chirurgiens, algologues, psychiatres/psychologues, endocrinologues (prise en charge du diabète), diététicien(ne)s, assistantes sociales (impact socio-économique de la maladie, activité professionnelle). La prise en charge d'une anxiété et d'une dépression sous-jacente est un préalable impératif au contrôle de la douleur.

La douleur doit être évaluée le plus précisément possible à l'interrogatoire

Figure 4 : Score d'Izbicki

Score d'Izbicki
Fréquence des crises douloureuses
- Quotidienne = 100
- Plusieurs fois par semaine = 75
- Plusieurs fois par mois = 50
- Plusieurs fois par an = 25
- Jamais = 0
Échelle visuelle analogique de douleurs
- Pire douleur imaginable = 100
- Pas de douleur = 0
Type d'antalgiques utilisés
- Morphine = 100
- Buprenorphine = 80
- Pethidine = 20
- Tramadol = 15
- Metamizole = 3
- Aspirine = 1
Période d'incapacité de travail liée à la maladie
- Permanente = 100
- ≤ 1 an = 75
- ≤ 1 mois = 50
- ≤ 1 semaine = 25
- Aucune = 0

Score = Somme des valeurs des quatre catégories divisée par 4.

et à l'examen clinique, pour définir ses caractéristiques, son intensité, son profil (continu ou intermittent) et son retentissement sur la qualité de vie, au mieux à l'aide de questionnaires (figure 4).

Des objectifs réalistes de douleurs doivent être définis avec le patient avant de débiter le traitement. Enfin, l'évaluation de la balance bénéfices/risques de chaque thérapeutique doit être réalisée avant de débiter un traitement et tout au long de la prise en charge.

Agir sur les facteurs de risque

Le premier point est d'obtenir un arrêt de l'alcool et du tabac. Le sevrage en alcool peut avoir des effets positifs sur la douleur sans que l'ampleur du bénéfice soit prédictible (6). Il est également particulièrement important d'insister sur l'arrêt du tabac qui, contrairement à l'alcool, n'est pas toujours perçu comme menaçant pour le pancréas. Le tabagisme est un facteur de risque, indépendant et dose-dépendant, de progression de la PC, d'un risque accru de pancréatite aiguë récurrente et de cancer du pancréas.

La nutrition

Les douleurs à l'alimentation sont fréquentes et peuvent s'intriquer avec d'autres facteurs (insuffisance pancréatique exocrine, éthylisme chronique...) pour aboutir à une dénutrition majeure. Bien que le bénéfice de la nutrition entérale ait surtout été évalué pour la pancréatite aiguë, celle-ci peut être envisagée en cas de douleurs chroniques, en raison de son efficacité en termes nutritionnels et antalgiques et du fait de son faible risque d'effets secondaires. Selon une récente étude observationnelle, la réalimentation par sonde naso-jéjunale permettait un gain de poids et un soulagement des douleurs dans 80 % des cas, avec diminution de la consommation d'antalgiques. Le mécanisme sous-jacent à la « mise au repos » du pancréas reste peu clair. L'abaissement du taux de cholecystokinine circulante est l'une des hypothèses. Pour des raisons de confort, la nutrition entérale est habituellement proposée pour une durée courte (de 4 à 8 semaines). Elle peut aider à passer un cap douloureux ou dans l'attente d'un traitement interventionnel.

Les traitements non pharmacologiques

En dépit de l'absence d'étude randomisée dans la PC, une stratégie non pharmacologique peut être proposée : psychothérapie, hypnose, relaxation, acupuncture, neurostimulation cutanée (TENS) pendant la journée et emplâtres de lidocaïne (Versatis®) la nuit en cas de « douleur pariétale » focale. Enfin, l'effet placebo est d'au moins 20 % dans la PC et il semble licite d'en tirer parti. L'innocuité de ces méthodes est essentielle dans cette prise en charge au long cours où une préoccupation est d'éviter la iatrogénie.

Les traitements médicamenteux

Les différentes classes thérapeutiques, leurs inconvénients et les bonnes pratiques ont été détaillées précédemment.

Les traitements interventionnels endoscopiques ou chirurgicaux

En complément des règles hygiéno-diététiques et du traitement médical, la prise en charge interventionnelle des patients ayant une pancréatite chronique hyperalgique peut s'envisager selon la présentation morphologique : a) dilatation du canal pancréatique principal (définie comme ≥ 5 mm) en amont d'une sténose canalaire ou d'un calcul obstructif, b) grosse tête inflammatoire, ou c) pancréas d'aspect quasi-normal (figure 5). Le traitement des complications, telles qu'une sté-

nose biliaire, une sténose duodénale, un pseudokyste, une déconnexion pancréatique ou une dystrophie kystique de la paroi duodénale (pancréatite paraduodénale) ne sera pas abordé dans cet article.

Pendant très longtemps, la prise en charge de la douleur des patients ayant une PC s'est faite par étapes successives associant initialement une prise en charge hygiéno-diététique et des antalgiques de paliers croissants puis, en cas d'échec, une prise en charge endoscopique, et enfin, en cas de douleurs réfractaires, un traitement chirurgical. Cette stratégie s'inscrivait dans l'hypothèse du « burn-out » avec disparition progressive des douleurs au fur et à mesure de la destruction du pancréas par la PC. Plusieurs données sont venues bousculer cette stratégie.

Tout d'abord, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la pancréatite chronique permet d'évaluer que 60 % des malades restent douloureux à 5 ans d'évolution de leur PC.

Les résultats des traitements endoscopiques et chirurgicaux ont été comparés. Ainsi, une première étude prospective randomisée par Cahen *et al.* (38) en 2007 montrait que la chirurgie était plus efficace en termes de contrôle des douleurs, de bien-être et du nombre de procédures requises après un suivi de 2 ans. Suite à cette publication, une controverse était née

arguant que le suivi de 2 années était insuffisant pour trancher entre les 2 stratégies. En 2011, la même équipe a donc analysé ses résultats avec un recul supplémentaire de 5 ans (39) : le score de la douleur d'Izbicki (figure 1) n'était plus significativement différent à 5 ans entre les 2 groupes (39 vs. 22, $p = 0,12$), mais le contrôle (complet ou partiel) de la douleur était significativement plus fréquent, avec moins de complications et de réinterventions nécessaires dans le groupe chirurgie, sans être associé à un surcoût.

En 2012, la méta-analyse de la Cochrane incluant 5 essais randomisés comparant les traitement endoscopique et chirurgical chez les patients ayant une PC hyperalgique concluait à l'absence de différence de mortalité et de morbidité (40). La chirurgie s'accompagnait de meilleurs résultats en termes de contrôle de la douleur (se traduisant par une prise de poids plus importante dans ce groupe), du nombre de procédures et de score de qualité de vie. La durée totale d'hospitalisation n'était pas différente entre les 2 groupes.

De plus, les travaux sont concordants pour montrer que le contrôle des douleurs est plus facilement obtenu en cas d'intervention précoce (avant 3 ans) que tardive. La nécessité de recourir aux opiacés et la pratique de plus de 5 interventions endoscopiques en préopératoire sont associées à un moins bon résultat de la chirurgie (20). Les douleurs devenues

Figure 5 : Algorithme de prise en charge de la douleur chez un patient ayant une PC

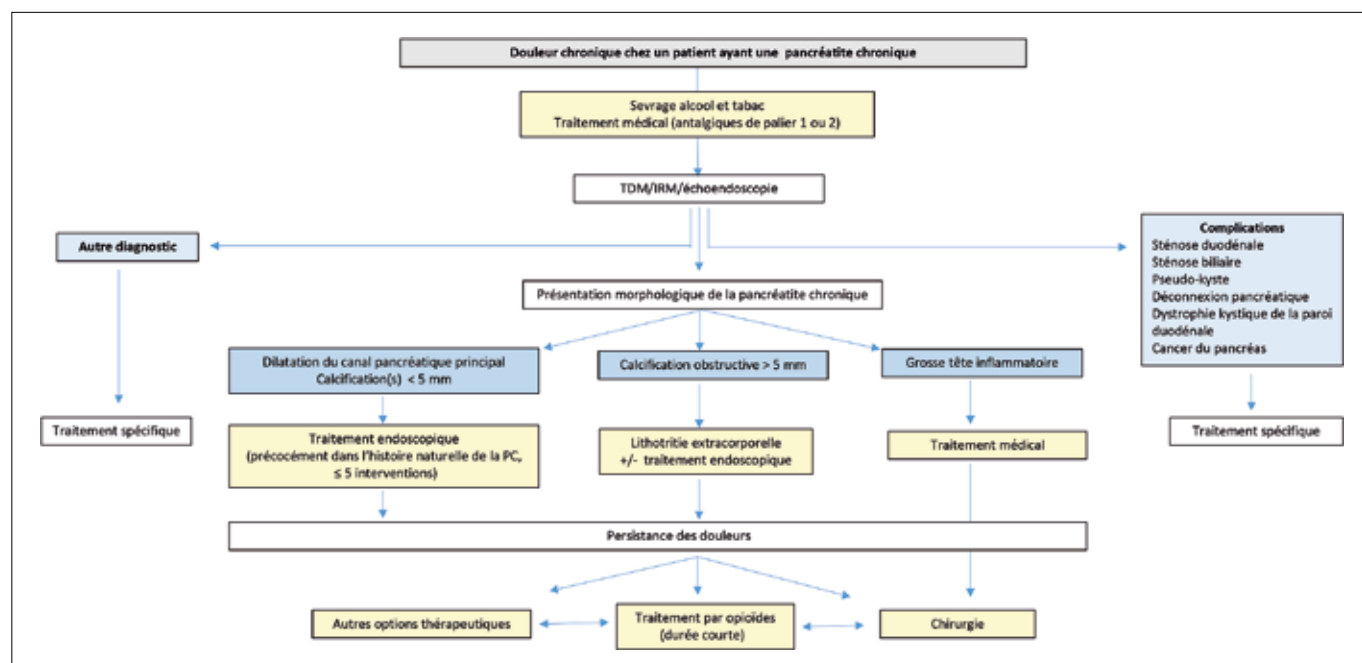
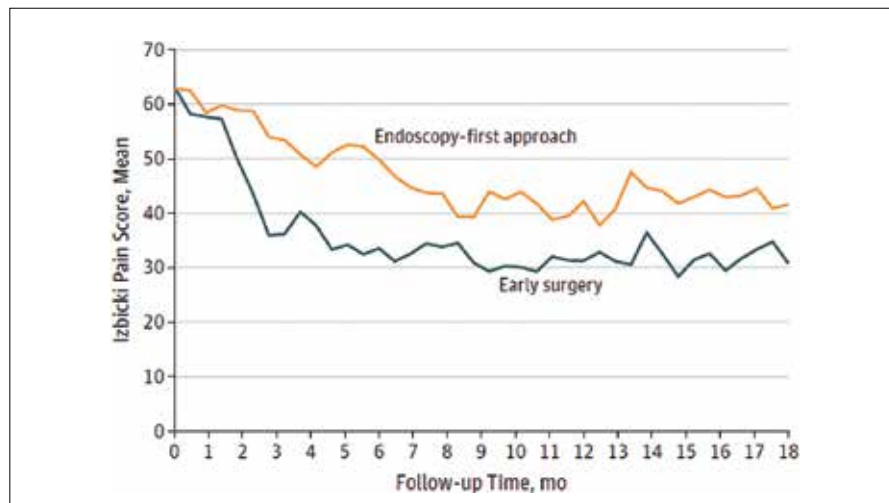


Figure 6 : Score douloureux d'Izbicki durant les 18 mois de suivi selon que les patients ayant une PC soient randomisés dans le groupe chirurgie précoce ou dans le groupe traitement en step up (traitement médical puis endoscopique puis chirurgical), dans l'étude de Issa et al. (essai ESCAPE) (41)



chroniques sont associées à une sensibilisation nerveuse périphérique et centrale, qu'il devient difficile d'inverser avec le temps. Une étude randomisée sur un petit nombre de patients a même montré récemment que les fonctions endocrines et exocrines étaient préservées en cas d'intervention précoce. Partant de ces constatations, le groupe d'étude hollandais du pancréas a conçu l'essai ESCAPE : essai randomisé contrôlé multicentrique comparant un traitement chirurgical précoce (dérivation ou intervention de Frey) à une prise en charge plus classique en *step-up* (traitement médical, si échec : traitement endoscopique +/- lithotritie, si échec : traitement chirurgical), chez 88 patients ayant un canal pancréatique dilaté et des douleurs nécessitant la prise d'opiacés depuis moins de 6 mois (41). Le score de la douleur d'Izbicki sur les 18 mois de suivi était inférieur dans le groupe chirurgie (37 vs. 49, $p = 0,02$) (figure 6). Le contrôle (total ou partiel) de la douleur à la fin du suivi était obtenu chez 58 % du groupe chirurgie versus 39 % du groupe endoscopie ($p = 0,10$). Le nombre total d'intervention était inférieur dans le groupe chirurgie (médiane de 1 vs. 3, $p < 0,001$). Les complications du traitement (27 % vs. 25 %), la mortalité (0 % vs. 0 %), le nombre d'hospitalisation, la fonction pancréatique et la qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes.

Plus récemment, 2 méta-analyses ont confirmé le bénéfice de la chirurgie.

La méta-analyse de Ma et al. (42) a inclus 570 patients : la chirurgie était associée à une meilleure efficacité sur les douleurs (OR 0,33 ; $p < 0,001$) sans différence de complication ni de durée d'hospitalisation. Une seconde méta-analyse par Mendieta et al. (43) a quant à elle inclus uniquement les essais randomisés (199 patients) comparant le devenir à court et long terme des traitements endoscopiques et chirurgicaux : le contrôle des douleurs était meilleur à long terme avec le traitement chirurgical (16,4 % vs. 35,7 % ; $p = 0,02$), sans différence à court terme (17,5 % vs. 31,2 % ; $p = 0,07$). Il n'y avait pas de différence en termes de complication ou de durée d'hospitalisation.

Même si ces travaux sont convaincants, il est intéressant de noter qu'aucune étude comparant les traitements endoscopiques et chirurgicaux ne comportait de groupe témoin sans intervention, ce qui ne permet pas d'exclure un effet placebo.

Enfin, un autre élément en faveur du traitement chirurgical est son influence sur l'histoire naturelle de la PC. Avec un niveau de preuve faible, le risque d'insuffisance pancréatique exocrine est diminué en cas de chirurgie précoce pour PC comparativement à une chirurgie à un stade avancé de la maladie (OR 2,47 ; $p = 0,002$ dans l'étude de Riediger et al. (44)). Les interventions de résection pancréatique sont associées à un risque supérieur d'insuffisance exocrine que les interventions de

dérivation pancréatique. Le peu de données concernant le risque de diabète, discordantes selon les études (diminution du risque avec un OR à 2,1 ($p = 0,01$) dans la méta-analyse de Mendieta et al. (43) mais pas d'effet dans celle de la Cochrane), ne permet pas de retenir que la chirurgie prévient le diabète (33).

Prenant en compte l'ensemble de ces données, les indications respectives de la chirurgie et de l'endoscopie ont été redéfinies. Le *Working group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis* en collaboration avec *the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society and European Pancreatic Club* a précisé les guidelines de la chirurgie en 2020 (33). Celle-ci est indiquée pour le traitement des douleurs réfractaires, le traitement des complications ou en cas de suspicion de tumeur maligne. La chirurgie précoce est à privilégier par rapport à la chirurgie en stade avancé de la maladie pour obtenir un meilleur contrôle des douleurs. Chez les patients ayant un canal pancréatique dilaté et une tête du pancréas de taille normale, une pancréatico-jéjunostomie ou une intervention de Frey donnent des résultats équivalents. Pour les patients ayant une grosse tête du pancréas, les techniques associant dérivation canalaire et résection, telles que les interventions de Frey ou de Beger sont les traitements de choix. La duodéno pancréatectomie céphalique est l'intervention la plus adaptée en cas de pancréatite chronique paraduodénale.

La place de l'endoscopie interventionnelle au cours de la pancréatite chronique a été, de la même façon, précisée par le *Working group for the International Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis* et publiée en 2021 (45). À la différence des recommandations établies en 2019 par l'*European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), ces nouvelles recommandations internationales prennent en compte les avis d'experts endoscopistes et chirurgiens. Le traitement endoscopique doit être proposé aux patients ayant une pancréatite chronique hyperalgique, après s'être assuré de l'absence d'autres complications telles qu'une compression gastrique ou duodénale, une sténose biliaire ou un pseudo-kyste. Il n'a pas sa place

chez le patient non douloureux. Il n'a pas vocation à diminuer le risque d'insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine. La décompression canalaire endoscopique peut être indiquée pour un effet antalgique immédiat, la chirurgie pourra alors être proposée en cas d'échec ou d'amélioration transitoire. Une prothèse plastique droite peut calibrer une sténose du CPP, elle doit être changée tous les 2 à 3 mois. Si une sténose significative persiste, une nouvelle prothèse peut être ajoutée. Plusieurs prothèses plastiques ou une prothèse métallique peuvent être insérées en cas de sténose persistante. Le traitement endoscopique doit être préféré pour traiter les douleurs pancréatiques et les sténoses biliaires chez les patients ayant une thrombose portale associée. En cas de contre-indication à la chirurgie chez des patients en échec du traitement endoscopique conventionnel, il peut être proposée un drainage échoguidé du canal pancréatique principal par échoendoscopie.

En résumé, la clé du succès du traitement endoscopique est la sélection des patients. Un patient présentant une calcification endocanalaire obstructive unique pourra bénéficier d'un traitement par lithotritie et/ ou endoscopie, sans avoir besoin de multiplier les procédures et donc avec une qualité de vie tout à fait satisfaisante et sans surcoût. Lorsque le mécanisme de la douleur n'est pas évident chez un patient, le traitement endoscopique peut aussi servir de test thérapeutique avant de proposer une chirurgie et de guider ainsi le geste chirurgical (simple dérivation ou résection). Enfin, en cas de dénutrition sévère, il peut aussi permettre, par son effet antalgique, d'améliorer l'état nutritionnel des patients en vue d'optimiser la prise en charge chirurgicale. La réussite d'un geste endoscopique est un facteur prédictif positif de succès d'une chirurgie et le nombre de traitement endoscopique doit rester inférieur à 5 pour ne pas diminuer les chances de succès d'une chirurgie ultérieure.

Que faire en cas d'échec du traitement chirurgical ?

Peu de données dans la littérature répondent à cette question. Il faut revenir à une démarche rigoureuse : rechercher des complications (sténose de l'anastomose pancréatico-jéjunale ? nouvelle calcification obstructive ?), optimiser le traitement

médical avec l'aide des médecins algologues et discuter de mesures alternatives non pharmacologiques. Certaines équipes peuvent à ce stade proposer une pancréatectomie totale, mais cela est tout à fait discutable.

Le cas des pancréatites chroniques sans dilatation du canal pancréatique

La question du traitement optimal des patients douloureux ayant une PC sans dilatation des canaux pancréatiques ou avec une imagerie pancréatique quasi-normale est moins consensuelle. En effet, ces formes de PC sont sous-représentées dans les études (1).

En cas de masse inflammatoire, une chirurgie peut être envisagée, *a fortiori* si un cancer est suspecté. En l'absence de mécanisme évident en imagerie à l'origine des douleurs, certains auteurs rapportent les résultats de la pancréatectomie totale avec ou sans transplantation d'îlots pancréatiques : 66 % des patients sont soulagés et 40 % des patients continuent à utiliser des opioïdes plus de 2 ans après l'intervention. Ces données sont bien insuffisantes pour poser l'indication de cette intervention. En pratique, c'est davantage la place des nouvelles techniques (analgesie intrathécale, stimulation magnétique transcranienne, splanchinectomie, stimulation médullaire) qui doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

Conclusion

Les connaissances sur la pathogénie de la douleur au cours de la PC progressent. Les options de traitement s'enrichissent, mais l'hétérogénéité des patients, le caractère subjectif et multifactoriel de la douleur compliquent la prise en charge thérapeutique. L'évaluation de la balance bénéfice/risque doit être un souci constant.

Il faut éviter une attitude trop attentive dans l'hypothèse d'un « burn-out » qui est un concept largement remis en cause. Laisser évoluer une douleur peut compromettre les chances ultérieures de thérapeutiques potentiellement radicales. Il est licite d'adresser les patients ayant des douleurs réfractaires vers des équipes spécialisées plutôt que de laisser la douleur se pérenniser.

Une bonne prise en charge implique la recherche de la cause de la PC, d'une cause extra-pancréatique aux douleurs et/ ou d'une complication de la PC. Il est impératif de viser le sevrage en alcool et en tabac. Le paracétamol et le tramadol doivent être proposés en 1^{re} intention. La nutrition entérale peut également permettre d'améliorer l'état nutritionnel mais possiblement aussi les douleurs. Si le recours aux opioïdes forts est licite lors d'un épisode aigu, il est controversé au long cours en raison du risque d'addiction. Les résultats du bloc coeliaque sont décevants dans la PC. La dérivation pancréatico-jéjunale permet de soulager très efficacement, à court et long termes, les patients présentant une dilatation du canal pancréatique principal. L'intervention de Frey trouve sa place en cas de grosse tête inflammatoire du pancréas. Les indications privilégiées du traitement endoscopique sont les sténoses isolées du canal pancréatique principal, de siège préférentiellement céphalique, et les malades à haut risque chirurgical (dénutrition, cirrhose, hypertension portale). Quel que soit le traitement proposé chez les patients hyperalgiques une intervention plus précoce est associée à de meilleurs résultats.

Références

1. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *The Lancet* 2020 ; 396 : 499-512.
2. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2017; 17:720-31.
3. Kempeneers MA, Issa Y, Verdonk RC, et al. Pain patterns in chronic pancreatitis: a nationwide longitudinal cohort study. *Gut* 2021;70:1724-33.
4. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, et al. Pain and chronic pancreatitis: A complex interplay of multiple mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:7282-91.
5. Bahuva R, Walsh RM, Kapural L, et al. Morphologic Abnormalities Are Poorly Predictive of Visceral Pain in Chronic Pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:6-10.
6. Zhu Y, Colak T, Shenov M, et al. Nerve Growth Factor Modulates TRPV1 Expression and Function and Mediates Pain in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:370-7.

7. Drewes AM, Veldhuisen CL van, Bellin MD, *et al.* Assessment of pain associated with chronic pancreatitis: An international consensus guideline. *Pancreatology* 2021; S1424390321004981.
8. Madaria E de-, Abad-González A, Aparicio JR, *et al.* The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment). *Pancreatology* 2013;13:18-28.
9. Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder-Smith OHG, *et al.* Pregabalin Reduces Pain in Patients With Chronic Pancreatitis in a Randomized, Controlled Trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-43.
10. Gurusamy KS, Lushoku C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016:CD011522.
11. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, *et al.* Pancreatic Enzyme Supplements Are Not Effective for Relieving Abdominal Pain in Patients with Chronic Pancreatitis: Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;2016:8541839.
12. Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN, *et al.* Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31:1654-62.
13. Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, *et al.* Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66:4017-25.
14. Vries M de, Van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, *et al.* Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;81:525-37.
15. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Canadian Guideline For Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: Implications for pain physicians. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc.* 2011;16:157-8.
16. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) | Elsevier Enhanced Reader n.d. ;.
17. Goulden MR. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br. J. Pain* 2013;7:8-22.
18. Ratnayake CB, Bunn A, Pandanaboyana S, *et al.* Spinal Cord Stimulation for Management of Pain in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review of Efficacy and Complications. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 2020; 23:19-25.
19. Delhay M, Arvanitakis M, Verset G, *et al.* Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;2:1096-106.
20. Clarke B, Slivka A, Tomizawa Y, *et al.* Endoscopic Therapy is Effective for Patients with Chronic Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10:795-802.
21. Seven G, Schreiner MA, Ross AS, *et al.* Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2012;75:997-1004.e1.
22. Tandan M, Reddy DN, Talukdar R, *et al.* Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2013;78:726-33.
23. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, *et al.* Multiple Stenting of Refractory Pancreatic Duct Strictures in Severe Chronic Pancreatitis: Long-term Results. *Endoscopy* 2006;38:254-59.
24. Sofi AA, Khan MA, Ahmad S, *et al.* Comparison of clinical outcomes of multiple plastic stents and covered metal stent in refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis-a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2021;21:854-61.
25. Cahen DL, Merwe SW van der, Laleman W, *et al.* A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a proof of principle. *Gastrointest. Endosc.* 2018;87:486-91.
26. Moole H, Jaeger A, Bechtold ML, *et al.* Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pancreas* 2016;45:651-8.
27. Ahmed Ali U, Issa Y, Bruno MJ, *et al.* Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:49.
28. Dumonceau J, Costamagna G, Tringali A, *et al.* Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007;56:545-52.
29. Huijgevoort NCM van, Veld JV, Fockens P, *et al.* Success of extracorporeal shock wave lithotripsy and ERCP in symptomatic pancreatic duct stones: a systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open* 2020; 8: E1070-E1085.
30. Saghir SM, Mashiana HS, Mohan BP, *et al.* Efficacy of pancreatoscopy for pancreatic duct stones: A systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2020;26:5207-19.
31. Bick BL, Patel F, Easler JJ, *et al.* A comparative study between single-operator pancreatoscopy with intraductal lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for the management of large main pancreatic duct stones. *Surg. Endosc.* 2021;.
32. Dumonceau J-M, Delhay M, Tringali A, *et al.* Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018. *Endoscopy* 2019;51:179-193.
33. Kempeneers MA, Issa Y, Ali UA, *et al.* International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2020;20:149-157.
34. Frey CF, Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1994;220:492-507.
35. Bramis K, Gordon-Weeks AN, Friend PJ, *et al.* Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2012;99:761-66.
36. Yin Z, Sun J, Yin D, *et al.* Surgical Treatment Strategies in Chronic Pancreatitis: A Meta-analysis. *Arch. Surg.* 2012;147: 961-8.
37. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, *et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1433-37.
38. Cahen DL, Rauws EAJ, Busch OR, *et al.* Endoscopic versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;9.
39. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, *et al.* Long-term Outcomes of Endoscopic vs Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Patients With Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 2011;141:1690-95.
40. Ali UA, Pahlplatz JM, Nealon WH, *et al.* Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;.
41. Issa Y, Kempeneers MA, Bruno MJ, *et al.* Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis: The ESCAPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;323:237-247.
42. Ma KW, So H, Shin E, *et al.* Endoscopic versus Surgical Intervention for Painful Obstructive Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021;10:2636.
43. Mendieta PJO, Sagae VMT, Ribeiro IB, *et al.* Pain relief in chronic pancreatitis: endoscopic or surgical treatment? a systematic review with meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2021; 35:4085-94.
44. Riediger H, Adam U, Fischer E, *et al.* Long-term Outcome After Resection for Chronic Pancreatitis in 224 Patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2007;11:949-60.
45. Kitano M, Gress TM, Garg PK, *et al.* International consensus guidelines on interventional endoscopy in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* 2020;20:1045-55.

5

Les cinq points forts

- La douleur est la manifestation prédominante de la pancréatite chronique. Elle peut être multifactorielle : hyperpression canalaire, pseudo-kyste, dystrophie kystique de la paroi duodénale, inflammation pancréatique, ischémie.
- En complément du traitement médical, les possibilités thérapeutiques sont un traitement endoscopique (sphinctérotomie pancréatique, calibrage d'éventuelles sténoses par endoprothèses pancréatiques, couplé ou non à de la lithotritie extracorporelle) ou un traitement chirurgical (dérivation et/ ou résection pancréatique).
- La dérivation pancréatico-jéjunale permet de soulager très efficacement à court et long termes les patients présentant une dilatation du canal pancréatique principal. L'intervention de Frey (*dérivation du canal de Wirsung avec évidement céphalique*) est indiquée en cas de volumineuse tête inflammatoire du pancréas.
- Les indications privilégiées du traitement endoscopique sont les sténoses symptomatiques isolées du canal pancréatique principal dans sa portion céphalique, et les malades à haut risque chirurgical (dénutrition, cirrhose, hypertension portale).
- Une prise en charge précoce des douleurs donne de meilleurs résultats à long terme.