



# UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

## THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etat des lieux de la prise en charge de la pancréatite chronique en  
France :  
Analyse rétrospective à partir de 82 362 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 mars 2026 à 18 heures  
au Pôle Recherche  
par **Alexandrine JOSEPH**

---

### JURY

**Président :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI, PU-PH**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Florence BEAUCAMP**

**Monsieur le Docteur Romain GERARD**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI, MCU-PH**

---



## **AVERTISSEMENT**

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

## Table des matières

Remerciements .....	Erreur ! Signet non défini.
Lexique .....	4
Résumé.....	5
Introduction .....	6
Epidémiologie.....	6
Facteurs de risque et évolution.....	6
Douleur dans la pancréatite chronique .....	8
Traitement conservateur.....	9
Traitement endoscopique .....	10
Traitement chirurgical .....	11
Résultats de la chirurgie .....	14
Premiers essais randomisés .....	15
L'essai ESCAPE.....	16
Conclusion .....	17
Glossary .....	19
Abstract.....	20
Article .....	21
Introduction.....	21
Patients and Methods .....	23
Data sources .....	23
Study population.....	23
Data collection.....	24
Statistical analysis .....	26
Results.....	27
Patients' characteristics.....	27
Comparative analysis between the interventional endoscopy and the surgery groups...29	
Outcomes of surgery for chronic pancreatitis.....	31
Discussion .....	36
Conclusion.....	41
Annexes .....	42
Annexe 1 : Flowchart of included patients .....	42
Annexe 2 : Included and excluded ICD-10 diagnoses .....	43
Annexe 3 : CCAM codes included for each procedure.....	43
Bibliographie .....	47

# Lexique

**AINS** – Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**CPRE** - Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique

**DKPA** - Dystrophie Kystique sur Pancréas Aberrant

**DPC** – Duodéno-Pancréatectomie Céphalique

**ESWL** – Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy

**PA** – Pancréatite Aigüe

**PC** – Pancréatite Chronique

**PG** – Pancréatectomie Gauche

**PMSI** - Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**SNDS** – Système National des Données de Santé

# Résumé

**Objectifs :** Evaluer les stratégies de prise en charge de la Pancréatite Chronique (PC) en France en situation clinique réelle, et identifier des facteurs de risque d'échec de traitement.

**Contexte :** Bien que plusieurs essais randomisés aient démontré un bénéfice de la chirurgie précoce dans la PC, ces conclusions n'ont pas été analysées chez un grand nombre de patients en pratique clinique courante.

**Méthodes :** Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique nationale a inclus plus de 82 000 patients avec un diagnostic de PC. Les résultats des patients traités par endoscopie interventionnelle ou par chirurgie ont été comparés, avec un succès du traitement défini par un arrêt des traitements antalgiques de palier 3 après intervention. Des analyses multivariées ont été réalisées afin d'identifier des facteurs de risque d'échec du traitement.

**Résultats :** Parmi les patients qui ont été opérés, une stratégie d'endoscopie première a été associée à un taux d'arrêt du traitement par opioïdes forts inférieur à la chirurgie seule (48.4 % vs 55.3 % ;  $p < 0.001$ ). Les endoscopies préalables (OR = 1.29, 95 % CI [1.04–1.61] ;  $p = 0.02$ ) et la thérapie prolongée par opioïdes forts en pré-opératoire (OR = 7.01, 95 % CI [5.23–9.40] ;  $p < 0.001$ ) ont été identifiés comme des facteurs prédictifs d'échec de la chirurgie. De même, la prise prolongée d'opioïdes forts serait un facteur de risque d'échec de l'endoscopie interventionnelle (OR = 8.98, 95 % CI [7.64–10.56] ;  $p < 0.001$ ). Chez les patients traités exclusivement par endoscopie, la pose d'endoprothèse Wirsungienne est également associée à un risque plus élevé d'échec du traitement (OR = 1.18, 95 % CI [1.03–1.35] ;  $p = 0.02$ ).

**Conclusions :** La prise en charge chirurgicale précoce apparaît comme plus efficace qu'une stratégie de prise en charge endoscopique première sur le contrôle de la douleur à long terme, chez les patients qui ont finalement été opérés dans leur parcours. Le traitement prolongé par opioïdes forts représente un important facteur de risque d'échec des thérapies, soulignant l'importance d'une prise en charge globale précoce, multidisciplinaire, et d'une évaluation chirurgicale rapide.

# Introduction

## Epidémiologie

Une définition récente de la Pancréatite Chronique (PC) a été proposée, comme étant une pathologie fibro-inflammatoire du pancréas qui se développe chez des individus ayant des facteurs de risque, notamment génétiques ou environnementaux, et qui développent une réponse pathologique persistante aux agressions du parenchyme pancréatique [1]. Elle peut être responsable d'une destruction irréversible du parenchyme, de calcifications, de douleurs, d'insuffisance endocrine ou exocrine, voire de dysplasie [2]. Cette pathologie concerne entre 13 et 52/100 000 personnes dans la population mondiale [3], et autour de 20/100 000 en France [4].

## Facteurs de risque et évolution

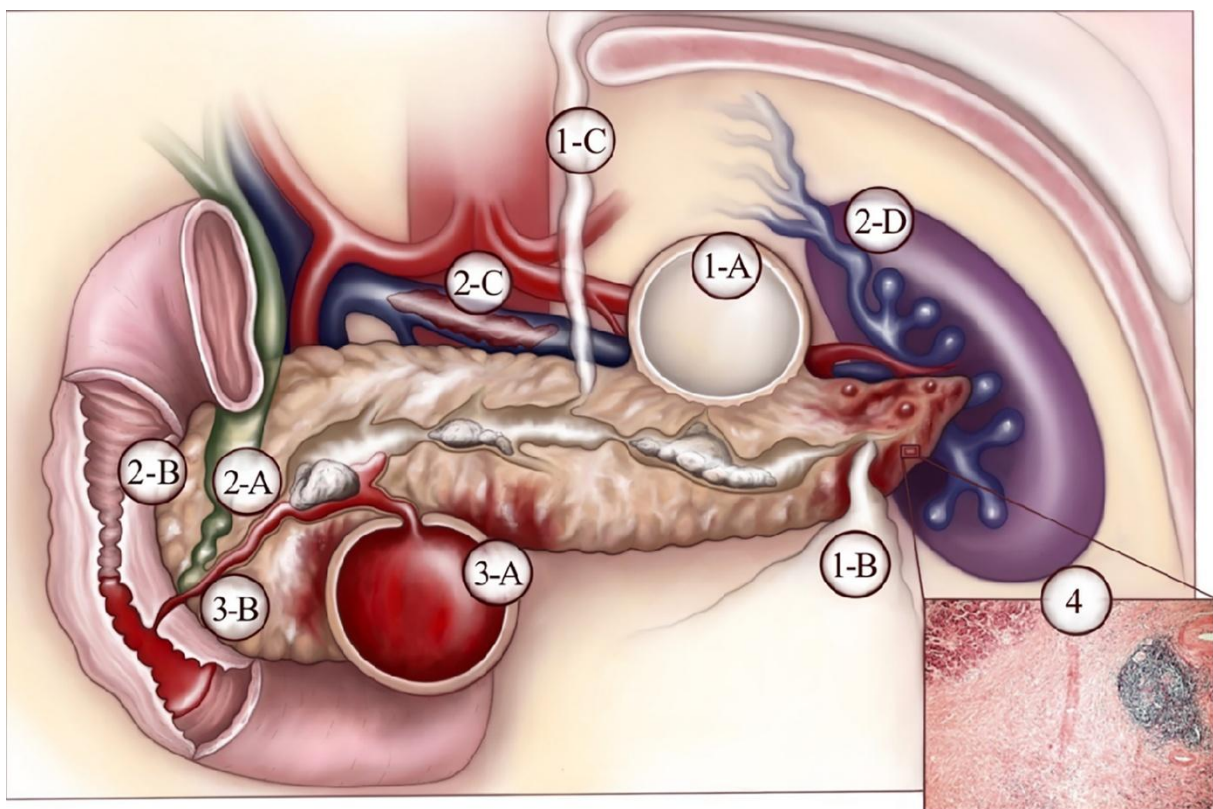
La PC est une pathologie complexe associée à des facteurs de risques multiples. Les principaux facteurs environnementaux identifiés sont la consommation chronique d'alcool et de tabac [5], qui favorisent la progression des pancréatites aiguës (PA) en PC [6]. Il existe également des facteurs génétiques identifiés tels que des mutations des gènes PRSS1, SPINK1, CTSC et CFTR entre autres [7].

Son évolution est marquée par l'apparition progressive de complications. Celles-ci peuvent être classées en trois grands groupes : les complications liées à l'inflammation, celles liées à la fibrose, et l'insuffisance pancréatique [8].

Les complications inflammatoires comportent l'apparition de pseudokystes pancréatiques, les calcifications, les thromboses veineuses portale et splénique, et les fistules pancréatiques (spontanées ou en lien avec une rupture de pseudokyste par exemple).

Les complications liées à la fibrose incluent principalement les sténoses canales, biliaire ou pancréatique, et les sténoses duodénales par compression par la tête du pancréas inflammatoire.

Ensuite, on cite les insuffisances pancréatiques endocrine et exocrine. L'insuffisance pancréatique endocrine est la cause de diabète par perte de sécrétion de l'insuline, et l'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une malabsorption digestive responsable de diarrhées et stéatorrhées. Elle se traite par la prise d'enzymes pancréatiques.



*Fig. 1 : Schéma résumant les principales complications de la PC. 1-A : pseudokyste ; 1-B : fistule pancréatique ; 1-C : fistule pleuro-pancréatique ; 2-A : sténose biliaire ; 2-B : sténose duodénale ; 2-C : thrombose veineuse ; 2-D : hypertension portale ; 3-A : pseudoanévrisme ; 3-B : rupture de pseudoanévrisme ; 4 : insuffisance pancréatique endocrine et exocrine [9]*

Par ailleurs, la PC est le principal facteur de risque d'adénocarcinome pancréatique, avec un risque multiplié par 13.3 par rapport à la population générale [10]. Plus

rarement, il peut exister une transformation de la PC en Dystrophie Kystique sur Pancréas Aberrant (DKPA). Cette pathologie concerne jusqu'à 6% des patients atteints de PC, et se caractérise par un épaissement fibro-inflammatoire de la paroi duodénale et du sillon duodéno-pancréatique, associé à une transformation kystique [11].

Enfin, la principale manifestation clinique de la PC est la douleur.

### **Douleur dans la pancréatite chronique**

La douleur concerne 85 à 97 % des patients atteints de PC [12] et est présente dès les premières manifestations de la maladie dans 75 % des cas [13]. Sa physiopathologie est complexe et encore incomplètement élucidée. L'hypothèse principale est que la douleur est due à l'obstruction des canaux pancréatiques, entraînant une dilatation et une hyperpression à l'intérieur des canaux et sur le parenchyme. On cite également la douleur occasionnée par le processus inflammatoire global du parenchyme pancréatique, ainsi qu'une composante neuropathique liée à l'atteinte directe des plexus nerveux par la fibrose inflammatoire. Il existe enfin une composante nociplastique qui résulte d'une altération chronique des mécanismes de signalisation de la douleur, qui se développe avec le temps, et qui entraîne une sensibilisation du système nerveux [14].

### **Recommandations**

La douleur est la principale cible du traitement de la PC. A l'heure actuelle, il existe des recommandations en pratique clinique qui ont été réactualisées en 2021 [15] pour la prise en charge de cette pathologie. La séquence de prise en charge consiste le plus souvent en un traitement conservateur initial associé à une prise en charge des épisodes de PA ainsi que des complications endocrines et exocrines. Une prise en

charge endoscopique est proposée en cas de persistance des symptômes malgré un traitement médicamenteux bien suivi, ou en cas de complications telles que des sténoses biliaires, pancréatiques ou des pseudokystes. La chirurgie n'est recommandée qu'en dernier recours après échec des thérapeutiques précédentes.

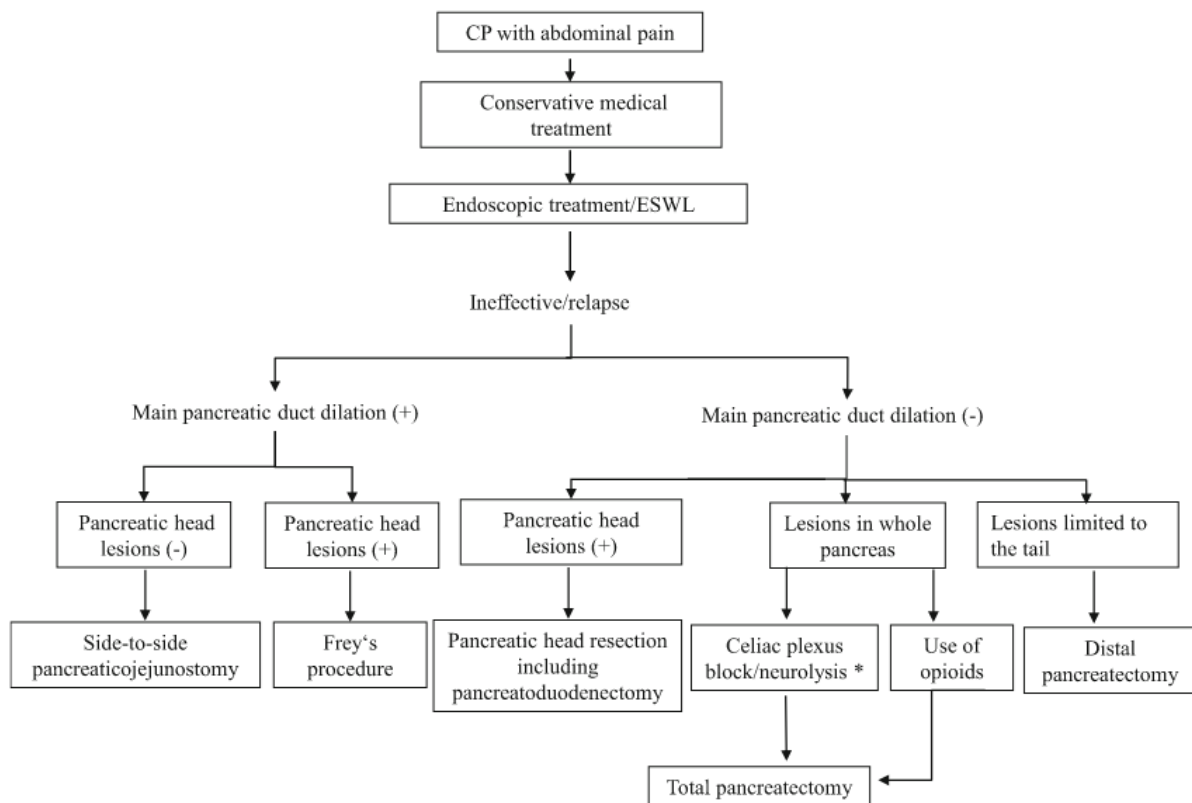


Fig. 2 : Algorithme de prise en charge de la PC [15]

### Traitement conservateur

Le traitement conservateur initial vise à écarter les principaux facteurs de risque et de progression de la maladie, à savoir l'alcool et le tabac [5]. L'arrêt complet des consommations est donc recommandé en première intention afin de limiter la progression ainsi que les épisodes de PA récidivants, quelle que soit l'étiologie [16], [17]. En cas d'inefficacité des règles hygiéno-diététiques seules, un traitement antalgique médicamenteux est initié, en l'incrémentant progressivement selon la symptomatologie [18]. D'abord, on utilise des antalgiques de palier I (Paracetamol en

première intention, les AINS sont utiles mais limités par leurs effets secondaires), puis des opioïdes faibles (Tramadol). En parallèle, des antalgiques visant la composante neuropathique des douleurs sont utilisés, comme la Prégabaline [19].

Des opioïdes forts sont prescrits en cas de persistance des symptômes, mais ils devraient être réservés aux patients ne pouvant bénéficier d'un traitement endoscopique ou chirurgical. Malgré ces recommandations, de 25 à 60 % des patients sont concernés par l'utilisation chronique d'opioïdes forts, et donc par les effets secondaires associés et le risque de dépendance [20], [21].

### **Traitement endoscopique**

En cas de mauvais contrôle de la maladie avec un traitement conservateur, le traitement interventionnel de première intention est endoscopique. L'ESWL (Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy) est désormais recommandée en première ligne. Elle permet de fragmenter par ondes de choc les calculs de plus de 5mm en calculs de moins de 3mm, afin qu'ils s'évacuent seuls ou qu'ils soient extraits par Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique (CPRE). Ce geste permet une clairance canalaire dans environ 70-80 % des cas en 1 à 3 séances, avec un taux de récurrence allant jusqu'à 35 % [22] [23] [24].

Les autres gestes réalisés sont principalement des gestes de désobstruction pancréatique et biliaire avec sphinctérotomie pour les calculs de petite taille, ou après ESWL, pose de stents en cas de sténose canalaire, drainage des pseudokystes symptomatiques (douloureux ou infectés) [25], [26]. L'objectif de ces différentes techniques est de réduire les douleurs en limitant l'hyperpression dans le canal pancréatique et dans les voies biliaires. Ces techniques nécessitent souvent d'être

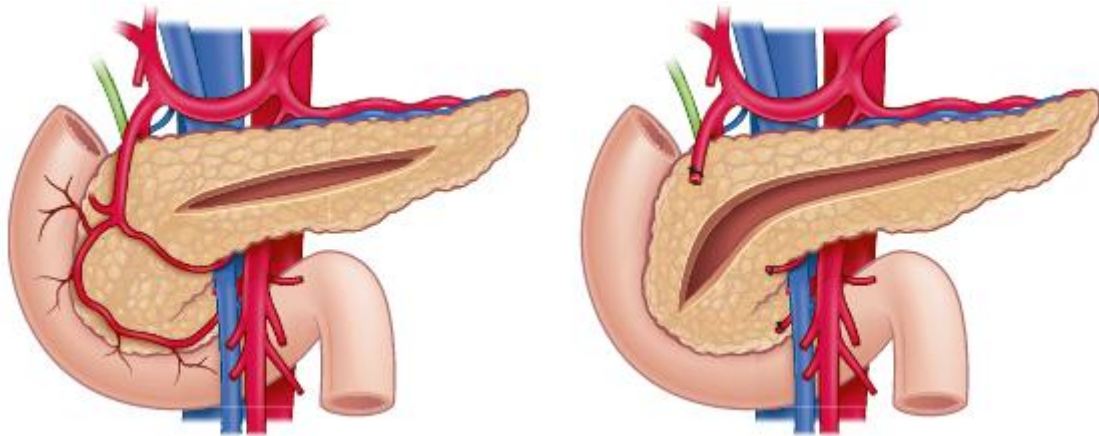
répétées, avec une récurrence des douleurs à moyen terme, ou un soulagement seulement partiel dans plus de la moitié des cas [27].

Les recommandations les plus récentes des sociétés de gastro-entérologie proposent donc de discuter la chirurgie rapidement chez les patients sans contre-indication [27], ou après échec du traitement endoscopique après réévaluation à 6-8 semaines [26]. Malgré cela, cette évaluation chirurgicale précoce reste minoritaire.

### **Traitement chirurgical**

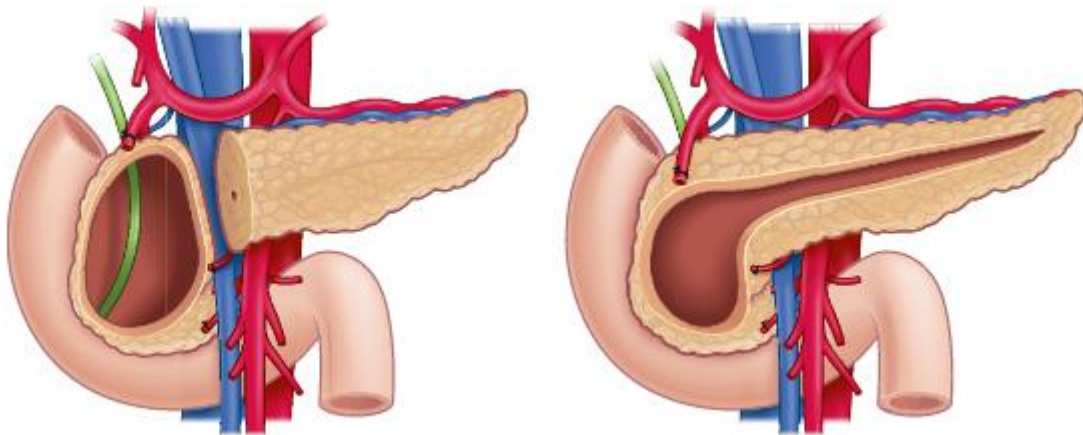
La prise en charge chirurgicale reste donc le plus souvent envisagée en dernier recours. Les procédures existantes peuvent être classées en trois catégories : les gestes de dérivations, les gestes combinant résection et drainage, et les résections pancréatiques standard [28], [29].

Les dérivations permettent la réalisation d'une anastomose Wirsungo-jéjunale latérale simple (intervention de Partington-Rochelle) ou étendue, ou d'une anastomose gastro-jéjunale, avec ou sans dérivation biliaire par anastomose bilio-digestive. Ces interventions sont généralement réservées aux patients avec une dilatation du canal de Wirsung de plus de 5mm sans masse inflammatoire majeure et sans élargissement de la tête du pancréas [29]. On cite également dans cette catégorie les drainages de pseudokystes.



*Fig. 3 : A gauche, intervention de Partington-Rochelle. A droite, anastomose Wirsungojéjunale latérale étendue [30]*

Les résections combinées au drainage sont des gestes de résection pancréatique préservant le duodénum. Elles comportent entre autres l'intervention de Frey, de Berne et de Beger. Elles sont indiquées en cas d'inflammation pancréatique importante avec dilatation du Wirsung, avec un élargissement de la tête du pancréas inférieur à 4cm, et sans suspicion de malignité.



*Fig. 4 : A gauche, intervention de Beger. A droite, intervention de Frey [30]*

Enfin on cite les résections pancréatiques standard, à savoir la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) ou totale (DPT), ou la pancréatectomie gauche (PG). Ces interventions sont réservées aux patients présentant une masse

pancréatique inflammatoire sans dilatation du Wirsung, avec atteinte importante des organes de voisinage, avec un élargissement de la tête du pancréas supérieur à 4cm, ou avec une suspicion de transformation maligne.

On peut discuter également en centre expert la DPT avec autotransplantation d'îlots de Langherans (protocole TPIAT) qui permet l'excision totale de l'organe pathologique tout en limitant le risque d'insuffisance pancréatique en post-opératoire [31].

Surgical procedures	Indications
<b>Drainage</b>	
Partington-Rochelle	Dilated MPD and absence of an inflammatory mass in the pancreatic head
<b>Pancreatic resections</b>	
PD	Presence of an inflammatory mass or suspicion of malignancy in the pancreatic head. Local complications of CP such as duodenal or common bile duct stenosis
DP	Isolated inflammation, symptomatic pseudocysts or suspected malignancy in the pancreatic body or tail
TP/TP-IAT	Reserved as end-of-the-line treatment when previous surgical interventions have failed. Useful in the setting of intractable pain and small MPD (e.g., small duct disease). It is occasionally used as a prophylactic measure for pancreatic cancer in patients with hereditary CP
<b>DPPHR</b>	
Beger procedure	Inflammatory mass in the pancreatic head with MPD dilatation and low suspicion of malignancy
Frey procedure	Similar to the Beger procedure, with the addition that this modification can be performed even in the presence of portal hypertension or thrombosis
Berne procedure	Similar to the Frey procedure

Abbreviations: CP, chronic pancreatitis; DP, distal pancreatectomy; DPPHR, duodenum-preserving pancreatic head resection; MPD, main pancreatic duct; PD, pancreatoduodenectomy; TP, total pancreatectomy; TP-IAT, total pancreatectomy with islet autotransplantation.

*Fig. 5 : indications des différentes procédures chirurgicales [28]*

Il a été montré que les gestes de dérivation sont moins morbides que les autres procédures (moins de ré-hospitalisations et moins de réinterventions). En revanche, il n'y a pas de différence sur les résultats en termes de soulagement de la douleur [30]. Les mêmes observations ont été faites en termes d'efficacité pour les interventions de Frey ou de Berne comparées à la DPC [32]. Le type d'intervention pratiquée est donc adapté à la pathologie de chaque patient en fonction de sa présentation clinique.

A noter, dans certaines études on observe plus d'insuffisance pancréatique endocrine après résection standard (43 % contre 21 % pour les gestes de dérivation avec

préservation duodénale et 14 % pour les gestes de drainages dans une étude néerlandaise de 2025 incluant 381 patients) étant donné la plus faible quantité de parenchyme pancréatique restant après résection [33]. La qualité de vie est également plus altérée après DPC qu'après les autres types de résection [34].

### **Résultats de la chirurgie**

La chirurgie permet, selon l'essai ESCOPA incluant 207 patients, un soulagement de la douleur à 6 mois dans plus de 90 % des cas, avec un taux de mortalité de 1.4 % et de complications majeures (Clavien-Dindo supérieur ou égal à III) de 14 % [30].

De nombreuses études ont cherché à comparer les résultats de la chirurgie et de l'endoscopie. Une méta-analyse datant de 2017 analysant 19 études observationnelles [35] a constaté une supériorité de la chirurgie par rapport à l'endoscopie (80.4 % d'amélioration des symptômes contre 72.6 %), mais avec une morbi-mortalité plus élevée.

De plus, le timing de la prise en charge chirurgicale a été discuté et plusieurs études observationnelles sont en faveur d'une chirurgie précoce et non en fin de parcours [36], [37]. Une étude a conclu que le délai optimal serait à 26 mois ou moins du début de l'évolution de la PC [38]. Les facteurs prédictifs de succès de la chirurgie identifiés notamment dans l'essai ESCOPA [30] sont en effet une durée d'évolution moins longue de la maladie, et l'absence de traitement opioïde. Un nombre de procédures endoscopiques préalables supérieur à 5 a également été identifié comme facteur de risque d'échec de la chirurgie [39]. La littérature évolue donc en faveur d'une chirurgie précoce.

## **Premiers essais randomisés**

Trois principaux essais randomisés prospectifs ont comparé les résultats des prises en charges endoscopique vs. chirurgicale [40], [41], [42], [43].

En 2003, Díte *et al.* [42] publient la première étude randomisée prospective comparant endoscopie interventionnelle (sphinctérotomies, dilatations, stenting, extraction de calculs) et chirurgie (de résection ou de drainage). Cent quarante patients ont été inclus, et les résultats à 1 an montrent une efficacité comparable de l'endoscopie et de la chirurgie (plus de 90 % de réponse complète ou partielle dans les deux groupes). Sur le suivi à 5 ans, 34.9 % des patients traités endoscopiquement rapportent un échec de la procédure contre seulement 13.7 % des patients chirurgicaux. Concernant la morbi-mortalité, le taux de complications était de 8 % dans les deux groupes, et aucun décès n'a été recensé. En revanche dans le groupe chirurgie, deux patients ont nécessité une réintervention pour complication.

Ces résultats ont également été retrouvés par Cahen *et al.* en 2007 [43] dans une autre étude randomisée incluant 39 patients. Au terme de la période de suivi de deux ans, 32 % des patients traités endoscopiquement rapportent un soulagement partiel ou complet de leur douleur, contre 75 % des patients opérés. Les patients traités endoscopiquement ont également nécessité plus de procédures thérapeutiques (médiane de 5 vs 1). Comme pour Díte, il n'y a pas de différence significative observée en termes de morbi-mortalité entre les deux groupes.

Dans leurs résultats à long terme [41] (après 7 ans de suivi), ces observations se maintiennent. De plus, 47 % des patients traités endoscopiquement ont finalement été opérés au cours du suivi. A noter que, chez ces malades, les résultats de la chirurgie sont moins bons que chez ceux qui ont été opérés plus tôt dans leur parcours.

Ces deux études ont cependant pour limite commune l'inclusion de patients à un stade déjà avancé de la maladie, et/ou morphino-dépendants, or nous avons vu que ce sont des facteurs de risque de moins bonne efficacité de la prise en charge chirurgicale.

### **L'essai ESCAPE**

En 2020, l'essai randomisé néerlandais ESCAPE [40] s'est donc intéressé à comparer les résultats d'une chirurgie précoce par rapport à une endoscopie première. Dans cette étude, l'inclusion intervient avant 6 mois d'usage d'opioïdes faibles, et avant 2 mois d'usage d'opioïdes forts. Quarante-quatre patients ont été analysés dans chaque bras. Il a été observé un soulagement de la douleur partiel ou complet chez 58 % des patients opérés à la fin du suivi (18 mois) contre 39 % des patients traités par endoscopie seule. L'étude a aussi relevé que 30 % des patients traités par une endoscopie première ont finalement été opérés après un délai médian de moins d'un an.

Concernant la morbi-mortalité, il n'y avait pas de différence significative en termes de réadmissions hospitalière, de mortalité, d'insuffisance pancréatique endocrine ou exocrine, ou de qualité de vie rapportée. De même, le taux de complications était comparable dans les deux groupes (27 et 25 %).

Cette étude vient donc appuyer la supériorité du traitement chirurgical par rapport au traitement endoscopique déjà évoquée dans les essais précédents, en insistant sur l'importance d'une prise en charge précoce, c'est-à-dire de première intention après un traitement conservateur en échec depuis moins de 6 mois. Cela vient confirmer les résultats des études observationnelles citées précédemment.

L'analyse d'ESCAPE a été prolongée pour une durée de suivi moyenne d'environ 8 ans [44]. Au long terme, on retrouve les mêmes résultats avec des scores de mesure

de la douleur inférieurs dans le groupe de patients chirurgicaux. Le taux de réintervention est resté plus élevé chez les malades ayant eu une approche endoscopique première (44 % vs 26 %). Le taux de complications liées au traitement était plus élevé également dans ce groupe, l'explication avancée étant le nombre accru de procédures. A la fin de la période de suivi, la moitié des patients traités par endoscopie initiale a finalement subi une opération. En revanche le taux global de complications et de mortalité restait similaire dans les deux groupes.

### **Conclusion**

Il apparaît donc qu'une prise en charge chirurgicale précoce est plus efficace pour le contrôle de la douleur, tout en restant sûre, en particulier lorsque les patients n'ont pas eu de traitement endoscopique au préalable et qu'ils n'ont pas reçu d'antalgiques de palier III pendant une longue durée.

Malgré cela, les recommandations [12] continuent de préconiser la chirurgie après échec de l'endoscopie, et en pratique clinique les patients restent adressés au chirurgien tardivement dans leur parcours.

Une des limites récurrentes des études réalisées à ce sujet est leur faible nombre de patients inclus, souvent en centre expert, limitant l'extension de leurs résultats à la population générale. Ce travail observationnel rétrospectif incluant les données de près de 83 000 patients (dont environ 2 500 ont été opérés), extraites du PMSI et du SNDS, a donc pour objectifs :

- 1- D'étudier le parcours thérapeutique en vie réelle des patients avec un diagnostic de PC ;
- 2- De déterminer quels sont les facteurs de risques d'échec du traitement chirurgical (défini par la poursuite d'un traitement par palier 3 après

procédure, ou par la nécessité d'une ou plusieurs réinterventions) et endoscopique (défini par la poursuite d'un traitement par palier 3, ou par la nécessité d'une intervention chirurgicale à terme) ;

- 3- De valider à l'échelle de la population générale les observations rapportées dans les différentes études existantes.

# Glossary

**CCAM** - Classification Commune des Actes Médicaux

**CCI** – Charlson’s Comorbidity Index

**CNAM** – Caisse Nationale d’Assurance Maladie

**CP** – Chronic Pancreatitis

**DP** – Distal Pancreatectomy

**ERCP** – Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography

**ESWL** – Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy

**GJ** – Gastrojejunostomy

**HJ** – Hepaticojejunostomy

**ICD-10** – International Classification of Disease 10th edition

**INSERM** – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**MDPH** – Maison Départementale des Personnes Handicapées

**MPD** – Main Pancreatic Duct

**PD** – Pancreaticoduodenectomy

**PERT** – Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

**PJ** – Pancreaticojejunostomy

**PMSI** – Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information

**RCT** – Randomised Controlled Trials

**SNDS** – Système National des Données de Santé

**TP** – Total Pancreatectomy

# Abstract

**Objective:** To evaluate real-world management strategies for symptomatic chronic pancreatitis (CP) and identify predictors of treatment failure.

**Background:** Although randomized trials have suggested benefits of early surgery in CP, evidence regarding the translation of these strategies into routine clinical practice remains limited.

**Methods:** A nationwide multicentre observational study including more than 82,000 patients with CP was conducted. Outcomes of patients treated with interventional endoscopy or surgery were compared, with treatment success defined as withdrawal of strong opioid therapy. Multivariable analyses were performed to identify predictors of treatment failure.

**Results:** Among patients requiring surgery, an endoscopy-first strategy was associated with lower rates of strong opioid withdrawal compared with an early surgery approach (48.4% vs 55.3%;  $p < 0.001$ ). Prior endoscopic interventions (OR = 1.29, 95% CI [1.04–1.61];  $p = 0.02$ ) and prolonged preoperative strong opioid use (OR = 7.01, 95% CI [5.23–9.40];  $p < 0.001$ ) were independent predictors of surgical failure. Similarly, prolonged opioid exposure predicted failure of endoscopic management (OR = 8.98, 95% CI [7.64–10.56];  $p < 0.001$ ). In patients treated exclusively with endoscopy, pancreatic duct stenting was associated with an increased risk of treatment failure (OR = 1.18, 95% CI [1.03–1.35];  $p = 0.02$ ).

**Conclusions:** Early surgical management appears more effective for pain control than a step-up endoscopic strategy in patients with CP requiring surgery. Prolonged opioid exposure represents a major predictor of treatment failure, highlighting the importance of early multidisciplinary decision-making and timely surgical referral.

# Article

## Introduction

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive fibro-inflammatory disease in which pain constitutes the predominant and most disabling clinical manifestation. Pain affects 85–97% of patients with CP [12] and is present at disease onset in nearly 75% of cases [13]. Beyond being a symptom, pain represents the main determinant of quality of life, healthcare utilization, repeated hospitalizations, opioid dependence, and overall therapeutic decision-making. Its pathophysiology is multifactorial, predominantly related to obstruction of the main pancreatic duct (MPD), ductal hypertension, and the ongoing inflammatory process, but also involving neural remodelling and central sensitization in advanced stages. Consequently, effective pain control is the cornerstone of CP management and a major prognostic factor for long-term outcomes.

In current clinical practice and international guidelines [15], treatment of painful CP follows a step-up strategy. Initial management consists of conservative measures, including lifestyle and dietary modifications combined with stepwise analgesic therapy, often escalating to opioids. If pain persists, endoscopic interventions are proposed, such as Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy (ESWL), pancreatic duct stone extraction, sphincterotomy, and stenting of ductal strictures. Surgical intervention is generally reserved for cases of persistent pain despite these approaches or for relapse after initial improvement.

However, over the past decade, accumulating high-level evidence has challenged this paradigm. Several observational studies [30], [35], [39], [45], [46], [47] along with multiple prospective randomised controlled trials (RCT) [40], [41], [42], [43], [44] have demonstrated that early surgical intervention is superior to an endoscopy-first strategy

in terms of long-term pain relief and quality of life. These studies also suggest that early surgery may reduce the need for repeated procedures and does not increase morbidity or mortality compared with endoscopic management. The benefit appears particularly pronounced in patients with painful obstructive CP, supporting a shift toward earlier operative management before irreversible neural and structural changes occur.

Despite this strong RCT-based evidence, its translation into routine clinical practice remains uncertain. Randomized trials are typically conducted in expert centres with highly selected patients, limiting external validity. To date, no large-scale real-world studies have comprehensively evaluated whether the superiority of early surgery observed in controlled settings is reproducible in general populations. Robust observational data reflecting everyday clinical pathways are therefore needed to assess the applicability of RCT findings, to better understand therapeutic sequencing in practice, and to identify predictors of treatment failure.

Thus, in this study, we aimed to : (1) validate the superiority of early surgical management in a large, unselected population; (2) describe and analyse the therapeutic pathways followed in real-life clinical practice; and (3) identify risk factors associated with treatment failure.

## **Patients and Methods**

### **Data sources**

Patients' data were extracted from the French PMSI database (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). It is a national comprehensive database providing information on every hospital stay in France (public or private). It gathers for each patient its demographics, diagnoses and therapeutic procedures. Data were standardised using a coding system based on the International Classification of Disease 10th edition (ICD-10) for diagnoses, and on the French classification for therapeutic procedures (Classification Commune des Actes Médicaux, CCAM). The reliability of this PMSI database was assessed [48], [49], [50], and it is widely used nowadays in French epidemiological studies.

Data concerning drug use were retrieved from the SNDS database (Système National des Données de Santé). It compiles data from the refunds of treatments by the CNAM (Caisse Nationale d'Assurance Maladie), a mandatory French health insurance, and allows access to information such as the different medicines taken by every patient in the database. It also groups data from PMSI, causes of death from INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), and data concerning disability in France from MDPH (Maison des Personnes Handicapées).

### **Study population**

All patients with a diagnosis of CP between January 2012 and December 2022 were screened. We included adult patients (aged  $\geq 18$  years) with a confirmed diagnosis of CP. Data were retrieved through December 2024, ensuring a minimum follow-up period of two years for each included patient.

Patients younger than 18 years were excluded, as were those with a diagnosis of pancreatic cancer occurring within the six months before or after a therapeutic procedure, in order to avoid including cancer-related pancreatic interventions. We also excluded asymptomatic patients, as well as patients with missing or incomplete data that precluded reliable analysis.

For each patient, the index stay was defined as the first hospital admission with a diagnosis of CP, provided that no hospitalization with the same diagnosis had occurred in the preceding five years. Primary diagnoses were identified according to the ICD-10, and therapeutic procedures (endoscopic and surgical) were identified using the French CCAM codes (Appendix 2 and 3).

The study was conducted in compliance with the French National Health regulations governing research involving human subjects.

### **Data collection**

Patient-level data were collected including sex, age at index admission, Charlson Comorbidity Index (CCI), and detailed comorbid conditions. Duration of follow-up was calculated for each patient.

Two main therapeutic groups were defined. The first group comprised patients managed exclusively with interventional endoscopic procedures throughout the follow-up period, without subsequent surgery. The second group included patients who ultimately underwent pancreatic surgery, regardless of whether endoscopic interventions had been performed previously. Patients managed with conservative treatment alone, non-interventional endoscopy or without any specific intervention were identified and excluded from the comparative analysis.

Endoscopic interventions included biliary or pancreatic duct stenting, ductal dilatation, Extracorporeal Shock-Wave Lithotripsy (ESWL), lithiasis extraction by Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography (ERCP), and sphincterotomy. Surgical procedures encompassed formal pancreatic resections —pancreaticoduodenectomy (PD), distal pancreatectomy (DP), total pancreatectomy (TP), and central pancreatectomy— as well as surgical derivation procedures such as pancreaticojejunostomy (PJ), hepaticojejunostomy (HJ), gastrojejunostomy (GJ), or combined procedures.

For each therapeutic group, outcomes included overall mortality, length of hospital stay, and the use of strong opioid treatment before and after intervention.

We also collected information on insulin, oral antidiabetic agents, pancreatic enzyme replacement therapy (PERT), and analgesics. Analgesics were categorised into strong opioids, neuromodulators such as gabapentinoids and non-opioid and weak opioid analgesics. Medication use was analysed up to five years prior to the first endoscopic or surgical procedure and up to the end of follow-up, excluding the first three postoperative months to avoid capturing perioperative analgesic use.

Endocrine pancreatic insufficiency, or diabetes mellitus, was identified in patients with insulin therapy. Conversely, exocrine pancreatic insufficiency, which is characterised by the inadequate delivery of pancreatic enzymes resulting in malabsorption and maldigestion, was identified in patients treated by PERT.

We then defined treatment failure in order to analyse the associated risk factors. Surgical treatment failure was defined as persistent strong opioid use 3 months after the procedure or the need for reintervention beyond 3 months. Endoscopic treatment

failure was defined as persistent strong opioid use 3 months after the last endoscopic procedure or the subsequent requirement for surgical intervention.

### **Statistical analysis**

Data extraction and statistical analysis was conducted on the secure platform of the “Système National d’Information Inter-Régimes de l’Assurance Maladie (SNIIRAM)” of the “Caisse Nationale de l’Assurance Maladie (CNAM) ». Descriptive data analysis has been performed for all collected variables for the entire cohort. Baseline characteristics of the study population were summarized using means (standard deviations) for continuous variables and frequencies (percentages) for categorical variables. Categorical variables were compared using the Pearson chi-square test, and the relationship between quantitative and qualitative variables was analyzed using the Kruskal–Wallis no-parametric test. Predictive factors of surgical treatment failure and endoscopic treatment failure were identified using a multilevel logistic regression model with random intercepts for centers. For surgical treatment failure, explanatory variables including were patient age, sex, CCI, type of procedure, strong opioids consumption before surgery, endoscopic treatment before surgery and the number of endoscopic procedures prior to surgery. For endoscopic treatment failure, explanatory variables were age, sex, CCI, strong opioids consumption before the last endoscopy, MPD stenting and the number of endoscopic procedures. All analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC), with a two-tailed significance level of  $p < 0.0001$ .

## Results

### Patients' characteristics

Overall, 108,902 patients were diagnosed with CP between January 2012 and December 2022. As illustrated in the study flow diagram (Appendix 1), the final analytical cohort comprised 82,362 patients. The mean age at inclusion was 59.7 years, and the population was predominantly male (75.3%).

Regarding comorbidity burden, the mean CCI was  $1.3 \pm 1.8$ , with nearly half of the patients presenting a CCI score of 0. The most prevalent comorbid conditions were diabetes mellitus (28.6%), liver (14.4%) and cardiovascular comorbidities (12.7%). Among patients with diabetes, 34.6% required insulin therapy. Exocrine pancreatic insufficiency was identified in 50% of the cohort, and 15% of patients were classified as malnourished. The mean duration of follow-up was 7.6 years (Table 1).

As detailed in Table 1, 70,260 patients (85.3%) received conservative management, including lifestyle and dietary modifications, analgesic therapy, and non-interventional endoscopic management, and were therefore excluded from subsequent comparative analyses. A total of 9,589 patients (11.6%) underwent interventional endoscopic treatment without surgery (endoscopy group), whereas 2,513 patients (3.1%) underwent surgical intervention for CP (surgery group). Among the latter, 1,025 patients (1.2%) received endoscopic treatment prior to surgery, while 1,488 patients (1.8%) underwent primary surgical management without prior endoscopic intervention.

Only 881 patients (1.1%) did not receive any analgesic medication during follow-up (mean duration  $7.6 \pm 3.2$  years). Non-opioid or weak opioid analgesics were prescribed in 98.4% of cases, and 27.5% of patients required strong opioid therapy. Additionally,

84.5% of patients received neuromodulator agents for pain control. Detailed baseline characteristics are provided in Table 1.

**Table 1 – Characteristics of patients**

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Total</b>	82 362	100
<b>Age *</b>	59.7 (15.6)	-
<b>Sex</b>	-	-
Male	62 010	75.3
Female	20 352	24.7
<b>Malnutrition</b>	12 259	14.9
<b>Obesity</b>	4 346	5.3
<b>Charlson Comorbidity index *</b>	1.3 (1.8)	-
0	39 403	47.8
1 – 2	26 587	32.3
> 2	16 372	19.9
Cardiovascular	10 425	12.7
Neurologic	4 615	5.6
Pulmonary	7 118	8.6
Renal	4 800	5.8
Liver	11 887	14.4
Diabetes	23 573	28.6
Other	1 996	2.4
<b>Treatment approach</b>	-	-
Conservative	70 260	85.3
Interventional endoscopy alone	9 589	11.6
Surgical treatment alone	1 488	1.8
Surgical + endoscopic treatment	1 025	1.2
<b>Analgesics consumption</b>	-	-
None	881	1.1
Non-opioid / Weak opioid	81 085	98.4
Strong opioid	22 682	27.5
Neuromodulators	69 612	84.5
<b>Antidiabetics</b>	-	-
None	42 540	51.7
Oral antidiabetics alone	11 346	13.7
Insulin	28 476	34.6
<b>PERT †</b>	41 326	50.2
<b>Length of stay (days) *</b>	8.0 (11.9)	-
<b>Mortality at day 90</b>	707	0.9
<b>Mortality at day 360</b>	2 616	3.2
<b>Length of follow-up (years) *</b>	7.6 (3.2)	-

\* Mean (standard-deviation) ; † Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

## **Comparative analysis between the interventional endoscopy and the surgery groups**

Among the 82,362 included patients, 9,589 underwent exclusive endoscopic management and 2,513 underwent surgical intervention during follow-up (Table 2). Patients in the surgical group were slightly younger than those managed endoscopically ( $54.6 \pm 13.4$  vs  $56.1 \pm 14.4$  years;  $p < 0.001$ ), with no significant differences in sex distribution, obesity, or overall comorbidity burden as assessed by CCI. However, the surgical cohort exhibited a higher prevalence of malnutrition (20.7% vs 15.5%;  $p < 0.001$ ) and was more frequently treated for endocrine and exocrine pancreatic insufficiency, as reflected by higher rates of insulin therapy (43.1% vs 37.7%;  $p < 0.001$ ) and PERT (79.9% vs 69.4%;  $p < 0.001$ ), respectively. Overall, analgesic exposure was comparable between groups, although strong opioids were more frequently prescribed in the endoscopy group (62.6% vs 42.4%;  $p < 0.001$ ).

In subgroup analyses comparing patients who underwent surgery following prior endoscopic treatment with those treated by primary surgery alone, individuals in the surgery-alone group were older ( $56.0 \pm 13.5$  vs  $52.6 \pm 13.0$  years;  $p < 0.001$ ) and had a slightly higher comorbidity burden (CCI  $0.8 \pm 1.5$  vs  $0.7 \pm 1.3$ ;  $p < 0.001$ ). No clinically meaningful differences were observed in the prevalence of malnutrition (21.1% vs 20.0%;  $p = 0.5$ ). Conversely, patients undergoing surgery after prior endoscopic intervention were more frequently treated for exocrine insufficiency (PERT : 87.1% vs 75.0%;  $p < 0.001$ ) and insulin-dependent diabetes (47.2% vs 40.3%;  $p < 0.001$ ), and they required strong opioids more often (51.1% vs 36.4%;  $p < 0.001$ ) than those managed with primary surgery. Among patients who underwent endoscopy prior to surgery, the mean number of endoscopic procedures was  $1.5 \pm 3.2$ , and the mean interval from first endoscopic intervention to surgical referral was  $443 \pm 641$  days.

Regarding treatment outcomes, strong opioid use remained more prevalent in the overall surgical group compared with the endoscopy group (48.3% vs 27.8%;  $p < 0.001$ ). Within the surgical cohort, prior endoscopic management was associated with higher postoperative strong opioid utilisation compared with surgery alone. Postoperative mortality did not differ significantly between the endoscopy and surgery groups at 90 days (0.8% vs 0.8%;  $p = 0.82$ ) or at 1 year (2.9% vs 3.1%;  $p = 0.50$ ). Similarly, mortality rates were comparable between patients undergoing primary surgery and those treated surgically after prior endoscopic intervention (Table 2).

**Table 2 – Comparative analysis between endoscopy group and surgery group**

	Endoscopy	Total Surgery	p-value	Endoscopy + Surgery	Surgery alone	p-value
<b>Total (%)</b>	9 589 (100)	2 513 (100)	-	1 025 (100)	1 488 (100)	-
<b>Age *</b>	56.1 (14.4)	54.6 (13.4)	<b>p &lt; 0.001</b>	52.6 (13)	56 (13.5)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Sex</b>	-	-	-	-	-	-
Male (%)	7 373 (76.9)	1 883 (74.9)	$p = 0.03$	801 (78.1)	1 082 (72.7)	<b>p &lt; 0.001</b>
Female (%)	2 216 (23.1)	630 (25.1)	-	224 (21.9)	406 (27.3)	-
<b>Malnutrition (%)</b>	1 486 (15.5)	519 (20.7)	<b>p &lt; 0.001</b>	205 (20)	314 (21.1)	$p = 0.50$
<b>Obesity (%)</b>	285 (3)	92 (3.7)	$p = 0.07$	24 (2.3)	68 (4.6)	$p = 0.003$
<b>Charlson Comorbidity index *</b>	0.7 (1.4)	0.8 (1.4)	$p = 0.72$	0.7 (1.3)	0.8 (1.5)	<b>p &lt; 0.001</b>
0 (%)	6 150 (64.1)	1 603 (63.8)	$p = 0.82$	687 (67)	916 (61.6)	$p = 0.01$
1 – 2 (%)	2 491 (26)	651 (25.9)	-	248 (24.2)	403 (27.1)	-
> 2 (%)	948 (9.9)	259 (10.3)	-	90 (8.8)	169 (11.4)	-
Cardiac	670 (7)	163 (6.5)	$p = 0.37$	58 (5.7)	105 (7.1)	$p = 0.16$
Neurologic	193 (2)	45 (1.8)	$p = 0.47$	13 (1.3)	32 (2.2)	$p = 0.10$
Pulmonary	508 (5.3)	122 (4.9)	$p = 0.37$	38 (3.7)	84 (5.6)	$p = 0.02$
Renal	259 (2.7)	61 (2.4)	$p = 0.44$	18 (1.8)	43 (2.9)	$p = 0.06$
Liver	960 (10)	211 (8.4)	$p = 0.009$	91 (8.9)	120 (8.1)	$p = 0.46$
Diabetes	1 719 (17.9)	467 (18.6)	$p = 0.44$	172 (16.8)	295 (19.8)	$p = 0.05$
Other	177 (1.8)	64 (2.5)	$p = 0.02$	27 (2.6)	37 (2.5)	$p = 0.81$
<b>Nb of endoscopic procedures *</b>	4.2 (4.4)	1.5 (3.2)	<b>p &lt; 0.001</b>	3.8 (4.1)	-	-
<b>Nb of preoperative endoscopy *</b>	-	1.1 (2.5)	-	2.7 (3.4)	-	-
<b>Delay before surgery after first endoscopic treatment (days) *</b>	-	443 (641)	-	443 (641)	-	-
<b>Analgesics consumption</b>	-	-	-	-	-	-
None (%)	66 (0.7)	5 (0.2)	$p = 0.004$	2 (0.2)	3 (0.2)	$p = 0.97$
Non-opioid / weak opioid (%)	9 504 (99.1)	2 506 (99.7)	$p = 0.002$	1 022 (99.7)	1 484 (99.7)	$p = 0.91$
Strong opioid (%)	6 001 (62.6)	1 065 (42.4)	<b>p &lt; 0.001</b>	524 (51.1)	541 (36.4)	<b>p &lt; 0.001</b>

Neuromodulators (%)	8 247 (86)	2 174 (86.5)	p = 0.51	909 (88.7)	1 265 (85)	p = 0.008
<b>Antidiabetics</b>	-	-	-	-	-	-
None (%)	4 805 (50.1)	1 127 (44.8)	<b>p &lt; 0.001</b>	438 (42.7)	689 (46.3)	p = 0.07
Oral antidiabetics alone (%)	1 173 (12.2)	302 (12)	p = 0.01	103 (10.1)	199 (13.4)	p = 0.32
Insulin (%)	3 611 (37.7)	1 084 (43.1)	<b>p &lt; 0.001</b>	484 (47.2)	600 (40.3)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>PERT † (%)</b>	6 653 (69.4)	2 009 (79.9)	<b>p &lt; 0.001</b>	893 (87.1)	1 116 (75)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Continuous use of strong opioids after procedure</b>	-	-	-	-	-	-
No (%)	3 089 (72.2)	368 (51.7)	<b>p &lt; 0.001</b>	179 (48.4)	189 (55.3)	<b>p &lt; 0.001</b>
Yes (%)	1 190 (27.8)	344 (48.3)	-	191 (51.6)	153 (44.7)	-
<b>Length of stay (days) *</b>	8.2 (13.7)	11.5 (15)	<b>p &lt; 0.001</b>	10.2 (15.2)	12.3 (14.9)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Mortality at day 90 (%)</b>	76 (0.8)	21 (0.8)	p = 0.82	9 (0.9)	12 (0.8)	p = 0.84
<b>Mortality at day 360 (%)</b>	277 (2.9)	79 (3.1)	p = 0.50	31 (3)	48 (3.2)	p = 0.77
<b>Length of follow-up (years) *</b>	7.6 (3.1)	8.6 (2.9)	<b>p &lt; 0.001</b>	8.6 (2.8)	8.6 (3)	p = 0.86

\* Mean (standard-deviation); † Pancreatic Enzyme Replacement Therapy

### **Outcomes of surgery for chronic pancreatitis**

Among the 2,513 patients who underwent surgical intervention, subgroup analyses were performed comparing the 1,164 patients who received a derivation procedure with the 1,349 patients who underwent pancreatic resection (Table 3). DP was the most frequently performed resection (49.1%), whereas PJ represented the most common derivation procedure (35.2%).

Baseline comorbidity profiles were broadly comparable between the two subgroups, with no statistically significant differences observed in obesity, malnutrition, or overall comorbidity burden as assessed by the CCI. However, the derivation subgroup included a significantly higher proportion of male patients compared with the resection subgroup (81.4% vs 69.3%; p < 0.001). Patients undergoing resection had fewer prior endoscopic interventions ( $0.7 \pm 1.8$  vs  $1.6 \pm 3.1$  procedures; p < 0.001), although the interval between the first endoscopic procedure and subsequent surgery was similar between groups ( $411 \pm 593$  vs  $464 \pm 670$  days; p = 0.28).

Preoperative analgesic exposure did not differ between subgroups with respect to non-opioid and weak opioid prescriptions (97.3% vs 97.2%;  $p = 0.81$ ). However, patients undergoing derivation procedures were more frequently treated with strong opioids (31.6% vs 25.5%;  $p < 0.001$ ) and neuromodulator agents (79.7% vs 70.8%;  $p < 0.001$ ) prior to surgery.

Postoperatively, there were no significant difference identified regarding strong opioid discontinuation following resection than after derivation procedures (31.6% vs 37.6% ;  $p < 0.02$ ). Conversely, resection was associated with higher rates of postoperative endocrine (32.8% vs 22.9% ;  $p < 0.001$ ) and exocrine pancreatic insufficiency (59.8% vs 42.5% ;  $p < 0.001$ ), consistent with the greater extent of parenchymal resection.

With respect to early postoperative outcomes, 90-day mortality was significantly higher following derivation procedures compared with resection (1.4% vs 0.4%;  $p = 0.005$ ). Likewise, derivation interventions were associated with an increased rate of reoperation (7.0% vs 4.1%;  $p = 0.001$ ).

**Table 3 – Patients characteristics in the surgery group and comparative analysis**

	Derivation surgery	Resection surgery	p-value
<b>Total (%)</b>	1 164 (100)	1 349 (100)	-
<b>Age *</b>	53.0 (13.1)	56.0 (13.5)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Sex</b>	-	-	-
Male (%)	948 (81.4)	935 (69.3)	<b>p &lt; 0.001</b>
Female (%)	216 (18.6)	414 (30.7)	
<b>Malnutrition (%)</b>	254 (21.8)	265 (19.6)	$p = 0.17$
<b>Obesity (%)</b>	30 (2.6)	62 (4.6)	$p = 0.007$
<b>Charlson Comorbidity index *</b>	0.8 (1.3)	0.8 (1.5)	$p = 0.22$
0 (%)	722 (62)	881 (65.3)	$p = 0.23$
1 – 2 (%)	316 (27.1)	335 (24.8)	-
> 2 (%)	126 (10.8)	133 (9.9)	-
<b>Procedures</b>	-	-	-
Pancreatoduodenectomy (PD) (%)	-	574 (42.6)	-
Distal Pancreatectomy (DP) (%)	-	662 (49.1)	-
Total Pancreatectomy (%)	-	31 (2.3)	-
Central Pancreatectomy (%)	-	82 (6.1)	-
Pancreaticojejunostomy (PJ) (%)	410 (35.2)	-	-

Hepaticojejunostomy (HJ) (%)	211 (18.1)	-	-
Gastrojejunostomy (GJ) (%)	248 (21.3)	-	-
PJ + HJ (%)	89 (7.6)	-	-
PJ + GJ (%)	16 (1.4)	-	-
HJ + GJ (%)	157 (13.5)	-	-
PJ + HJ + GJ (%)	33 (2.8)	-	-
<b>Treatment prior surgery</b>	-	-	-
Nb of endoscopic procedures *	1.6 (3.1)	0.7 (1.8)	<b>p &lt; 0.001</b>
Delay before surgery after first endoscopic treatment (days) *	464 (670)	411 (593)	p = 0.28
<b>Analgesics consumption before surgery</b>	-	-	-
None (%)	21 (1.8)	29 (2.1)	p = 0.53
Non-opioid / weak opioid (%)	1 133 (97.3)	1 311 (97.2)	p = 0.81
Strong opioid (%)	368 (31.6)	344 (25.5)	<b>p &lt; 0.001</b>
Neuromodulators (%)	928 (79.7)	955 (70.8)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Use of strong opioids before and after procedure</b>	-	-	-
Initiation of strong opioids after surgery (%)	176 (32.4)	177 (34)	p = 0.02
Opioid withdrawal (%)	172 (31.6)	196 (37.6)	-
Continuous use before and after surgery (%)	196 (36)	148 (28.4)	-
<b>Antidiabetics after surgery for patients without prior treatment</b>	-	-	-
Oral antidiabetics (%)	185 (20.4)	320 (30)	<b>p &lt; 0.001</b>
Insulin (%)	201 (22.9)	376 (32.8)	-
<b>PERT after surgery for patients without prior treatment (%)</b>	183 (42.5)	465 (59.8)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Length of stay (days) *</b>	10.9 (16.7)	12.0 (13.5)	<b>p &lt; 0.001</b>
<b>Reoperations (%)</b>	81 (7)	55 (4.1)	p = 0.001
<b>Mortality at day 90 (%)</b>	16 (1.4)	5 (0.4)	p = 0.005
<b>Mortality at day 360 (%)</b>	39 (3.4)	40 (3)	p = 0.58
<b>Length of follow-up (years) *</b>	9.0 (2.8)	8.2 (3)	<b>p &lt; 0.001</b>

\* Mean (standard-deviation) ; pancreaticoduodenectomy (PD), distal pancreatectomy (DP), total pancreatectomy (TP),pancreaticojejunostomy (PJ), hepaticojejunostomy (HJ), gastrojejunostomy (GJ), pancreatic enzyme replacement therapy (PERT)

### **Risk factors of treatment failure**

A multivariable logistic regression analysis was conducted to identify independent predictors of treatment failure, as previously defined (Table 4).

Within the surgical cohort, patients undergoing derivation procedures exhibited significantly higher odds of treatment failure compared with those undergoing resection

(OR = 1.28, 95% CI [1.06–1.55];  $p = 0.009$ ). Importantly, a history of endoscopic intervention prior to surgery was independently associated with an increased risk of failure relative to a surgery-first strategy (OR = 1.29, 95% CI [1.04–1.61];  $p = 0.02$ ), whereas the absolute number of preoperative endoscopic procedures did not significantly influence outcomes.

Preoperative strong opioid consumption emerged as a robust predictor of treatment failure. The magnitude of this association was particularly pronounced when opioid therapy had been initiated more than six months prior to surgery (OR = 7.01, 95% CI [5.23–9.40];  $p < 0.001$ ), compared with opioid exposure limited to the six months preceding the procedure (OR = 2.29, 95% CI [1.73–3.03];  $p < 0.001$ ).

**Table 4 – Risk factors of surgical treatment failure**

	OR	<i>p</i>	95 CI	
<b>Sex</b>				
Male	1.00	-	-	-
Female	1.12	0.29	0.91	1.38
<b>Age (years)</b>		0.007		
18 – 44	1.00	-	-	-
45 – 54	0.93	0.56	0.72	1.19
55 – 64	0.85	0.24	0.65	1.12
≥ 65	0.62*	0.001	0.47	0.827
<b>CCI</b>		0.07		
0	1.00	-	-	-
0 – 1	1.27*	0.02	1.03	1.58
≥ 2	0.99	0.97	0.72	1.37
<b>Type of procedure</b>				
Resection	1.00	-	-	-
Derivation	1.28*	0.009	1.06	1.55
<b>Strong opioids consumption before surgery</b>				
Short therapy (< 6 months)	2.29*	< 0.001	1.73	3.03
Prolonged therapy (> 6 months)	7.01*	< 0.001	5.23	9.41
<b>Endoscopic treatment</b>				
Surgery alone	1.00	-	-	-
Surgery after endoscopic treatment	1.29*	0.02	1.04	1.61
<b>Nb of endoscopic procedures prior to surgery</b>	1.003	0.88	0.96	1.04

\* Statistically significant OR ; Charlson comorbidity index (CCI)

Multivariable analysis of predictors of endoscopic treatment failure (Table 5) revealed a pattern consistent with the one observed in the surgical cohort, particularly with respect to pre-procedural strong opioid exposure. Patients who had received strong opioids within the six months preceding the endoscopic intervention demonstrated significantly increased odds of treatment failure compared with those without prior strong opioid prescription (OR = 4.00, 95% CI [3.22–4.98] ;  $p < 0.001$ ). This association was even more pronounced among patients with opioid exposure exceeding six months in duration (OR = 8.98, 95% CI [7.64–10.56] ;  $p < 0.001$ ), suggesting a duration-dependent effect.

Notably, a prior history of MPD stenting was independently associated with a higher risk of endoscopic treatment failure (OR = 1.18, 95% CI [1.03–1.35] ;  $p = 0.02$ ). In contrast, the cumulative number of endoscopic procedures did not independently influence the likelihood of failure.

**Table 5 – Risk factors of endoscopic treatment failure**

	OR	<i>p</i>	95 CI	
<b>Sex</b>				
Male	1.00	-	-	-
Female	1.08	0.27	0.94	1.24
<b>Age (years)</b>		0.007		
18 – 44	1.00	-	-	-
45 – 54	1.05	0.55	0.89	1.24
55 – 64	1.03	0.66	0.87	1.23
≥ 65	0.85	0.07	0.71	1.02
<b>CCI</b>		0.17		
0	1.00	-	-	-
0 – 1	0.90	0.16	0.78	1.04
≥ 2	0.84	0.13	0.68	1.05
<b>Strong opioids consumption before last endoscopy</b>				
Short therapy (< 6 months)	4.00*	< 0.001	3.21	4.97
Prolonged therapy (> 6 months)	8.97*	< 0.001	7.63	10.55
<b>MPD stenting</b>				
No	1.00	-	-	-
Yes	1.17*	0.02	1.02	1.35
<b>Nb of endoscopic procedures</b>	0.92	0.67	0.91	1.03

\* Statistically significant OR : Main pancreatic duct (MPD), Charlson comorbidity index (CCI)

## Discussion

We conducted a large-scale multicentric study including more than 82,000 patients to provide a comprehensive overview of contemporary management strategies for symptomatic CP. Although current therapeutic algorithms are supported by a substantial body of high-level evidence [15], [26], [27], real-world data reflecting their translation into routine clinical practice remain limited. In this context, the external validation of RCTs findings through large observational cohorts is particularly pertinent, especially for relatively rare and heterogeneous diseases such as CP.

Our analysis demonstrates that, among patients ultimately requiring surgery, an endoscopy-first strategy was associated with inferior outcomes compared with an early surgical approach, particularly regarding strong opioid withdrawal (Table 2). Moreover, prolonged preoperative exposure to strong opioids and a history of endoscopic interventions prior to surgery emerged as independent predictors of surgical failure (Table 4 – 5). Notably, in patients managed exclusively by an endoscopic strategy, the placement of a pancreatic duct stent was independently associated with an increased risk of treatment failure.

Collectively, these findings underscore the importance of early, multidisciplinary decision-making in the management of CP. They suggest that timely surgical referral—particularly in patients with refractory abdominal pain— may improve long-term outcomes and reduce sustained opioid dependence.

When comparing patients who underwent surgery after prior endoscopic therapy with those managed according to a surgery-first strategy, it is noteworthy that surgical success was significantly higher in the early surgery group. In addition, patients who

were exposed to endoscopic treatment before surgery were more frequently treated for endocrine and exocrine pancreatic insufficiency, as reflected by higher rates of insulin therapy and PERT. Also, these patients underwent a mean of 2.7 endoscopic procedures prior to surgical referral and were operated on more than one year after initial management. Such a delay suggests a more protracted disease course, potentially allowing for the progression of structural damage and the development of pancreatic insufficiency, thereby reflecting a more advanced stage of CP at the time of surgery. These findings align with the existing literature [38], [40], [51], which consistently indicates that surgical intervention confers greater benefit when performed at an earlier stage of the disease trajectory, rather than after prolonged evolution and repeated endoscopic interventions.

This study underscores the complexity of pain management in advanced stages of CP. Notably, the most robust predictor of treatment failure —irrespective of whether patients underwent surgical or endoscopic intervention— was prolonged exposure to strong opioids. This association suggests that sustained opioid use may not only reflect disease severity but may also contribute independently to suboptimal therapeutic outcomes.

Several pathophysiological and behavioural mechanisms may account for this observation. Chronic opioid therapy is associated with well-documented adverse effects, including immunomodulatory alterations, endocrine dysregulation, impaired quality of life, and opioid-induced hyperalgesia [52]. More importantly, prolonged use predisposes to physical dependence and addiction, which may complicate postoperative or post-interventional cessation strategies. Consequently, opioid

discontinuation may remain challenging even after technically successful surgical or endoscopic management, thereby contributing to the definition of treatment failure.

Moreover, the physiopathology of pain in CP is particularly intricate. Visceral pain — typically characterized as dull, poorly localized, and diffuse— differs fundamentally from somatic pain and is frequently perceived as more distressing, often accompanied by adverse emotional responses such as anxiety and fear [53]. Its underlying mechanisms are multifactorial, encompassing nociceptive, neuropathic, and nociplastic components, with dynamic interplay between peripheral and central nervous system pathways. Chronic pancreatic inflammation promotes sensitization of peripheral nociceptors through histopathological remodelling and neural hypertrophy, reflecting a process of neuroplasticity. This sustained peripheral nociceptive input progressively induces central sensitization, characterized by decreased pain thresholds and amplification of pain signalling, clinically manifesting as hyperalgesia [14]. Over time, these neurobiological alterations contribute to the persistence, severity, and refractoriness of pancreatic pain. In this context, timely therapeutic intervention appears critical to interrupt the cycle of peripheral and central sensitization. Delayed management—after prolonged inflammation and repeated procedural interventions—may allow irreversible neuroplastic changes to become established, thereby reducing treatment responsiveness and compromising long-term pain control.

Pancreatic surgery has traditionally been regarded as a more invasive therapeutic modality, associated with substantial postoperative morbidity, which has historically justified its position as a last-resort strategy in the management algorithm of CP [15].

However, in the present study, no significant difference in mortality was observed between surgical and endoscopic groups.

This finding may be partly explained by the intrinsic characteristics of the CP population. Patients with longstanding CP frequently present with a dilated MPD and a fibrotic, indurated pancreatic parenchyma resulting from chronic inflammation. From a technical standpoint, these features may mitigate the risk of postoperative pancreatic fistula following pancreaticojejunostomy, as a firm pancreatic texture and an MPD diameter  $\geq 3$  mm are well-established protective factors against fistula formation [54], [55]. Furthermore, while surgery is often perceived as a single high-risk intervention, patients managed endoscopically underwent a substantially higher number of procedures, thereby exposing them to cumulative procedural risks over time. In contrast, surgical management was generally performed as a definitive intervention with fewer repeat procedures. Therefore, the invasive nature of surgery should be interpreted in light of the overall procedural burden and cumulative morbidity associated with repeated endoscopic interventions

Several limitations should be considered when interpreting the results of the present study. First, its retrospective design inherently exposes the analysis to information bias and residual confounding. In particular, the database does not capture some clinical variables such as surgeon or endoscopist expertise, intraoperative findings, anatomical complexity, or technical nuances, all of which may have influenced outcomes. Second, the use of administrative data entails a potential risk of misclassification bias due to coding errors, omissions, or inaccuracies. Nevertheless, this limitation is partially mitigated by the large sample size and by prior internal and external validation studies supporting the reliability and robustness of the PMSI

database [49], [50]. Third, no standardized assessment of pain intensity or health-related quality of life was available. Although analgesic consumption—extracted from a comprehensive national reimbursement database—was used as an objective surrogate marker, it remains an indirect measure of pain control and should therefore be interpreted with caution. Fourth, the analysis primarily focused on mortality as a main clinical endpoint. While it is undeniably relevant, a more detailed evaluation of severe postoperative morbidity and long-term functional outcomes would provide additional insight, particularly in a population affected by a chronic and progressive disease characterized by repeated interventions and cumulative adverse events.

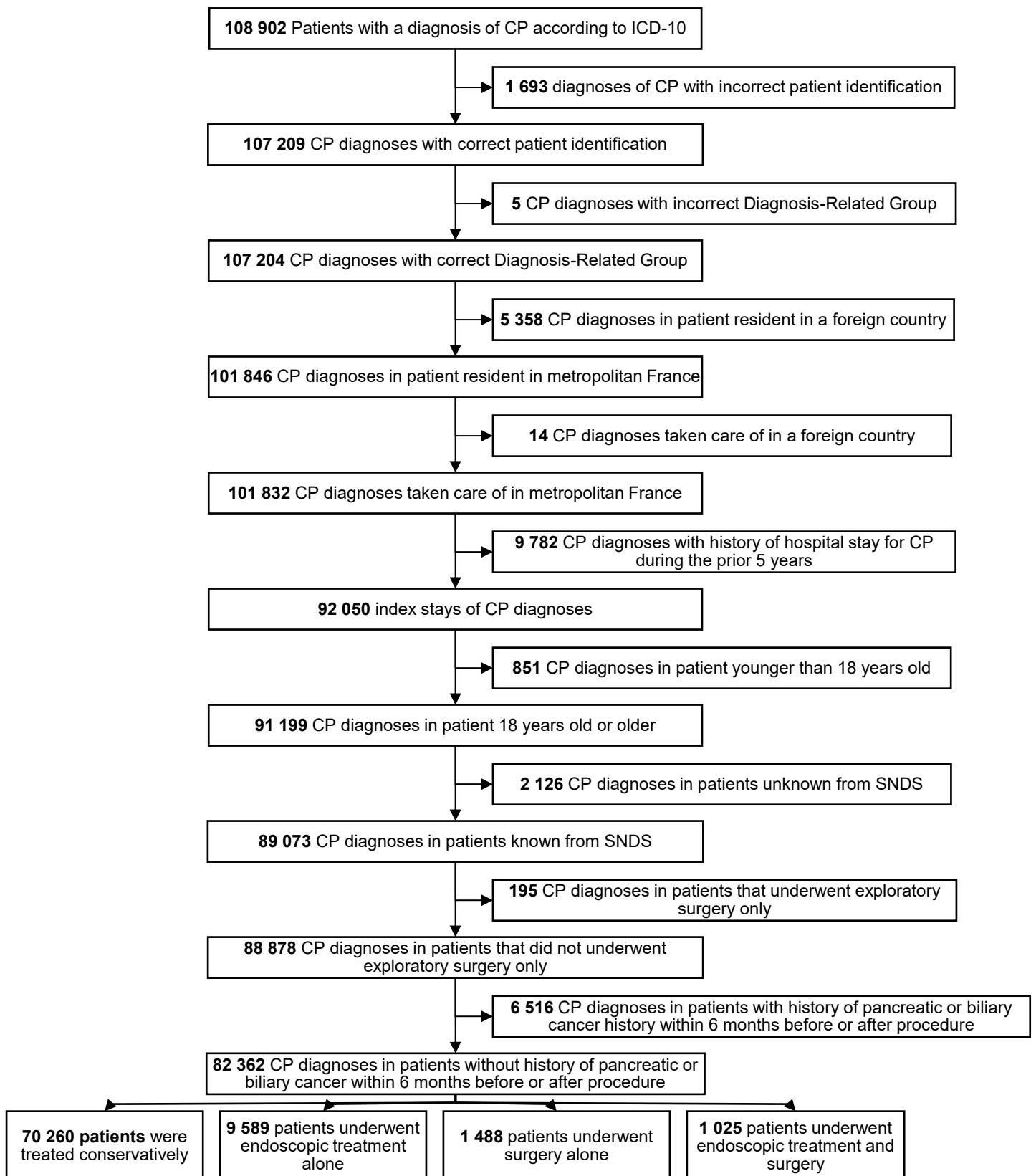
Despite these limitations, this study represents, to our knowledge, the first nationwide analysis comparing an early surgical strategy with an endoscopy-first approach in a large, real-world cohort of patients with CP. Moreover, it identifies independent predictors of treatment failure in routine clinical practice. The findings are consistent with prior literature suggesting a benefit of early surgical intervention and emphasize the importance of timely interventional management, particularly in patients exposed to prolonged strong opioid therapy.

## **Conclusion**

In this large nationwide cohort, an early surgical strategy was associated with superior pain control, as reflected by higher rates of strong opioid withdrawal, compared with patients who underwent surgery following prior endoscopic management. Across both surgical and endoscopic treatment modalities, prolonged exposure to strong opioids emerged as the most significant predictor of therapeutic failure, corroborating observations previously reported in the literature. These findings support the consideration of timely surgical referral within a multidisciplinary framework, particularly in patients with refractory pain and sustained opioid use.

# Annexes

## Annexe 1 : Flowchart of included patients



## **Annexe 2 : Included and excluded ICD-10 diagnoses**

### **Included ICD-10 diagnoses**

K860 - Pancréatite chronique alcoolique  
K861 - Autres pancréatites chroniques  
K861+0 - Pancréatite chronique héréditaire  
K861+8 - Pancréatites chroniques, autres et non précisées

### **Excluded ICD-10 diagnoses**

C240 - Tumeur maligne du canal biliaire extra-hépatique  
C241 - Tumeur maligne de l'ampoule de Vater  
C248 - Tumeur maligne à localisations contiguës des voies biliaires  
C249 - Tumeur maligne des voies biliaires, sans précision  
C250 - Tumeur maligne de la tête du pancréas  
C251 - Tumeur maligne du corps du pancréas  
C252 - Tumeur maligne de la queue du pancréas  
C253 - Tumeur maligne du canal pancréatique  
C254 - Tumeur maligne du pancréas endocrine  
C254+0 - Tumeur maligne du pancréas endocrine avec néoplasie endocrine multiple de type I [NEM 1]  
C254+8 - Tumeur maligne du pancréas endocrine, autre et non précisée  
C257 - Tumeur maligne d'autres parties du pancréas  
C258 - Tumeur maligne à localisations contiguës du pancréas  
C259 - Tumeur maligne du pancréas, sans précision  
C259+0 - Tumeur maligne du pancréas, familiale  
C259+8 - Tumeur maligne du pancréas, autre et non précisée

## **Annexe 3 : CCAM codes included for each procedure**

### **Non interventional Endoscopy**

HEQE002 - Endoscopie œso-gastro-duodénale  
HEQE005 - Endoscopie œso-gastro-duodénale avec test à l'uréase, après l'âge de 6 ans  
HEQJ001 - Échoendoscopie œsogastrique sans biopsie  
HEQJ002 - Échoendoscopie œsogastrique avec biopsie transœsogastrique guidée  
HGQE002 - Duodénoscopie par appareil à vision latérale  
HGQJ001 - Échoendoscopie duodénale avec biopsie transduodénale guidée  
HGQJ002 - Échoendoscopie duodénale sans biopsie  
HMQE001 - Cholangioscopie par un orifice de drainage biliaire externe déjà en place  
HMQG002 - Cholangioscopie, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique  
HMQH001 - Cholangioscopie, par voie buccale  
HMQH004 - Cholangiographie, par injection de produit de contraste dans les conduits biliaires par voie transcutanée, avec guidage échographique et/ou radiologique  
HMQH006 - Cholangiographie, par injection de produit de contraste dans un drain biliaire externe  
HMQJ001 - Échoendoscopie biliopancréatique sans biopsie  
HMQJ002 - Échoendoscopie biliopancréatique avec biopsie transbiliopancréatique guidée  
HMQL001 - Scintigraphie des conduits biliaires  
HNQH004 - Pancréatographie, par injection de produit de contraste par voie transcutanée, avec guidage échographique  
HNQH002 - Pancréaticoscopie par voie buccale

## Interventional Radiology

- HFLH001 - Pose d'une sonde gastrique, duodénale ou jéjunale, avec guidage radiologique
- HFLH002 - Pose d'une endoprothèse de l'estomac ou du duodénum, avec guidage radiologique
- HMAH001 - Dilatation de conduit biliaire, par un drain transcutané déjà en place avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMAH002 - Dilatation de conduit biliaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMGH002 - Ablation ou changement d'endoprothèse biliaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMGH003 - Ablation ou changement d'endoprothèse biliaire, par un drain transcutané déjà en place avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMKH001 - Changement de drain biliaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH001 - Drainage externe de plusieurs conduits biliaires avec pose d'endoprothèse, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH002 - Drainage internalisé d'un conduit biliaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH003 - Drainage externe de plusieurs conduits biliaires, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH004 - Drainage externe de conduit biliaire, par voie transcutanée avec guidage scanographique
- HMJH005 - Drainage externe d'un conduit biliaire avec pose d'une endoprothèse, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH006 - Drainage externe d'un conduit biliaire, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMJH007 - Drainage internalisé de plusieurs conduits biliaires, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMLH002 - Pose de plusieurs endoprothèses dans des conduits biliaires préalablement drainés, avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMLH003 - Pose d'une endoprothèse dans un conduit biliaire préalablement drainé, avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMMA001 - Internalisation secondaire d'un drainage biliaire externe déjà en place
- HMMA002 - Internalisation secondaire de plusieurs drainages biliaires externes déjà en place
- HNCH001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie transcutanée]

## Interventional Endoscopy

- HNGE001 - Ablation de calcul pancréatique, par œso-gastro-duodéoscopie
- HNKE001 - Changement d'une endoprothèse du conduit pancréatique, par œso-gastro-duodéoscopie
- HNLE001 - Pose d'une endoprothèse du conduit pancréatique, par œso-gastro-duodéoscopie
- HNNM001 - Lithotritie extracorporelle du pancréas
- HNPE002 - Section du versant pancréatique du muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique [sphincter d'Oddi], par œso-gastro-duodéoscopie [Sphinctérotomie pancréatique endoscopique]
- HNPE003 - Sphinctérotomie de la papille duodénale mineure [papille accessoire], par œso-gastro-duodéoscopie
- HMPE001 - Section du versant biliaire du muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique [sphincter d'Oddi], par œso-gastro-duodéoscopie [Sphinctérotomie biliaire endoscopique]
- HNAE001 - Dilatation du conduit pancréatique, par œso-gastro-duodéoscopie
- HMLE002 - Pose d'une endoprothèse biliaire, par œso-gastro-duodéoscopie
- HMLE003 - Pose de plusieurs endoprothèses biliaires, par œso-gastro-duodéoscopie
- HMLH001 - Pose d'une endoprothèse biliaire, par œso-gastro-duodéoscopie et par voie transcutanée avec guidage échographique et/ou radiologique
- HMKE001 - Changement d'une endoprothèse biliaire, par œso-gastro-duodéoscopie
- HMKE002 - Changement de plusieurs endoprothèses biliaires, par œso-gastro-duodéoscopie
- HMJE127 - Drainage biliaire avec pose d'endoprothèse transluminale d'apposition biliogastrique ou bilioduodénale, par œso-gastroduodéoscopie, avec guidage échoendoscopique
- HMGE001 - Ablation d'endoprothèse biliaire et/ou pancréatique, par œso-gastro-duodéoscopie

HFLE001 - Pose d'une sonde gastrique, duodénale ou jéjunale, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HGGE001 - Ablation d'une endoprothèse du duodénum, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HGKE001 - Changement d'une endoprothèse du duodénum, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HGLE001 - Pose d'une endoprothèse du duodénum, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMAE001 - Dilatation de l'ampoule hépatopancréatique [du sphincter d'Oddi], par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMAE002 - Dilatation rétrograde de conduit biliaire, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMQH002 - Cholangiopancréatographie rétrograde avec manométrie oddienne, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMQH003 - Cholangiographie rétrograde avec infundibulotomie [ponction diathermique de l'infundibulum biliaire] ou précoupe de la papille duodénale majeure, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMQH005 - Cholangiopancréatographie rétrograde sans manométrie oddienne, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HMQH007 - Cholangiographie rétrograde, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HNQH001 - Pancréatographie rétrograde par cathétérisme de la papille duodénale mineure [papille accessoire], par œso-gastro-duodéoscopie  
 HNQH003 - Pancréatographie rétrograde par cathétérisme de la papille duodénale majeure, par œso-gastro-duodéoscopie  
 HNCE001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par œso-gastro-duodéoscopie sans guidage [Kystogastrostomie ou kystoduodénostomie endoscopique]  
 HNCJ001 - Anastomose entre une cavité collectée du pancréas et l'estomac ou le duodénum, par œso-gastro-duodéoscopie avec guidage échoendoscopique

### **Surgical procedures :**

#### ***Deviation Surgery***

HFCA004 - Gastrojéjunostomie de dérivation [Gastro-entéro-anastomose sans résection gastrique], par laparotomie  
 HFCC022 - Gastrojéjunostomie de dérivation [Gastro-entéro-anastomose sans résection gastrique], par coelioscopie  
 HMCA002 - Cholédochoduodénostomie, par laparotomie  
 HMCA004 - Cholédochoduodénostomie avec gastrojéjunostomie, par laparotomie  
 HMCA005 - Anastomose biliodigestive intrahépatique portant sur un conduit biliaire segmentaire, par laparotomie  
 HMCA006 - Cholédochojéjunostomie, par laparotomie  
 HMCA007 - Anastomose biliodigestive au-dessus de la convergence portant sur plusieurs conduits biliaires, par laparotomie  
 HMCA008 - Anastomose biliodigestive portant sur la convergence des conduits hépatiques, par laparotomie  
 HMCA010 - Cholécystogastrostomie ou cholécystoduodénostomie avec gastrojéjunostomie, par laparotomie  
 HMCA011 - Cholécystojéjunostomie, par laparotomie  
 HMCC001 - Cholédochojéjunostomie, par coelioscopie  
 HMCC002 - Cholédochoduodénostomie, par coelioscopie  
 HMCC003 - Cholécystogastrostomie ou cholécystoduodénostomie, par coelioscopie  
 HMFA001 - Cholécystectomie avec cholédochojéjunostomie, par laparotomie  
 HMFA002 - Cholécystectomie avec cholédochogastrostomie ou cholédochoduodénostomie, par laparotomie  
 HMFA005 - Cholécystectomie par coelioscopie, avec cholédochojéjunostomie par laparotomie  
 HMFA006 - Cholécystectomie par coelioscopie, avec cholédochoduodénostomie par laparotomie  
 HMFA009 - Résection de la voie biliaire principale pédiculaire avec anastomose biliodigestive, par laparotomie  
 HMFA010 - Résection de la voie biliaire principale pédiculaire et intrapancréatique avec anastomose biliodigestive, par laparotomie  
 HNCA001 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le duodénum [Kystoduodénostomie], par laparotomie  
 HNCA002 - Anastomose pancréaticojéjunale avec anastomose biliojéjunale, par laparotomie  
 HNCA003 - Anastomose pancréaticojéjunale avec anastomose biliojéjunale et gastrojéjunostomie, par laparotomie  
 HNCA004 - Anastomose pancréaticojéjunale avec gastrojéjunostomie, par laparotomie  
 HNCA005 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le jéjunum [Kystojéjunostomie], par laparotomie  
 HNCA007 - Anastomose pancréaticojéjunale, par laparotomie  
 HNCA008 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par laparotomie

HNCC021 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et l'estomac [Kystogastrostomie], par cœlioscopie  
HNCC033 - Anastomose entre un faux kyste du pancréas et le jéjunum [Kystojéjunostomie], par cœlioscopie

### ***Resection surgery***

HNEA740 - Transplantation d'îlots pancréatiques par dispositif implanté, par laparotomie  
HNEH900 - Transplantation d'îlots pancréatiques, par injection dans la veine porte par voie transcutanée avec guidage radiologique  
HNFA001 - Isthmectomie pancréatique avec rétablissement de continuité du conduit pancréatique, par laparotomie  
HNFA002 - Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, avec anastomose pancréatojéjunale ou pancraticojéjunale, par laparotomie  
HNFA004 - Duodéno pancréatectomie totale avec splénectomie [Spléno pancréatectomie totale], par laparotomie  
HNFA006 - Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum et splénectomie, par laparotomie  
HNFA007 - Duodéno pancréatectomie céphalique, par laparotomie  
HNFA008 - Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par laparotomie  
HNFA010 - Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno pancréatectomie gauche] avec anastomose pancréatojéjunale ou pancraticojéjunale, par laparotomie  
HNFA011 - Pancréatectomie totale ou subtotale avec conservation du duodénum, sans splénectomie, par laparotomie  
HNFA013 - Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno pancréatectomie gauche], par laparotomie  
HNFC002 - Pancréatectomie gauche avec splénectomie [Spléno pancréatectomie gauche], par cœlioscopie  
HNFC028 - Pancréatectomie gauche avec conservation de la rate, par cœlioscopie

## Bibliographie

- [1] D. C. Whitcomb *et al.*, « Chronic Pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition », *Pancreatology*, vol. 16, n° 2, p. 218-224, 2016, doi: 10.1016/j.pan.2016.02.001.
- [2] V. K. Singh, D. Yadav, et P. K. Garg, « Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review », *JAMA*, vol. 322, n° 24, p. 2422-2434, déc. 2019, doi: 10.1001/jama.2019.19411.
- [3] J. D. Machicado et D. Yadav, « Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences », *Dig Dis Sci*, vol. 62, n° 7, p. 1683-1691, juill. 2017, doi: 10.1007/s10620-017-4510-5.
- [4] P. Lévy, M. Barthet, B. R. Mollard, M. Amouretti, A.-M. Marion-Audibert, et F. Dyard, « Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications: A prospective survey in adults attending gastroenterologists in France », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, vol. 30, n° 6, p. 838-844, juill. 2006, doi: 10.1016/S0399-8320(06)73330-9.
- [5] G. A. Coté *et al.*, « Alcohol and Smoking as Risk Factors in an Epidemiology Study of Patients With Chronic Pancreatitis », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, n° 3, p. 266-273, mars 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2010.10.015.
- [6] C. Nøjgaard, U. Becker, P. Matzen, J. R. Andersen, C. Holst, et F. Bendtsen, « Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course », *Pancreas*, vol. 40, n° 8, p. 1195-1200, nov. 2011, doi: 10.1097/MPA.0b013e318221f569.
- [7] D. C. Whitcomb, « Genetic Risk Factors for Pancreatic Disorders », *Gastroenterology*, vol. 144, n° 6, p. 1292-1302, mai 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.069.
- [8] S. S. Olesen *et al.*, « Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate With Etiological Risk Factors », *Am J Gastroenterol*, vol. 114, n° 4, p. 656-664, avr. 2019, doi: 10.14309/ajg.000000000000147.
- [9] M. Murruste, Ü. Kirsimägi, K. Kase, T. Veršinina, P. Talving, et U. Lepner, « Complications of chronic pancreatitis prior to and following surgical treatment: A proposal for classification », *World Journal of Clinical Cases*, vol. 10, n° 22, p. 7808-7824, août 2022, doi: 10.12998/wjcc.v10.i22.7808.
- [10] S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate, P. Maisonneuve, et R. Pezzilli, « Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection », *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, vol. 24, n° 3, p. 349-358, juin 2010, doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
- [11] E. Masson, « Dystrophie kystique sur pancréas aberrant », EM-Consulte. Consulté le: 15 février 2026. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1579960/dystrophie-kystique-sur-pancreas-aberrant>
- [12] A. M. Drewes *et al.*, « Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis », *Pancreatology*, vol. 17, n° 5, p. 720-731, sept. 2017, doi: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
- [13] P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff, J. E. Clain, L. J. Bakken, et E. P. DiMagno, « The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis », *Gastroenterology*, vol. 107, n° 5, p. 1481-1487, nov. 1994, doi: 10.1016/0016-5085(94)90553-3.
- [14] L. Van Zeggeren *et al.*, « 16. Pain in chronic pancreatitis », *Pain Practice*, vol. 25, n° 4, p. e70030, avr. 2025, doi: 10.1111/papr.70030.

- [15] K. Shimizu *et al.*, « Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021 », *J Gastroenterol*, vol. 57, n° 10, p. 709-724, oct. 2022, doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
- [16] J. Nikkola *et al.*, « Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction », *Alcohol Alcohol*, vol. 48, n° 4, p. 483-486, 2013, doi: 10.1093/alcalc/agt019.
- [17] M. Alexandre, S. J. Pandol, F. S. Gorelick, et E. C. Thrower, « The Emerging Role of Smoking in the Development of Pancreatitis », *Pancreatology*, vol. 11, n° 5, p. 469-474, janv. 2011, doi: 10.1159/000332196.
- [18] A. R. Jadad et G. P. Browman, « The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management: Stepping Up the Quality of Its Evaluation », *JAMA*, vol. 274, n° 23, p. 1870-1873, déc. 1995, doi: 10.1001/jama.1995.03530230056031.
- [19] S. S. Olesen, S. A. W. Bouwense, O. H. G. Wilder-Smith, H. Van Goor, et A. M. Drewes, « Pregabalin Reduces Pain in Patients With Chronic Pancreatitis in a Randomized, Controlled Trial », *Gastroenterology*, vol. 141, n° 2, p. 536-543, août 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.003.
- [20] A. E. Phillips *et al.*, « Prevalence and Patterns of Opioid Use in Chronic Pancreatitis », *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 16, n° 5, p. e00807, mai 2025, doi: 10.14309/ctg.0000000000000807.
- [21] M. Bilal *et al.*, « Rising Prevalence of Opioid Use Disorder and Predictors for Opioid Use Disorder Among Hospitalized Patients With Chronic Pancreatitis », *Pancreas*, vol. 48, n° 10, p. 1386-1392, 2019, doi: 10.1097/MPA.0000000000001430.
- [22] M. Tandan, « Extracorporeal shock wave lithotripsy for pancreatic and large common bile duct stones », *WJG*, vol. 17, n° 39, p. 4365, 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i39.4365.
- [23] J. Dumonceau *et al.*, « Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial », *Gut*, vol. 56, n° 4, p. 545-552, avr. 2007, doi: 10.1136/gut.2006.096883.
- [24] H. Moole, A. Jaeger, M. L. Bechtold, D. Forcione, D. Taneja, et S. R. Puli, « Success of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Chronic Calcific Pancreatitis Management: A Meta-Analysis and Systematic Review », *Pancreas*, vol. 45, n° 5, p. 651, juin 2016, doi: 10.1097/MPA.0000000000000512.
- [25] J.-M. Dumonceau *et al.*, « Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Updated August 2018 », *Endoscopy*, vol. 51, n° 02, p. 179-193, févr. 2019, doi: 10.1055/a-0822-0832.
- [26] J. M. Löhr *et al.*, « United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) », *UEG Journal*, vol. 5, n° 2, p. 153-199, mars 2017, doi: 10.1177/2050640616684695.
- [27] S. G. Sheth *et al.*, « American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of chronic pancreatitis: summary and recommendations », *Gastrointestinal Endoscopy*, vol. 100, n° 4, p. 584-594, oct. 2024, doi: 10.1016/j.gie.2024.05.016.
- [28] R. Dankha, E. Sparrelid, S. Gilg, J. -Matthias Löhr, et P. Ghorbani, « Surgical management of chronic pancreatitis: A narrative review », *UEG Journal*, vol. 13, n° 1, p. 44-54, févr. 2025, doi: 10.1002/ueg2.12694.

- [29] M. A. Kempeneers *et al.*, « International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis », *Pancreatology*, vol. 20, n° 2, p. 149-157, mars 2020, doi: 10.1016/j.pan.2019.12.005.
- [30] C. L. van Veldhuisen *et al.*, « Surgery for chronic pancreatitis across Europe (ESCOPA): prospective multicentre study ».
- [31] G. Trikudanathan *et al.*, « Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation for Chronic Pancreatitis », *Gastroenterology*, vol. 169, n° 7, p. 1499-1509, déc. 2025, doi: 10.1053/j.gastro.2025.04.040.
- [32] M. K. Diener *et al.*, « Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial », *The Lancet*, vol. 390, n° 10099, p. 1027-1037, sept. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31960-8.
- [33] C. L. Van Veldhuisen *et al.*, « Nationwide Outcome of Tailored Surgery for Symptomatic Chronic Pancreatitis Based on Pancreatic Morphology: Validation of the International Guidelines », *Annals of Surgery*, vol. 281, n° 4, p. 655-663, avr. 2025, doi: 10.1097/SLA.0000000000006176.
- [34] S. Deichmann *et al.*, « Evaluation of Postoperative Quality of Life After Pancreatic Surgery and Determination of Influencing Risk Factors », *Pancreas*, vol. 50, n° 3, p. 362, mars 2021, doi: 10.1097/MPA.0000000000001780.
- [35] Z. A. R. Jawad *et al.*, « Surgery remains the best option for the management of pain in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis », *Asian Journal of Surgery*, vol. 40, n° 3, p. 179-185, mai 2017, doi: 10.1016/j.asjsur.2015.09.005.
- [36] K. Rutter *et al.*, « Hospitalization, Frequency of Interventions, and Quality of Life after Endoscopic, Surgical, or Conservative Treatment in Patients with Chronic Pancreatitis », *World Journal of Surgery*, vol. 34, n° 11, p. 2014, 2010, doi: 10.1007/s00268-010-0713-z.
- [37] N. Ke *et al.*, « Earlier surgery improves outcomes from painful chronic pancreatitis », *Medicine*, vol. 97, n° 19, p. e0651, mai 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000010651.
- [38] C. J. Yang *et al.*, « Surgery for chronic pancreatitis: the role of early surgery in pain management », *Pancreas*, vol. 44, n° 5, p. 819-823, juill. 2015, doi: 10.1097/MPA.0000000000000333.
- [39] U. A. Ali *et al.*, « Clinical Outcome in Relation to Timing of Surgery in Chronic Pancreatitis: A Nomogram to Predict Pain Relief », *Arch Surg*, vol. 147, n° 10, p. 925-932, oct. 2012, doi: 10.1001/archsurg.2012.1094.
- [40] Y. Issa *et al.*, « Effect of Early Surgery vs Endoscopy-First Approach on Pain in Patients With Chronic Pancreatitis », *JAMA*, vol. 323, n° 3, p. 237-247, janv. 2020, doi: 10.1001/jama.2019.20967.
- [41] D. L. Cahen *et al.*, « Long-term Outcomes of Endoscopic vs Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Patients With Chronic Pancreatitis », *Gastroenterology*, vol. 141, n° 5, p. 1690-1695, nov. 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.049.
- [42] P. Díte, M. Ruzicka, V. Zboril, et I. Novotný, « A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis », *Endoscopy*, vol. 35, n° 7, p. 553-558, juill. 2003, doi: 10.1055/s-2003-40237.
- [43] D. L. Cahen, E. A. J. Rauws, O. R. Busch, M. G. W. Dijkgraaf, et M. J. Bruno, « Endoscopic versus Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis », *n engl j med*, 2007.
- [44] C. L. van Veldhuisen *et al.*, « Long-Term Outcomes of Early Surgery vs Endoscopy First in Chronic Pancreatitis: Follow-Up Analysis of the ESCAPE

- Randomized Clinical Trial », *JAMA Surg*, vol. 160, n° 2, p. 126-133, févr. 2025, doi: 10.1001/jamasurg.2024.5182.
- [45] G. E. M. Rizzo *et al.*, « Italian Chronic Pancreatitis Registry (ITARECIPE): protocol for a nationwide cohort study », *BMJ Open Gastroenterol*, vol. 12, n° 1, p. e001747, avr. 2025, doi: 10.1136/bmjgast-2025-001747.
- [46] Y. Kawashima *et al.*, « Comparison between Endoscopic Treatment and Surgical Drainage of the Pancreatic Duct in Chronic Pancreatitis ».
- [47] L. Jiang, D. Ning, Q. Cheng, et X.-P. Chen, « Endoscopic versus surgical drainage treatment of calcific chronic pancreatitis », *International Journal of Surgery*, vol. 54, p. 242-247, juin 2018, doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.027.
- [48] F. Olive *et al.*, « Analyse critique des données du PMSI pour l'épidémiologie des cancers : une approche longitudinale devient possible », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 59, n° 1, p. 53-58, févr. 2011, doi: 10.1016/j.respe.2010.09.001.
- [49] C. Quantin *et al.*, « Estimation of National Colorectal-Cancer Incidence Using Claims Databases », *J Cancer Epidemiol*, vol. 2012, p. 298369, 2012, doi: 10.1155/2012/298369.
- [50] K. Goueslard, J. Cottenet, E. Benzenine, P. Tubert-Bitter, et C. Quantin, « Validation study: evaluation of the metrological quality of French hospital data for perinatal algorithms », *BMJ Open*, vol. 10, n° 5, p. e035218, mai 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-035218.
- [51] C. J. Yang *et al.*, « Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention », *J Gastrointest Surg*, vol. 18, n° 10, p. 1863-1869, oct. 2014, doi: 10.1007/s11605-014-2571-8.
- [52] R. Benyamin *et al.*, « Opioid complications and side effects », *Pain Physician*, vol. 11, n° 2 Suppl, p. S105-120, mars 2008.
- [53] S. Elsenbruch, A. Icenhour, et P. Enck, « Visceral pain - A biopsychological perspective », *e-Neuroforum*, vol. 23, janv. 2017, doi: 10.1515/nf-2017-A029.
- [54] T. S. Yeh *et al.*, « Pancreaticojejunal anastomotic leak after pancreaticoduodenectomy--multivariate analysis of perioperative risk factors », *J Surg Res*, vol. 67, n° 2, p. 119-125, févr. 1997, doi: 10.1006/jsre.1996.4974.
- [55] Y.-M. Yang, « Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy », *WJG*, vol. 11, n° 16, p. 2456, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i16.2456.

**Auteur :** JOSEPH Alexandrine

**Date de soutenance :** 13 mars 2026

**Titre de la thèse :** Etat des lieux de la prise en charge de la pancréatite chronique en France : Analyse rétrospective à partir de 82 362 patients.

**Thèse - Médecine - Lille 2026**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES :** Chirurgie viscérale et digestive

**Mots-clés :** Pancréatite chronique, parcours thérapeutique, chirurgie pancréatique

**Résumé :**

**Objectifs :** Evaluer les stratégies de prise en charge de la Pancréatite Chronique (PC) en France en situation clinique réelle, et identifier des facteurs de risque d'échec de traitement.

**Contexte :** Bien que plusieurs essais randomisés aient démontré un bénéfice de la chirurgie précoce dans la PC, ces conclusions n'ont pas été analysées chez un grand nombre de patients en pratique clinique courante.

**Méthodes :** Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique nationale a inclut plus de 82 000 patients avec un diagnostic de PC. Les résultats des patients traités par endoscopie interventionnelle ou par chirurgie ont été comparés, avec un succès du traitement défini par un arrêt des traitements antalgiques de palier 3 après intervention. Des analyses multivariées ont été réalisées afin d'identifier des facteurs de risque d'échec du traitement.

**Résultats :** Parmi les patients qui ont été opérés, une stratégie d'endoscopie première a été associée à un taux d'arrêt du traitement par opioïdes forts inférieur à la chirurgie seule (48.4% vs 55.3% ;  $p < 0.01$ ). Les endoscopies préalables (OR = 1.29, 95% CI [1.04–1.61] ;  $p = 0.02$ ) et la thérapie prolongée par opioïdes forts en pré-opératoire (OR = 7.01, 95% CI [5.23–9.40] ;  $p < 0.001$ ) ont été identifiés comme des facteurs prédictifs d'échec de la chirurgie. De même, la prise prolongée d'opioïdes forts serait un facteur de risque d'échec de l'endoscopie interventionnelle (OR = 8.98, 95% CI [7.64–10.56] ;  $p < 0.001$ ). Chez les patients traités exclusivement par endoscopie, la pose d'endoprothèse Wirsungienne est également associée à un risque plus élevé d'échec du traitement (OR = 1.18, 95% CI [1.03–1.35] ;  $p = 0.02$ ).

**Conclusions :** La prise en charge chirurgicale précoce apparaît comme plus efficace qu'une stratégie de prise en charge endoscopique première sur le contrôle de la douleur à long terme, chez les patients qui ont finalement été opérés dans leur parcours. Le traitement prolongé par opioïdes forts représente un important facteur de risque d'échec des thérapies, soulignant l'importance d'une prise en charge globale précoce, multidisciplinaire, et d'une évaluation chirurgicale rapide.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI, PU-PH

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Florence BEAUCAMP

Monsieur le Docteur Romain GERARD

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI, MCU-PH