

Année 2015



**IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE  
DE DÉCÈS CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE  
PANCRÉATITE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 24 septembre 2015

par

**Clémence, Raymonde, Suzanne REIF**

Née le 29 août 1989 à Poitiers (Vienne)

JURY

**Président : Pr.**

**Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL**

**Membres**

**Directeur : Madame Ghita BENCHEKROUN**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**

**Co-directeur : Monsieur Loïc DESQUILBET**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**

**Assesseur : Madame Fanny PILOT-STORCK**

**Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort**



## LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.  
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François, M. COURREAU Jean-François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

## DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département par intérim : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

## UNITE DE CARDIOLOGIE

- Mme CHETBOUL Valérie, Professeur \*
- Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier
- Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier

## UNITE DE CLINIQUE EQUINE

- M. AUDIGIE Fabrice, Professeur
- Mme BERTONI Lélia, Maître de conférences contractuel
- Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel
- M. DENOIX Jean-Marie, Professeur
- Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier \*
- Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier
- Mme TRACHSEL Dagmar, Praticien hospitalier

## UNITE D'IMAGERIE MEDICALE

- Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel
- Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier

## UNITE DE MEDECINE

- M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier
- Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences
- M. BLOT Stéphane, Professeur \*
- M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé
- Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier
- Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences

## UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT

- Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel
- M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences
- M. GRANDJEAN Dominique, Professeur \*
- Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier
- M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences

## DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION

- M. PARAGON Bernard, Professeur

## DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE

- Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences

## UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

- M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP)
- Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier
- M. GUILLOT Jacques, Professeur \*
- Mme MARGNAC Geneviève, Maître de conférences
- M. POLACK Bruno, Maître de conférences
- Mme RISCO CASTILLO Veronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP)

## UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

- M. FAYOLLE Pascal, Professeur
- M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences
- M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences
- M. MOISSONNIER Pierre, Professeur
- Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur \*
- M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences

## DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS

- Mme STEBLAJ Barbara, Praticien hospitalier

## DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE

- M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier

## DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

## UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS

- M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur
- M. BOLNOT François, Maître de conférences \*
- M. CARLIER Vincent, Professeur

## UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES

- Mme DUFOUR Barbara, Professeur \*
- Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur
- Mme PRAUD Anne, Maître de conférences
- Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel

## UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION

- M. ADJOU Karim, Maître de conférences \*
- M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel
- M. MILLEMANN Yves, Professeur
- Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérandère, Maître de conférences
- Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier

## UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE

- Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences \*
- M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)
- Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel
- M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel
- Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier

## UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE

- M. ARNE Pascal, Maître de conférences
- M. BOSSE Philippe, Professeur \*
- Mme DE PAULA-REIS Alline, Maître de conférences contractuel
- Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur
- Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences
- M. MAUFFER Andrew, Professeur
- Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier

## DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : Mme COMBRISSE Hélène, Professeur - Adjoint : Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences

## UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

- M. CHATEAU Henry, Professeur \*
- Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur
- M. DEGUEURCE Christophe, Professeur
- Mme ROBERT Céline, Maître de conférences

## UNITE DE BACTTERIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, VIROLOGIE

- M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur \*
- Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences
- Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences
- Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur

## UNITE DE BIOCHIMIE

- M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences \*
- Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier
- M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences

## DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE

- M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié

## DISCIPLINE : ETHOLOGIE

- Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences

## UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE

- Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences
- M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur \*

## UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences \*
- M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur
- Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel
- M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences

## UNITE DE MANGEMENT, COMMUNICATION, OUTILS SCIENTIFIQUES

- Mme CONAN Muriel, Professeur certifié (Anglais)
- M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences (Biostatistiques, épidémiologie) \*
- Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel (Gestion et management)

## UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

- Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur
- M. PERROT Sébastien, Maître de conférences
- M. TISSIER Renaud, Professeur \*

## UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

- Mme COMBRISSE Hélène, Professeur
- Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences
- M. TIRET Laurent, Professeur \*

\* responsable d'unité



# REMERCIEMENTS

**Au Professeur de la Faculté de Médecine de Créteil,**

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse, hommage respectueux.

**Au Docteur Ghita BENCHEKROUN,**

Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Pour sa réactivité et pour le temps consacré aux corrections de ce manuscrit. Mes sincères remerciements.

**À Monsieur Loïc DESQUILBET,**

Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Pour son investissement sans limite, sa confiance et ses précieux conseils. Profonds remerciements.

**Au Docteur Fanny PILOT-STORCK,**

Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Qui m'a fait l'honneur d'être mon assesseur. Mes sincères remerciements.

**Au Docteur Jean-Jacques FONTAINE,**

Professeur à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Pour le temps qu'il m'a consacré. Chaleureux remerciements.

**Au Docteur Aurélie BARIL,**

Assistant de recherche clinique à l'École nationale vétérinaire d'Alfort,

Pour son investissement, ses précieux conseils et son soutien tout au long de ce projet. Mes sincères remerciements.

**À ma mère,**

Pour son soutien infaillible quelques soient les difficultés et tout l'amour que tu me portes. À nos moments de complicités. Je ne serais jamais arrivé là sans toi.

**À ma sœur Claire,**

Pour son soutien dans les moments difficiles. Pour la chance que j'ai de l'avoir comme sœur.

**À mon père,**

Pour son soutien, sa confiance et ses précieux conseils.

**À mes grands-parents,**

Pour m'avoir prodigué tout leur amour et m'avoir permis de réaliser mes rêves.

**À Charles,**

Pour sa patience, son soutien, nos moments de complicité et pour tous les bons moments passés ensemble. Je n'en serais pas là sans toi.

**À Éloi et Sandra,**

Pour nos fous rires lors de nos premiers pas au CHUVA. Pour notre complicité dans les moments heureux et les moments plus difficiles.

**À Camille et Oriane,**

Pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir. Pour avoir rendu le CHUVA moins difficile.

**À Bertille,**

Pour nos années de prépa, nos moments de complicité et nos fous rires du vendredi soir et tous ces événements douloureux qui nous ont rapprochés, malgré la distance, je ne t'oublie pas.

**À Florent et Charlotte,**

En souvenir de nos moments de prépa et votre soutien dans les moments difficiles.

**Au groupe 5,**

À nos soirées et aux bons moments passés ensemble.

**À Clémentine, Delphine et Estelle,**

Pour nos années de lycée. Malgré la distance, je pense à vous.

**À Grimm,**

Pour le réconfort qu'il m'a apporté dans les moments difficiles, en étant toujours à mes côtés.

À tous ceux que j'oublie.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>13</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>15</b>
<b>1- CLASSIFICATION GÉNÉRALE DES PANCRÉATITES CANINES</b> .....	<b>17</b>
1.1- <i>Les pancréatites chroniques</i> .....	17
1.2- <i>Les pancréatites aiguës</i> .....	18
<b>2- RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES</b> .....	<b>19</b>
2.1- <i>Anatomie du pancréas du chien</i> .....	19
2.1.1- Présentation générale .....	19
2.1.2- Système canaliculaire .....	21
2.1.3- Vascularisation sanguine .....	21
2.1.4- Innervation .....	22
2.1.5- Système lymphatique .....	22
2.2- <i>Structure histologique du pancréas du chien</i> .....	23
2.2.1- Tissu conjonctif .....	23
2.2.2- Tissu exocrine .....	24
2.2.3- Tissu endocrine .....	24
2.3- <i>Physiologie du pancréas</i> .....	25
2.3.1- Physiologie du pancréas exocrine .....	25
2.3.1.1- Les cellules canalaies .....	25
2.3.1.2- Les cellules acineuses .....	25
2.3.1.3- Régulation de l'activité sécrétoire du pancréas exocrine .....	27
2.3.2- Physiologie du pancréas endocrine .....	29
<b>3- PATHOGÉNIE</b> .....	<b>30</b>
3.1- <i>Pathogénie des pancréatites</i> .....	30
3.1.1- Les mécanismes prévenant l'auto-digestion du pancréas .....	30
3.1.2- La colocalisation des grains de zymogènes et des lysosomes .....	31
3.1.3- L'activation des enzymes pancréatiques .....	32
3.1.4- La « tempête » de cytokines .....	33
3.1.5- Les médiateurs de l'inflammation .....	34

3.2- <i>Pathogénie des complications locales et systémiques</i> .....	35
3.2.1- Les complications locales .....	35
3.2.2- Les complications systémiques .....	36
3.2.2.1- Lésions inflammatoires du tractus gastro-intestinal .....	36
3.2.2.2- Lésions hépatiques .....	36
3.2.2.3- Lésions pulmonaires .....	36
3.2.2.4- Lésions cardiaques .....	37
3.2.2.5- Lésions rénales .....	37
3.2.2.6- Coagulation intravasculaire disséminée .....	38
3.2.2.7- Syndrome de réponse inflammatoire systémique .....	38
4- ÉTIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE PANCRÉATITE .....	40
4.1- <i>L'âge</i> .....	40
4.2- <i>Le sexe et la stérilisation</i> .....	40
4.3- <i>L'obésité et le régime alimentaire</i> .....	40
4.4- <i>La race</i> .....	41
4.5- <i>Les pancréatites héréditaires</i> .....	41
4.6- <i>Les troubles gastro-intestinaux</i> .....	42
4.7- <i>Les troubles métaboliques : désordres hydro-électrolytiques et dysendocrinies.</i>	42
4.7.1- L'hypercalcémie .....	42
4.7.2- L'hyperlipidémie .....	43
4.7.3- Les dysendocrinies : diabète sucré, hyperadrénocorticisme et hypothyroïdie .....	43
4.8- <i>Les agents pharmaceutiques et les toxiques</i> .....	44
4.9- <i>Les agents infectieux</i> .....	45
4.9.1- Les infections parasitaires .....	45
4.9.2- Les infections bactériennes .....	45
4.10- <i>Autres causes de pancréatites aiguës</i> .....	46
4.10.1- Traumatismes pancréatiques .....	46
4.10.2- Reflux du contenu duodénal et obstruction duodénale .....	46
4.10.3- Occlusion du canal pancréatique .....	47
4.10.4- Ischémie pancréatique : infarctus et thrombus .....	47
4.10.5- Atteinte rénale .....	47
4.10.6- Myélopathie .....	48
5- EXPRESSION CLINIQUE .....	49
5.1- <i>Symptomatologie générale</i> .....	49
5.2- <i>Complications</i> .....	50
6- DIAGNOSTIC .....	51
6.1- <i>Anamnèse et expression clinique</i> .....	51
6.2- <i>Diagnostic différentiel</i> .....	52
6.3- <i>Examens de routine</i> .....	53
6.3.1- Hémogramme et temps de coagulation .....	53
6.3.2- Analyse biochimique .....	53

6.4- Dosage des enzymes pancréatiques .....	55
6.4.1- Amylase et Lipase .....	55
6.4.2- Trypsin-Like Immunoreactivity .....	55
6.4.3- Lipase pancréatique spécifique canine .....	56
6.5- Autres marqueurs diagnostiques .....	57
6.6- Analyse d'urine .....	58
6.7- Analyse du liquide d'épanchement abdominal .....	58
6.8- Examens d'imagerie médicale .....	59
6.8.1- Radiographie .....	59
6.8.1.1- Radiographie abdominale .....	59
6.8.1.2- Radiographie thoracique .....	61
6.8.2- Échographie abdominale .....	62
6.8.2.1- Difficultés rencontrées .....	62
6.8.2.2- Images échographiques .....	63
a- Les pancréatites aiguës .....	63
b- Les pancréatites chroniques .....	64
c- Cytoponctions à l'aiguille fine échoguidées .....	65
6.8.3- Autres techniques d'imagerie médicale .....	65
6.9- Laparotomie exploratrice et analyse histologique de biopsie pancréatique .....	65
6.9.1- Aspect macroscopique .....	65
6.9.2- Intérêt de l'analyse histologique .....	66
6.9.3- Analyse histologique .....	67
7- TRAITEMENT .....	71
7.1- Traitement médical .....	71
7.1.1- Prise en charge selon le degré de gravité .....	71
7.1.2- Réhydratation .....	71
7.1.3- Transfusion .....	72
7.1.4- Analgésie .....	72
7.1.5- Réalimentation .....	74
7.1.6- Traitement antiémétique gastrique .....	75
7.1.7- Antibiothérapie .....	75
7.1.8- Traitement anti-acide gastrique .....	75
7.1.9- Traitement anti-inflammatoire .....	76
7.1.10- Utilisation d'antioxydants .....	76
7.1.11- Utilisation de dopamine .....	77
7.1.12- Gestion des maladies intercurrentes .....	77
7.1.13- Gestion des complications .....	77
7.2- Traitement chirurgical .....	78
7.2.1- Indication chirurgicale .....	78
7.2.2- Gestion des formes modérées de pancréatite chez des patients ne répondant pas à un traitement médical .....	79
7.2.3- Gestion des complications .....	79
8- PRONOSTIC .....	81
8.1- Évaluation de la gravité des pancréatites .....	81
8.2- Taux de mortalité .....	82

<b>DEUXIÈME PARTIE : IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE DE DÉCÈS CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE PANCRÉATITE .....</b>	<b>83</b>
1- INTRODUCTION .....	85
2- MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	86
2.1- <i>Population source et population cible</i> .....	86
2.2- <i>Critères d'inclusion et critères de non inclusion des individus</i> .....	86
2.3- <i>Recueil des données</i> .....	89
2.3.1- Données relatives au patient au cours de son hospitalisation .....	89
2.3.2- Analyses sanguines .....	89
2.3.2.1- Dosage de la lipase pancréatique spécifique canine .....	89
2.3.2.2- Analyses biochimiques .....	90
2.3.2.3- Gaz du sang et ionogramme .....	90
2.3.2.4- Hémogramme .....	90
2.3.2.5- Temps de coagulation .....	90
2.3.3- Données relatives au suivi .....	91
2.4- <i>Choix des expositions d'intérêt</i> .....	91
2.5- <i>Facteurs de confusion potentiels</i> .....	92
2.6- <i>Analyse statistique des données</i> .....	93
2.6.1- Étude descriptive .....	93
2.6.2- Association entre une exposition d'intérêt et la survenue du décès .....	95
3- RÉSULTATS .....	96
3.1- <i>Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudié</i> .....	96
3.2- <i>Analyse de survie générale</i> .....	101
3.3- <i>Analyse de survie univariée réalisée sur le premier mois suivant la consultation.</i> 102	
3.3.1- Analyse de survie univariée selon les données épidémiologiques .....	103
3.3.1.1- Analyse de survie univariée selon le lieu de vie .....	103
3.3.1.2- Analyse de survie univariée selon le sexe ou le statut stérilisé .....	103
3.3.1.3- Analyse de survie univariée selon la race .....	103
3.3.1.4- Analyse de survie univariée selon le stade gériatrique .....	104
3.3.2- Analyse de survie univariée selon des données paracliniques .....	104
3.3.2.1- Analyse de survie univariée selon le taux de créatinine .....	104
3.3.2.2- Analyse de survie univariée selon le résultat du dosage des enzymes hépatiques .....	106
3.3.2.3- Analyse de survie univariée selon la glycémie .....	107
3.3.2.4- Analyse de survie univariée selon la présence de troubles électrolytiques .....	108
a- Calcémie ionisée .....	108
b- Natrémie .....	108
c- Kaliémie .....	108
3.3.2.5- Analyse de survie univariée selon le taux de leucocytes .....	109
3.3.2.6- Analyse de survie univariée selon la présence d'une acidose métabolique .....	109
3.3.2.7- Analyse de survie univariée selon la présence de troubles de l'hémostase .....	110

3.4- Recherche de facteurs de confusion potentiels .....	111
4- DISCUSSION .....	117
4.1- Caractéristiques des chiens atteints de pancréatite .....	117
4.1.1- Données épidémiologiques .....	117
4.1.1.1- Le sexe et le statut stérilisé .....	117
4.1.1.2- La race .....	118
4.1.1.3- Le stade gériatrique .....	118
4.1.2- Données paracliniques .....	118
4.1.2.1- Taux de créatinine et insuffisance rénale .....	118
4.1.2.2- Dosage des enzymes hépatiques .....	119
4.1.2.3- Glycémie .....	120
4.1.2.4- Troubles électrolytiques .....	120
a- Calcémie ionisée .....	120
b- Natrémie .....	121
c- Kaliémie .....	121
4.1.2.5- Taux de leucocytes .....	121
4.1.2.6- Troubles de l'équilibre acido-basique .....	122
4.1.2.7- Troubles de l'hémostase .....	122
4.2- Critique du mode de recrutement des chiens de l'étude .....	123
4.3- Cause du décès .....	123
4.4- Biais d'association .....	124
4.4.1- Biais de classement .....	124
4.4.2- Biais de confusion .....	125
4.5- Échantillon .....	126
4.5.1- Taille de l'échantillon .....	126
4.5.2- Caractéristiques de l'échantillon .....	127
4.6- Interprétation causale des résultats .....	128
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>129</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>131</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>145</b>

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Principales caractéristiques des enzymes présentes dans le suc pancréatique (Washabau, 2013) .....	27
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques des principales hormones intervenant dans la stimulation des sécrétions pancréatiques (Herdt, 2002a ; Washabau <i>et al.</i> , 2013) .....	28
<b>Tableau 3</b> : Principales caractéristiques des enzymes pancréatiques et leurs effets sur le pancréas lors d'activation pathologique (Schaer, 1991) .....	33
<b>Tableau 4</b> : Source, cellules cibles et effets des cytokines (Ruaux, 2000) .....	34
<b>Tableau 5</b> : Diagnostic différentiel des pancréatites (Schaer, 1991 ; Simpson et Lamb, 1995) .....	52
<b>Tableau 6</b> : Anomalies hématologiques présentes chez des chiens atteints de pancréatite (Schaer, 1991) .....	53
<b>Tableau 7</b> : Anomalies biochimiques présentes chez des chiens atteints de pancréatite (Schaer, 1991) .....	54
<b>Tableau 8</b> : Prise en charge de la douleur viscérale (Freiche et Leveuge, 2013) .....	73
<b>Tableau 9</b> : Critères permettant d'établir le score de gravité (score total de 10 points maximum) (Mansfield <i>et al.</i> , 2008) .....	82
<b>Tableau 10</b> : Critères utilisés pour recoder les différentes variables relatives aux expositions d'intérêt .....	94
<b>Tableau 11</b> : Description des 86 chiens de l'étude .....	97
<b>Tableau 12</b> : Répartition des races des 86 chiens de l'étude .....	97
<b>Tableau 13</b> : Signes cliniques observés chez les 86 chiens de l'étude .....	98
<b>Tableau 14</b> : Maladies intercurrentes et complications des 86 chiens de l'étude .....	99
<b>Tableau 15</b> : Description des données médicales collectées pour les 86 chiens de l'étude .....	100
<b>Tableau 16</b> : Liste des expositions testées ainsi que le <i>p logrank</i> testant l'association avec la survenue du décès .....	112
<b>Tableau 17</b> : Valeur des <i>p</i> issus des tests statistiques testant les associations entre les variables d'intérêt et les variables vérifiant déjà le deuxième critère .....	113

**Tableau 18** : Risques relatifs (RR) bruts et ajustés quantifiant les associations entre les variables d'intérêt relatives aux données médicales et la survenue du décès ..... 115

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Aspect macroscopique d'un pancréas de chien sain. (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	19
<b>Figure 2</b> : Pancréas de chien, vue ventrale (Barone, 1997) .....	20
<b>Figure 3</b> : Coupe histologique d'un pancréas de chien sain. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	23
<b>Figure 4</b> : Activation des enzymes pancréatiques (Washabau <i>et al.</i> , 2013) .....	26
<b>Figure 5</b> : Théorie de la colocalisation des grains de zymogène et des lysosomes lors de pancréatite (Mansfield, 2012) .....	31
<b>Figure 6</b> : Progression des pancréatites chez le chien (Simpson et Lamb, 1995) .....	39
<b>Figure 7</b> : Chien en « position du prier » .....	49
<b>Figure 8</b> : Radiographie abdominale d'un chien atteint de pancréatite aiguë. Profil latéral droit (Service d'imagerie de l'ENVA) .....	60
<b>Figure 9</b> : Radiographie abdominale d'un chien atteint de pancréatite aiguë. Incidence ventro-dorsale (Service d'imagerie de l'ENVA) .....	61
<b>Figure 10</b> : Aspect échographique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë (Service d'imagerie de l'ENVA) .....	63
<b>Figure 11</b> : Aspect échographique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique (Service d'imagerie de l'ENVA) .....	64
<b>Figure 12</b> : Aspect macroscopique d'un pancréas de chien présentant une pancréatite aiguë nécrosante (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	66
<b>Figure 13</b> : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë nécrosante. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x 200 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	68
<b>Figure 14</b> : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë nécrosante et présentant des lésions de cytotéatonecrose péripancréatique. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	69

<b>Figure 15</b> : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran), grossissement moyen x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA) .....	70
<b>Figure 16</b> : Logigramme permettant de sélectionner les chiens de l'étude .....	88
<b>Figure 17</b> : Courbe de survie générale des 86 chiens inclus dans l'étude .....	101
<b>Figure 18</b> : Courbe de survie générale des 86 chiens inclus dans l'étude réalisée sur le premier mois suivant la consultation .....	102
<b>Figure 19</b> : Courbe de survie des chiens selon la valeur de la créatinine .....	105
<b>Figure 20</b> : Courbe de survie des chiens présentant une insuffisance rénale (n = 50) <i>versus</i> celle des chiens ne présentant pas d'insuffisance rénale (n = 36) .....	106
<b>Figure 21</b> : Courbe de survie des chiens en hyperglycémie (n = 58) <i>versus</i> celle des chiens n'étant pas en hyperglycémie (n = 10) .....	107
<b>Figure 22</b> : Courbe de survie des chiens en acidose métabolique (n = 21) <i>versus</i> celle des chiens n'étant pas en acidose métabolique (n = 20) .....	110
<b>Figure 23</b> : Courbe de survie des chiens provenant de Paris (n = 18) <i>versus</i> courbe de survie des chiens provenant d'autre département (n = 68) .....	145
<b>Figure 24</b> : Courbe de survie des chiens femelles (n = 43) <i>versus</i> celle des mâles (n = 43) .....	146
<b>Figure 25</b> : Courbe de survie des chiens castrés/stérilisés (n = 47) <i>versus</i> celle des chiens non castrés/non stérilisés (n = 39) .....	147
<b>Figure 26</b> : Courbe de survie des chiens selon leur race : chiens croisés (n = 15), Yorkshire Terrier (n = 9), Caniche (n = 8), Bouledogue français (n = 9) et autres races (n = 45) .....	148
<b>Figure 27</b> : Courbe de survie des chiens considérés comme physiologiquement vieux (n = 29) <i>versus</i> celle des chiens considérés comme non physiologiquement vieux (n = 57) .....	149
<b>Figure 28</b> : Courbe de survie des chiens présentant une élévation des enzymes hépatiques (n = 29) <i>versus</i> celle des chiens ne présentant pas une élévation des enzymes hépatiques (n = 39) .....	150
<b>Figure 29</b> : Courbe de survie des chiens présentant une hypocalcémie ionisée (n = 4) <i>versus</i> celle des chiens ayant une calcémie ionisée dans les normes (n = 62) .....	151

<b>Figure 30</b> : Courbe de survie des chiens présentant une hyponatrémie (n = 10), celle des chiens ayant une natrémie dans les normes (n = 61) et celle des chiens présentant une hypernatrémie (n = 10) .....	152
<b>Figure 31</b> : Courbe de survie des chiens présentant une hypokaliémie (n = 17), celle des chiens ayant une kaliémie dans les normes (n = 54) et celle des chiens présentant une hyperkaliémie (n = 10) .....	153
<b>Figure 32</b> : Courbe de survie des chiens présentant une leucocytose (n = 16) <i>versus</i> celle des chiens ne présentant pas de leucocytose (n = 41) .....	154
<b>Figure 33</b> : Courbe de survie des chiens présentant des troubles de l'hémostase (n = 9) <i>versus</i> celle des chiens ne présentant pas de troubles de l'hémostase (n = 10) ...	155

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
ALAT	Alanine amino-transférases
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate amino-transférases
bpm	Battement par minute
<i>cf.</i>	<i>Confer</i>
CCK-PZ	Cholécystokinine-pancréozymine
<i>CFTR</i>	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CHUVA	Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
cPL	Lipase pancréatique spécifique canine
cPLI	Immunoréactivité de la lipase pancréatique spécifique canine
Créat	Créatinine
CRP	Protéine C réactive
DGGR	1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methylresofurine)-ester
DPR	Décès Plus Rapide
EDTA	Acide éthylène diamine tétraacétique
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ENVA	École nationale vétérinaire d'Alfort
FCP	Facteur de confusion potentiel
IAPP	<i>Islet amyloid polypeptide</i>
IC <sub>95%</sub>	Intervalle de confiance à 95 %
IVSE	Intraveineuse à la seringue électrique
IQR	<i>Interquartile range</i> (écart interquartile)
IL	Interleukine
IRIS	<i>International Renal Interest Society</i>
max	Maximum
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
min	Minimum
mmHg	Millimètre de mercure
mpm	Mouvement par minute
PAL	Phosphatases alcalines
<i>PRSS1</i>	Gène codant pour la protéase, sérine, 1 (trypsine 1)
<i>PRSS2</i>	Gène codant pour la protéase, sérine, 2 (trypsine 2)
PSTI	Inhibiteur spécifique de la trypsine
RR	Risque relatif
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<i>SPINK1</i>	Gène codant l'inhibiteur de protéase à sérine de Kazal de type 1
TAP	Peptide d'activation du trypsinogène
TCA	Temps de Céphaline Activée

TQ	Temps de Quick
TLI	<i>Trypsin-Like Immunoreactivity</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (facteur de nécrose tumorale)
UI	Unité internationale

## INTRODUCTION

Les pancréatites résultent de l'inflammation du pancréas exocrine. Ce sont les maladies du pancréas exocrine les plus répandues chez le chien et le chat. Deux formes de pancréatites sont classiquement décrites : une forme aiguë et une forme chronique, bien qu'une forme puisse évoluer vers l'autre. Cette distinction est basée sur le tableau clinique et les lésions anatomopathologiques observées (Steiner, 2010 ; Washabau *et al.*, 2013).

Les pancréatites sont des maladies relativement courantes, toutefois la prévalence des pancréatites n'est pas connue précisément. Jusqu'à présent, on pensait que les pancréatites aiguës étaient plus fréquentes que les pancréatites chroniques dans l'espèce canine. Cependant, une étude basée sur l'analyse d'échantillons post-mortem provenant principalement de vieux chiens suggère que les pancréatites chroniques seraient plus fréquentes que ce qu'on pensait jusqu'alors (Watson *et al.*, 2007).

De nombreux chiens sont atteints de formes subcliniques à modérées de pancréatite. Les patients présentés chez les vétérinaires présentent souvent des formes graves, pouvant rapidement entraîner le décès de l'animal si elles ne sont pas diagnostiquées et prises en charge à temps.

Ainsi, l'évaluation du degré de gravité de la maladie et l'identification de facteurs de risque pouvant conduire à des formes graves sont fondamentales pour le succès de la prise en charge (Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999 ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Ruaux et Atwell, 1998).

Malgré le développement de tests pour diagnostiquer les pancréatites ces dernières années, établir un diagnostic ante-mortem en utilisant des techniques non invasives reste difficile, les signes cliniques et les résultats des analyses de routine étant souvent non spécifique (Hess *et al.*, 1998). Actuellement, la mesure de l'immunoréactivité de la lipase pancréatique spécifique canine (cPLI) est considérée comme le test le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic des pancréatites (Steiner *et al.*, 2003). Toutefois, le *gold standard* reste l'analyse histologique.

Pour le succès de la prise en charge des pancréatites canines, il est important de déterminer le degré de gravité de la maladie et cela le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. La recherche de facteurs pronostiques permet d'établir le degré de gravité de la maladie et permet également de donner un pronostic.

Dans cette thèse, nous nous sommes attachés à déterminer des facteurs de risque de décès chez des chiens atteints de pancréatite. Pour cela, nous avons analysé les données médicales recueillis chez des chiens présentés au CHUVA (Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort) et ayant été diagnostiqués atteints de pancréatite.

Dans cette perspective, nous rappellerons tout d'abord des données bibliographiques concernant les pancréatites canines. Puis nous nous intéresserons aux données de l'étude citée précédemment. Enfin, nous discuterons des résultats obtenus.



**PREMIÈRE PARTIE**  
**ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**



# 1- CLASSIFICATION GÉNÉRALE DES PANCRÉATITES

Chez l'homme, la classification des pancréatites repose sur un système de classification multidisciplinaire basé sur la durée de l'inflammation (aiguë ou chronique), sa gravité (modérée ou grave, présence ou absence de signes systémiques) et sa cause. Les bases de cette classification ont été établies au symposium de Marseille de 1963 et elle a été mise à jour lors du symposium international d'Atlanta de 1992 (Bradley, 1993). Il est ainsi possible de distinguer deux types de pancréatites : les pancréatites chroniques et les pancréatites aiguës. Cette classification se base principalement sur des critères anatomopathologiques (Steiner, 2010). Toutefois, en pratique, peu de biopsies pancréatiques sont réalisées, si bien qu'il ne sera généralement pas possible de différencier les pancréatites aiguës des pancréatites chroniques, la distinction clinique entre les deux étant parfois difficile.

Il n'existe pas de classification des pancréatites propre à la médecine vétérinaire. Les critères utilisés pour différencier les pancréatites canines sont ceux utilisés en médecine humaine.

En s'appuyant sur des critères cliniques, il est possible de classer les pancréatites selon leur degré de gravité, on distingue alors les pancréatites modérées et les pancréatites graves. Toutefois, les pancréatites chroniques sont plutôt modérées et les pancréatites aiguës plutôt graves (Steiner, 2010). Les pancréatites modérées sont associées à une faible nécrose pancréatique, quelques retentissements systémiques et un faible taux de mortalité. Les pancréatites graves sont caractérisées par une nécrose pancréatique étendue, une atteinte de plusieurs organes et un pronostic réservé (Bradley, 1993 ; Sarner, 1993 ; Steiner, 2010).

## 1.1- Les pancréatites chroniques

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique. Elle se caractérise par la mise en place de lésions irréversibles et la présence de fibrose. L'inflammation persistante du pancréas entraîne l'installation de lésions pancréatiques irréversibles. Il en résulte une destruction du tissu endocrine et du tissu exocrine qui peut se traduire, à terme, par le développement d'une insuffisance du pancréas exocrine et d'un diabète sucré. Ces lésions peuvent également être à l'origine d'une douleur abdominale (Etemad et Whitcomb, 2001 ; Sarner, 1993). Le pancréas a une capacité de réserve de fonctionnement très importante, si bien que ces affections ne se développent que lorsque 80 % à 90 % de la masse fonctionnelle du pancréas est détruite (Watson et Bunch, 2009).

À l'examen histologique, les pancréatites chroniques sont ainsi caractérisées par de la fibrose, une atrophie des acini et un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes). On observe généralement une infiltration lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire. La fibrose, en particulier, caractérise les pancréatites chroniques (Watson *et al.*, 2010, 2007).

## 1.2- Les pancréatites aiguës

Les pancréatites aiguës se caractérisent par des signes cliniques d'apparition brutale, typiquement une douleur abdominale et par des lésions histologiques réversibles. Elles sont généralement associées à une augmentation des concentrations en enzymes pancréatiques dans le sang et les urines en réponse à l'inflammation du pancréas (Sarner, 1993 ; Steiner, 2008). À l'examen histologique, elles se caractérisent par une nécrose du tissu pancréatique, de l'œdème et une infiltration neutrophilique (Watson et Bunch, 2009). Ce sont les formes les plus couramment rencontrées dans l'espèce canine.

Les pancréatites aiguës sont le résultat d'une association en proportion variable de deux lésions : l'œdème et la nécrose. Il est possible de classer les pancréatites aiguës en s'appuyant sur des critères histologiques. On distingue alors trois types de pancréatites aiguës : la pancréatite aiguë œdémateuse, la pancréatite aiguë nécrotique et la pancréatite aiguë suppurée (Frey, 1991).

La pancréatite aiguë œdémateuse se caractérise par une inflammation stérile du pancréas ainsi que par la présence d'œdème interstitiel. L'infiltration inflammatoire se compose de neutrophiles ou de lymphocytes. Le pancréas apparaît généralement hypertrophié. De la fibrose interstitielle, quelques foyers de nécrose pancréatique ainsi que de la cytotéatonecrose peuvent parfois être observés (Frey, 1991 ; Schaer, 1991).

La pancréatite aiguë nécrotique se caractérise par une infiltration leucocytaire, des lésions hémorragiques, de la nécrose qui peut être locale ou diffuse ainsi que de la cytotéatonecrose de la graisse péripancréatique (Frey, 1991 ; Hess *et al.*, 1999 ; Schaer, 1991).

La pancréatite aiguë suppurée est une forme qui semble assez peu répandue dans l'espèce canine. Elle se caractérise par une inflammation importante ainsi que par une discrète nécrose du parenchyme pancréatique et de la graisse péripancréatique. L'infection bactérienne se localise aux zones de nécrose (Frey, 1991 ; Hess *et al.*, 1999).

Une autre classification se basant principalement sur des critères cliniques est également utilisée. On distingue ainsi les pancréatites aiguës modérées dont l'évolution est sans complication et les pancréatites aiguës graves qui sont accompagnées de complications locales et systémiques (Sarner, 1993).

Compte tenu de la difficulté en pratique de distinguer les pancréatites aiguës des pancréatites chroniques, nous ne ferons pas de distinction entre les pancréatites aiguës et les pancréatites chroniques dans la suite de ce manuscrit.

## 2- RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

### 2.1- Anatomie du pancréas du chien

#### 2.1.1- Présentation générale

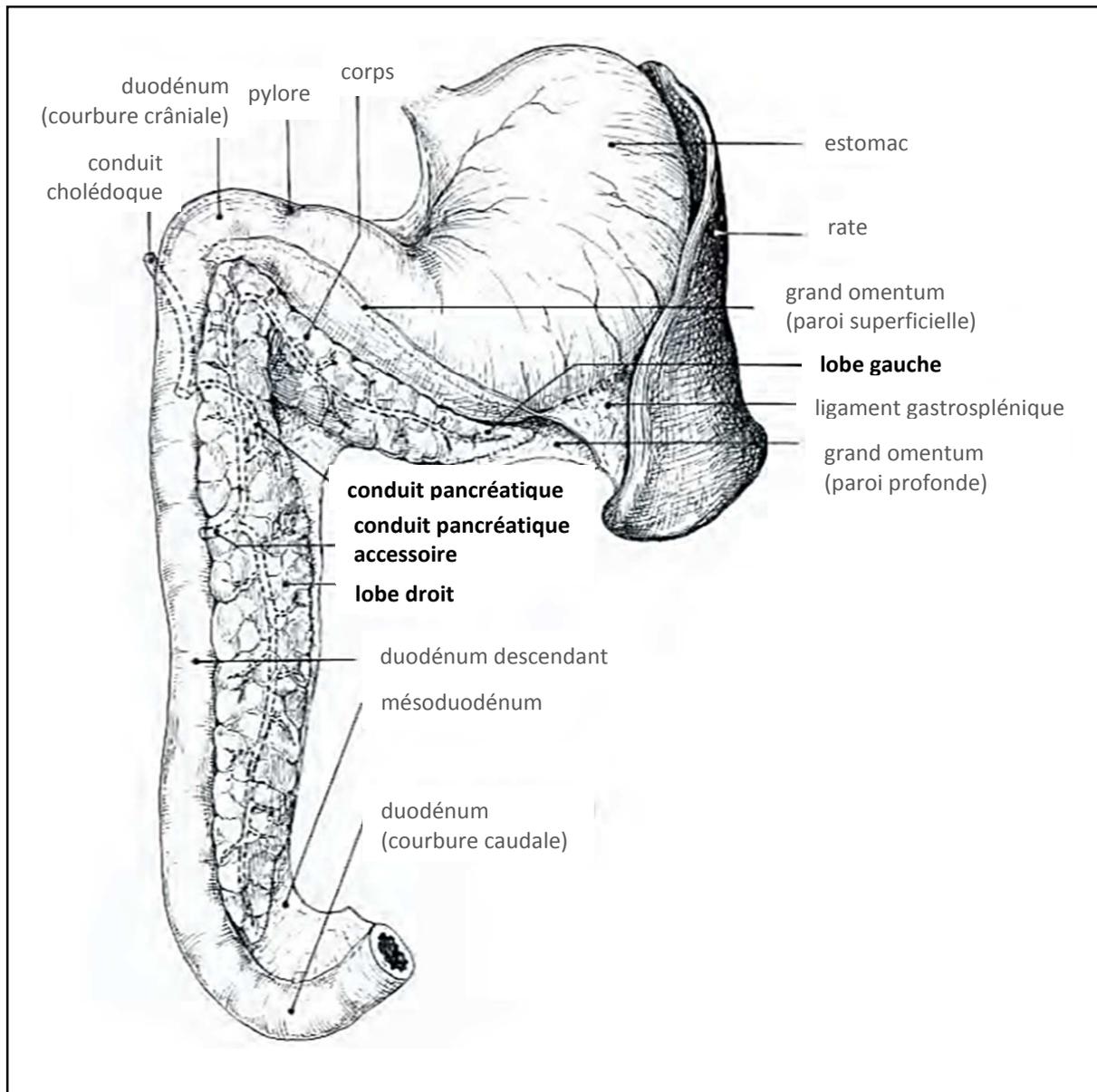
Le pancréas est une glande mixte, de texture lobulaire. C'est un organe étroit et long, en forme de « V » à pointe crâniale, situé dans la partie crâniale de l'abdomen, caudalement au foie. Le tissu pancréatique a un aspect lobulé, de couleur ocre ou rosé en fonction de la quantité de sang qu'il contient (**Figure 1**) (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

**Figure 1** : Aspect macroscopique d'un pancréas de chien sain (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).



Le pancréas est divisé en trois parties : le corps et les lobes droit et gauche. Il est en contact étroit avec l'estomac, le duodénum, le foie, le feuillet profond du grand omentum et le mésoduodénum (**Figure 2**) (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

**Figure 2 :** Pancréas de chien, vue ventrale (Barone, 1997).



Le corps du pancréas unit les lobes droit et gauche. Il est en contact avec la jonction pylorique - duodénum crânialement et avec la veine porte dorsalement. Le bord caudal est échancré par le passage de l'artère mésentérique crâniale et de la veine porte. Cette échancrure est appelée incisure pancréatique (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

Le lobe droit est situé dans le mésoduodénum. Il s'applique contre la partie descendante du duodénum qu'il accompagne plus ou moins loin en direction caudale. Dorsalement, il est en rapport avec le lobe caudé du foie et le rein droit et ventralement avec le jéjunum, le cæcum et le côlon ascendant (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

Le lobe gauche du pancréas est situé au sein du feuillet profond du grand omentum, au niveau de la grande courbure de l'estomac. Il suit la grande courbure de l'estomac et s'étend jusqu'au foie, au côlon transverse et au rein gauche. Il est en contact avec le lobe caudé du foie à droite et avec la veine porte, la veine cave caudale, l'aorte et la rate à gauche. Ventralement, il est en contact avec l'estomac et le côlon transverse (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

### 2.1.2- Système canaliculaire

Le suc pancréatique est drainé par les conduits intercalaires provenant des acini. Ces canaux élémentaires s'unissent de proche en proche pour former les conduits intralobulaires puis les conduits interlobulaires. Ces derniers confluent pour former les conduits pancréatiques qui s'ouvrent dans le duodénum : le canal pancréatique principal et le canal pancréatique accessoire. L'anatomie du système des canaux pancréatiques du chien peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Chez la grande majorité des chiens, les deux canaux sont présents (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

Le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) se déverse le plus souvent avec le conduit cholédoque au niveau de la papille duodénale majeure. C'est le plus étroit des deux conduits chez le chien et il est absent chez certains chiens. Il draine plutôt le lobe droit (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

Le canal pancréatique accessoire (canal de Santorini) s'ouvre dans le duodénum au niveau de la papille duodénale mineure, distalement et à quelques centimètres de la papille duodénale majeure. Il est plus large que le conduit pancréatique principal. Chez certains chiens, seul le conduit pancréatique accessoire est présent. Il draine le corps du pancréas et le lobe gauche (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

### 2.1.3- Vascularisation sanguine

Le pancréas est richement irrigué.

Les artères pancréatico-duodénales crâniale et caudale provenant de l'artère cœliaque irriguent le lobe droit. Le corps du pancréas est irrigué par des branches de l'artère gastro-duodénale et le lobe gauche par l'artère splénique ainsi que par des branches des artères hépatiques commune et cœliaque (Barone, 1997).

Les veines sont satellites des artères correspondantes. Le drainage veineux se fait pour le lobe droit par la veine pancréatico-duodénale caudale et pour le lobe gauche par la veine splénique. L'ensemble est collecté par la veine porte. La totalité du sang provenant du pancréas est acheminée vers le foie (Evans et De Lahunta, 2013).

#### 2.1.4- Innervation

Le pancréas est innervé par des fibres sympathiques et parasympathiques. Les fibres nerveuses sympathiques proviennent du plexus cœliaque et du plexus mésentérique crânial. Les fibres parasympathiques sont issues du nerf vague (Washabau *et al.*, 2013).

La sécrétion des enzymes pancréatiques est stimulée par le système parasympathique et inhibée par le système sympathique. Le système sympathique possède également une activité vasoconstrictrice (Barone, 1997 ; Washabau *et al.*, 2013).

#### 2.1.5- Système lymphatique

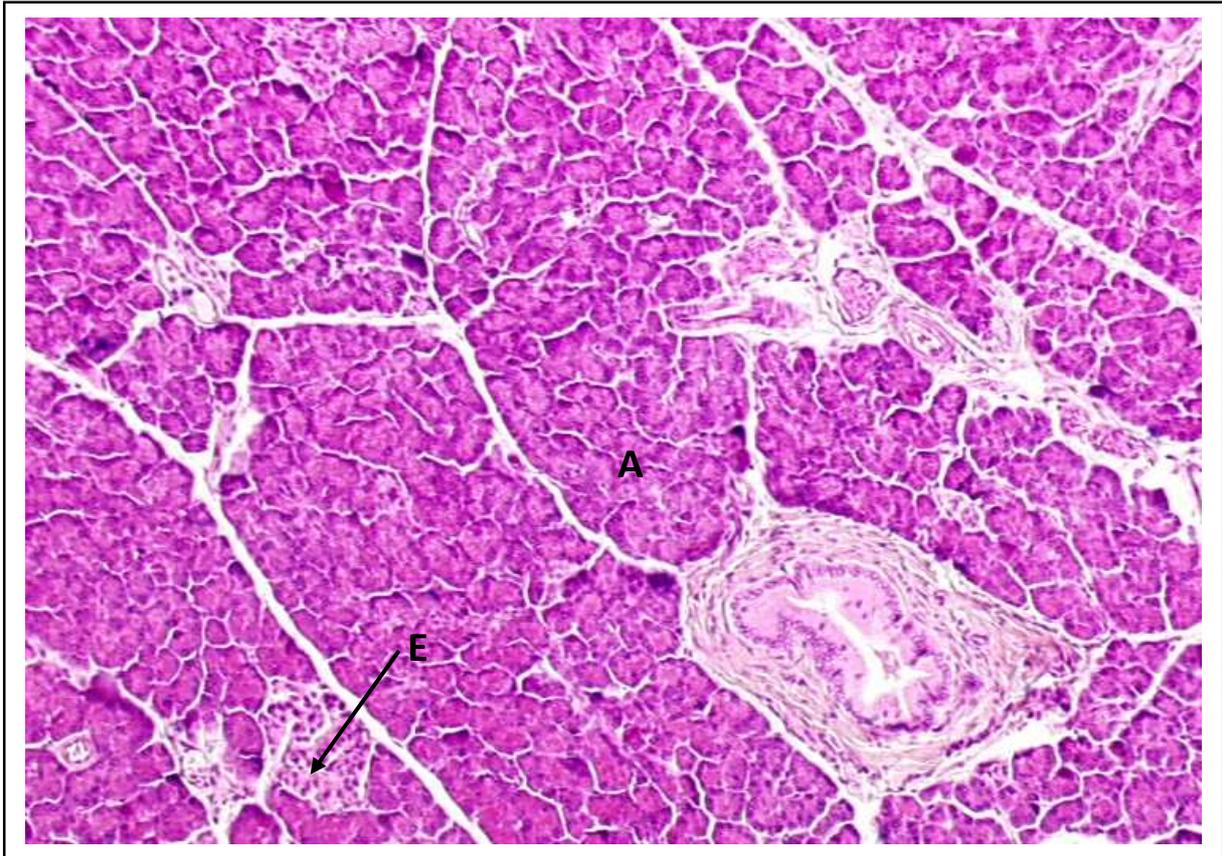
Le drainage lymphatique se réalise via les nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux, spléniques, hépatiques et mésentériques (Barone, 1997 ; Evans et De Lahunta, 2013).

Les nœuds lymphatiques hépatiques et mésentériques crâniens drainent les vaisseaux du corps du pancréas. Les vaisseaux du lobe droit sont drainés par les nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux, ceux du lobe gauche par les nœuds lymphatiques spléniques ou hépatiques (Barone, 1997).

## 2.2- Structure histologique du pancréas du chien

Le pancréas est une structure tubulo-acineuse, composé d'une partie exocrine, constituant la grande majorité de l'organe et d'une partie endocrine, minoritaire et dispersée au sein du parenchyme (**Figure 3**) (Frappier, 2006).

**Figure 3** : Coupe histologique d'un pancréas de chien sain. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).



*La majorité des cellules sont des cellules du pancréas exocrine (A) organisées en acini. Les îlots de Langerhans sont composés d'amas de cellules endocrines (E) qui possèdent un petit noyau et un cytoplasme vacuolisé.*

### 2.2.1- Tissu conjonctif

Une capsule conjonctive recouvre la surface du pancréas. De cette structure partent des travées épaisses séparant les grands groupes de lobules, à leur tour subdivisés par des travées accessoires. Au cœur du tissu conjonctif pancréatique se trouvent de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des structures nerveuses. Il est riche en fibres élastiques mais ne contient pas de fibres musculaires (Barone, 1997 ; Frappier, 2006).

### 2.2.2- Tissu exocrine

La partie exocrine est une glande séreuse. Il s'agit d'une glande en grappe dont les lobules sont composés par les acini pancréatiques et leurs canaux excréteurs (Barone, 1997 ; Frappier, 2006).

Au sein d'un acinus, les cellules sont de forme pyramidale et sont polarisées : le pôle apical est orienté vers la lumière de l'acinus, le pôle basal repose sur la lame basale. La lumière centrale est étroite (20 microns) et est le point de départ du réseau de canaux pancréatiques (Barone, 1997).

La majeure partie du sang est acheminée aux cellules acineuses par un système de capillaires de type porte, issu des capillaires sinusoides des îlots pancréatiques. Le tissu exocrine le plus éloigné des îlots ne reçoit du sang qu'en provenance des ramifications artérielles. Ce type d'organisation permet aux cellules endocrines de moduler l'action des cellules acineuses (Washabau *et al.*, 2013).

De chacune des lumières acineuses part un canal intercalaire. Les canaux intercalaires se prolongent en canaux intralobulaires puis interlobulaires et se terminent en canaux pancréatiques. Les canaux intralobulaires présentent un épithélium à cellules cubiques formé d'une seule assise de cellules, ils possèdent une fine enveloppe conjonctive. Les canaux interlobulaires présentent un épithélium cylindrique et une tunique externe dont le développement est proportionnel à leur calibre. Cette dernière, composée d'un tissu conjonctif, renferme de nombreuses fibres élastiques et quelques fibres musculaires lisses (Barone, 1997 ; Frappier, 2006).

### 2.2.3- Tissu endocrine

La partie endocrine est formée par les îlots de Langerhans (îlots pancréatiques) disséminés au sein des lobules, entre les acini. Ils mesurent entre 0,1 et 0,4 mm. Les cellules bénéficient d'un réseau capillaire de type sinusoides très développé (Barone, 1997).

On distingue principalement quatre types cellulaires au sein des îlots (Washabau *et al.*, 2013) :

- les cellules  $\alpha$  qui sécrètent le glucagon ;
- les cellules  $\beta$  qui sécrètent l'insuline ;
- les cellules  $\delta$  qui sécrètent la somatostatine et la gastrine ;
- les cellules PP qui synthétisent le polypeptide pancréatique.

## 2.3- Physiologie du pancréas

Le pancréas est une glande annexe du tube digestif. Il est constitué d'une partie exocrine, tubulo-acineuse, en charge de la sécrétion d'enzymes digestives et d'une partie endocrine, insulaire, responsable de la sécrétion d'hormones qui contrôlent notamment la glycémie.

### 2.3.1- Physiologie du pancréas exocrine

La fonction principale du pancréas exocrine est de sécréter des enzymes digestives mais ce n'est pas la seule. Le pancréas sécrète également des bicarbonates qui contribuent à neutraliser l'acide gastrique ainsi que des facteurs intrinsèques qui favorisent l'absorption de la vitamine B12 (cobalamine). La flore bactérienne du duodénum est, quant à elle, régulée grâce à la sécrétion de protéines à activité anti-bactérienne (Washabau *et al.*, 2013).

#### 2.3.1.1- Les cellules canalaire

Les cellules canalaire sécrètent de l'eau ainsi que des anions et des cations qui sont collectés par le système de canaux avant d'être déversés dans la lumière intestinale au niveau du duodénum. Les bicarbonates sont nécessaires car ils neutralisent l'acide gastrique libéré dans le duodénum lors du repas et préviennent la formation d'ulcères intestinaux. Les bicarbonates participent également à l'augmentation du pH duodénal, ce qui contribue au fonctionnement optimal des enzymes pancréatiques, ces dernières ne fonctionnant correctement qu'en milieu alcalin (Washabau *et al.*, 2013).

La sécrétion d'une solution isotonique au plasma et riche en bicarbonate est stimulée par la sécrétine, une hormone intestinale, ainsi que par le peptide intestinal vasoactif (VIP) (Washabau *et al.*, 2013).

De nombreux mammifères ont développé un processus complexe d'absorption de la vitamine B12 (cobalamine) impliquant la sécrétion d'un facteur intrinsèque. Le facteur intrinsèque est libéré dans le duodénum et se lie à la vitamine B12. La vitamine B12 est ensuite absorbée au niveau de l'iléon. Chez le chien, le facteur intrinsèque est principalement sécrété par le pancréas mais il est également sécrété en faible quantité par la muqueuse gastrique (Washabau *et al.*, 2013).

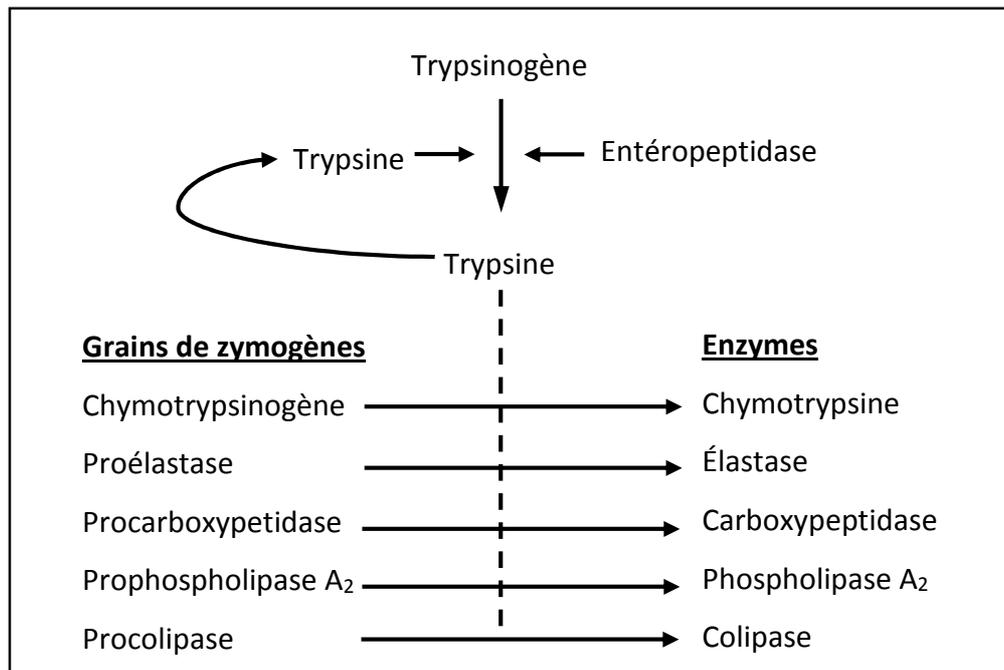
#### 2.3.1.2- Les cellules acineuses

Les cellules acineuses synthétisent des protéases sous la forme de pro-enzymes inactives, stockées à l'intérieur des grains de zymogène. Leur activation n'a lieu que dans la lumière digestive grâce à l'entéropeptidase, ce qui évite l'auto-digestion du pancréas. Les autres enzymes sont, quant à elles, sécrétées sous leur forme active (amylase, lipase, phospholipase, ribonucléase). Cependant, la colipase qui est un cofacteur indispensable à l'activité de la lipase est sécrété sous forme de procolipase et nécessite d'être activé par la trypsine. Les enzymes du suc pancréatique sont ainsi capables de cliver des polysaccharides ( $\alpha$ -amylase), des triglycérides (lipase, phospholipase), des protéines (trypsine, chymotrypsine,

carboxypeptidase, élastase) et des acides nucléiques (ribonucléase, désoxyribonucléase) (Herdt, 2002b ; Washabau *et al.*, 2013).

L'entéropeptidase, une enzyme sécrétée par la muqueuse duodénale, clive le trypsinogène présent dans la lumière duodénale. La trypsine, ainsi activée, active les autres enzymes pancréatiques (**Figure 4**) (Washabau *et al.*, 2013).

**Figure 4** : Activation des enzymes pancréatiques (Washabau *et al.*, 2013).



*Les enzymes protéolytiques sont synthétisées sous une forme inactive par les cellules acineuses, où elles sont stockées dans les grains de zymogène. Leur activation n'a lieu qu'au moment où elles sont libérées dans la lumière duodénale. L'entéropeptidase, localisée au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, clive le trypsinogène présent dans la lumière duodénale. La trypsine ainsi activée permet l'inactivation des autres protéases. Notons que le trypsinogène est activé à la fois par la trypsine et l'entéropeptidase.*

Le **Tableau 1** récapitule les principales caractéristiques des enzymes présentes dans le suc pancréatique.

**Tableau 1** : Principales caractéristiques des enzymes présentes dans le suc pancréatique (Washabau, 2013).

<b>Enzymes</b>	<b>Substrat</b>	<b>Produits</b>
<b>Protéases</b>		
Trypsine	protéines	peptides
Chymotrypsine	protéines	peptides
Élastase	élastine	peptides
Carboxypeptidase A	peptides	peptides, acides aminés
Carboxypeptidase B	peptides	peptides, acides aminés
<b>Lipases</b>		
Lipase	triglycérides	2-monoglycérides, acides gras
Phospholipase	phospholipides	1-lysophospholipides, acides gras
<b>Amylases</b>		
$\alpha$ -amylase	glycogène, amidon	dextrines, maltose
<b>Nucléases</b>		
Désoxyribonucléases	ADN	nucléotides
Ribonucléases	ARN	nucléotides

### 2.3.1.3- Régulation de l'activité sécrétoire du pancréas exocrine

Le suc pancréatique est sécrété principalement en réponse à l'ingestion d'aliments. Il existe toutefois une sécrétion basale continue lors du jeûne. La sécrétion pancréatique est produite en deux temps. Chez l'homme, un premier pic de sécrétion a lieu une à deux heures après la prise alimentaire et les sécrétions sont riches en enzymes. Le second pic a lieu huit à onze heures après le repas et les sécrétions sont, quant à elles, riches en bicarbonates. Les sécrétions pancréatiques retournent à un taux basal seize heures après le repas (Frappier, 2006 ; Singer, 1993).

La sécrétion pancréatique exocrine est régulée par des hormones mais elle est également sous contrôle nerveux.

En réponse à l'ingestion d'un repas, on observe une augmentation importante de la sécrétion pancréatique. Il est possible de distinguer trois phases : la phase céphalique, la phase gastrique et la phase intestinale (Washabau, 2013).

La phase céphalique débute en réponse à de nombreux stimuli, comme la vue, l'odeur de la nourriture ou l'anticipation du repas. La stimulation des sécrétions pancréatiques est réalisée par le nerf vague. L'acétylcholine stimule en parallèle la sécrétion de protons par les cellules pariétales. L'acidité gastrique entraîne la libération de sécrétine par le duodénum. La sécrétine stimule alors la sécrétion de bicarbonates par les canaux pancréatiques. La

stimulation par le système parasympathique (nerf vague) stimule la sécrétion de bicarbonates et d'enzymes par le pancréas. La phase céphalique prépare le tube digestif à l'arrivée imminente du bol alimentaire (Herdt, 2002b ; Washabau *et al.*, 2013).

La phase gastrique est marquée par la distension de l'estomac provoquée par l'arrivée du bol alimentaire. La distension de l'estomac stimule des mécanorécepteurs, ce qui stimule les cellules pariétales via un réflexe vagovagal. Les produits issus de la digestion des protéines dans l'estomac et les acides gras entraînent, quant à eux, la libération de gastrine. La CCK-PZ (cholécystokinine-pancréozymine) stimule la sécrétion d'enzymes pancréatiques. Les protons stimulent la sécrétion de sécrétine par les cellules duodénales (Herdt, 2002b ; Washabau *et al.*, 2013).

La phase intestinale est la phase la plus importante de la sécrétion. L'acidité du chyme arrivant dans le duodénum déclenche la sécrétion de sécrétine qui stimule la sécrétion de bicarbonates. La présence d'acides aminés et de lipides dans la lumière duodénale stimule la libération de CCK-PZ par les cellules du duodénum. La CCK-PZ est la principale hormone stimulant la sécrétion d'enzymes pancréatiques par les cellules acineuses (Herdt, 2002b ; Washabau *et al.*, 2013).

Le **Tableau 2** récapitule les caractéristiques des principales hormones intervenant dans la stimulation des sécrétions pancréatiques.

**Tableau 2** : Caractéristiques des principales hormones intervenant dans la stimulation des sécrétions pancréatiques (Herdt, 2002a ; Washabau *et al.*, 2013).

<b>Hormone</b>	<b>Production</b>	<b>Principaux stimuli</b>	<b>Cellules cibles</b>	<b>Principaux effets sur le pancréas exocrine</b>
Sécrétine	duodénum	pH duodéal bas	cellules canalaies	stimule la sécrétion de bicarbonates
CCK-PZ	duodénum, jéjunum et iléon	acides aminés, lipides présents dans le duodénum	cellules acineuses	stimule la sécrétion d'enzymes pancréatiques, stimule la synthèse enzymatique
Gastrine	antre gastrique	Stimulation vagale, présence d'acide aminés et de calcium dans la lumière gastrique	cellules acineuses	stimule la sécrétion d'enzymes pancréatiques

CCK-PZ : cholécystokinine-pancréozymine

### 2.3.2- Physiologie du pancréas endocrine

Le pancréas endocrine est formé par les îlots pancréatiques qui sont des cellules endocrines produisant des hormones. Ils sont dispersés dans l'ensemble du pancréas mais ne représentent que 2 % du tissu pancréatique total.

Les îlots pancréatiques sont constitués de plusieurs types de cellules sécrétant chacun un type d'hormone. On distingue principalement quatre types cellulaires.

Les cellules  $\alpha$  représentent 5 à 30 % des îlots pancréatiques et se situent principalement en périphérie des îlots. Elles sécrètent le glucagon, une hormone hyperglycémisante. Le glucagon est sécrété en réponse à une hypoglycémie. L'hyperglycémie inhibe la sécrétion de glucagon. Le glucagon favorise la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatiques. Il favorise également la lipolyse et la libération d'acides gras (Greco et Stabenfeldt, 2002 ; Hullinger et Andrisani, 2006).

Les cellules  $\beta$  représentent 60 à 80 % des îlots pancréatiques et sont situées au centre des îlots. Elles sécrètent l'insuline, qui est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elles sécrètent également l'amyline, également appelée IAPP (*islet amyloid polypeptide*). L'insuline est sécrétée en réponse à l'augmentation de la glycémie (Greco et Stabenfeldt, 2002 ; Hullinger et Andrisani, 2006).

Les cellules  $\delta$  représentent environ 10 % des îlots pancréatiques et sont situées aléatoirement entre les cellules  $\alpha$  et  $\beta$ . La somatostatine inhibe les sécrétions d'insuline et de glucagon, ainsi que sa propre sécrétion (Greco et Stabenfeldt, 2002 ; Hullinger et Andrisani, 2006).

Les cellules PP (ou cellules F) sont présentes en faible quantité et sont situées dans le lobe droit et le corps du pancréas. Elles synthétisent le polypeptide pancréatique sécrété en réponse à la présence de protéines dans la lumière intestinale mais également par le jeûne et l'exercice (Greco et Stabenfeldt, 2002).

### 3- PATHOGÉNIE

#### 3.1- Pathogénie des pancréatites

Les mécanismes aboutissant au développement des pancréatites ne sont pas complètement élucidés. Les pancréatites se développent suite à l'auto-digestion du pancréas, qui résulte de l'activation des grains de zymogène dans les cellules acineuses. De nombreux facteurs de risque entrent en jeu et conduisent à l'activation des pro-enzymes présentes dans les grains de zymogène et sont à l'origine de lésions locales. Le mécanisme exact de l'activation de la cascade enzymatique n'est pas clairement établi.

##### 3.1.1- Les mécanismes prévenant l'auto-digestion du pancréas

Il existe plusieurs mécanismes qui permettent de prévenir l'auto-digestion du pancréas par les enzymes qu'il sécrète.

Certaines enzymes du pancréas, en particulier les peptidases, sont synthétisées, stockées et sécrétées par les cellules acineuses sous une forme inactive. De nombreuses enzymes, telles que les enzymes lysosomiales peuvent activer les pro-enzymes. Cependant, cette activation n'a normalement lieu qu'en dehors de la cellule, dans la lumière duodénale, au contact de l'entéropeptidase localisée dans la bordure en brosse des entérocytes. La trypsine ainsi activée clive les autres pro-enzymes digestives et ainsi les active (Rinderknecht, 1986 ; Steiner, 2010 ; Washabau *et al.*, 2013).

Les pro-enzymes du pancréas sont séquestrées dans des compartiments isolés du cytoplasme en permanence : d'abord dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi et enfin dans les grains de zymogène. Cette compartimentation permet d'éviter tout contact entre les pro-enzymes et les enzymes lysosomiales (Steiner, 2010 ; Washabau *et al.*, 2013).

Les cellules acineuses contiennent également un inhibiteur spécifique de la trypsine, le PSTI (inhibiteur spécifique de la trypsine) qui est synthétisé, stocké et sécrété parallèlement aux enzymes pancréatiques. Le PSTI inhibe la trypsine qui pourrait se trouver sous forme activée dans le pancréas. Ce contrôle sur la trypsine est particulièrement important puisque cette enzyme est capable de catalyser l'activation de toutes les autres enzymes pancréatiques. Cependant ce mécanisme fait défaut dans les vacuoles fusionnées (grains de zymogène et lysosomes) où le pH est acide (Steiner, 2010 ; Washabau *et al.*, 2013).

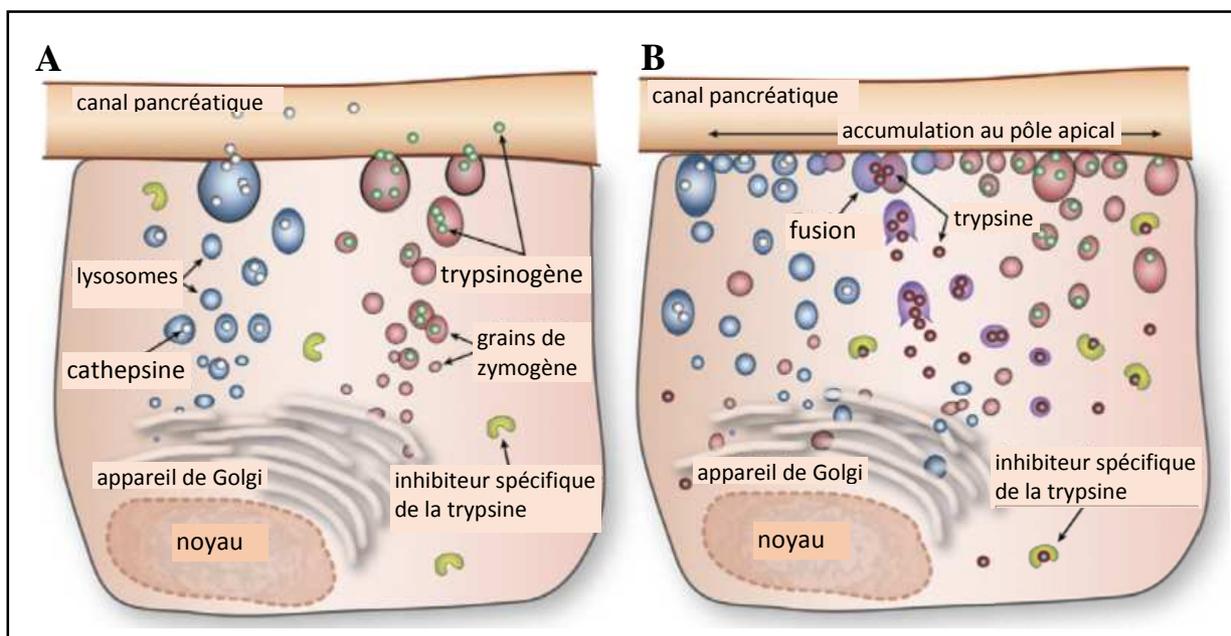
Lorsque les systèmes de protection intra-pancréatique sont dépassés et que les enzymes protéolytiques activées atteignent la circulation sanguine, des inhibiteurs des protéases, tels que l' $\alpha_1$ -antitrypsine ( *$\alpha_1$ -protease inhibitor*) et l' $\alpha$ -macroglobuline entrent en jeu. L' $\alpha_1$ -antitrypsine est synthétisée par les cellules acineuses et est présente dans le plasma et les espaces intercellulaires. L' $\alpha_1$ -antitrypsine se combine de façon réversible aux protéases pancréatiques et inhibe transitoirement leur action protéolytique. L' $\alpha$ -macroglobuline se fixe

de manière irréversible aux enzymes. Le complexe ainsi formé est ensuite rapidement dégradé par le système réticulo-histiocytaire (Steiner, 2010).

### 3.1.2- La colocalisation des grains de zymogènes et des lysosomes

Une des premières anomalies apparaissant dans le développement des pancréatites est la colocalisation des grains de zymogène et des lysosomes au pôle apical des cellules acineuses (**Figure 5**).

**Figure 5** : Théorie de la colocalisation des grains de zymogène et des lysosomes lors de pancréatite (Mansfield, 2012).



**A** : En situation physiologique, les grains de zymogènes et les lysosomes sont produits dans l'appareil de Golgi et sont transportés séparément jusqu'au pôle apical de la cellule.

**B** : En situation pathologique, on observe une accumulation des grains de zymogène et des lysosomes au pôle apical, ce qui permet aux grains de zymogènes de fusionner avec les lysosomes. La cathepsine B, une protéase lysosomiale, est alors capable d'activer le trypsinogène en trypsine dans les cellules acineuses. Les pancréatites se développeraieent lorsque le mécanisme d'autoprotection local assuré par l'inhibiteur spécifique de la trypsine (PSTI) est dépassé et que les enzymes pancréatiques sont activées au sein des cellules acineuses.

Les grains de zymogènes fusionnent avec les lysosomes. Les pro-enzymes pancréatiques et les protéases lysosomiales se retrouvent au sein des mêmes vacuoles. La trypsine est alors activée et conduit à l'activation des autres enzymes pancréatiques (**Figure 4**).

Ce phénomène est normalement prévenu par la compartimentation des grains de zymogène et des lysosomes. De plus, le PSTI est capable d'inhiber la trypsine qui pourrait se retrouver sous forme activée au sein des cellules acineuses. Cependant, ce mécanisme fait défaut dans les vacuoles fusionnées où le pH est acide. L'auto-activation du trypsinogène en trypsine est alors favorisée. De plus, certaines protéases lysosomiales, telles que la cathepsine B, sont capables d'activer le trypsinogène. Bien qu'il existe des mécanismes de protection contre l'auto-digestion du pancréas, ces derniers peuvent être dépassés (Rinderknecht, 1986 ; Steiner, 2010). Ainsi un défaut dans le mécanisme de ségrégation des grains de zymogène et des lysosomes semble initier le développement des pancréatites.

### 3.1.3- L'activation des enzymes pancréatiques

Les enzymes pancréatiques activées sont ensuite libérées dans le tissu pancréatique et sont à l'origine de lésions locales. Les phospholipases détruisent la bicouche phospholipidique des cellules acineuses, conduisant à une nécrose du pancréas et une cytotéatonecrose. Les lipases hydrolysent les triglycérides pancréatiques et péripancréatiques, entraînant également une cytotéatonecrose. Les élastases dégradent l'élastine présente dans la paroi des capillaires, ce qui provoque des hémorragies (Schaer, 1991 ; Steiner, 2008).

Les inhibiteurs des protéases présents dans le plasma, tels que l' $\alpha$ 1-antitrypsine et l' $\alpha$ -macroglobuline protègent des effets néfastes des enzymes protéolytiques au sein de l'espace vasculaire. Ces enzymes protéolytiques sont en effet capables d'activer les différents systèmes protéolytiques (coagulation, fibrinolyse, cascade du complément et système kinine-kallikréine). La fixation des protéases par l' $\alpha$ -macroglobuline provoque un changement de conformation qui permet la formation d'un complexe, qui est reconnu et rapidement éliminé par les macrophages présents dans le plasma. Les inhibiteurs de la protéase  $\alpha$ 1 peuvent se lier, de façon réversible, aux protéases pancréatiques et les inhiber. Lorsque ces systèmes de protection sont dépassés, une CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) ou un choc peuvent se déclarer, réduisant ainsi considérablement la durée de vie de l'animal (Steiner, 2010).

Le **Tableau 3** récapitule les principales caractéristiques des enzymes pancréatiques activées et leurs effets sur le pancréas lors d'activation pathologique.

**Tableau 3** : Principales caractéristiques des enzymes pancréatiques et leurs effets sur le pancréas lors d'activation pathologique (Schaer, 1991).

Enzyme	Activateurs	Effet biochimique	Principales lésions histologiques inhérentes au pancréas
Trypsine	entéropeptidase, pH bas, cathepsine B	protéolyse, activation des pro-enzymes	œdème, hémorragie, nécrose
Chymotrypsine	trypsine	protéolyse	œdème, hémorragie
Élastase	trypsine	lyse de l'élastine présente dans la paroi des vaisseaux sanguins	hémorragie
Phospholipase A	trypsine	production de lysophospholipides	cytostéatonécrose, nécrose
Lipase	acides biliaires, colipase activée par la trypsine	hydrolyse des triglycérides	cytostéatonécrose

Les enzymes pancréatiques activées induisent également une inflammation locale. La trypsine et l'élastase sont capables d'initier la migration des neutrophiles dans le pancréas en stimulant l'expression de molécules d'adhérence cellulaire par les cellules endothéliales des capillaires. Ces enzymes contribuent ainsi à l'entretien de l'inflammation lors de pancréatite et à l'aggravation des dommages tissulaires. Elles entraînent notamment des troubles de la microcirculation pancréatique et contribuent au développement de la nécrose pancréatique (Keck *et al.*, 2005).

#### 3.1.4- La « tempête » de cytokines

Il s'ensuit une « tempête » de cytokines, une multitude de cytokines stimulent l'inflammation : l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et le *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Ces cytokines sont produites par des cellules inflammatoires. Les effets des différentes cytokines sont résumés dans le **Tableau 4**. Les patients atteints d'une forme grave présentent une augmentation des taux d'IL-6, d'IL-8 et de TNF- $\alpha$ . Une augmentation des taux de ces cytokines semblent ainsi associée à la gravité de la maladie (Norman, 1998 ; Ruaux, 2000).

**Tableau 4** : Source, cellules cibles et effets des cytokines (Ruaux, 2000).

<b>Cytokine</b>	<b>Sources</b>	<b>Cellules cibles</b>	<b>Effets</b>
<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i> (TNF- $\alpha$ )	monocytes, macrophages, pancréas, poumons, tissus endommagés	neutrophiles, monocytes, moelle osseuse, nombreuses cellules somatiques	stimulation du système immunitaire, activation des neutrophiles, fièvre
Interleukine-1 (IL-1)	macrophages, monocytes périphériques, pancréas	neutrophiles, moelle osseuse, nombreuses cellules somatiques	stimulation du système immunitaire, activation des neutrophiles, fièvre
Interleukine-6 (IL-6)	lymphocytes T périphériques, pancréas	moelle épinière, foie, lymphocytes B, nombreuses cellules somatiques	stimulation de la production de protéines et d'immunoglobulines
Interleukine-8 (IL-8)	monocytes, macrophages, neutrophiles	neutrophiles, macrophages, monocytes	activation des neutrophiles et stimulation de la dégranulation, activation des monocytes et des macrophages
Interleukine-10 (IL-10)	lymphocytes T et B	macrophages	effet modulateur sur le système immunitaire, diminution de la production des autres cytokines

### 3.1.5- Les médiateurs de l'inflammation

En plus des nombreuses cytokines stimulées, l'altération de la microcirculation pancréatique exacerbe l'inflammation. La vasoconstriction apparaît comme un des premiers événements de l'inflammation pancréatique, elle provoque une ischémie et une stase vasculaire. Ces phénomènes conduisent à une hypoperfusion du pancréas. Ces modifications du réseau microvasculaire ne sont pas seulement confinées au pancréas, elles peuvent également affecter le tractus gastro-intestinal, le foie, les poumons, les reins et les muscles squelettiques. L'altération de la microcirculation semble de plus contribuer au syndrome de défaillance multiviscérale (Cuthbertson et Christophi, 2006).

Le relargage de nombreux médiateurs de l'inflammation par les granulocytes neutrophiles et les macrophages, ainsi que la production de radicaux libres ont une large responsabilité dans la progression des lésions des pancréatites. Ces facteurs peuvent directement endommager les membranes cellulaires par peroxydation des lipides membranaires. En temps normal, la faible quantité de radicaux libres formée est détruite par des enzymes telles que la superoxyde dismutase et la catalase. En situation pathologique, la capacité des mécanismes de défense est dépassée, ce qui entraîne des lésions tissulaires. Les cellules endothéliales sont ainsi endommagées, ce qui accroît la perméabilité membranaires des capillaires et induit un œdème pancréatique. L'activation progressive de plus grandes

quantités de phospholipases et de protéases au sein du pancréas conduit au développement d'une pancréatite grave, caractérisée par des hémorragies et de la nécrose. Elle est généralement associée à un syndrome de défaillance multiviscérale (Steiner, 2008).

### 3.2- Pathogénie des complications locales et systémiques

Les lésions locales entraînent la libération de cytokines et le recrutement de cellules inflammatoires. La réaction inflammatoire conduit non seulement à des lésions locales mais également à des complications systémiques, telles qu'une hypotension, des troubles de l'équilibre acido-basique, un diabète sucré, une insuffisance rénale, une détresse respiratoire ou un syndrome de défaillance multiviscérale (Steiner, 2008).

Les granulocytes neutrophiles sont les principales cellules effectrices de la réponse inflammatoire. Ils ont un rôle majeur dans la mise en place du syndrome de détresse respiratoire. Il semble ainsi que la séquestration des granulocytes neutrophiles dans le pancréas et les poumons soit un événement important dans le développement de la pancréatite en elle-même ainsi que dans le développement des lésions pulmonaires. Les granulocytes neutrophiles produisent des enzymes protéolytiques et des molécules oxydatives ( $H_2O_2$  et  $O_2^-$ ). Ces enzymes et ces molécules oxydatives peuvent entraîner des dommages tissulaires importants si elles sont libérées en quantité trop importante (Ruau, 2000).

#### 3.2.1- Les complications locales

L'œdème et l'inflammation sont des lésions couramment rencontrées lors de pancréatite aiguë. Ces lésions peuvent progresser. Il est ainsi possible d'observer des formes modérées évoluant par la suite en formes plus graves, caractérisées par de la nécrose et des hémorragies. Des modifications de la microcirculation pancréatique, aboutissant à une ischémie du pancréas favorisent vraisemblablement le passage d'une forme modérée à une forme plus grave (Steer, 1993).

Les pancréatites aiguës sont fréquemment associées à une cytotéatonecrose ainsi qu'à la formation de pseudo-kystes et d'abcès pancréatiques. Ces lésions sont secondaires à la libération d'enzymes digestives synthétisées par le pancréas. La libération de lipases conduit à des lésions du tissu adipeux et à une cytotéatonecrose. Les pseudo-kystes sont des collections liquidiennes, résultant d'une rupture des canaux pancréatiques. Ils sont plus fréquemment rencontrés lors de pancréatite chronique mais on peut également les observer lors de pancréatite aiguë. Une rupture des canaux pancréatiques sans formation de pseudo-kyste peut également se produire et dans ce cas, on peut observer un épanchement péripancréatique. L'abcès pancréatique est peut-être la complication locale la plus redoutée. Il est composé de cellules nécrotiques, d'enzymes pancréatiques et de bactéries en provenance de l'intestin. Ces deux derniers composants agissent en synergie et favorisent la progression des lésions (Steer, 1993).

### 3.2.2- Les complications systémiques

Les complications systémiques des pancréatites sont dues à la libération d'enzymes pancréatiques et de molécules vasoactives dans la circulation sanguine (Hall *et al.*, 1988).

#### 3.2.2.1- Lésions inflammatoires du tractus gastro-intestinal

L'inflammation s'étend souvent aux organes adjacents au pancréas (estomac, duodénum, côlon ascendant et côlon transverse). L'hypokaliémie et la stimulation du système nerveux sympathique, suite à l'inflammation ou au choc, altèrent la motilité du tractus gastro-intestinal et peuvent entraîner l'apparition d'une diarrhée (Hall *et al.*, 1988).

#### 3.2.2.2- Lésions hépatiques

Les patients atteints de pancréatite peuvent également présenter des lésions hépatiques dites d'hépatite réactionnelle ou réactive. Il s'agit principalement de nécrose, d'infiltration graisseuse, de congestion et d'une perte de l'architecture hépatique normale (Hall *et al.*, 1988).

#### 3.2.2.3- Lésions pulmonaires

Les formes graves de pancréatite peuvent s'accompagner de signes respiratoires.

Un œdème pulmonaire peut se développer suite à l'action d'enzymes pancréatiques, de molécules vasoactives ou d'endotoxines sur la membrane des capillaires alvéolaires. L'augmentation de la perméabilité vasculaire rend ainsi possible une fuite du plasma riche en protéines dans l'espace interstitiel, ce qui conduit à la formation d'un œdème interstitiel (Hall *et al.*, 1988).

Les chiens atteints de pancréatites peuvent également développer un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Cette complication résulte de lésions induites par les enzymes pancréatiques et par les molécules vasoactives (Hall *et al.*, 1988 ; Steer, 1993). Les lésions de l'endothélium vasculaire médiées par les neutrophiles entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cette augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau de l'arbre respiratoire conduit à la formation d'un œdème interstitiel (Ruaux, 2000). Les lésions pulmonaires résultent également de modifications du surfactant. La phospholipase A détruit les phospholipides présents dans les membranes cellulaires pulmonaires et dans le surfactant. La lipase pancréatique contribue aussi aux dommages membranaires (Hall *et al.*, 1988 ; Steer, 1993).

#### 3.2.2.4- Lésions cardiaques

Les pancréatites peuvent également être à l'origine de cardiomyopathies chez le chien. Les facteurs cardio-dépresseurs et les enzymes libérées par le pancréas provoquent des lésions au niveau du myocarde et favorisent la formation de thrombus dans les vaisseaux coronaires. L'ischémie qui s'ensuit entraîne le développement d'une cardiopathie (Hall *et al.*, 1988).

#### 3.2.2.5- Lésions rénales

Des lésions rénales (glomérulonéphrite, nécrose des tubules rénaux, lésions tubulo-interstitielles) peuvent également être observée chez les patients atteints de pancréatite (Pitchumoni *et al.*, 1988). Le mécanisme conduisant à l'apparition de ces lésions rénales n'est pas clairement identifié.

En médecine humaine, l'issue est souvent fatale chez les patients présentant à la fois une pancréatite et une atteinte de la fonction rénale. La présence d'une insuffisance rénale lors de pancréatite peut être de causes multiples. Outre la présence antérieure d'une néphropathie chronique, la présence d'insuffisance rénale lors de pancréatite peut être d'origine pré-rénale (hypoperfusion, ischémie), d'origine rénale (glomérulonéphrite, nécrose des tubules rénaux, lésions tubulo-interstitielles) ou d'origine mixte (Pitchumoni *et al.*, 1988).

Les lésions parenchymateuses rénales sont probablement liées aux médiateurs de l'inflammation. Les médiateurs de l'inflammation jouent notamment un rôle important dans le développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale chez les patients atteints de pancréatite (Zhang *et al.*, 2008).

Les cytokines (TNF- $\alpha$ , interleukines), la phospholipase A et le facteur d'activation plaquettaire sont les principaux médiateurs de l'inflammation participant au développement de l'insuffisance rénale (Zhang *et al.*, 2008).

Plusieurs mécanismes ont ainsi été proposés pour expliquer l'action du TNF- $\alpha$  dans le rein (Zhang *et al.*, 2008) :

- L'action du TNF- $\alpha$  sur les capillaires des tubules rénaux entraîne une ischémie et une nécrose des cellules épithéliales des tubules rénaux ;
- Lorsque la quantité de TNF- $\alpha$  produite dépasse la quantité de récepteurs tissulaires, l'excès de TNF- $\alpha$  produit se retrouve dans la circulation sanguine et active les granulocytes neutrophiles ainsi que leur agrégation. Ceci entraîne une libération de cytokines (IL-1, IL-8, IL-6) provoquant une réaction en cascade à l'origine d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), aggravant les lésions pancréatiques et rénales.

L'autre mécanisme incriminé est l'action de la phospholipase A. En situation pathologique, elle peut être libérée dans la circulation sanguine et elle peut alors s'attaquer aux phospholipides des membranes cellulaires rénales. Enfin, le facteur d'activation plaquettaire entraîne d'une part une exacerbation de la réaction inflammatoire et d'autre part

une augmentation de la perméabilité des capillaires, ce qui contribue à la formation de lésions tubulaires (Zhang *et al.*, 2008).

#### 3.2.2.6- Coagulation intravasculaire disséminée

Les pancréatites aiguës s'accompagnent parfois d'une CIVD. Les lésions de l'endothélium vasculaire, dues aux molécules oxydatives et aux protéases libérées par les neutrophiles, révèlent le collagène de la lame basale. Le collagène ainsi exposé active la voie extrinsèque de la coagulation. Ce phénomène peut alors rapidement conduire à une coagulation intravasculaire disséminée (Guillermo Couto, 1999 ; Ruaux, 2000).

#### 3.2.2.7- Syndrome de réponse inflammatoire systémique

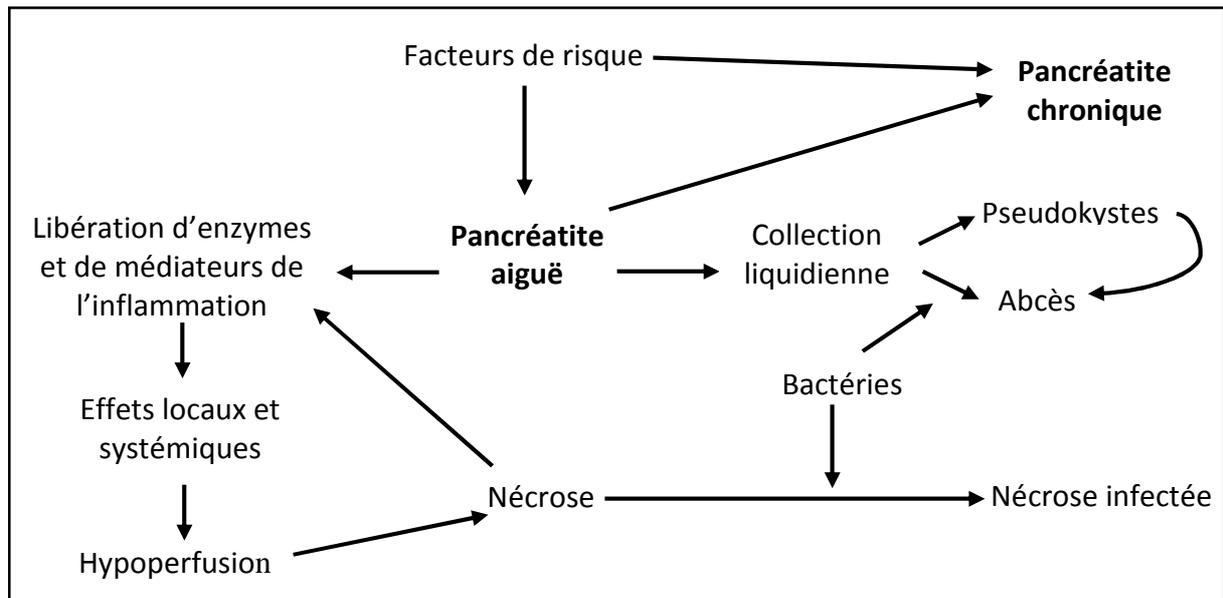
L'activation généralisée et déséquilibrée du système immunitaire a pour conséquence une réponse inflammatoire généralisée incontrôlée : le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS). Le SIRS correspond à une inflammation d'origine infectieuse ou non infectieuse. La fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la température corporelle et le taux de leucocytes sont les critères cliniques utilisés en médecine humaine pour définir le SIRS (Bone *et al.*, 1992).

Ces critères ont été utilisés en médecine vétérinaire pour déterminer la gravité de ce syndrome ainsi que le pronostic. Une étude réalisée sur 500 chiens a ainsi pu mettre en évidence que le taux de mortalité était significativement associé au nombre de critères de SIRS retrouvés. Le diagnostic du syndrome de réponse inflammatoire systémique repose sur la présence d'au moins deux des critères parmi les suivants (Okano *et al.*, 2002) :

- une tachycardie (fréquence cardiaque supérieure à 160 battements par minute) ;
- une tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 40 mouvements par minute) ou une pression artérielle en CO<sub>2</sub> inférieure à 32 mmHg ;
- une température rectale inférieure à 37,8°C ou supérieure à 39,8°C ;
- une leucocytose (taux de leucocytes supérieur à 12 000 cellules par mm<sup>3</sup>) ou une leucopénie (taux de leucocyte inférieur à 4 000 cellules par mm<sup>3</sup>) ou présence de polynucléaires neutrophiles non-segmentés (plus de 10 % des cellules).

Ainsi, les événements contribuant au développement d'une pancréatite et de ses complications sont nombreux et complexes. La pathogénie des pancréatites n'est à l'heure actuelle pas entièrement élucidée. De nombreuses zones d'ombres subsistent encore malgré les recherches effectuées. La progression des pancréatites avec l'apparition de complications locales et systémiques est illustrée par la **Figure 6**.

**Figure 6** : Progression des pancréatites chez le chien (Simpson et Lamb, 1995).



*Une pancréatite se développe lorsque les enzymes pancréatiques sont activées prématurément dans le pancréas, ce qui entraîne une inflammation du tissu pancréatique. Chez certains animaux, l'hypoperfusion du pancréas et la migration des leucocytes au sein du pancréas contribuent à la progression de la nécrose. Une infection secondaire peut survenir suite à une translocation bactérienne intestinale. La libération d'enzymes pancréatiques activées et de médiateurs de l'inflammation dans la circulation sanguine affectent la fonction de nombreux organes et entraînent des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique.*

## 4- ÉTIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT D'UNE PANCRÉATITE

Chez l'homme, la cause sous-jacente de pancréatite peut être identifiée dans la plupart des cas. Les deux causes principales de pancréatites aiguës sont les calculs biliaires et l'alcoolisme (Spanier *et al.*, 2008). Chez l'animal, il est souvent impossible de déterminer la cause sous-jacente de l'inflammation du pancréas.

Chez le chien, les causes de pancréatites chroniques sont encore mal identifiées. Dans la plupart des cas, les pancréatites sont considérées comme idiopathiques puisqu'aucune cause sous-jacente ne peut être identifiée. Les pancréatites chroniques peuvent faire suite à une pancréatite aiguë récidivante.

Bien que les chiens de tout âge, race ou sexe puissent développer une pancréatite, de nombreux facteurs de risque semblent ainsi prédisposer aux pancréatites. Ils restent cependant encore mal identifiés.

### 4.1- L'âge

L'âge de l'animal semble être un facteur prédisposant. La plupart des animaux sont d'âge moyen à avancé. Ils sont généralement âgés de plus de cinq ans (Bostrom *et al.*, 2013 ; Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999, 1998 ; Watson *et al.*, 2010, 2007).

### 4.2- Le sexe et la stérilisation

Aucune prédisposition liée au sexe n'a été mise en évidence à ce jour.

Les mâles castrés et les femelles stérilisées semblent présenter plus de risque de développer une pancréatite (Bostrom *et al.*, 2013 ; Hess *et al.*, 1999 ; Lem *et al.*, 2008). Ces observations pourraient seulement refléter l'âge de la population, les chiens âgés étant en effet davantage stérilisés (Cook *et al.*, 1993).

### 4.3- L'obésité et le régime alimentaire

Il semble que l'obésité soit un facteur de risque. Les pancréatites semblent plus fréquentes parmi les animaux en surpoids ou obèses et elles seraient moins graves lorsqu'elles se déclarent chez des animaux maigres (Bostrom *et al.*, 2013 ; Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999, 1998 ; Goodhead, 1971 ; Lem *et al.*, 2008 ; Watson *et al.*, 2010, 2007).

Il semble qu'une alimentation à faible teneur en protéines et riche en lipides favorise une pancréatite et elle est d'autant plus grave que le régime est riche en lipides (Brian Haig, 1970a, 1970b ; Schaer, 1991 ; Xenoulis et Steiner, 2010).

Le fait que les chiens en surpoids soient plus à risque de développer une pancréatite pourrait être associé au fait que ces chiens sont plus fréquemment sujets à des indiscretions alimentaires, à leur statut lipidique anormal (hyperlipidémie) ou résulter d'un état inflammatoire chronique (Chikamune *et al.*, 1995 ; Lem *et al.*, 2008 ; Radin *et al.*, 2009 ; Verkest *et al.*, 2012).

Les chiens en surpoids ou obèses semblent en effet plus à risque de développer une hypertriglycéridémie et une pancréatite. Cependant jusqu'à maintenant aucune étude n'a pu montrer avec certitude l'existence d'un lien de cause à effet entre l'hypertriglycéridémie et le développement des pancréatites chez le chien (Chikamune *et al.*, 1995 ; Hess *et al.*, 1999 ; Johnson, 2005 ; Verkest *et al.*, 2012 ; Whitney *et al.*, 1987 ; Xenoulis *et al.*, 2010).

L'obésité est considérée comme étant une cause d'inflammation chronique (Radin *et al.*, 2009). Cet état inflammatoire chronique pourrait ainsi favoriser le développement de pancréatite.

Chez l'homme, l'obésité apparaît comme un facteur de risque mais également comme un facteur pronostique. Chez les patients obèses, le risque de voir se développer une cytotéatonecrose est plus important. Des pancréatites graves ainsi que des complications locales et systémiques sont également plus fréquentes chez les patients obèses. L'obésité apparaît ainsi comme un facteur de mauvais pronostic (Funnell *et al.*, 1993 ; Martínez *et al.*, 1999).

#### 4.4- La race

Certaines races semblent plus à risque de développer une pancréatite aiguë : le Caniche nain, le Schnauzer nain, l'Airedale Terrier, le Cairn Terrier, le Yorkshire Terrier, le Skye Terrier et d'une manière plus générale le groupe des Terriers (Bishop *et al.*, 2004 ; Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999 ; Lem *et al.*, 2008).

Certaines races semblent prédisposées à l'apparition d'une pancréatite chronique : le Cavalier King Charles, le Cocker anglais, le Boxer ainsi que les Collie. Les chiens de petit format semblent plus à risque de développer une pancréatite chronique (Batchelor *et al.*, 2007 ; Bostrom *et al.*, 2013 ; Watson *et al.*, 2010, 2007).

#### 4.5- Les pancréatites héréditaires

La forte prévalence de pancréatite observée chez le Schnauzer nain suggère une prédisposition génétique. Chez l'homme, la pancréatite chronique héréditaire peut résulter de la mutation de plusieurs gènes : le gène *PRSS1* (codant le trypsinogène cationique), le gène *SPINK1* (codant l'inhibiteur de protéase à sérine Kazal de type 1) et le gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) (Etemad et Whitcomb, 2001 ; Witt *et al.*, 2007).

Des mutations du gène *SPINK1* ont été identifiées chez le Schnauzer nain. Une association entre ces mutations et le développement d'une pancréatite est rapportée (Bishop

*et al.*, 2010). Le gène *SPINK1* code un inhibiteur spécifique de la trypsine (PSTI) qui est présent dans les cellules acineuses et qui participe aux mécanismes prévenant l'auto-digestion du pancréas (Washabau *et al.*, 2013). Il est possible que la protéine mutée ne remplisse ainsi plus cette fonction, rendant les cellules acineuses plus vulnérables. Cependant, le rôle exact du gène *SPINK1* dans le développement des pancréatites chez les Schnauzer nain n'est pas connu. D'autres études sont nécessaires pour confirmer le rôle de ce gène et son implication dans le développement des pancréatites. Aussi, dans cette race, la présence d'une hyperlipidémie idiopathique suggère certainement un mécanisme mixte pour expliquer la prédisposition de cette race aux pancréatites (*cf.* paragraphe 4.7.2 de cette première partie).

Les Cockers Anglais présentent une forme particulière de pancréatite chronique qui se distingue par ses lésions histologiques. Elle se caractérise par la formation progressive de fibrine en périphérie des lobules, des infiltrations lymphocytaires (lymphocyte T CD3<sup>+</sup>) ainsi que par une destruction des canaux pancréatiques. Ces chiens développent souvent des maladies intercurrentes, telles qu'une kérato-conjonctivite sèche, une glomérulonéphrite et d'autres maladies auto-immunes, ce qui suggère des similitudes avec les pancréatites auto-immunes rencontrées chez l'homme. Comme décrit chez l'homme, l'infiltration lymphocytaire se compose majoritairement de lymphocytes T ainsi que d'un petit nombre de lymphocytes B (Watson *et al.*, 2011).

#### 4.6- Les troubles gastro-intestinaux

Des antécédents de troubles gastro-intestinaux augmentent le risque de voir se développer une pancréatite. Ainsi une inflammation chronique du tractus digestif semble favoriser l'inflammation locale et prédispose les chiens au développement d'une pancréatite aiguë. Il semble que ces maladies gastro-intestinales ne soient pas secondaires à une pancréatite mais bien à son origine (Hess *et al.*, 1999).

#### 4.7- Les troubles métaboliques : désordres hydro-électrolytiques et dysendocrinies

##### 4.7.1- L'hypercalcémie

L'hypercalcémie semble jouer un rôle fondamental dans la pathogénie des pancréatites, notamment en permettant l'activation du trypsinogène en trypsine dans les cellules acineuses (Frick, 2012 ; Mithöfer *et al.*, 1995a, 1995b).

L'hypercalcémie semble ainsi prédisposer l'animal au développement d'une pancréatite aiguë (Mithöfer *et al.*, 1995a, 1995b). Parmi les causes d'hypercalcémie, on peut ainsi citer : l'hypercalcémie maligne, l'hyperparathyroïdie, l'hypoadrénocorticisme, les maladies granulomateuses, les maladies rénales chroniques, l'intoxication à la vitamine D et l'hypercalcémie iatrogène. La cause la plus fréquemment rencontrée est l'hypercalcémie

maligne (Greco, 2012). Cependant, l'hypercalcémie maligne ne semble pas prédisposer l'animal au développement de pancréatite (Hall *et al.*, 1988 ; Mansfield, 2012).

#### 4.7.2- L'hyperlipidémie

Les troubles du métabolisme lipidique sont nombreux chez le chien et ils peuvent favoriser le développement d'autres affections (Johnson, 2005).

Les troubles du métabolisme lipidique peuvent être d'origine primaire (hyperlipidémie idiopathique des Schnauzers nains, hypercholestérolémie des Briards ou des Collies) ou secondaire (régime riche en graisse, obésité, diabète sucré, hyperadrénocorticisme, hypothyroïdie, pancréatite aiguë, cholestase, néphropathie à l'origine une fuite de protéines) (Johnson, 2005 ; Xenoulis et Steiner, 2010).

L'hyperlipidémie semble être un facteur de risque chez le chien. En effet, expérimentalement, l'hypertriglycéridémie semble conduire au développement de pancréatites (Chikamune *et al.*, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985). Cependant jusqu'à présent aucune relation de cause à effet entre l'hypertriglycéridémie et le développement d'une pancréatite n'a pu être établie chez le chien bien que l'association entre les deux semble indiscutable (Johnson, 2005 ; Verkest *et al.*, 2012 ; Whitney *et al.*, 1987 ; Xenoulis *et al.*, 2010). La place de l'hyperlipidémie dans la pathogénie des pancréatites n'est pas clairement établie.

Une hypertriglycéridémie n'est pas toujours présente chez des chiens chez lesquels une pancréatite a été induite expérimentalement. Cette observation appuie l'hypothèse que l'hyperlipidémie fréquemment observée chez des animaux atteints de pancréatite aiguë est attribuable à un trouble du métabolisme lipidique préexistant (Bass *et al.*, 1976 ; Whitney *et al.*, 1987). Les pancréatites semblent en effet se développer secondairement à des troubles du métabolisme lipidique. Les pancréatites pourraient ainsi résulter d'une hyperlipidémie et plus particulièrement d'une hypertriglycéridémie.

L'hyperlipidémie idiopathique du Schnauzer nain est de loin le trouble du métabolisme lipidique primaire le plus fréquent (Johnson, 2005 ; Xenoulis et Steiner, 2010). Les Schnauzer nain présentant une hyperlipidémie semblent plus à risque de développer une pancréatite mais d'autres études doivent être menées afin de confirmer cette hypothèse.

#### 4.7.3- Les dysendocrinies : diabète sucré, hyperadrénocorticisme et hypothyroïdie

Le diabète sucré, l'hyperadrénocorticisme et l'hypothyroïdie semblent associés au développement de pancréatites (Bostrom *et al.*, 2013 ; Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999 ; Watson *et al.*, 2010). L'hyperlipidémie pourrait expliquer cette association.

Il n'a pas été clairement établi si les pancréatites seraient une cause ou une conséquence du diabète sucré. Une étude rétrospective réalisée sur 221 chiens atteints de diabète sucré a mis en évidence que 28 chiens (13 %) présentaient également une pancréatite

aiguë (Hess *et al.*, 2000). Une autre étude réalisée chez des chiens atteints de pancréatite aiguë suggère quant à elle que le diabète sucré serait un facteur de risque de pancréatite (Hess *et al.*, 1999). Les chiens atteints de diabète sucré présentent fréquemment une hypertriglycéridémie ; l'hypercholestérolémie n'est cependant pas systématique (Johnson, 2005 ; Whitney, 1992 ; Xenoulis et Steiner, 2010). Ces troubles du métabolisme lipidique pourraient ainsi favoriser le développement d'une pancréatite. Il a également été émis l'hypothèse que les pancréatites entraîneraient le développement d'un diabète sucré ou d'une insuffisance du pancréas exocrine (Sinclair *et al.*, 2006 ; Watson, 2003 ; Watson *et al.*, 2007). D'autres études doivent être entreprises de manière à confirmer ou infirmer ces hypothèses.

L'hyperadrénocorticisme et l'hypothyroïdie sont des causes d'hyperlipidémie (hypertryglycéridémie et hypercholestérolémie) (Johnson, 2005 ; Whitney, 1992 ; Xenoulis et Steiner, 2010). Cette hyperlipidémie pourrait favoriser le développement d'une pancréatite.

#### 4.8- Les agents pharmaceutiques et les toxiques

De nombreux médicaments sont incriminés dans l'apparition d'une pancréatite, toutefois si la toxicité pancréatique de certains de ces agents pharmacologiques est avérée, la véritable démonstration en est rare.

Parmi les médicaments fréquemment cités en médecine vétérinaire, on peut citer : la L-asparaginase, l'azathioprine, les œstrogènes, les salicylates, les sulfamides potentialisés, les tétracyclines, le furosémide (un diurétique de l'anse de Henlé), les diurétiques thiazidiques (chlorothiazide), certaines molécules utilisées en chimiothérapie, la chlomipramine (un antidépresseur tricyclique), la chlorpromazine, le zinc, les organophosphorés et le bromure de potassium associé au phénobarbital (Blundell et Adam, 2013 ; Cook *et al.*, 1993 ; Frick *et al.*, 1987 ; Gaskill et Cribb, 2000 ; Hall *et al.*, 1988 ; Hansen et Carpenter, 1983 ; Houston et Taylor, 1991 ; Kook *et al.*, 2009 ; Mikszewski *et al.*, 2003 ; Moriello *et al.*, 1987 ; Steiner, 2010 ; Trepanier, 2004 ; Trepanier *et al.*, 2003).

Il semble que les animaux suivant un traitement associant le bromure de potassium et le phénobarbital soient plus susceptibles de développer une pancréatite, ce qui n'est pas le cas des animaux traités avec du phénobarbital seul (Gaskill et Cribb, 2000). Les animaux épileptiques semblent également plus enclins à développer une pancréatite. Il est donc possible que ce soit en fait le traitement anti-convulsivant qui soit à l'origine de la pancréatite (Hess *et al.*, 1999).

Les corticoïdes ont été récemment supprimés de la liste des médicaments provoquant une pancréatite chez l'homme. Il est peu probable que l'administration de glucocorticoïdes soit à l'origine d'une pancréatite chez le chien (Steiner, 2010). Plusieurs études ont montré que l'administration de glucocorticoïdes n'entraîne pas le développement de pancréatite (Fittschen et Bellamy, 1984 ; Parent, 1982).

Le venin de scorpion semble également entraîner le développement d'une pancréatite aiguë. Expérimentalement, chez le chien, l'injection de venin de scorpion provoque une pancréatite aiguë hémorragique (Pantoja *et al.*, 1983).

#### 4.9- Les agents infectieux

Certaines infections sont associées aux pancréatites chez l'homme et l'animal. Cependant, l'implication de ces agents infectieux dans le développement des pancréatites demeure incertaine chez le chien.

##### 4.9.1.- Les infections parasitaires

Certaines maladies, telles que la babésiose et la leishmaniose, sont rapportées comme des causes de pancréatite aiguë chez le chien.

La babésiose est une maladie transmise par les tiques. Elle est due à un hémato protozoaire, *Babesia sp.* Plusieurs cas de pancréatite aiguë associés à une babésiose à *Babesia canis* sont décrits dans la littérature (Möhr *et al.*, 2000).

La leishmaniose canine est une zoonose due à un protozoaire, *Leishmania infantum*. Il s'agit d'une maladie chronique et multisystémique donnant lieu à des signes cliniques très variés tels qu'une atteinte rénale ou gastro-intestinale. Un cas de pancréatite aiguë hémorragique associé à une leishmaniose viscérale est rapporté dans la littérature (Carrasco *et al.*, 1997).

La toxoplasmose est une zoonose due à un protozoaire, *Toxoplasma gondii*. Chez le chat, ce parasite semble être impliqué dans la pathogénie des pancréatites (Dubey et Carpenter, 1993). Aucun cas n'est toutefois rapporté dans la littérature chez le chien.

##### 4.9.2- Les infections bactériennes

Le rôle des infections bactériennes dans le développement des pancréatites demeure inconnu. Toutefois, expérimentalement, une infection bactérienne concomitante augmente la gravité des pancréatites en contribuant à la formation de pseudo-kystes et d'abcès pancréatiques (Schaer, 1991 ; Steiner, 2010).

L'éhrlichiose monocytaire canine est une maladie systémique due à *Ehrlichia canis*. Des manifestations cliniques atypiques, tels que des signes gastro-intestinaux, peuvent occasionnellement survenir lors d'éhrlichiose monocytaire canine. Mylonakis *et al.* (2014) a pu mettre en évidence dans son étude que 20 % des chiens naturellement infectés avec *Ehrlichia canis* présentaient une augmentation des cPLI (immunoréactivité de la lipase pancréatique spécifique canine) compatible avec un diagnostic de pancréatite (cPLI > 400 µg/l). Ces observations suggèrent une possible association entre l'éhrlichiose monocytaire canine et le développement d'une pancréatite (Mylonakis *et al.*, 2014). Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

La leptospirose est une maladie due à des bactéries du genre *Leptospira*. Une étude réalisée chez le chien a mis en évidence une augmentation des enzymes pancréatiques (amylase et lipase) chez des chiens atteints de leptospirose, ce qui suggérerait également une atteinte pancréatique (Prescott *et al.*, 2002).

#### 4.10- Autres causes de pancréatites aiguës

##### 4.10.1- Traumatismes pancréatiques

Une intervention chirurgicale ou un traumatisme abdominal, suite à un accident de la voie publique par exemple, sont des causes potentielles de pancréatite (Steiner, 2010). Ces traumatismes peuvent initier une cascade d'événements provoquant une ischémie et une nécrose, ce qui aboutit au développement d'une pancréatite.

Les pancréatites faisant suite à une biopsie pancréatique ou à la résection d'une tumeur pancréatique peuvent également se développer (Steiner, 2010). Le pancréas est peu sensible aux manipulations chirurgicales pour peu que celles-ci soient délicates (Bouvy, 1994). Les chiens peuvent cependant développer une pancréatite suite à une intervention chirurgicale même si celle-ci ne concerne pas directement le pancréas (Cook *et al.*, 1993 ; Lem *et al.*, 2008). Les pancréatites font notamment partie des complications des surrénalectomies (Anderson *et al.*, 2001 ; Schwartz *et al.*, 2008). Les pancréatites postchirurgicales ont un taux de mortalité relativement élevé (Cook *et al.*, 1993).

Les traumatismes pancréatiques restent toutefois rares, probablement du fait de la position anatomique du pancréas, situé profondément dans l'abdomen et de sa riche vascularisation qui permet une guérison rapide des contusions (Bouvy, 1994).

##### 4.10.2- Reflux du contenu duodénal et obstruction duodénale

Expérimentalement, une obstruction duodénale provoque le reflux du contenu duodénal dans les canaux pancréatiques. Les peptidases intestinales, les enzymes pancréatiques, les bactéries et la bile contribuent ainsi au développement des pancréatites (Steer, 1993 ; Steiner, 2010). Dans les conditions physiologiques, ce reflux est probablement peu important car l'ouverture des canaux est tapissée de cellules musculaires lisses au niveau de la papille duodénale et est également équipée d'un sphincter (sphincter d'Oddi). Cependant, ce mécanisme anti-reflux peut parfois faire défaut, en raison d'une pression anormalement élevée dans le duodénum, comme lors de vomissements ou après un traumatisme au sein de la cavité abdominale (Steiner, 2010).

Le reflux duodénal ne semble pas jouer un rôle prépondérant dans le développement des pancréatites (Steer, 1993).

#### 4.10.3- Occlusion du canal pancréatique

L'occlusion du canal pancréatique par des calculs biliaires est fréquemment observée chez l'homme (Steer, 1993). Cela n'est cependant pas rapporté chez le chien, probablement du fait de la faible prévalence de calculs biliaires dans cet espèce mais aussi car les chiens possèdent un canal pancréatique accessoire qui sert de canal pancréatique principal et qui ne communique pas avec le canal cholédoque (Steiner, 2010). L'occlusion du canal pancréatique est ainsi relativement rare chez le chien (Schaer, 1991).

Les anomalies congénitales du système canaliculaire du pancréas prédisposent aux pancréatites chez l'homme. Des mécanismes similaires existent certainement chez le chien mais ne sont pas documentés (Steiner, 2010).

#### 4.10.4- Ischémie pancréatique : infarctus et thrombus

L'ischémie joue un rôle important dans la pathogénie des pancréatites aiguës, soit en tant que cause primaire, soit en tant que facteur aggravant. L'ischémie pancréatique peut se développer lors d'un choc, secondairement à une hypovolémie pendant une anesthésie générale ou suite à une interruption temporaire du flux veineux lors d'une intervention chirurgicale de l'abdomen crânial (Steiner, 2010). Les chocs hypovolémiques, quelle qu'en soit la cause, entraînent une libération de catécholamines dans le sang, ce qui provoque une vasoconstriction et une ischémie du pancréas. Une thromboembolie, une vascularite et une hypotension peuvent également être à l'origine d'une pancréatite (Schaer, 1991).

Les infarctus et les thrombus sont plus fréquemment observés chez des chiens présentant une pancréatite. Les infarctus pourraient ainsi être des facteurs de risque ou des conséquences des pancréatites. Les infarctus et les thrombus pourraient entraîner une hypoperfusion conduisant à la formation d'une pancréatite. Il a également été émis l'hypothèse que la libération d'enzymes protéolytiques par le pancréas provoquerait des lésions au niveau de l'endothélium vasculaire, ce qui entraînerait des infarctus et des thrombus (Hess *et al.*, 1999).

Le pancréas semble particulièrement sensible aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Expérimentalement, il a pu être mis en évidence que ces phénomènes entraînent la formation de pancréatite. Ils pourraient également induire l'apoptose des cellules acineuses (Fujimoto *et al.*, 1997).

#### 4.10.5- Atteinte rénale

Dans le passé, il a été suggéré que les pancréatites pourraient résulter d'une atteinte rénale. Cependant, des études expérimentales consistant à provoquer une insuffisance rénale n'ont pas mis en évidence l'apparition systématique d'une pancréatite (Polzin *et al.*, 1983). À

l'heure actuelle, la possibilité qu'une atteinte rénale entraîne le développement d'une pancréatite est peu probable.

#### 4.10.6- Myélopathie

Une intervention chirurgicale ou un traumatisme de la colonne vertébrale semblent entraîner une diminution de la perfusion pancréatique, ce qui pourrait conduire au développement d'une pancréatite (Hall *et al.*, 1988).

## 5- EXPRESSION CLINIQUE

Les signes cliniques sont extrêmement divers et peu spécifiques. Ils sont généralement d'apparition soudaine et peuvent faire penser à un syndrome d' « abdomen aigu ». Le tableau clinique est ainsi très variable tant par les signes observés que par leur intensité. Les signes cliniques observés sont parfois dus aux complications ou aux séquelles.

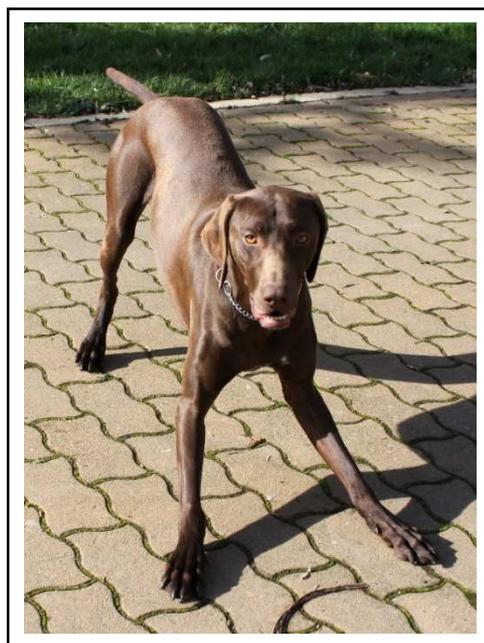
### 5.1- Symptomatologie générale

Les signes cliniques observés chez les chiens atteints de pancréatite chronique sont très similaires à ceux observés chez des chiens atteints de pancréatite aiguë, si bien qu'il n'est généralement pas possible de les différencier cliniquement. Lors de pancréatite chronique, les signes cliniques peuvent être très frustrés et le diagnostic clinique n'est pas évident.

Les signes cliniques observés lors de l'examen clinique varient considérablement selon la gravité et le stade de la maladie. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont des vomissements, une anorexie, un abattement, une déshydratation, une diarrhée, une hyperthermie, un amaigrissement ainsi qu'une douleur abdominale (Bostrom *et al.*, 2013 ; Hess *et al.*, 1999, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985 ; Watson *et al.*, 2010). Chez le chien, la « position du prier » traduit généralement la présence d'une douleur abdominale (**Figure 7**).

Les chiens atteints de pancréatite chronique présentent généralement des troubles gastro-intestinaux de bas grade et intermittents.

**Figure 7** : Chien en « position du prier ». Cette posture traduit généralement une douleur abdominale.



Certains signes cliniques peuvent résulter de maladies intercurrentes : une polyuro-polydipsie chez les animaux présentant un diabète sucré, une diarrhée, un amaigrissement, une polyphagie et un poil terne chez les animaux atteints d'insuffisance du pancréas exocrine (Watson, 2003).

## 5.2- Complications

Les pancréatites aiguës et chroniques peuvent être associées à des complications locales et systémiques. Les complications locales comprennent la formation de pseudo-kystes ou d'abcès pancréatiques et la surinfection bactérienne des lésions nécrotiques. Les complications systémiques incluent des désordres électrolytiques, des troubles de l'équilibre acido-basique, un diabète sucré, des coagulopathies (CIVD, thrombose), des épanchements pleuraux ou abdominaux, des lésions pulmonaires (pneumonie, SDRA), cardiaques (arythmies), rénales (insuffisance rénale aiguë), des troubles neurologiques, hépatiques (ictère) ainsi qu'un syndrome de défaillance multiviscérale. Le pronostic dépend de la présence de ces complications locales et systémiques (Simpson, 1993 ; Simpson et Lamb, 1995 ; Steiner, 2008).

Des complications systémiques graves, telles qu'un choc cardiovasculaire, une CIVD ou un syndrome de défaillance multiviscérale, sont cependant rarement observées lors de pancréatite chronique chez les carnivores domestiques (Steiner, 2008).

## 6- DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une pancréatite peut être considéré comme un véritable défi étant donné que les signes cliniques sont peu spécifiques et très divers et que les tests non invasifs utilisés pour le diagnostic sont peu sensibles. Déterminer si le chien présente une pancréatite aiguë ou chronique n'est dans l'immédiat pas très important pour décider du traitement à mettre en place. Le traitement est en effet généralement symptomatique et dépend de la gravité du tableau clinique. Cependant, cette distinction est importante pour la mise en place d'un traitement sur le long terme.

Pour diagnostiquer une pancréatite, le *gold standard* reste l'analyse histologique. À l'heure actuelle, le diagnostic repose sur une combinaison d'examen non invasifs : l'échographie et la recherche d'enzymes spécifiques du pancréas.

### 6.1- Anamnèse et expression clinique

Il s'agit généralement de chiens d'âge moyen à avancé et en surpoids. Les principaux signes cliniques rapportés par les propriétaires sont des vomissements, une diarrhée et une anorexie. L'animal est anorexique et abattu. Ces signes cliniques apparaissent de manière soudaine (Schaer, 1991 ; Simpson et Lamb, 1995).

L'examen clinique varie considérablement d'un animal à l'autre. Les chiens présentant une forme modérée de pancréatite présentent généralement un abattement, parfois une discrète déshydratation et des signes de douleur abdominale (Schaer, 1991 ; Simpson et Lamb, 1995). Les animaux présentant une forme plus grave peuvent présenter un abattement marqué, une hyperthermie, une hypotension, une tachypnée, une tachycardie, un pouls fémoral faible, une douleur abdominale et une déshydratation qui peut être marquée à modérée (Schaer, 1991).

Certains chiens peuvent également présenter un syndrome abdominal aigu accompagné d'un choc. Celui-ci se traduit par une tachycardie, un allongement du temps de recoloration capillaire, des muqueuses sèches et une hypothermie. L'animal peut également présenter des pétéchies, un ictère et de l'ascite (Simpson et Lamb, 1995).

## 6.2- Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des pancréatites aiguës inclut les affections pouvant être à l'origine de vomissements et de douleur abdominale (**Tableau 5**). Les affections entrant dans le diagnostic différentiel d'un abdomen aigu ne doivent pas non plus être écartées. Les pancréatites aiguës et leurs complications (infection, pseudo-kystes, abcès) doivent également faire partie du diagnostic différentiel de l'ictère (Simpson et Lamb, 1995). L'abondance de maladies intercurrentes touchant les autres organes, que ce soit en relation avec le développement des pancréatites ou simplement dû à l'âge de l'animal, rendent le diagnostic encore plus difficile (Watson, 2012).

Lors de signes cliniques de faible intensité, des affections responsables de troubles gastro-intestinaux intermittents, telles que les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) et les atteintes rénales et hépatiques, doivent également être considérées (Watson, 2012).

L'âge, le sexe, les commémoratifs et l'anamnèse permettent d'orienter le diagnostic différentiel. Les examens complémentaires permettent de préciser le diagnostic bien que le *gold standard* pour le diagnostic des pancréatites reste l'analyse histologique.

**Tableau 5** : Diagnostic différentiel des pancréatites (Schaer, 1991 ; Simpson et Lamb, 1995).

Origine	Affection
<b>Affections à l'origine d'une douleur abdominale</b>	
Origine gastrique	ulcères, dilatation-torsion
Origine intestinale	obstruction, intussusception, entérite, occlusion
Origine uro-génitale	néphrite, pyélonéphrite, rupture de la vessie, calcul urétral et urétéral, pyomètre, prostatite
Origine hépatique	hépatite aiguë, rupture des voies biliaires, tumeur hépatique, cholécystite
Origine splénique	tumeur, torsion
Origine péritonéale	péritonite primaire ou secondaire
Origine musculo-squelettique	discospondylite, hernie discale
<b>Affections à l'origine de vomissements</b>	
Origine intra-abdominale	
- origine gastrique	gastrite, ulcères, néoplasie, corps étranger, obstruction
- origine intestinale	entérite, obstruction, intussusception, occlusion
- autre origine	hépatite, néphrite, insuffisance rénale aiguë, prostatite, pyomètre, péritonite
Origine métabolique	insuffisancerénale, diabète acido-cétosique, hypoadrénocorticisme, septicémie, hypercalcémie
Origine toxique	digitalique, érythromycine, molécules utilisées en chimiothérapie
Origine neurologique	augmentation de la pression intra-crânienne, syndrome vestibulaire

### 6.3- Examens de routine

Les résultats de l'hémogramme, de l'analyse biochimique et de l'analyse d'urine ne sont pas spécifiques et sont peu utiles pour établir le diagnostic final de pancréatite. Ces analyses doivent toutefois être réalisées chez des animaux chez lesquels une pancréatite est suspectée car elles sont utiles pour diagnostiquer ou exclure d'autres maladies, rechercher des complications ou des facteurs favorisants. Elles apportent également des informations sur l'état général du patient.

Ces analyses ne révèlent généralement pas d'anomalie chez des patients atteints de forme modérée de pancréatite.

#### 6.3.1- Hémogramme et temps de coagulation

Les anomalies de l'hémogramme que l'on peut observer sont principalement une discrète augmentation de l'hématocrite, une anémie ainsi qu'une leucocytose caractérisée par une neutrophilie avec déviation à gauche (c'est-à-dire une augmentation du nombre de précurseurs des neutrophiles) ou une leucopénie (**Tableau 6**) (Hess *et al.*, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985).

Des troubles de l'hémostase peuvent également être observés, ils se traduisent principalement par une thrombocytopénie et un allongement des différents temps de coagulation (temps de Quick, temps de céphaline activée). Ces anomalies traduisent généralement une CIVD (Hess *et al.*, 1998).

**Tableau 6** : Anomalies hématologiques présentes chez des chiens atteints de pancréatite (Schaer, 1991).

Anomalie	Mécanisme proposé
Leucocytose	inflammation, formule de stress, hémococoncentration, infection secondaire
Hémococoncentration	déshydratation, fuite de plasma dans la cavité abdominale
Anémie	ascite hémorragique

#### 6.3.2- Analyse biochimique

Une élévation des enzymes hépatiques (ALAT : alanine amino-transférase, ASAT : aspartate amino-transférase, PAL : phosphatases alcalines) est fréquemment observée. Une hyperbilirubinémie totale y est fréquemment associée (Hess *et al.*, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985). Ces observations s'expliquent par le développement de lésions hépatiques, telles que de la nécrose, une lipidose, une cholangiohépatite, une cholestase et une obstruction biliaire extra-hépatique (sténose de la papille duodénale) (Schaer, 1991).

Une augmentation des concentrations en urée et en créatinine est fréquemment observée chez des chiens atteints de pancréatite aiguë (Hess *et al.*, 1998). Elle est souvent d'origine pré-rénale (déshydratation, hypovolémie secondaire aux vomissements et à la diarrhée). Elle peut également être le reflet d'une insuffisance rénale parenchymateuse (Schaer, 1991).

Il est également possible d'observer une hypoalbuminémie, une hypertriglycéridémie, une hypercholestérolémie et une hyperglycémie (Hess *et al.*, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985 ; Schaer, 1991 ; Whitney *et al.*, 1987).

Des anomalies du ionogramme, telles qu'une hypokaliémie, une hyponatrémie et une hypochlorémie, sont fréquemment rapportées. L'hyponatrémie est due à des pertes en ions, notamment lors de vomissements. L'hypokaliémie s'explique par les pertes en ions dues aux vomissements, la diurèse osmotique due à l'hyperglycémie et l'anorexie (Schaer, 1991). Une hypocalcémie est parfois observée (Bostrom *et al.*, 2013 ; Hess *et al.*, 1998 ; Jacobs *et al.*, 1985). La pathogénie de l'hypocalcémie chez les patients atteints de pancréatite n'est pas clairement identifiée. L'hypocalcémie pourrait résulter d'une réaction de saponification des graisses : les ions calcium se combinent aux triglycérides pour former des savons (Weir *et al.*, 1975).

Les principales anomalies biochimiques présentes chez des chiens atteints de pancréatite aiguë sont résumées dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7** : Anomalies biochimiques et électrolytiques présentes chez des chiens atteints de pancréatite (Schaer, 1991).

Anomalie	Mécanisme proposé
Augmentation des concentrations en urée et en créatinine	déshydratation (insuffisance rénale pré-rénale), hypovolémie, lésions parenchymateuses rénales chroniques ou aiguës
Élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie totale	nécrose hépatique, lipidose, cholangiohépatite, cholestase, obstruction biliaire extra-hépatique
Hyperglycémie	élévation des taux d'hormones du stress (glucocorticoïdes, glucagon, adrénaline), hypoinsulinémie par destruction des cellules $\beta$
Hypocalcémie	saponification des graisses
Hyperlipidémie	elle est généralement préexistante, elle peut apparaître avec la pancréatite mais le mécanisme exact demeure inconnu
Hypernatrémie	déshydratation
Hyponatrémie	vomissements
Hypokaliémie	vomissements, diurèse osmotique lors d'hyperglycémie

## 6.4- Dosage des enzymes pancréatiques

### 6.4.1- Amylase et Lipase

L'amylase et la lipase sériques ont longtemps été considérées comme des marqueurs de la cytolysse pancréatique. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence une augmentation des taux d'amylase et de lipase chez des chiens atteints de pancréatite, que celle-ci se soit développée spontanément ou qu'elle ait été induite expérimentalement (Jacobs *et al.*, 1985 ; Mia *et al.*, 1978 ; Simpson *et al.*, 1989).

Cependant, ces marqueurs ont une faible sensibilité et spécificité pour diagnostiquer une pancréatite (Strombeck *et al.*, 1981). Ces enzymes peuvent également être produits par d'autres tissus et par cette technique de dosage, il n'est pas possible de déterminer précisément où elles sont produites (Murtaugh et Jacobs, 1985 ; Simpson *et al.*, 1991). De plus, une étude a mis en évidence que des chiens présentant une augmentation de l'activité de l'amylase ou de la lipase sérique, ne présentaient pas toujours des lésions pancréatiques à l'analyse histologique (Strombeck *et al.*, 1981). Une augmentation de l'activité de l'amylase sérique peut en effet résulter d'affections extra-pancréatiques, telles qu'une atteinte rénale (insuffisance rénale, glomérulonéphrite, glomérulosclérose), une atteinte hépatique (nécrose hépatique, lipidose, carcinome hépato-cellulaire, un cholangiocarcinome ou un lymphosarcome), une atteinte intestinale ou une tumeur (Polzin *et al.*, 1983 ; Strombeck *et al.*, 1981).

La sensibilité de ces marqueurs pour diagnostiquer une pancréatite est faible : de 32 % à 73 % pour la lipase et de 41 % à 69 % pour l'amylase et elle est encore plus faible si le seuil de trois fois la limite supérieure de référence est utilisé (14 % pour la lipase et 18 % pour l'amylase) (Hess *et al.*, 1998 ; Mansfield et Jones, 2000a ; Steiner *et al.*, 2008, 2001). De plus, une activité normale de la lipase ou de l'amylase sérique ne permet pas d'exclure une pancréatite car de nombreux chiens atteints de pancréatite peuvent avoir un taux d'amylase ou de lipase sérique dans les normes (Hess *et al.*, 1998 ; Mansfield et Jones, 2000b ; Steiner *et al.*, 2008 ; Strombeck *et al.*, 1981). Dans tous les cas, d'autres tests doivent être réalisés.

### 6.4.2- Trypsin-Like Immunoreactivity

Le dosage de la *Trypsin-like immunoreactivity* (TLI) est un dosage spécifique d'espèce qui permet de mesurer le trypsinogène ainsi que la trypsine. Le trypsinogène est synthétisé par les cellules acineuses du pancréas et est ensuite sécrété dans la lumière duodénale, où il est activé par l'entéropeptidase en situation physiologique (*cf.* paragraphe 2.3.1.2 de cette première partie). Seule une faible quantité de trypsine est libérée dans la circulation sanguine. Lors de pancréatite, la trypsine et le trypsinogène sont présents en grande quantité dans la circulation sanguine (Mansfield et Jones, 2000b ; Steiner *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2013).

La sensibilité de ce test pour le diagnostic des pancréatites est faible (29 % à 47 %) et la spécificité est élevée (65 % à 100 %) (Mansfield et Jones, 2000a ; Steiner *et al.*, 2008, 2001 ; Triveldi *et al.*, 2011).

Bien qu'il semble que le trypsinogène soit exclusivement d'origine pancréatique (Simpson *et al.*, 1991), une grande quantité de trypsinogène est filtrée et éliminée par les reins et une augmentation des TLI peut être observée chez des chiens atteints d'insuffisance rénale (Mansfield et Jones, 2000b). Ceci affecte de toute évidence la spécificité de ce test et complique l'interprétation d'une augmentation des TLI chez les chiens présentant une insuffisance rénale.

L'utilisation des TLI dans le diagnostic des pancréatites est peu approprié. Néanmoins une valeur effondrée des TLI oriente vers une insuffisance du pancréas exocrine (Williams et Batt, 1988).

#### 6.4.3- Lipase pancréatique spécifique canine

La lipase pancréatique spécifique canine (cPL) se retrouve en grande quantité dans la circulation sanguine lors de pancréatite (Steiner *et al.*, 2001). De plus, elle est exclusivement produite par les cellules acineuses pancréatiques, ce qui en fait un bon marqueur de la cytolysse du pancréas. Contrairement au dosage traditionnel de la lipase qui mesure l'activité des lipases de toute origine (pancréatique, gastrique, duodénale), le test de dosage de l'immunoréactivité de la cPL est spécifique de la lipase pancréatique canine (Steiner *et al.*, 2002). Des études rapportent une spécificité de plus de 66 % pour les cPL si on prend comme valeur seuil 200 µg/l, et 80 % si on prend comme valeur seuil 400 µg/l (McCord *et al.*, 2012). Une étude rapporte également une spécificité de plus de 87 % pour le dosage de la cPL (en prenant comme valeur seuil cPL > 400 µg/l) (Neilson-Carley *et al.*, 2011).

Il y a quelques années, une méthode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) permettant de doser la cPL a été développée et validée (Steiner *et al.*, 2003). Actuellement plusieurs tests utilisant cette méthode sont disponibles et permettent de doser la cPL : le test Spec cPL® et le test SNAP® cPL, tous les deux proposés par les Laboratoires IDEXX. Le test Spec cPL® est un test quantitatif qui permet de doser les cPL dans le sang et semble présenter la même performance diagnostique que le test original (Huth *et al.*, 2010). Si le test donne des valeurs inférieures ou égales à 200 µg/l, il est peu probable qu'il y ait une pancréatite, toutefois cette hypothèse ne peut être écartée. Si le test donne des valeurs supérieures ou égales à 400 µg/l, on peut conclure à une probable pancréatite (norme ≤ 200 µg/l). Cependant, si le résultat obtenu est compris entre 200 µg/l et 400 µg/l, le doute subsiste et il est conseillé de réitérer le test deux à trois semaines plus tard.

Le test SNAP® cPL, est un test semi-quantitatif pouvant être réalisé au chevet du patient. Il permet ainsi d'estimer la concentration en cPL et ainsi d'inclure ou d'exclure une pancréatite des hypothèses diagnostiques (Beall *et al.*, 2011). Si la couleur du puits contenant l'échantillon est moins intense que celle du puits de référence, le résultat est négatif mais si la couleur du puits contenant l'échantillon est aussi intense ou plus intense que celle du puits de référence, le résultat est positif (Steiner, 2008). Si ce test donne un résultat positif, il est

intéressant de faire analyser un échantillon de sang par un laboratoire, de manière à confirmer le résultat obtenu (Beall *et al.*, 2011).

Le test Spec cPL® et le test SNAP cPL® apparaissent comme de bons outils pour diagnostiquer une pancréatite. Des études montrent que les tests dosant la cPL sont plus sensibles et plus spécifiques que les autres tests utilisés pour le diagnostic des pancréatites (McCord *et al.*, 2012 ; Steiner *et al.*, 2008, 2001 ; Triveldi *et al.*, 2011). Des études rapportent une sensibilité des cPLI de plus de 60 % pour le diagnostic des pancréatites si on prend comme valeur seuil 200 µg/l (McCord *et al.*, 2012 ; Steiner *et al.*, 2008, 2001). La sensibilité des cPLI augmente avec la gravité de la maladie : la sensibilité du test est plus élevée chez des chiens atteints d'une forme grave de pancréatite (sensibilité de 71 % si on prend comme valeur seuil 200 µg/l) que chez des chiens atteints de forme modérée de pancréatite (sensibilité de 30 % si on prend comme valeur seuil 200 µg/l) (Triveldi *et al.*, 2011). Toutefois bien que la sensibilité du test de dosage de l'immunoréactivité de la lipase pancréatique canine (cPLI) soit élevée pour le diagnostic des pancréatites aiguës, elle est beaucoup plus faible pour les pancréatites chroniques (Watson *et al.*, 2010).

#### 6.5- Autres marqueurs diagnostiques

D'autres marqueurs diagnostiques ont également été étudiés. Parmi ces marqueurs, seul le dosage de la lipase 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methylresofurine)-ester (DGGR) semble présenter un intérêt pour le diagnostic des pancréatites (Graca *et al.*, 2005 ; Kook *et al.*, 2014). L'étude de Kook *et al.* (2014) met ainsi en évidence une forte concordance entre les résultats obtenus par le dosage de la lipase DGGR et ceux obtenus par le dosage de la cPL. De plus, le dosage de la lipase DGGR possède plusieurs avantages : cette méthode est moins onéreuse et les résultats sont obtenus plus rapidement (Kook *et al.*, 2014).

L'intérêt du dosage du peptide d'activation du trypsinogène (TAP) a également été étudié. Le TAP est produit lors du clivage du trypsinogène par l'entéropeptidase dans la lumière de l'intestin. Dans les conditions physiologiques, le trypsinogène est principalement activé dans la lumière intestinale et le taux sérique du TAP est très bas voire indétectable. Chez les patients atteints de pancréatite, le TAP est libéré dans la circulation sanguine. L'étude de Mansfield et Jones (2000b) a mis en évidence que la concentration du TAP dans le sang et l'urine augmente chez les chiens atteints de forme grave de pancréatite mais elle est basse ou dans les normes chez les chiens atteints de forme modérée de pancréatite. Ces marqueurs apparaissent peu sensibles. Cependant, la concentration du TAP dans le plasma et l'urine apparaît comme un facteur pronostique (Mansfield et Jones, 2000b).

Parmi les autres marqueurs étudiés, on peut citer : le dosage du complexe trypsine- $\alpha_1$ -antitrypsine (et le dosage de l' $\alpha_2$ -macroglobuline (Ruau *et al.*, 1999 ; Ruau et Atwell, 1999 ; Suchodolski *et al.*, 2001a, 2001b)). L'utilisation de ces marqueurs n'est toutefois pas recommandée pour diagnostiquer une pancréatite canine.

## 6.6- Analyse d'urine

L'analyse d'urine ne permet pas d'établir le diagnostic final de pancréatite. Cette analyse est toutefois utile pour diagnostiquer ou exclure d'autres maladies, rechercher des complications.

Il est important d'interpréter l'analyse d'urine en fonction de l'état d'hydratation du patient. L'analyse d'urine chez des chiens atteints de pancréatite révèle ainsi souvent une augmentation de la densité urinaire, qui est généralement secondaire à la déshydratation (Steiner, 2003). Déterminer la densité urinaire permet d'évaluer la capacité de concentration et de dilution du rein. Déterminer la densité urinaire chez des patients présentant une augmentation des concentrations en urée et en créatinine permet ainsi de différencier une atteinte rénale d'une atteinte pré-rénale : une augmentation des concentrations en urée et en créatinine associée à une isosthénurie est ainsi caractéristique d'une atteinte rénale (Reine et Langston, 2005).

L'étude réalisée par Hess *et al.* (1998) a mis en évidence que des chiens atteints de pancréatite pouvaient également présenter des anomalies à l'examen de la bandelette urinaire, notamment une hémoglobinurie, une glycosurie, une cétonurie, une bilirubinurie et une protéinurie (Hess *et al.*, 1998). Une hémoglobinurie doit faire suspecter une hémolyse intravasculaire. Une glycosurie peut quant à elle survenir suite à une hyperglycémie ou une atteinte des tubules rénaux proximaux. Une cétonurie peut notamment être observée lors de diabète acido-cétosique. Une glycosurie ou une cétonurie doivent ainsi faire suspecter la présence d'un diabète sucré ou d'un diabète acido-cétosique. Une atteinte hépatique ou post-hépatique est la principale cause de bilirubinurie. La présence d'une protéinurie peut révéler une atteinte pré-rénale (myélome multiple), rénale (glomérulonéphrite, syndrome néphrotique) ou post-rénale (infection du tractus urinaire) (Reine et Langston, 2005).

## 6.7- Analyse du liquide d'épanchement abdominal

Lorsqu'un épanchement abdominal est identifié et que sa ponction échoguidée est possible, le dosage de l'amylase et de la lipase dans le plasma et dans le liquide d'épanchement abdominal est ainsi intéressant à réaliser. Des concentrations en amylase et en lipase élevées dans le liquide d'épanchement est en faveur d'une pancréatite (Bouvy, 1994 ; Freiche et Levieuge, 2013 ; Simpson et Lamb, 1995).

## 6.8- Examens d'imagerie médicale

L'imagerie joue un rôle important dans le diagnostic, l'évaluation de la gravité et l'identification de complications.

### 6.8.1- Radiographie

#### 6.8.1.1- Radiographie abdominale

La radiographie abdominale a une sensibilité et une spécificité faible dans le diagnostic des pancréatites. Elle s'inscrit cependant dans la démarche diagnostique face à des patients présentant des signes cliniques pouvant faire suspecter une pancréatite. Elle est en effet utile pour exclure ou diagnostiquer d'autres maladies qui provoquent des signes cliniques similaires (Steiner, 2003).

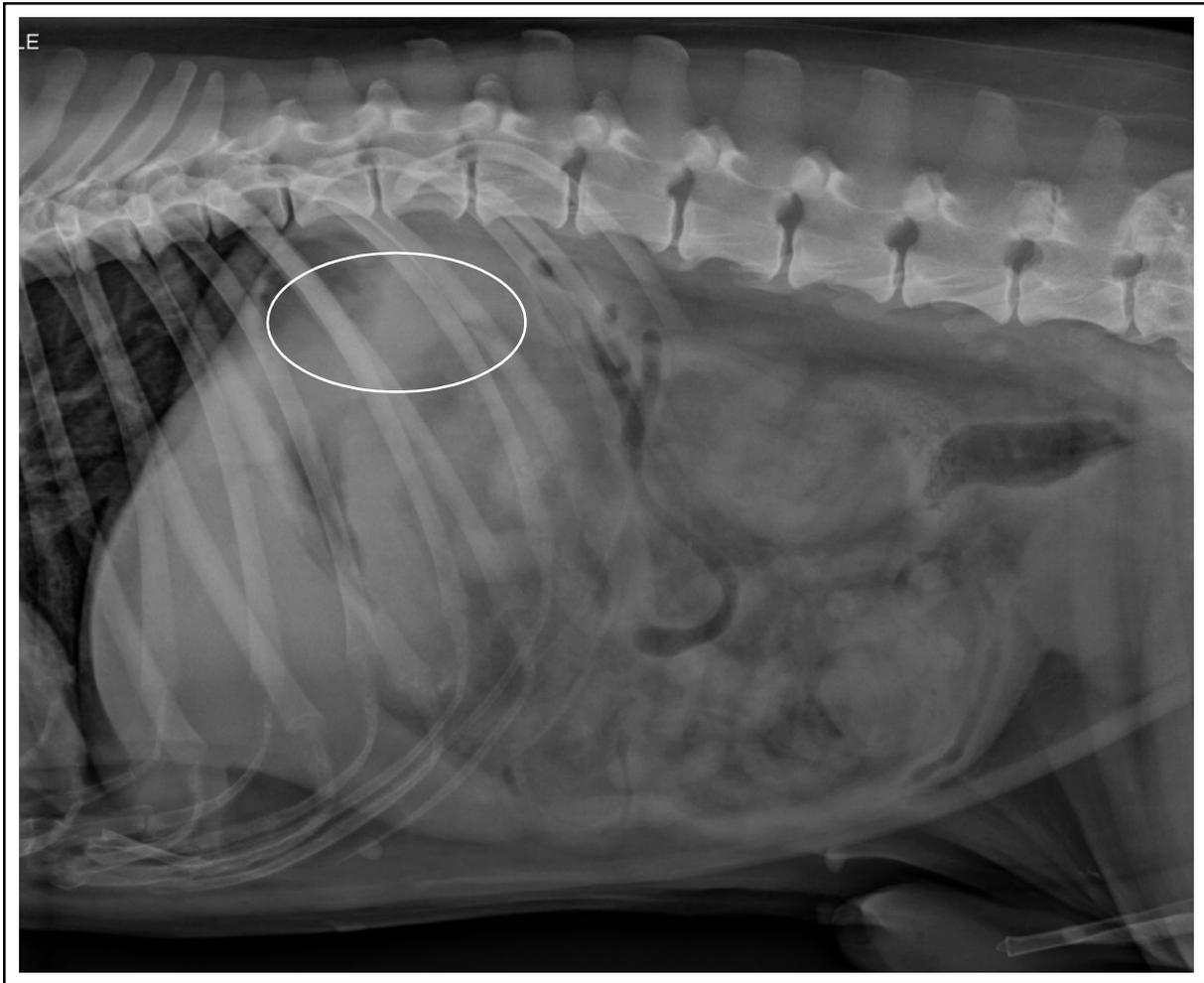
En effet, la radiographie abdominale apparaît comme un outil peu sensible pour le diagnostic des pancréatites. Une étude rapporte ainsi une sensibilité de la radiographie de 24 % pour le diagnostic des pancréatites aiguës (Hess *et al.*, 1998).

Dans les conditions normales, le pancréas n'est pas visible à la radiographie. Lors de pancréatite aiguë, les radiographies abdominales peuvent mettre en évidence (**Figure 8** et **Figure 9**) : une augmentation de la radio-opacité, une perte de contraste (aspect en verre dépoli) ainsi qu'un aspect granuleux de la partie crâniale de l'abdomen, un déplacement de l'estomac vers la gauche, un déplacement du duodénum vers la droite, la présence d'une masse médialement au duodénum descendant, une augmentation de l'angle formé par l'antrum pylorique et le duodénum proximal, la présence de gaz dans le duodénum descendant ou un épaississement de la paroi duodénale, la présence de gaz dans le côlon transverse ou un déplacement du côlon transverse caudalement, une distension gastrique due à un retard de vidange (Hess *et al.*, 1998 ; Kleine et Hornbuckle, 1978 ; Saunders, 1991 ; Steiner, 2010).

Une augmentation de la radio-opacité, une perte de contraste (aspect en verre dépoli) ainsi qu'un aspect granuleux de la partie crâniale de l'abdomen sont les anomalies les plus fréquemment observées mais elles ne sont présentes que dans 58 % des cas (Kleine et Hornbuckle, 1978).

Il est également possible d'observer un épanchement abdominal, ainsi que des abcès et des pseudo-kystes (Edwards *et al.*, 1990 ; Kleine et Hornbuckle, 1978 ; Hess *et al.*, 1998 ; Salisbury *et al.*, 1988 ; Steyn et Wittum, 1993).

**Figure 8** : Radiographie abdominale d'un chien atteint de pancréatite aiguë. Profil latéral droit (Service d'imagerie de l'ENVA).



*On observe une augmentation de la radio-opacité et une perte de contraste caudo-dorsalement au foie avec un aspect en verre dépoli (ellipse).*

**Figure 9** : Radiographie abdominale d'un chien atteint de pancréatite aiguë. Incidence ventro-dorsale (Service d'imagerie de l'ENVA).



*On observe une augmentation de la radio-opacité et une perte de contraste en regard de l'aire de projection du foie avec un aspect en verre dépoli (ellipse).*

#### 6.8.1.2- Radiographie thoracique

Les radiographies thoraciques de patients atteints de pancréatites sont généralement normales. Cependant, il est possible d'observer un épanchement pleural dans les cas graves (Hess *et al.*, 1998 ; Kleine et Hornbuckle, 1978 ; Steyn et Wittum, 1993).

## 6.8.2- Échographie abdominale

L'échographie apporte une aide précieuse dans le diagnostic des pancréatites. Elle permet de confirmer la présence d'une pancréatite mais aussi d'évaluer sa gravité, de déterminer les parties du pancréas qui sont atteintes, d'objectiver la présence d'une inflammation du duodénum descendant ou d'un iléus et d'identifier les complications qui y sont associées (Saunders, 1991). L'observation des lésions dépend également de l'expérience de la personne pratiquant l'échographie et de la qualité de l'échographe. L'échographie permet également de mettre en évidence certaines maladies intercurrentes (atteinte rénale, hépatique ou intestinale, tumeur).

L'échographie abdominale apparaît comme un outil utile pour le diagnostic des pancréatites. Une sensibilité de l'échographie de 68 % est rapportée pour le diagnostic des pancréatites aiguës et de 56 % pour le diagnostic des pancréatites chroniques (Hess *et al.*, 1998 ; Watson *et al.*, 2010). Les pancréatites chroniques modérées se caractérisent par des lésions de fibrose. Ces lésions sont difficilement visibles à l'échographie, ce qui rend le diagnostic de ces pancréatites encore plus difficile (Watson *et al.*, 2010).

L'échographie possède une spécificité relativement élevée pour le diagnostic des pancréatites si des critères stricts sont utilisés. Toutefois d'autres atteintes du pancréas (tumeur, nodules hyperplasiques) peuvent donner des images échographiques similaires à celles observées lors de pancréatite. Dans de nombreux cas, il n'est pas possible de différencier les pancréatites d'autres atteintes du pancréas (Steiner, 2003).

### 6.8.2.1- Difficultés rencontrées

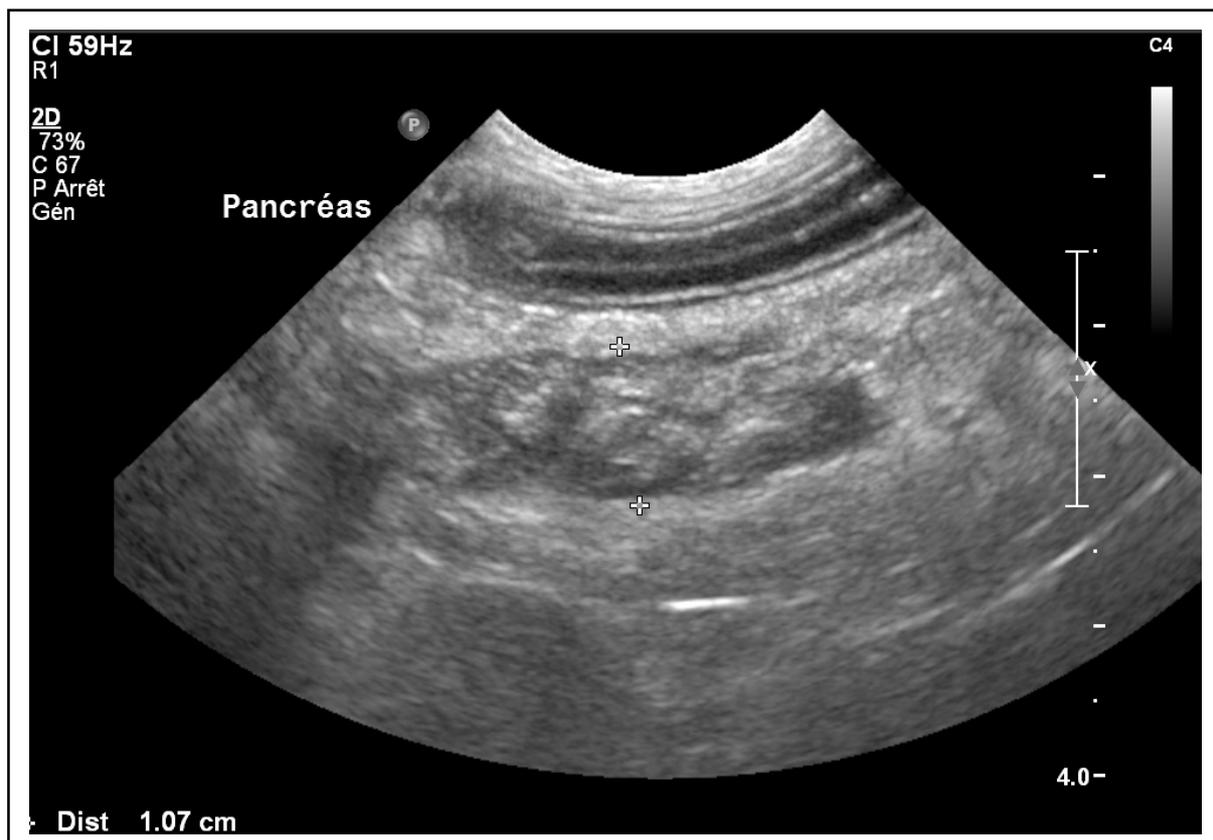
Le pancréas est un organe difficile à visualiser à l'échographie. En effet, le parenchyme pancréatique présente une échogénicité similaire à celle de la graisse qui l'entoure et il ne possède pas de marges bien délimitées. De plus, le gaz ou le bol alimentaire contenus dans le tractus gastro-intestinal peuvent également rendre son identification encore plus difficile. Le lobe gauche est souvent difficile à observer car il se superpose au duodénum. Il est situé dans un triangle défini par la rate, l'estomac et le rein gauche. Le lobe droit est un peu plus facile à identifier, le duodénum descendant et le rein droit servant de repères anatomiques. Malgré ces difficultés, l'échographie apparaît comme un examen complémentaire de choix pour le diagnostic des pancréatites chez l'animal (Lamb, 1990 ; Saunders, 1991).

## 6.8.2.2- Images échographiques

### a- Les pancréatites aiguës

Lors de pancréatite aiguë, il est possible d'observer un pancréas hypertrophié et hypoéchogène, entouré de graisse hyperéchogène (**Figure 10**). Cette graisse hyperéchogène indique la présence de stéatose péripancréatique ou de cytotéatonecrose. Parfois, le pancréas apparaît hyperéchogène, ce qui peut indiquer la présence de fibrose. Un épanchement péritonéal ou péripancréatique, des signes de duodénite, une hypotonie du duodénum, un épaissement de la paroi duodénale et une dilatation du canal cholédoque peuvent également être observés. On note parfois la présence d'abcès et de pseudo-kystes (Hess *et al.*, 1998 ; Lamb, 1999 ; Salisbury *et al.*, 1988 ; Saunders, 1991).

**Figure 10** : Aspect échographique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë (Service d'imagerie de l'ENVA).



*Le lobe droit du pancréas délimité par les croix (+) apparaît de taille augmentée, hétérogène et hypoéchogène, ce qui contraste avec le mésentère péripancréatique hyperéchogène.*

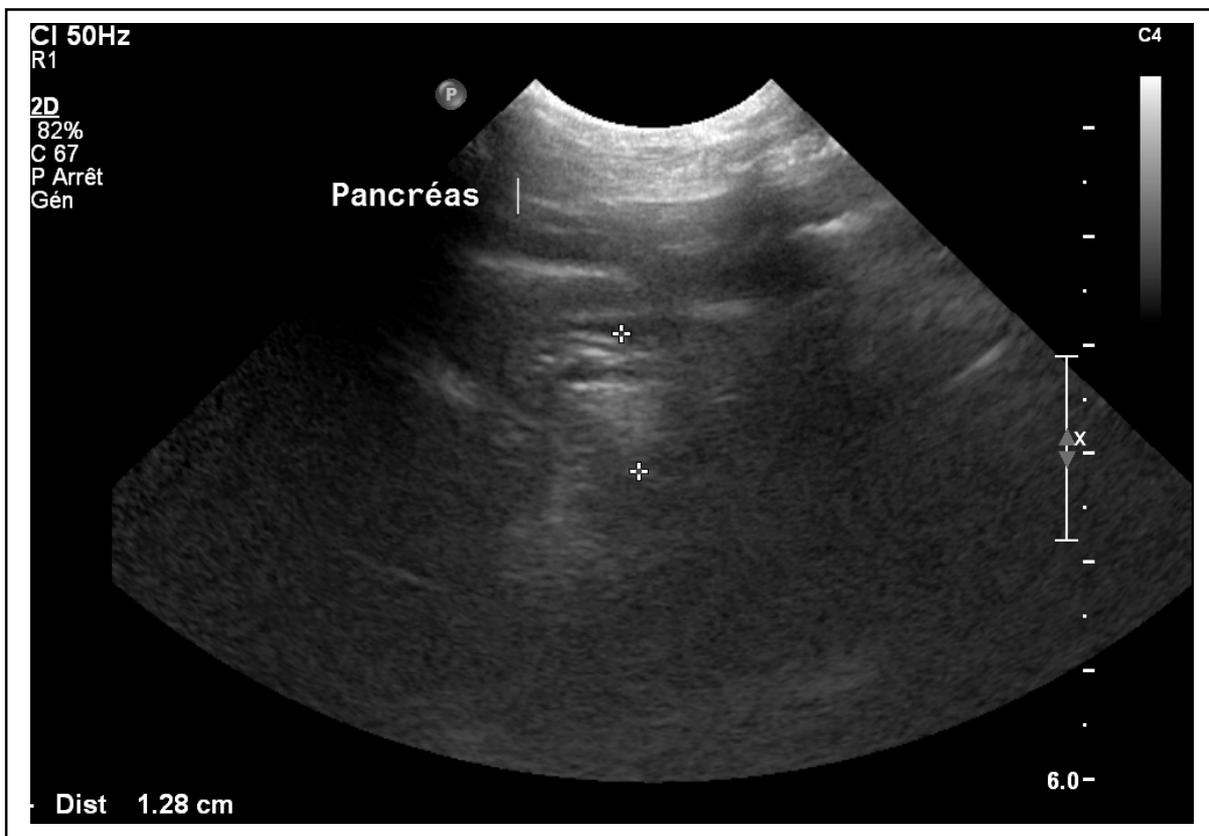
Les lésions pancréatiques sont le plus souvent observées sur le lobe droit, il s'agit en effet du lobe le plus facile à échographier. Cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence que les lésions pancréatiques sont plus fréquentes sur le lobe droit (Hess *et al.*, 1999).

### b- Les pancréatites chroniques

Lors de pancréatite chronique, on peut observer une perte de contraste. Le pancréas peut apparaître hétérogène et atrophie. Le tissu pancréatique peut également apparaître hyperéchogène lors de fibrose (**Figure 11**). Le tissu pancréatique peut également prendre un aspect nodulaire. Une dilatation des canaux pancréatiques, un épaissement de la paroi de l'intestin grêle ou de l'estomac, un effet de masse sur le duodénum, un cône d'ombre dû à des minéralisations et des cicatrices peuvent également être observés (Watson *et al.*, 2010). Dans de nombreux cas, aucune anomalie n'est observée à l'échographie (Watson et Bunch, 2009).

Les Cockers anglais sont atteints d'une forme particulière de pancréatite. À l'échographie, le pancréas apparaît hypoéchogène (Watson *et al.*, 2011).

**Figure 11** : Aspect échographique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique (Service d'imagerie de l'ENVA).



Le pancréas, délimité par les croix (+), apparaît hyperéchogène.

### c- Cytoponctions à l'aiguille fine échoguidées

L'échographie abdominale permet également la réalisation de cytoponctions du pancréas à l'aiguille fine. Elle est indiquée lors de la présence de kyste ou d'abcès mais également lors de lésions parenchymateuses « solides ». La cytoponction possède plusieurs avantages : c'est un examen moins invasif que la biopsie et plusieurs prélèvements peuvent être effectués au cours d'une même procédure. Son principal intérêt est de distinguer des lésions inflammatoires de lésions tumorales mais également de rechercher des signes d'infection bactérienne. Des analyses cytologiques et bactériologiques peuvent ainsi être réalisées à partir des échantillons prélevés par cytoponction. Aucune étude n'a été réalisée chez le chien à notre connaissance mais une étude réalisée chez le chat a ainsi révélé qu'une infection bactérienne était présente chez 35 % (11/31) des chats présentant une forme modérée à grave de pancréatite, contre 7 % (2/27) des chats présentant une forme bénigne de pancréatite ou une absence d'inflammation du pancréas. Cette différence était significative ( $p = 0,01$ ). La présence de bactéries était également plus fréquente chez les chats atteints d'une pancréatite aiguë nécrotique ou suppurée (Simpson *et al.*, 2011).

#### 6.8.3- Autres techniques d'imagerie médicale

Chez l'homme, la tomographie assistée par ordinateur (scanner) est la technique d'imagerie la plus utilisée. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également couramment utilisée car elle offre la possibilité d'évaluer avec précision les tissus mous (Busireddy *et al.*, 2014).

Chez l'homme, l'écho-endoscopie, le scanner et la cholango-pancréatographie par résonance magnétique sont les examens d'imagerie de choix pour le diagnostic des pancréatites chroniques (Etemad et Whitcomb, 2001 ; Witt *et al.*, 2007). Ces examens ont tous été décrits chez le chien mais seulement pour un très faible nombre de cas. Ainsi la sensibilité et la spécificité de ces examens pour le diagnostic des pancréatites demeurent inconnues chez le chien. De plus, chez les carnivores domestiques, ces examens restent actuellement peu accessibles (Jaeger *et al.*, 2003 ; Morita *et al.*, 1998 ; Steiner, 2003).

### 6.9- Laparotomie exploratrice et analyse histologique de biopsie pancréatique

#### 6.9.1- Aspect macroscopique

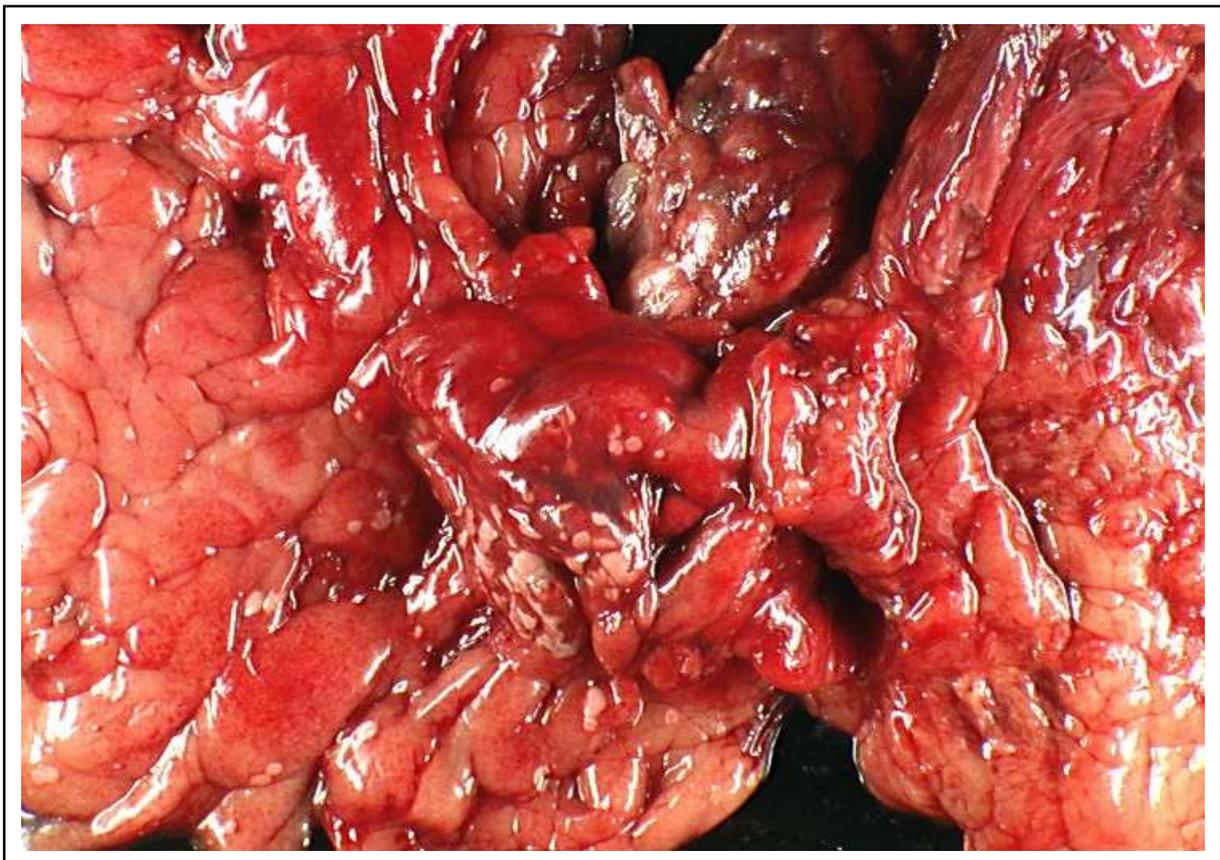
La laparotomie exploratrice permet d'évaluer l'aspect macroscopique du pancréas mais également des autres organes présents dans la cavité abdominale.

À la laparotomie exploratrice ou à l'examen nécropsique, lors de pancréatite, le pancréas apparaît souvent œdémateux, mou et présente des adhérences de fibrine avec les organes adjacents (**Figure 12**). Des abcès et des pseudo-kystes peuvent également être observés. Des hémorragies peuvent être présentes au niveau de l'omentum et du pancréas et

on observe souvent de la nécrose parenchymateuse et de la cytotéatonécrose. La cytotéatonécrose peut être adjacente au pancréas mais on peut également en retrouver jusqu'au médiastin crânial. Un épanchement peut également être observé (Bouvy, 1994 ; Jacobs *et al.*, 1985).

Chez les chiens atteints de pancréatite chronique, le pancréas apparaît normal en début d'évolution de la maladie, alors qu'à un stade plus avancé, le pancréas présente des nodules ainsi que des adhérences avec les organes adjacents (Watson *et al.*, 2010).

**Figure 12** : Aspect macroscopique d'un pancréas de chien présentant une pancréatite aiguë nécrosante (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).



*On observe de la nécrose pancréatique ainsi que de la cytotéatonécrose péripancréatique.*

#### 6.9.2- Intérêt de l'analyse histologique

Pour diagnostiquer une pancréatite, le *gold standard* reste l'analyse histologique, bien qu'elle soit rarement pratiquée du vivant du patient car cela reste un examen invasif. Il s'agit là du seul examen qui permet de diagnostiquer et de différencier les pancréatites aiguës des pancréatites chroniques.

Pratiquer une biopsie est utile, même si le pancréas apparaît macroscopiquement normal. En effet, dans de nombreux cas le pancréas ne présente pas de lésions macroscopiques. Il peut être intéressant de réaliser plusieurs biopsies : les lésions étant focales, multiplier les biopsies augmente les chances de mettre en évidence des lésions (Newman *et al.*, 2004).

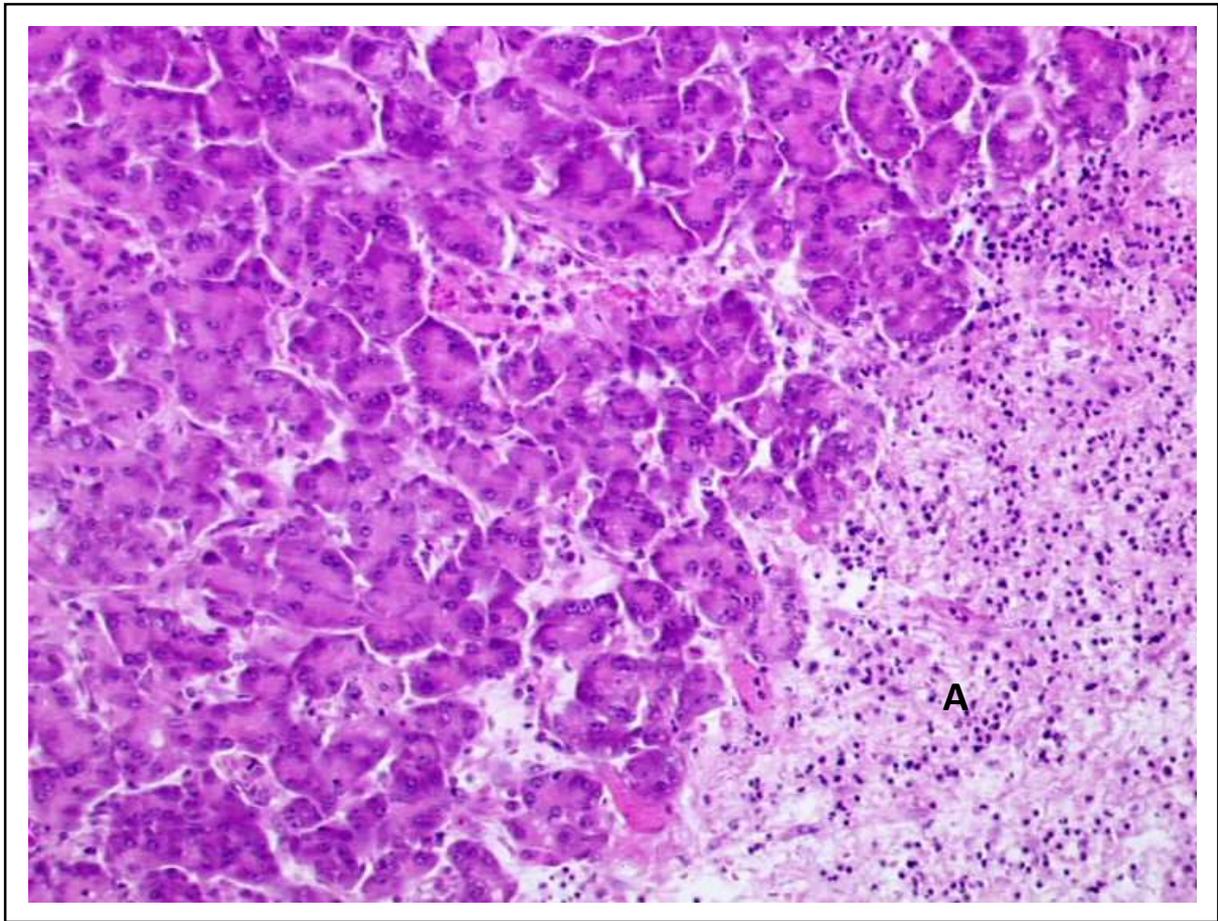
Lorsqu'une biopsie est réalisée, le pancréas mais également d'autres organes doivent être prélevés pour de plus amples investigations. Le risque de voir se développer une pancréatite post-opératoire semble relativement faible, tant que la vascularisation pancréatique est conservée (Cordner *et al.*, 2010).

### 6.9.3- Analyse histologique

Une classification histologique des pancréatites chez le chien a été récemment établie (Newman *et al.*, 2006). Les lésions histologiques ne semblent pas corrélées à la gravité des signes cliniques. Les modifications histologiques du pancréas sont réparties de manière aléatoire sur l'ensemble de l'organe, ce qui nécessite de réaliser de nombreuses coupes pour évaluer l'étendue de l'inflammation pancréatique (Newman *et al.*, 2004).

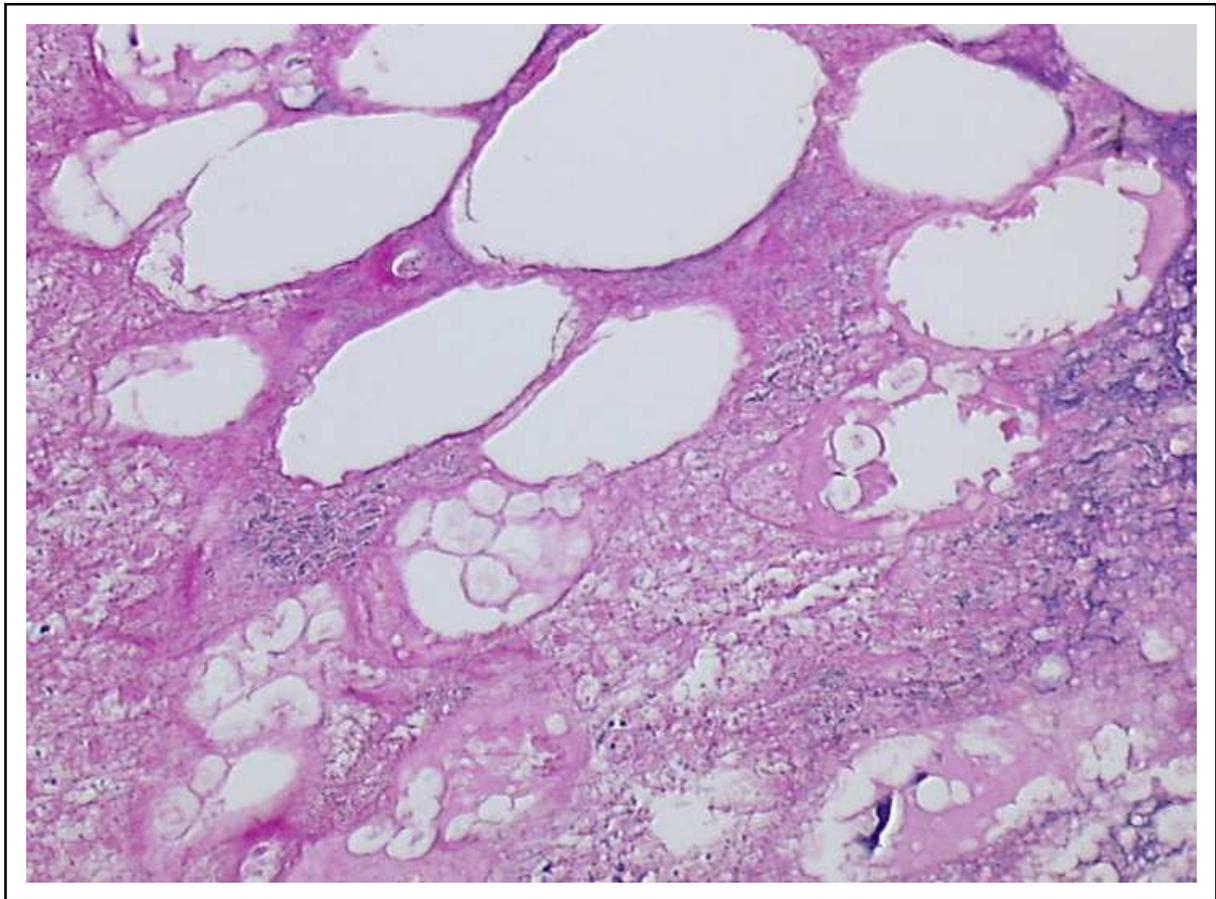
D'un point de vue histologique, les pancréatites aiguës se caractérisent par une infiltration neutrophilique ainsi que par des lésions de degrés variables d'hémorragie, de nécrose et d'œdème (Jacobs *et al.*, 1985 ; Newman *et al.*, 2004 ; Watson et Bunch, 2009). La pancréatite aiguë œdémateuse se caractérise par une discrète fibrose interstitielle, quelques foyers de nécrose pancréatique (Frey, 1991 ; Schaer, 1991). Les tissus péri-pancréatiques peuvent également présenter de discrets signes inflammatoires (Frey, 1991). La pancréatite aiguë nécrosante se caractérise par une infiltration leucocytaire, des lésions d'hémorragies massives, de la nécrose diffuse ou focale et de la cytotéatonécrose péripancréatique (**Figure 13** et **Figure 14**) (Schaer, 1991). Une collection péri-pancréatique est souvent présente. La péritonite se manifeste par des adhérences de fibrine entre le pancréas et les organes adjacents. La pancréatite aiguë nécrosante se caractérise par une infiltration leucocytaire et la présence d'une nécrose pancréatique et péripancréatique. Les formes graves peuvent s'accompagner d'hémorragies interstitielles (Frey, 1991 ; Hess *et al.*, 1999 ; Newman *et al.*, 2004).

**Figure 13** : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë nécrosante. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x200 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).



*On observe une nécrose des acini (A). Le front de nécrose progresse depuis la périphérie du lobule.*

**Figure 14** : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite aiguë nécrosante et présentant des lésions de cytotéatonecrose péripancréatique. Coloration à l'Hématoxyline-Éosine-Safran, grossissement x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).

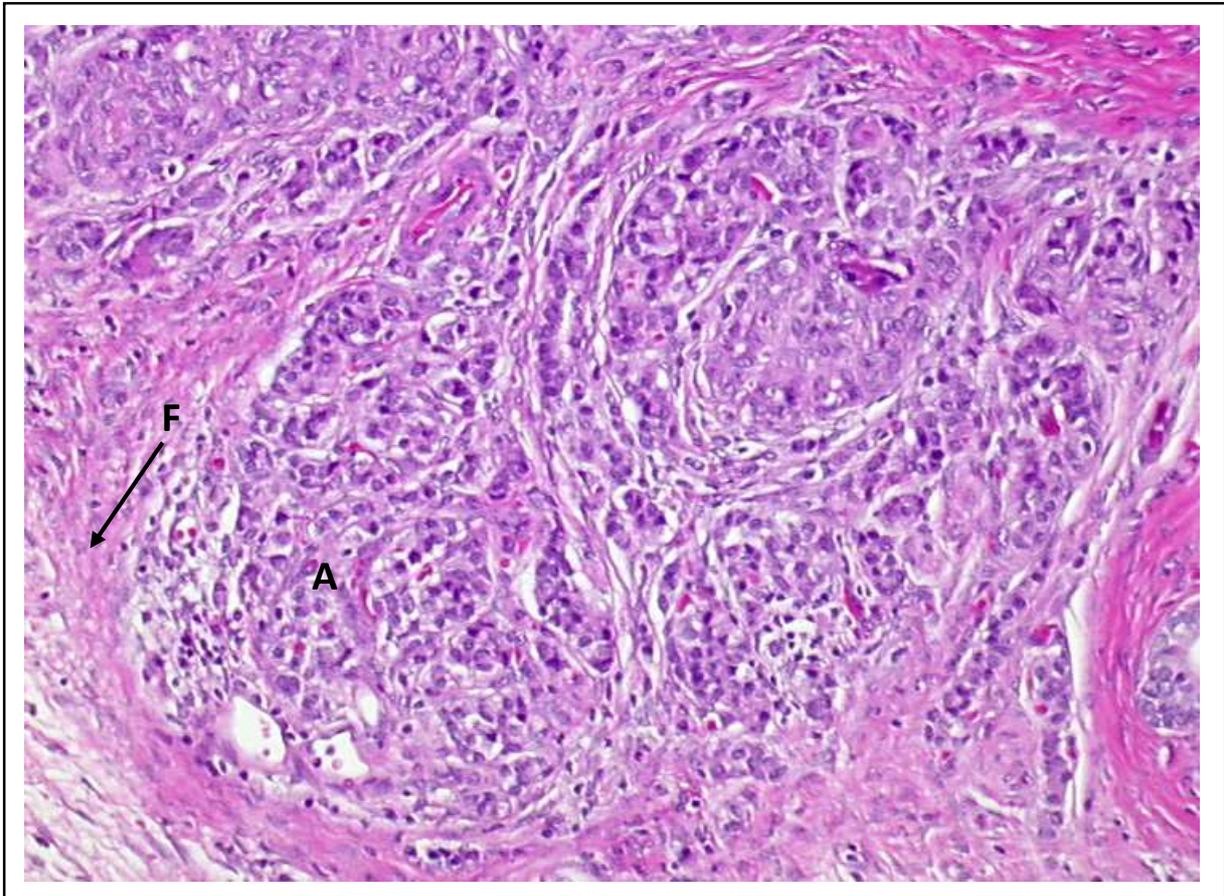


*On observe de la cytotéatonecrose.*

D'un point de vue histologique, les pancréatites chroniques sont associées à de la fibrose, une atrophie des acini et à un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes, neutrophiles). On observe généralement une infiltration lymphocytaire, lymphoplasmocytaire ou neutrophilique (**Figure 15**) (Watson *et al.*, 2010, 2007).

Les Cockers Anglais présentent une forme particulière de pancréatite chronique qui se distingue par ses lésions histologiques. Elle se caractérise par la formation progressive de fibrine en périphérie des lobules, des infiltrations lymphocytaires ainsi que par une destruction des canaux pancréatiques (Watson *et al.*, 2011, 2010, 2007). L'infiltration lymphocytaire se compose majoritairement de lymphocytes T ainsi que d'un petit nombre de lymphocytes B (Watson *et al.*, 2011).

**Figure 15** : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique. Coloration à l'Hémaloxylne-Éosine-Safran, grossissement x100 (Service d'histologie et d'anatomie pathologique de l'ENVA).



*On observe de la fibrose diffuse, sévère, intralobulaire et interlobulaire (F) ainsi qu'une atrophie sévère des acini (A).*

## 7- TRAITEMENT

### 7.1- Traitement médical

Le traitement médical repose sur plusieurs points : le traitement de la cause si elle est identifiée, le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, la prise en charge de la douleur et la gestion des complications. Dans la plupart des cas la cause n'est pas connue et le traitement est uniquement symptomatique.

Cependant, un traitement plus spécifique peut être mis en place pour les Cockers anglais qui présentent une forme spécifique de pancréatite chronique, pour laquelle une origine auto-immune est suspectée.

#### 7.1.1- Prise en charge selon le degré de gravité

Le degré de gravité est important à prendre en compte lors de la prise en charge des pancréatites aiguës. L'utilisation d'un score de gravité permet d'évaluer la gravité de la maladie de manière objective et de mettre en place le traitement approprié le plus rapidement possible.

Mansfield *et al.* (2008) a établi un score de gravité qui semble associé au devenir des chiens atteints de pancréatite aiguë (Mansfield *et al.*, 2008). Les critères permettant d'établir ce score seront détaillés dans le paragraphe 8.1 de cette première partie.

#### 7.1.2- Réhydratation

La réhydratation joue un rôle essentiel dans la prise en charge de la plupart des cas de pancréatites canines et plus particulièrement dans le cas de formes graves nécessitant une hospitalisation. De nombreux animaux atteints de pancréatite sont déshydratés à cause des vomissements et de la diarrhée. Pour la plupart des cas de pancréatites non compliqués, une perfusion de cristalloïdes est suffisante. Le volume de fluide à perfuser doit prendre en compte les besoins d'entretien et les pertes. Une réhydratation rapide par voie veineuse est un point essentiel de la thérapie dans les cas de déshydratation les plus graves (Ruaux, 2014 ; Simpson et Lamb, 1995).

Une hypokaliémie est souvent présente. Elle est généralement secondaire à la diarrhée et aux vomissements. La perfusion doit ainsi être complétée en potassium si nécessaire. D'autres désordres électrolytiques ou troubles acido-basiques doivent être recherchés et corrigés (Ruaux, 2014).

Les animaux présentant des signes de choc nécessitent une réhydratation plus rapide. Dans un premier temps, une administration intraveineuse d'un ou de plusieurs petits bolus (10 à 20 ml/kg en moins de cinq minutes) ou d'un bolus unique (90 ml/kg en quinze à vingt

minutes) d'une solution cristalloïde isotonique est recommandée. Les paramètres témoignant d'une amélioration de l'état de l'animal (diminution de la fréquence cardiaque, amélioration de la qualité du pouls et les temps de recoloration capillaire) doivent être étroitement surveillés. Suivant la réponse au traitement initial et la gravité de l'hypovolémie, des cristalloïdes peuvent ensuite être utilisés à un débit de 20 à 90 ml/kg/h (Washabau *et al.*, 2013).

Les solutions colloïdes hypertoniques (dextran 70) peuvent également être utilisées. Elles semblent plus efficaces que les cristalloïdes pour restaurer la perfusion des tissus. Cependant, les études chez le chien manquent et chez l'homme les cristalloïdes sont recommandés dans la plupart des cas (Washabau *et al.*, 2013).

### 7.1.3- Transfusion

L'utilisation de plasma frais (10 à 15 ml/kg une à plusieurs fois par jour) est recommandée par certains auteurs chez les chiens atteints de pancréatite grave (Ruaux, 2014). Le plasma contient en effet de nombreuses molécules, telles que des facteurs de la coagulation, de l'albumine et des inhibiteurs des protéases (l' $\alpha$ 1-antitrypsine et l' $\alpha$ -macroglobuline). Il a ainsi été suggéré que la transfusion de plasma aurait un effet bénéfique chez les patients atteints de pancréatite et permettrait d'apporter des inhibiteurs des protéases et de remplacer les facteurs de la coagulation. Cependant, aucune étude n'a pu mettre en évidence l'existence de tels effets chez l'homme ou l'animal (Steiner, 2008 ; Weatherton et Streeter, 2009). Etant donné le peu d'effets bénéfiques observés et les risques liés à la transfusion, ce traitement n'est pas recommandé chez l'homme. Pour les mêmes raisons, l'utilisation de ce traitement chez des chiens atteints de pancréatite doit être remise en question (Weatherton et Streeter, 2009). De nouvelles études sont nécessaires afin de justifier l'utilisation de la transfusion de plasma dans le traitement des pancréatites.

### 7.1.4- Analgésie

Tous les animaux atteints de pancréatite sont susceptibles de présenter une douleur abdominale. Il est recommandé de traiter la douleur, y compris chez des animaux ne présentant pas de signes évocateurs. Dans un premier temps, des opioïdes, comme la morphine ou la buprénorphine peuvent être utilisés et donnent généralement de bons résultats. Des patchs de fentanyl peuvent également être utilisés en relai de l'analgésie initiale. Ces patchs sont pratiques et permettent de maintenir l'analgésie sur une longue durée. La prise en charge de la douleur sur le long terme est essentielle chez les animaux présentant une pancréatite chronique et les patchs de fentanyl peuvent être utilisés à cet effet. Ces patchs sont efficaces pendant trois à cinq jours (Steiner, 2008).

Une autre option est l'utilisation de la lidocaïne. La lidocaïne est un anesthésique local qui bloque de manière réversible les canaux sodium voltage dépendants, empêchant ainsi la dépolarisation des membranes. La lidocaïne est ainsi généralement administrée localement pour bloquer la conduction nerveuse. Chez l'homme, la lidocaïne réduit la douleur

postopératoire et le besoin d'opioïdes ainsi que le temps de récupération du transit intestinal, les nausées et les vomissements (Vigneault *et al.*, 2011). La lidocaïne a également des propriétés anti-inflammatoires en réduisant la libération des anions superoxydes, qui sont fréquemment impliqués dans les mécanismes inflammatoires (Hollmann *et al.*, 2001). Ces effets bénéfiques en font une option analgésique intéressante chez les chiens présentant une douleur importante. Il peut notamment être utilisé sous forme de perfusion continue.

Lorsque le chien retourne chez lui, un relai oral peut être nécessaire. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas recommandés à cause des possibles effets secondaires, en particulier les ulcères gastro-intestinaux (Steiner, 2008).

Le **Tableau 8** récapitule les molécules qui peuvent être utilisées pour gérer la douleur viscérale lors de pancréatites.

**Tableau 8** : Prise en charge de la douleur viscérale (Freiche et Levieuge, 2013 ; Mansfield et Beths, 2015).

<b>Molécule</b>	<b>Posologie et voie d'administration</b>
Buprénorphine	10 à 30 µg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, trois fois par jour
Butorphanol	0,2 à 0,5 mg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée ou per os, toutes les six heures
Morphine	0,1 à 0,5 mg/kg par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, toutes les quatre à six heures
Fentanyl	IVSE : 2 à 6 µg/kg/h par voie intraveineuse Patch : - Chien de 5 à 10 kg : patch à 25 µg/h - Chien de 10 à 20 kg : patch à 50 µg/h - Chien de 20 à 30 kg : patch à 75 µg/h - Chien de plus de 30 kg : patch à 100 µg/h
Kétamine	IVSE : 5 à 20 µg/kg/minute par voie intraveineuse
Lidocaïne	IVSE : 25 à 50 µg/kg/minute par voie intraveineuse
Association « MLK »	25 mg de morphine + 150 mg de kétamine + 600 mg de lidocaïne dans 250 ml de soluté NaCl à 0,9 % Débit : 10 ml/h pour un chien de 10 kg

IVSE : intraveineuse à la seringue électrique

## Cas particulier : administration d'enzymes pancréatiques

En parallèle des analgésiques classiques, chez l'homme, la supplémentation du repas en enzyme pancréatique semble soulager la douleur chez les patients présentant une pancréatite chronique (Isaksson et Ihse, 1983). Ce traitement repose sur l'hypothèse suivante : l'apport exogène d'enzymes pancréatiques exercerait un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion d'enzymes pancréatiques ce qui réduirait la douleur. Il n'y a actuellement aucune certitude sur le fait que la supplémentation en enzymes pancréatiques diminue véritablement la douleur chez les patients atteints de pancréatite chronique (Mossner, 1992). Une période d'essai peut toutefois être mise en place chez des individus présentant des signes cliniques pouvant être attribués à une pancréatite. Cette supplémentation demeure indispensable si le chien développe une insuffisance du pancréas exocrine (Watson et Bunch, 2009).

### 7.1.5- Réalimentation

La réalimentation apparaît comme un élément clé dans la prise en charge des pancréatites (Jensen et Chan, 2014).

La notion de diète, longtemps mise en avant, est actuellement remise en cause car elle majorerait les risques de translocation bactérienne. La réalimentation doit être progressive en terme de calories, de lipides et de protéines pour ne pas stimuler la sécrétion pancréatique. Pour le premier jour de réalimentation, l'apport correspond au 1/5<sup>ème</sup> des besoins d'entretien. Si l'animal mange spontanément, un aliment adapté est distribué en deux ou trois repas par jour. S'il ne s'alimente pas spontanément une sonde naso-œsophagienne peut être mise en place (Freiche et Levieuge, 2013). Selon les cas, la pose d'une sonde d'œsophagostomie, de jéjunostomie ou de gastrotomie peut également être envisagée (Davenport *et al.*, 2010 ; Jensen et Chan, 2014). Il est souhaitable de passer à une alimentation plus adaptée dès que la totalité des besoins énergétiques sont couverts (Freiche et Levieuge, 2013). La nutrition entérale est préférable à la nutrition parentérale (Jensen et Chan, 2014).

Si les vomissements sont importants, une diète d'environ douze à vingt-quatre heures peut être entreprise. Après cette période, de petites quantités d'eau peuvent être réintroduites et si les vomissements ne réapparaissent pas, une réalimentation progressive à l'aide d'un aliment adapté peut être mise en place. Dans un premier temps, des aliments présentant une haute digestibilité, tels que des aliments industriels pour les animaux atteints de maladies gastro-intestinales, sont tout à fait adaptés. Ces aliments contiennent des teneurs modérées en protéines et en lipides. La mise en place d'une nutrition entérale pendant la diète semble également bénéfique et elle est vivement recommandée pour les chiens n'ayant rien mangé depuis plus de trois ou quatre jours (Davenport *et al.*, 2010 ; Steiner, 2008).

La gestion sur le long terme des pancréatites chroniques passe avant tout par une modification du régime alimentaire. Une alimentation pauvre en graisse est ainsi recommandée (Davenport *et al.*, 2010 ; Watson *et al.*, 2010 ; Watson et Bunch, 2009). Les aliments industriels à teneur élevée en matière grasse ( $\geq 20\%$  de lipides), les restes de tables ou les friandises sont à proscrire de manière à limiter les risques de récives. Certains aliments industriels présentent une faible teneur en graisse et peuvent être utilisés sur le long

terme. Chez le chien, il est conseillé de donner une alimentation contenant moins de 10 % de lipides sur la matière sèche (Davenport *et al.*, 2010 ; Watson et Bunch, 2009).

#### 7.1.6- Traitement antiémétique

L'utilisation d'antiémétique est primordiale et de nombreuses molécules sont disponibles. L'utilisation de citrate de maropitant, un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (1 mg/kg par voie sous-cutanée, une fois par jour pendant cinq jours consécutifs au maximum) semble donner de bons résultats (Ruaux, 2014 ; Washabau *et al.*, 2013). En l'absence de réponse satisfaisante, l'utilisation d'autres agents, tels que des antagonistes de la sérotonine (antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) comme l'ondansétran (0,1 à 0,2 mg/kg par voie intraveineuse, sous-cutanée ou orale, deux fois par jour) ou des antagonistes des récepteurs à la dopamine comme le métoclopramide (0,2 à 0,5 mg/kg par voies intraveineuse, intramusculaire ou orale, toutes les six à huit heures) doivent être envisagés. Une IVSE à débit constant de métoclopramide (0,3 mg/kg/h par voie intraveineuse) semble plus efficace que les injections. Cependant des inhibiteurs des récepteurs à la dopamine, tels que le métoclopramide, ont parfois été déconseillés. En effet la dopamine joue un rôle dans la perfusion des viscères même si son rôle dans la perfusion pancréatique n'a pas été précisément étudié (Steiner, 2008).

#### 7.1.7- Antibiothérapie

L'antibiothérapie a pour but de prévenir les complications bactériennes. L'utilisation d'antibiotique en routine n'est pas conseillée et ce point du traitement, controversé, est réservé aux formes modérées à graves de pancréatite ne répondant pas au traitement mis en place ou aux pancréatites infectieuses (Freiche et Levieuge, 2013 ; Watson et Bunch, 2009). L'utilisation d'antibiotique ne doit ainsi être entreprise que si des complications infectieuses sont identifiées ou fortement suspectées (Steiner, 2008). Certains auteurs préconisent l'utilisation de quinolones, de métronidazole et de  $\beta$ -lactamines (Washabau *et al.*, 2013). D'autres auteurs proposent notamment d'associer une  $\beta$ -lactamine et du métronidazole (Freiche et Levieuge, 2013).

#### 7.1.8- Traitement anti-acide gastrique

Les patients atteints de pancréatite aiguë sont plus à risque de développer des ulcères gastro-duodénaux à cause de la péritonite locale. Chez ces patients, il faut être particulièrement attentif à l'apparition de signes cliniques évocateurs d'ulcères, tels que le méléna et l'hématémèse, et traiter si nécessaire avec du sucralfate et des anti-acides. Pour inhiber les sécrétions acides, des inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub>, tels que la cimétidine, la famotidine, la ranitidine et la nizatidine, ou des inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, peuvent être utilisés (Watson et Bunch, 2009).

Il est conseillé d'éviter l'utilisation de cimétidine chez des patients présentant également une affection hépatique à cause de son effet sur le système du cytochrome P450. Chez ces animaux, on utilise plutôt la ranitidine mais ses effets prokinétiques peuvent provoquer des vomissements chez certains individus. La famotidine ne possédant pas d'effet prokinétique, son utilisation est préférable (Watson et Bunch, 2009).

#### 7.1.9- Traitement anti-inflammatoire

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens ne doivent pas être administrés chez des patients atteints de pancréatite. Ils entraînent des effets secondaires gastro-intestinaux et ils ne semblent pas avoir d'effet bénéfique sur l'inflammation du pancréas. De plus, certains d'entre eux pourraient être à l'origine d'une pancréatite (Steiner, 2008).

Les glucocorticoïdes ne semblent pas provoquer de pancréatite. L'utilisation des corticoïdes peut être envisagée chez des chiens atteint d'une forme grave de pancréatite aiguë et ne répondant pas au traitement habituel.

Les Cockers anglais sont suspectés de développer une forme particulière de pancréatite chronique qui serait d'origine auto-immune. Chez l'homme, le traitement de la pancréatite chronique auto-immune consiste en l'utilisation de corticoïdes à des doses immunosuppressives (Kalaitzakis et Webster, 2011 ; Kamisawa *et al.*, 2009). Aucune étude sur l'utilisation de corticoïdes chez les Cockers anglais présentant une pancréatite chronique n'a cependant été effectuée. Leur utilisation semble néanmoins logique et permettrait de diminuer ou de stopper la progression de la maladie. Une dose d'attaque de prednisolone ou de prednisone de 1 à 2 mg/kg par jour est préconisée. Cette dose est ensuite réduite par palier (Freiche et Levieuge, 2013).

#### 7.1.10- Utilisation d'antioxydants

Les dérivés réactifs de l'oxygène (*reactive oxygen species* ou ROS) semblent jouer un rôle prépondérant dans la pathogenèse des pancréatites. Ils entraînent des lésions tissulaires et stimulent la réponse inflammatoire. Ainsi, l'hypothèse que les antioxydants aient un effet bénéfique chez les patients atteints de pancréatite a été avancée. Il a été suggéré que les antioxydants réduiraient la douleur chez des patients atteints de pancréatite chronique (Bhardwaj *et al.*, 2009). Il semble que le traitement à base d'antioxydants fonctionne mieux chez des patients atteints de pancréatite chronique modérée (Pezzilli, 2014). Mais il n'existe actuellement aucune certitude quant à leur réel effet bénéfique (Cai *et al.*, 2013 ; Pezzilli, 2014 ; Steiner, 2008). De nouvelles études doivent être réalisées de manière à clarifier les effets analgésiques et anti-inflammatoires chez les patients atteints de pancréatite chronique.

#### 7.1.11- Utilisation de dopamine

La dopamine joue un rôle prépondérant dans la perfusion des viscères. L'hypotension centrale et l'hypoperfusion du pancréas peuvent conduire au développement d'une pancréatite. L'utilisation de dopamine est recommandée chez des patients susceptibles de présenter une hypoperfusion du pancréas, c'est-à-dire les patients atteints de pancréatite et devant subir une anesthésie générale. Une faible dose de dopamine (2 à 5 µg/kg/minute) doit être administrée. A cette dose, la dopamine est vasodilatatrice pour les vaisseaux mésentériques et favorise donc la perfusion du pancréas (Steiner, 2008).

#### 7.1.12- Gestion des maladies intercurrentes

Si le chien développe un diabète sucré ou une insuffisance du pancréas exocrine, ces affections doivent être traitées de manière symptomatique (Watson et Bunch, 2009).

Il est important de diagnostiquer une insuffisance du pancréas exocrine lorsqu'elle se développe. Une supplémentation en enzyme pancréatique doit alors être mise en place (Watson et Bunch, 2009).

La cobalamine doit également être mesurée et une supplémentation doit être entreprise si nécessaire. De la cobalamine à la dose de 0,02 mg/kg peut ainsi être administrée par voie intramusculaire à intervalle de deux à quatre semaines jusqu'à normalisation de la concentration sérique en cobalamine (Watson et Bunch, 2009).

#### 7.1.13- Gestion des complications

De nombreuses complications systémiques et locales peuvent se développer chez des patients atteints de pancréatite. Ces patients doivent être étroitement surveillés et si des signes de choc ou un syndrome de défaillance multiviscérale sont identifiés, un traitement doit être rapidement mis en place (Simpson et Lamb, 1995 ; Steiner, 2008). Un syndrome de détresse respiratoire, des troubles neurologiques, des dysfonctionnements cardiovasculaires, des troubles de la coagulation ou une insuffisance rénale sont tous de mauvais pronostic et doivent impérativement être pris en charge par des mesures appropriées (Ruau, 2014).

La prévention de la CIVD repose principalement sur la réhydratation. L'administration d'héparine contribue également à prévenir le développement de la CIVD (Guillermo Couto, 1999 ; Simpson et Lamb, 1995).

La surveillance de la fonction rénale est primordiale. L'urée et la créatinine doivent être fréquemment contrôlées. En cas d'oligurie ou d'anurie, du furosémide doit être administré de manière à induire la diurèse mais ce traitement ne doit être entrepris qu'une fois le patient réhydraté et normotendu (Schaer, 1991).

Le recours précoce à l'insuline est souvent contreproductif chez des patients atteints de diabète acido-cétosique et chez les patients présentant une hyperglycémie transitoire secondaire à la pancréatite. L'insulinothérapie ne doit être entreprise qu'après la mise en place d'une réhydratation à base de cristaalloïdes (pendant au moins huit à douze heures) et la prise en charge de la douleur (Ruau, 2014).

Chez le chien, une obstruction des voies biliaires peut se développer secondairement aux pancréatites. La plupart des obstructions des voies biliaires secondaires à une pancréatite se résolvent avec un traitement conservateur et une intervention chirurgicale n'est généralement pas nécessaire (Watson et Bunch, 2009).

## 7.2- Traitement chirurgical

### 7.2.1- Indication chirurgicale

Dans la plupart des cas, un traitement médical est suffisant. Les patients présentant une forme hémorragique ne sont généralement pas en assez bon état général pour supporter une intervention chirurgicale (Schaer, 1991).

Dans la plupart des cas, la décision chirurgicale sera prise à la suite d'une laparotomie exploratrice. L'intervention chirurgicale permet d'éliminer les affections à l'origine de l'inflammation pancréatique, de réséquer les zones nécrosées ou infectées, de prendre en charge certaines complications, telles que les abcès pancréatiques, les pseudo-kystes ou les obstructions des voies biliaires (Schaer, 1991).

Bien que le traitement chirurgical ne soit pas indiqué en première intention, il doit être envisagé lors d'un échec du traitement médical, de signes d'infection, de la présence de complications locales (abcès pancréatiques, pseudo-kystes ne régressant pas, obstruction des voies biliaires) (Schaer, 1991 ; Steiner, 2008).

Une intervention chirurgicale chez des patients atteints de pancréatite est actuellement très controversée et il semble préférable de privilégier un traitement médical. Plusieurs procédures chirurgicales sont néanmoins envisageables, telles qu'un rinçage de la cavité abdominale, une pancréatectomie partielle ou totale ainsi que diverses techniques de drainage pancréatique. Le traitement chirurgical ne doit être envisagé que dans des cas très particuliers (Steiner, 2008).

### 7.2.2- Gestion des formes modérées de pancréatite chez des patients ne répondant pas à un traitement médical

Chez des patients présentant une forme modérée de pancréatite (pancréatite œdémateuse) et ne répondant pas à un traitement médical, une laparotomie exploratrice est recommandée. Cette dernière pourra être suivie d'un rinçage de la cavité abdominale. Il est conseillé d'effectuer une laparotomie exploratrice chez des patients ne répondant pas au traitement médical dans les cinq à sept jours suivant le début de sa prise en charge. Un rinçage de la cavité abdominale peut également être entrepris chez des patients présentant une forme grave de pancréatite nécrosante à un stade précoce (Schaer, 1991).

Le traitement chirurgical des pancréatites comprend généralement un débridement suivi d'un rinçage de la cavité abdominale et d'un drainage abdominal (Bouvy, 1994).

Le débridement consiste en la résection des seules portions nécrosées. Les vaisseaux sanguins et les canaux pancréatiques du parenchyme pancréatique restant doivent être conservés. Le rinçage est effectué avec des solutions isotoniques tièdes. Il permet d'éliminer les toxines de l'espace péritonéal. La totalité du liquide instillé doit être réaspirée. Si une péritonite est présente, la pose d'un drain chirurgical peut être envisagée. Si la péritonite est étendue, un drainage abdominal ouvert peut s'avérer nécessaire (Bouvy, 1994).

Un traitement chirurgical peut être indiqué, notamment lors de certaines complications, telles que des abcès pancréatiques, un pseudo-kyste ne régressant pas ou lors de pancréatite suppurée. Une pancréatectomie partielle et l'exérèse d'abcès ou de pseudo-kystes doivent être envisagées lorsque ces complications se présentent (Steiner, 2008).

La pose d'une sonde de jéjunostomie peut également être envisagée.

### 7.2.3- Gestion des complications

La plupart des pseudo-kystes régressent spontanément et ne nécessitent pas de chirurgie (Edwards *et al.*, 1990 ; Steiner, 2008). Le drainage chirurgical et le drainage percutané échoguidé des pseudo-kystes sont deux méthodes utilisées chez les carnivores domestiques. Le drainage chirurgical donne des résultats variables (Coleman et Robson, 2005). Une méthode moins invasive, telle que le drainage percutané échoguidé, semble plus appropriée pour gérer ces complications (Smith et Biller, 1998).

Le traitement chirurgical des abcès pancréatiques consiste en un débridement et un drainage. Le débridement doit être réalisé méticuleusement de manière à préserver les vaisseaux sanguins et les canaux pancréatiques. Ensuite, il faut effectuer un rinçage de la cavité abdominale à l'aide d'une solution électrolytique tiède et récupérer la quasi-totalité du liquide de rinçage (Bouvy, 1994 ; Edwards *et al.*, 1990 ; Salisbury *et al.*, 1988). Si les lésions inflammatoires sont limitées au pancréas, un drain abdominal peut être posé et l'abdomen peut être ensuite refermé (Bouvy, 1994). D'autres auteurs préconisent un drainage abdominal ouvert (Edwards *et al.*, 1990 ; Salisbury *et al.*, 1988).

La plupart des obstructions des voies biliaires secondaires à une pancréatite se résolvent avec un traitement conservateur et une intervention chirurgicale ou une cholécystocentèse échoguidée n'est généralement pas nécessaire chez les carnivores domestiques (Watson et Bunch, 2009).

Pour les chiens présentant une obstruction des voies biliaires secondaire à une pancréatite aiguë et ayant subi une intervention chirurgicale, le pronostic semble plutôt favorable, il est toutefois beaucoup plus réservé pour des animaux opéré d'un abcès pancréatique (Thompson *et al.*, 2009).

## 8- PRONOSTIC

Le pronostic est très variable d'un cas à l'autre et il n'est pas toujours possible de se prononcer. Une pancréatite modérée, sans complications, est généralement de bon pronostic si un traitement et un régime adaptés sont mis en place. Cependant, pour des cas plus graves, s'accompagnant de complications locales ou systémiques, le pronostic est plus réservé. La gravité des signes cliniques lors de la présentation initiale n'est toutefois pas corrélée à l'évolution de la maladie (Steiner, 2010).

### 8.1- Évaluation de la gravité des pancréatites

Évaluer la gravité de la pancréatite permet d'avoir une idée plus précise du pronostic et du traitement à mettre en place. Selon des critères histologiques, il est possible de classer les pancréatites selon leur degré de gravité, on distingue alors des formes modérées caractérisées par la présence d'œdème et des formes plus graves avec de la nécrose pancréatique. On peut également être confronté à des formes extrêmement graves si la nécrose pancréatique s'infecte. Cependant, ces critères sont rarement utilisés du fait de la réalisation peu fréquente de biopsies pancréatiques.

Les critères paracliniques sont donc privilégiés dans cette indication.

La CRP (protéine C réactive) est une protéine dont la concentration augmente rapidement lors d'une inflammation ou de dommages tissulaires et c'est un marqueur sanguin couramment utilisé en médecine humaine. Chez le chien, il a été mis en évidence que la CRP est augmentée lors d'une inflammation, y compris lors de pancréatite aiguë (Holm *et al.*, 2004 ; Nakamura *et al.*, 2008). Bien que la CRP soit produite lors de pancréatite aiguë, il existe une grande variation des résultats entre les individus. L'évaluation quotidienne de la concentration en CRP semble utile pour estimer la progression de la pancréatite. Toutefois, une valeur unique de la CRP ne permet pas d'évaluer la gravité de la pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008).

Un score de gravité a été développé pour les chiens atteints de pancréatite aiguë. Il est calculé sur la base d'anomalies cliniques. Ce score se base sur l'évaluation de cinq systèmes : lymphoïde, rénal, hépatique, endocrine ainsi que la régulation de l'équilibre acido-basique. Le score correspond au nombre de systèmes défaillants (Ruau et Atwell, 1998). Une des limites de cette étude relativement ancienne (1998), demeure que le diagnostic de pancréatite est réalisé sur la seule base d'une augmentation de l'activité de la lipase ou de l'activité de l'amylase. Il est ainsi possible que des chiens non atteints de pancréatite aient été inclus dans cette étude, le taux de faux positifs étant relativement élevé pour chacun de ces paramètres biochimiques pris séparément.

Plus récemment, un autre score de gravité a été développé pour les chiens atteints de pancréatite aiguë. Il s'agit d'un score de défaillance viscérale. Ce score inclut quatre systèmes : cardiaque, vasculaire, respiratoire et digestif. Chaque système est noté en fonction du degré

d'anormalité (**Tableau 9**). Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on peut ainsi citer la présence d'arythmies cardiaques, d'un syndrome de détresse respiratoire ou d'une pneumonie, un épanchement abdominal ou pleural, de troubles gastro-intestinaux ou d'une anorexie de plus de trois jours (Mansfield *et al.*, 2008). Ce score de gravité semble avoir une bonne corrélation avec le devenir des chiens atteints de pancréatite aiguë.

Une hypothermie, la présence d'une acidose métabolique ou la présence de maladies intercurrentes (diabète sucré) ou la présence de complications locales (abcès pancréatiques) semblent également être de mauvais pronostic (Pápa *et al.*, 2011 ; Hess *et al.*, 1999 ; Washabau *et al.*, 2013).

**Tableau 9** : Critères permettant d'établir le score de gravité (score total de 10 points maximum) (Mansfield *et al.*, 2008).

Système	Critère	Score
Cardiaque	Aucune anomalie	0
	< 60 extrasystoles ventriculaires par période de 24 heures ou fréquence cardiaque > 180 bpm	1
	Tachycardie ventriculaire paroxystique ou soutenue	2
Vasculaire	Aucune anomalie	0
	Pression artérielle systolique < 60 mmHg ou > 180 mmHg ou albuminémie < 18 g/l	1
	Pression artérielle systolique < 60 mmHg ou > 180 mmHg et albuminémie < 18 g/l	2
Respiratoire	Aucune anomalie	0
	Dyspnée ou tachypnée (fréquence respiratoire > 40 mpm)	1
	Pneumonie ou syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	2
Digestif	Aucune anomalie	0
	Absence de bruits intestinaux détectés lors de plus de 3 auscultations sur une période de 24h	1
	Hématochézie, méléna ou régurgitation	2
	Anorexie pendant plus de 3 jours	3
	Anorexie pendant plus de 3 jours, associée à un des signes cliniques suivants : hématochézie, méléna et régurgitation	4

## 8.2- Taux de mortalité

Le taux de mortalité est relativement variable. La plupart des chiens atteints d'une forme modérée de pancréatite guérissent en quelques jours, tandis que le taux de mortalité de chiens atteints de formes graves de pancréatite aiguë varie de 20 à 42 % (Cook *et al.*, 1993 ; Raux et Atwell, 1998 ; Thompson *et al.*, 2009 ; Weatherton et Streeter, 2009).

**DEUXIÈME PARTIE**

**IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE DE  
DÉCÈS CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE  
PANCRÉATITE**



## 1- INTRODUCTION

La pancréatite canine est une maladie assez fréquemment rencontrée en consultation. L'appréciation du degré de gravité de la maladie et l'identification des facteurs de risque de décès apparaissent comme des éléments essentiels dans le succès de la prise en charge des pancréatites.

Les pancréatites restent relativement difficiles à diagnostiquer malgré les nouveaux outils diagnostiques disponibles. L'analyse histologique est actuellement le *gold standard* mais elle est rarement pratiquée du vivant du patient car c'est un examen invasif. Il y a quelques années, une méthode ELISA permettant de doser la lipase pancréatique spécifique canine a été développée et validée (Steiner *et al.*, 2003). Actuellement, plusieurs tests utilisant cette méthode permettent de doser la lipase pancréatique spécifique canine : le test Spec cPL® et le test SNAP® cPL (tous les deux proposés par les laboratoires IDEXX). Le dosage de la cPL est actuellement considéré comme le test le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic des pancréatites canines. Ces nouveaux tests rendent le diagnostic des pancréatites plus facile.

Ces dernières décennies, plusieurs études se sont attachées à identifier des facteurs de risque chez des chiens atteints de pancréatite (Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999 ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Ruaux et Atwell, 1998). Cependant, peu d'études se sont attardées sur le devenir des chiens atteints de pancréatite (Pápa *et al.*, 2011). Identifier des facteurs de risque de décès permet dans la pratique courante d'annoncer un pronostic au propriétaire et permet également de mettre en place une thérapie adaptée à la gravité de la maladie.

Chez l'homme, plusieurs études ont mis en évidence des facteurs de risque de décès chez les patients atteints de pancréatite (Blamey *et al.*, 1984 ; Bota *et al.*, 2013 ; Otsuki *et al.*, 2013 ; Ranson *et al.*, 1974 ; Taylor *et al.*, 2005 ; Wilson *et al.*, 1990). Des marqueurs biologiques pouvant être utilisés comme facteurs pronostiques ont ainsi été identifiés. Le taux de mortalité est notamment plus élevé chez des patients présentant une augmentation de la créatininémie et de la glycémie.

Par ailleurs, il s'est avéré que parmi les cas de pancréatites canines rencontrés à l'ENVA (École nationale vétérinaire d'Alfort) et ayant pour issue le décès spontané ou l'euthanasie de l'animal, un certain nombre présentaient également une insuffisance rénale. Suite à ces observations, une étude s'intéressant au devenir des chiens atteints de pancréatite et pris en charge au CHUVA (Centre Hospitalier Vétérinaire Universitaire d'Alfort) a été entreprise.

Ainsi, les objectifs de cette étude étaient d'identifier les facteurs de risque de décès chez les chiens de France présentés en consultation et atteints de pancréatite et de déterminer si certains paramètres biochimiques peuvent être utilisés comme facteurs pronostiques.

## 2- MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude réalisée est une étude de cohorte rétrospective.

### 2.1- Population source et population cible

Notre échantillon a été prélevé dans une population source qui est la population des chiens présentés en consultation au CHUVA et atteints de pancréatite.

L'objectif de cette étude était d'étendre les résultats obtenus à la population cible qui était la population des chiens de France présentés en consultation et atteints de pancréatite.

### 2.2- Critères d'inclusion et critères de non inclusion des individus

Les chiens recrutés ont été vus en consultation au CHUVA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2013.

L'inclusion des chiens dans l'étude s'est basée sur des critères cliniques, biologiques (dosage de la cPL) et échographiques. Ces informations étaient récoltées par l'étude des dossiers cliniques disponibles sur le logiciel CLOVIS.

Les signes cliniques considérés pour l'inclusion des chiens dans l'étude étaient la présence depuis moins d'une semaine d'un abattement, d'une anorexie ou d'une dysorexie, d'une diarrhée, d'une douleur abdominale ou de vomissements. Les chiens présentant des signes cliniques évoluant depuis plus d'une semaine n'ont pas été inclus dans l'étude.

Si plusieurs dosages de la cPL ont été effectués au cours de l'hospitalisation de l'animal, seul le résultat du dosage effectué le plus tôt au cours de l'hospitalisation a été pris en compte.

Les signes évoquant une pancréatite à l'échographie étaient la présence d'un pancréas hypoéchogène ou hyperéchogène ou la présence de graisse péripancréatique hyperéchogène.

Au final, les chiens répondant aux critères suivants ont été inclus dans l'étude :

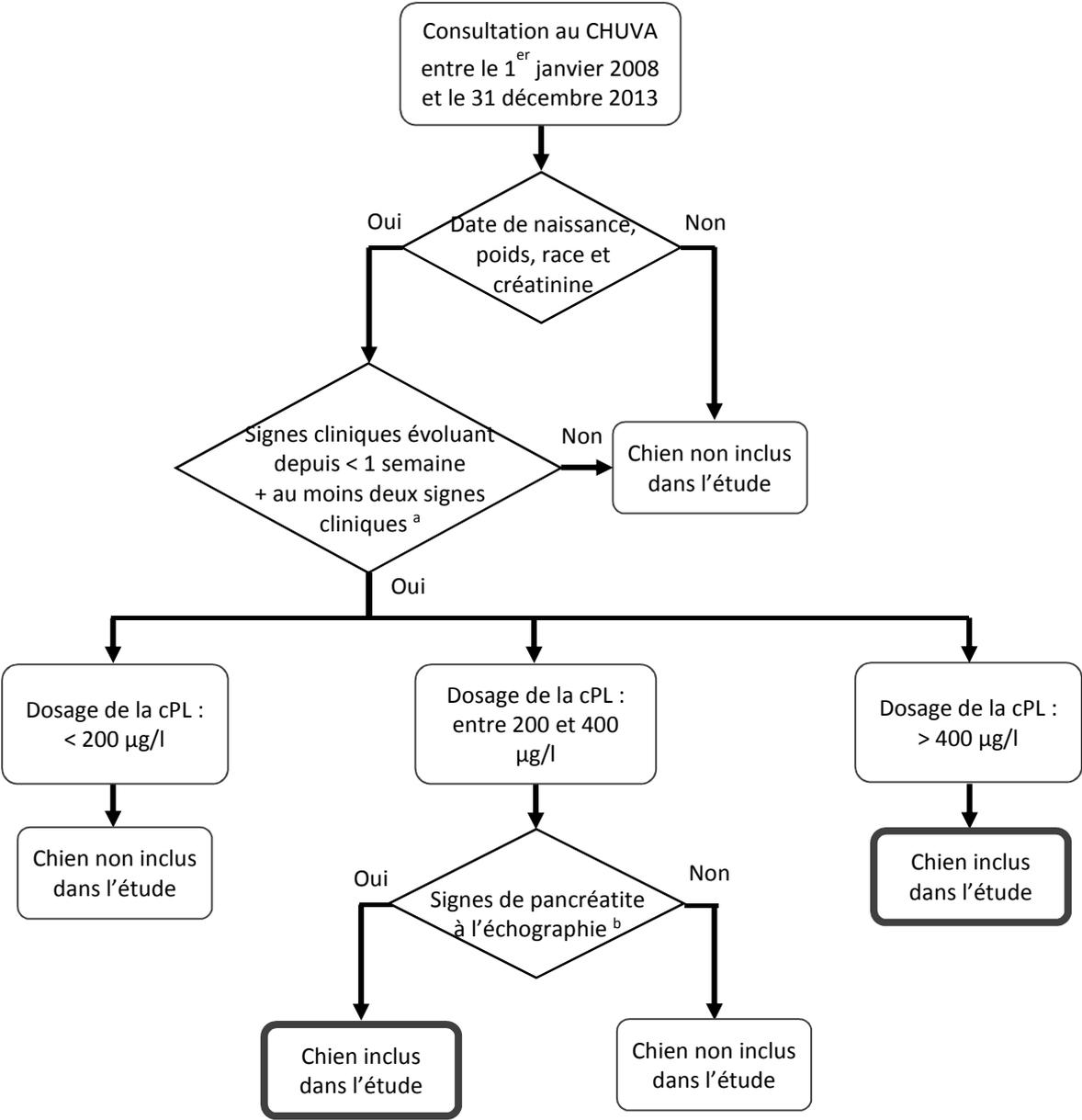
- au moins deux signes cliniques évoquant une pancréatite et dosage de la cPL fournissant des valeurs supérieures à 400 µg/l ;
- au moins deux signes cliniques évoquant une pancréatite, dosage de la cPL fournissant des valeurs comprises entre 200 µg/l et 400 µg/l et signes évoquant une pancréatite visibles à l'échographie.

Critères de non inclusion :

- Les chiens ayant déjà présenté un épisode de pancréatite n'ont pas été recrutés. Cependant, si une pancréatite a été suspectée au préalable chez un chien mais que celle-ci n'a pas été diagnostiquée, le chien a été tout de même recruté ;
- Les chiens dont la date de naissance, la race ou le poids n'était pas connu n'ont pas été inclus dans l'étude ;
- Les chiens pour lesquels aucun dosage de la créatinine n'a été réalisé n'ont pas été inclus dans l'étude ;
- Les chiens présentant des signes cliniques depuis plus d'une semaine lors de l'admission au CHUVA n'ont pas été inclus dans l'étude.

Le logigramme présenté en **Figure 16** récapitule les critères utilisés pour sélectionner les chiens de l'étude.

**Figure 16 :** Logigramme permettant de sélectionner les chiens de l'étude.



<sup>a</sup> Au moins deux signes cliniques parmi les suivants : abattement, anorexie ou dysorexie, diarrhée, douleur abdominale ou vomissements. <sup>b</sup> Signes évoquant une pancréatite à l'échographie : pancréas hypoéchogène ou hyperéchogène ou la présence de graisse péripancréatique hyperéchogène.  
cPL : lipase pancréatique spécifique canine

## 2.3- Recueil des données

### 2.3.1- Données relatives au patient au cours de son hospitalisation

Les données ont été recueillies dans les fichiers informatiques du CHUVA.

La race, l'âge, le sexe, les signes cliniques et les résultats du dosage de la cPL ont été recueillis pour chaque cas.

Il a également été noté si l'animal était castré ou stérilisé. Si cette information n'était pas renseignée, le chien était considéré comme non castré ou non stérilisé.

Certains paramètres sanguins, tels que la créatinine, les ALAT, les PAL, la bilirubinémie totale, la glycémie, la natrémie, la kaliémie, la calcémie ionisée, le taux de leucocytes, le taux de plaquettes, le pH sanguin, la concentration en bicarbonates, le temps de Quick et le temps de Céphaline Activée ont également été recueillis lorsque les analyses avaient été effectuées. Ne sont prises en compte que les analyses sanguines effectuées le plus tôt au cours de l'hospitalisation ou celles réalisées par le vétérinaire traitant juste avant la présentation de l'animal au CHUVA.

Les maladies intercurrentes ou les complications diagnostiquées avant la présentation de l'animal au CHUVA ou diagnostiquées au cours de l'épisode de pancréatite ont également été recensées et ont été classées selon les catégories suivantes : les maladies endocriniennes, les maladies auto-immunes, les maladies du système nerveux, les maladies gastro-intestinales, les maladies hépatobiliaires, les maladies respiratoires, les maladies uro-néphrologiques, les maladies cardio-vasculaires, les maladies infectieuses, les tumeurs, un traumatisme ou une complication locale (abcès pancréatique).

### 2.3.2- Analyses sanguines

La plupart des analyses ont été réalisées à l'ENVA. Toutefois, pour quelques chiens (n = 4, 5 %), certaines analyses sanguines avaient déjà été réalisées par le vétérinaire traitant et ce sont ces données qui ont été utilisées.

#### 2.3.2.1- Dosage de la lipase pancréatique spécifique canine

Le dosage de la cPL a été réalisé pour tous les chiens inclus dans l'étude. Les échantillons de sang ont été placés dans des tubes secs gélosés et envoyés au laboratoire IDEXX. Le dosage de la cPL a été réalisé avec le test Spec cPL®.

### 2.3.2.2- Analyses biochimiques

La plupart des analyses ont été réalisées au service des urgences. L'échantillon de sang était placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille et a ensuite été centrifugé. Le plasma a ensuite été analysé à l'aide de l'automate VetTest® d'IDEXX qui analysait les échantillons en chimie sèche grâce à des plaquettes.

Certaines analyses biochimiques ont également été réalisées au laboratoire de biochimie de l'ENVA. Les échantillons de sang étaient placés dans des tubes secs gélosés puis centrifugés pour séparer les éléments figurés du sérum après avoir été conservés à 4°C. Le sérum était ensuite transféré dans des capsules en plastique puis analysés par l'automate Selectra Pro XL.

### 2.3.2.3- Gaz du sang et ionogramme

Pour les analyses réalisées aux urgences, le prélèvement était placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille et l'analyse était réalisée sur sang total. Les gaz du sang et le ionogramme (sodium, potassium, chlore et calcium ionisé) ont été analysés par l'automate VetStat® d'IDEXX.

Pour les analyses réalisées au laboratoire de biochimie, le prélèvement était placé dans un tube sec gélosé conservé à 4°C avant d'être centrifugé pour séparer le sérum des éléments figurés. Le sodium, le potassium, le chlore et le calcium ionisé étaient analysés par l'automate Electrolyte 8+ Analyser de NOVA Biomédical.

### 2.3.2.4- Hémogramme

Les hémogrammes réalisés au service des urgences ont été analysés par l'automate LaserCyte® DX d'IDEXX et à partir d'échantillons conservés sur EDTA.

Toutefois, la plupart des hémogrammes ont été réalisés par le Docteur Isabelle LAGRANGE du service d'hématologie de l'ENVA depuis 2010. Ils étaient auparavant envoyés à VEBIOTEL. Les prélèvements étaient placés dans des tubes EDTA avant d'être conservés à 4°C et analysés avec l'automate Sysmex XT-2000 iv d'IDEXX qui donnait la numération formule sanguine en utilisant la cytométrie de flux (technique optique par laser), couplée à la variation d'impédance (émission de pulsions électriques). De plus, si cela était demandé par le clinicien, un frottis coloré manuellement était également réalisé, ce qui permettait de vérifier la formule sanguine au microscope. L'échantillon était tout d'abord étalé sur une lame de verre puis coloré par coloration standard de May Grünwald et Giemsa.

### 2.3.2.5- Temps de coagulation

Le prélèvement était placé dans un tube citraté. Les temps de coagulation ont été réalisés à l'aide de l'automate Coag Dx™ d'IDEXX.

### 2.3.3- Données relatives au suivi

La date de décès était une donnée indispensable à récupérer pour pouvoir effectuer une analyse de survie. Cependant, cette donnée était peu renseignée dans les dossiers informatiques. Afin d'accéder à cette information, les propriétaires de chiens répondant aux critères d'inclusion dans cette étude et dont la date de décès n'était pas renseignée dans le dossier informatique ont tous été contactés par téléphone.

Lorsque le chien était encore en vie au moment de l'appel téléphonique, la date de censure a été fixée au jour de l'appel téléphonique.

Lorsque le propriétaire ne se souvenait pas de la date exacte du décès mais se souvenait seulement du mois, la date de décès a été fixée au quinze de ce mois-là. Si le chien était décédé en début de mois selon les dires du propriétaire, la date de décès a été fixée au cinq de ce mois-là et si le chien était décédé à la fin du mois, la date de décès a été fixée au vingt-cinq de ce mois-là.

Les cas pour lesquels ni l'année ni le mois de décès n'étaient connus ont été exclus de l'étude. Au total, 15 % des chiens (15 chiens) ont été exclus parmi les 102 chiens initialement inclus qui avaient rempli les critères d'inclusion par manque d'information précise sur la date de décès et un chien a été exclu car il est décédé le jour de sa consultation au CHUVA.

### 2.4- Choix des expositions d'intérêt

Les expositions testées ont été retenues car elles présentaient une valeur pronostique potentielle. Ces expositions ont été sélectionnées sur la base de données de la littérature vétérinaire et humaine (Blamey *et al.*, 1984 ; Bota *et al.*, 2013 ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Otsuki *et al.*, 2013 ; Pápa *et al.*, 2011 ; Ranson *et al.*, 1974 ; Taylor *et al.*, 2005 ; Wilson *et al.*, 1990). Certains paramètres testés sont notamment utilisés dans les scores de gravité permettant d'évaluer la gravité des pancréatites aiguës en médecine humaine : le score de Ranson, le score de Glasgow modifié et le score APACHE II.

Les expositions suivantes ont ainsi été sélectionnées :

- insuffisance rénale ;
- taux de créatinine ;
- résultat du dosage des enzymes hépatiques ;
- glycémie ;
- calcémie ionisée ;
- natrémie ;
- kaliémie ;
- taux de leucocytes ;
- acidose métabolique ;
- troubles de l'hémostase : temps de coagulation et numération plaquettaire.

Il aurait également pu être intéressant de tester l'hyperbilirubinémie totale. Cependant, la bilirubinémie totale avait été mesurée chez peu de chiens (n = 13, 15 %) ; il n'a donc pas été possible de tester cette exposition.

## 2.5- Facteurs de confusion potentiels

Un âge avancé étant évidemment associé à un risque accru de survenue de décès, il était indispensable d'ajuster sur le stade gériatrique. Ce stade gériatrique tient compte à la fois de l'âge et du poids. En 1991, une étude réalisée par l'*American Animal Hospital Association* a permis de définir l'âge du début du vieillissement selon le poids de l'animal. En effet, chez le chien la taille est inversement proportionnelle à la longévité (Kraus *et al.*, 2013). Les chiens appartenant aux catégories suivantes ont été considérés comme physiologiquement vieux (Haond, 2002) :

- les chiens dont le poids était inférieur à 10 kg et âgés de plus de 9 ans et demi ;
- les chiens dont le poids était supérieur ou égal à 10 kg et inférieur à 23 kg et âgés de plus de 8 ans et demi ;
- les chiens dont le poids était supérieur ou égal à 23 kg et inférieur ou égal à 40 kg et âgés de plus de 7 ans et demi ;
- les chiens dont le poids était supérieur à 40 kg et âgés de plus de 6 ans et demi.

Dans la mesure où la taille de l'échantillon n'était pas suffisamment importante pour inclure dans un modèle de régression autant de variables que l'on aurait souhaité, nous avons regroupé les races qui ont présenté plus rapidement le décès que les autres, à savoir les races Yorkshire Terrier et Caniche. Ces deux races ont donc été regroupées et ont été nommées races DPR pour « races à Décès Plus Rapide ». L'objectif était d'étudier les liens de causalité entre certaines expositions d'intérêt et la survenue du décès, en retirant au maximum les biais de confusion. Regrouper les races de cette façon permettait justement de limiter les biais de confusion tout en travaillant sur des échantillons de faible taille.

Ainsi, pour chaque modèle multivarié, des ajustements sur le stade gériatrique et/ou les races DPR ont été réalisés en fonction du nombre d'événements (décès) dans les différentes analyses effectuées. En effet, en analyse de survie, il est préconisé d'inclure dans un modèle de régression un nombre de variables au maximum égal à environ  $1/10^{\text{ème}}$  du nombre d'événements.

Afin de limiter au maximum les biais de confusion résiduels, nous avons vérifié que les autres expositions ne jouaient pas de rôle de confusion majeur.

Compte tenu du faible nombre d'événements, nous n'avons pu ajuster que sur un facteur de confusion potentiel à la fois en plus du stade gériatrique et des races DPR, conduisant à un modèle multivarié contenant au maximum quatre variables : l'exposition d'intérêt, le stade gériatrique, les races DPR et un facteur de confusion potentiel. Dans le cas où le nombre de variables à prendre en compte dans le modèle était supérieur à quatre (c'est-à-dire dans le cas où le nombre de facteurs de confusion potentiels était supérieur ou égal à deux, en plus du stade gériatrique et des races DPR), le modèle contenait l'exposition d'intérêt, le stade gériatrique, les races DPR et le facteur de confusion potentiel le plus fortement associé avec l'exposition d'intérêt (c'est-à-dire avec une valeur du degré de signification du  $p$  la plus petite).

Toutefois pour les expositions d'intérêt *leucocytose* et *acidose métabolique*, il n'a pas été possible d'ajuster sur tous les facteurs de confusion potentiels à la fois, compte tenu du

faible nombre d'individus chez lesquels les données ont pu être recueillies. Le modèle contenant les expositions d'intérêt *leucocytose* et *acidose métabolique* contenait ainsi trois variables : l'exposition d'intérêt, le stade gériatrique ou les races DPR ainsi que le facteur de confusion potentiel le plus fortement associé avec l'exposition d'intérêt.

Il en est de même pour l'exposition d'intérêt *troubles de l'hémostase*. Pour cette exposition, le modèle ne pouvait contenir que deux variables au maximum en raison du trop faible nombre d'événements. Deux modèles ajustés ont ainsi été réalisés : un modèle contenant l'exposition d'intérêt *troubles de l'hémostase* et le stade gériatrique, et un autre modèle contenant l'exposition d'intérêt *troubles de l'hémostase* et les races DPR.

Les facteurs de confusion potentiels ont été identifiés selon les critères suivants (Desquilbet, 2014) :

- L'exposition étudiée n'est ni une conséquence de l'exposition d'intérêt, ni une conséquence du décès ;
- L'exposition étudiée est associée au décès dans l'échantillon, avec une valeur de p inférieure ou égale à 0,20 ;
- L'exposition étudiée est associée à l'exposition d'intérêt dans l'échantillon, avec une valeur de p inférieure ou égale à 0,20.

## 2.6- Analyse statistique des données

Les tests et les analyses statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel Epi Info (version 3.5.3). Le risque d'erreur de 1<sup>ère</sup> espèce  $\alpha$  a été fixé à 0,05 ; les associations testées ont donc été considérées comme significatives si la valeur de p était inférieure ou égale à 0,05.

### 2.6.1- Étude descriptive

Les critères utilisés pour recoder les différentes variables relatives aux expositions d'intérêt sont résumés dans le **Tableau 10**.

La variable quantitative *taux de créatinine* a été recodée en variable qualitative ordinale à quatre classes, les seuils étant le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.

Sur la base du taux de créatinine, il a également été défini la variable binaire *insuffisance rénale* (*versus* absence d'insuffisance rénale). En s'appuyant sur une classification internationale de l'insuffisance rénale aiguë (IRIS AKI), les chiens avec une créatininémie supérieure ou égale à 16 mg/l, ce qui correspond à un grade II, ont été considérés comme atteints d'insuffisance rénale.

Les variables quantitatives relatives aux valeurs de la glycémie, de la calcémie ionisée et du taux de leucocytes ont été recodées en variables binaires : hyperglycémie (*versus* absence d'hyperglycémie), hypocalcémie ionisée (*versus* absence d'hypocalcémie ionisée) ainsi que leucocytose (*versus* absence de leucocytose). Il a été choisi de recoder les variables quantitatives relatives aux valeurs de la glycémie, du calcium ionisé et du taux de leucocytes

en variable binaire, compte tenu du petit nombre de chiens présentant respectivement une hypoglycémie (n = 6), une hypercalcémie (n = 0) et une leucopénie (n = 4).

Les variables quantitatives relatives aux valeurs de la natrémie et de la kaliémie ont été recodées en variables qualitatives ordinales à trois classes.

Les variables *acidose métabolique* et *troubles de l'hémostase* ont été recodées en variables binaires : respectivement acidose métabolique (*versus* absence d'acidose métabolique) et troubles de l'hémostase (*versus* absence de troubles de l'hémostase).

**Tableau 10** : Critères utilisés pour recoder les différentes variables relatives aux expositions d'intérêt.

<b>Variables</b>	<b>Critères</b>
Insuffisance rénale	créatinine $\geq$ 16 mg/l (grade II IRIS AKI)
Enzymes hépatiques	ALAT ou PAL > 3 fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence <sup>a</sup>
Glycémie	hypoglycémie si glycémie < 0,6 g/l hyperglycémie si glycémie > 2 g/l
Calcémie ionisée	hypercalcémie ionisée si calcémie ionisée > 1,48 mmol/l hypocalcémie ionisée si calcémie ionisée < 1 mmol/l
Natrémie	hyponatrémie si natrémie < 140 mmol/l hypernatrémie si natrémie > 155 mmol/l
Kaliémie	hypokaliémie si kaliémie < 3,6 mmol/l hyperkaliémie si kaliémie > 5,8 mmol/l
Taux de leucocytes	leucopénie si taux de leucocytes < 6 000 cellules/mm <sup>3</sup> leucocytose si taux de leucocytes > 18 000 cellules/mm <sup>3</sup>
Acidose métabolique	pH sanguin < 7,35 et/ou concentration en bicarbonate < 15 mmol/l
Troubles de l'hémostase	augmentation de plus de 25 % de la valeur supérieure de l'intervalle de référence du temps de Quick (TQ) et/ou du temps de Céphaline Activée (TCA) <sup>b</sup> et/ou une thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000 cellules/mm <sup>3</sup> )

<sup>a</sup> [ALAT = 15 - 80 UI/l ; PAL = 0 - 140 UI/l] ; <sup>b</sup> [TQ = 12 - 17 secondes ; TCA = 72 - 102 secondes]

## 2.6.2- Association entre une exposition d'intérêt et la survenue du décès

La comparaison de deux pourcentages a été effectuée à l'aide des tests du  $\chi^2$  (ou de Fisher si les effectifs attendus étaient inférieurs à cinq). La comparaison de médianes a été effectuée à l'aide du test de Mann-Whitney/Wilcoxon (dans le cas d'un croisement entre une variable quantitative et une variable binaire) ou à l'aide du test de Kruskal-Wallis (dans le cas d'un croisement entre une variable quantitative et une variable qualitative à trois classes ou plus).

Les associations entre la présence d'une exposition d'intérêt et la survenue d'un décès ont été analysées, testées, puis quantifiées à l'aide des outils statistiques issus de l'analyse de survie (*cf. infra*).

Les paramètres de l'analyse de survie étaient les suivants :

- Date d'origine : date de la consultation. Cette consultation correspond au premier diagnostic de pancréatite, les chiens ayant des antécédents de pancréatite n'ont en effet pas été inclus dans l'étude ;
- Événement : survenue du décès. Si un chien n'était pas décédé, il était dit « censuré » ;
- Date de décès : date indiquée dans CLOVIS ou déclarée par le propriétaire dans le cas où la date de décès ne figurait pas dans CLOVIS ;
- Date de censure : lorsque le chien n'avait pas de date de décès dans CLOVIS et qu'il était encore en vie au moment de l'appel téléphonique, la date de censure a été fixée au jour de l'appel téléphonique.

Étant donné que nous voulions nous intéresser aux facteurs de risque de décès chez des chiens atteints de pancréatite, nous avons été amenés à réaliser l'analyse de survie sur le premier mois suivant la consultation. En effet, les décès survenant au cours du premier mois suivant la consultation ont de grandes chances d'être des décès liés à la pancréatite.

L'analyse de survie a ainsi été réalisée sur le premier mois suivant la consultation. Le temps de survie a été défini comme le délai entre la date à laquelle le chien est venu en consultation au CHUVA atteint de pancréatite, et soit la date du décès, soit celle de censure. L'événement considéré dans ces analyses a été la survenue du décès dans le premier mois suivant la consultation. Ainsi, les chiens encore vivants au moment de l'appel téléphonique ou les chiens décédés plus d'un mois après la consultation ont été considérés comme censurés, avec comme date de censure, la date de la consultation trente jours.

Des courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier pour chacune des expositions d'intérêt. Le test du logrank a été utilisé pour tester statistiquement les courbes de survie.

Les analyses de survie univariées et multivariées ont été réalisées pour chaque exposition d'intérêt, à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox (Cox, 1972) vérifiant l'hypothèse de la proportionnalité. Les modèles multivariés ont permis d'ajuster sur les facteurs de confusions potentiels. L'hypothèse de la proportionnalité a été vérifiée avec les courbes de Kaplan-Meier pour les variables suivantes : *insuffisance rénale, taux de créatinine, enzymes hépatiques, hyperglycémie, hypocalcémie ionisée, kaliémie, leucocytose, acidose métabolique et troubles de l'hémostase*.

### 3- RÉSULTATS

Parmi les 102 chiens répondant aux critères d'inclusion, la date de décès était mentionnée dans CLOVIS pour 37 d'entre eux. Parmi les 65 chiens dont la date de décès n'était pas mentionnée dans CLOVIS, les appels téléphoniques ont permis d'identifier 25 chiens comme encore vivants à la date de l'appel et 26 chiens décédés au moment de l'appel (14 propriétaires n'ont jamais pu être joints par téléphone). Tous les propriétaires des 26 chiens décédés ont été capables de fournir la date ou au pire le mois et l'année du décès de leur animal. Cependant, une des dates était erronée (date de décès précédant la date de consultation) et l'un des chiens est décédé le jour de sa consultation. Ces deux chiens n'ont donc pas été inclus dans l'étude.

Ainsi, au total 86 chiens ont été inclus dans les analyses de l'étude. Parmi eux, 77 (90 %) présentaient un dosage de la cPL > 400 µg/l et 9 (10 %) un dosage compris entre 200 µg/l et 400 µg/l. Une échographie a été effectuée sur 74 chiens et a révélé des signes de pancréatite chez 39 parmi ces 74 chiens (53 %).

#### 3.1- Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon étudié

L'échantillon se composait de 86 chiens. Un peu moins d'un quart des chiens (21 %) provenait de Paris. L'échantillon étudié comportait autant de mâles que de femelles et un peu plus de la moitié des chiens étaient castrés/stérilisés (55 %). L'âge médian au moment de la consultation était de 11 ans et le poids médian au moment de la consultation était de 10 kg. Les distances interquartiles (IQR) nous indiquent qu'il y avait une grande variabilité sur l'âge et le poids (**Tableau 11**). Les deux-tiers des chiens étaient entré dans leur stade gériatrique.

Le temps de suivi médian à partir de la consultation au CHUVA (c'est-à-dire le délai médian entre la date de la consultation et soit le décès, soit la date de l'appel téléphonique pour les chiens encore vivants) était de 9,5 mois avec un premier quartile de 6 jours et un troisième quartile de 2,6 ans. Le temps de suivi le plus court était d'une journée alors que le plus long était de 5,7 ans. Parmi ces 86 chiens, 61 étaient décédés au 29 novembre 2014 (date du premier appel téléphonique), ce qui correspond à 71 % des individus (**Tableau 11**).

**Tableau 11** : Description des 86 chiens de l'étude.

Variables	Total (n = 86)
Lieu de vie, % (n) : Paris ( <i>versus</i> autres départements)	21 (18)
Femelle, % (n)	50 (43)
Castré/stérilisé, % (n)	55 (47)
Âge médian au moment de la consultation (en années) [IQR] (min ; max)	11,1 [7,0 ; 12,8] (1,4 ; 17,6)
Poids médian au moment de la consultation (en kg) [IQR] (min ; max)	10,0 [7,2 ; 15,0] (3,0 ; 51,0)
Stade gériatrique, % (n)	66 (57)
Temps de suivi médian (en mois) [IQR] (min ; max)	9,49 [0,20 ; 30,78] (0,03 ; 68,92)
Décédés au 29/11/2014, % (n)	71 (61)

IQR = *Interquartile range* (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile) ; le stade gériatrique a été défini dans le paragraphe 2.5 de cette deuxième partie.

L'échantillon se composait de 17 % de chiens croisés. Les races les plus représentées étaient les Bouledogues français et les Yorkshire Terrier (11 %), les Caniches (9 %), les Jack Russel Terrier (7 %) et les Cocker anglais (6 %) (**Tableau 12**).

**Tableau 12** : Répartition des races des 86 chiens de l'étude.

Race	Pourcentage (effectif)
Croisé	17,4 (15)
Bouledogue français	10,5 (9)
Yorkshire Terrier	10,5 (9)
Caniche	9,3 (8)
Jack Russel Terrier	7,0 (6)
Cocker anglais	5,8 (5)
Épagneul	3,5 (3)
Shi Tzu	3,5 (3)
Boxer	2,3 (2)
Cocker américain	2,3 (2)
Dogue de Bordeaux	2,3 (2)
Spitz	2,3 (2)
West Highland White Terrier	2,3 (2)
Autres races	20,9 (18)

En ce qui concerne les autres races, chacun des 18 chiens appartenait à une race différente.

La plupart des chiens présentaient de nombreux signes cliniques. Les signes cliniques les plus fréquemment observés étaient un abattement (84 %), des vomissements (80 %), une anorexie ou une dysorexie (74 %), une diarrhée (49 %), une douleur abdominale (43 %) et une déshydratation (36 %). L'ensemble des signes cliniques observés est récapitulé dans le **Tableau 13**.

**Tableau 13** : Signes cliniques observés chez les 86 chiens de l'étude.

Signes cliniques	Pourcentage (effectif)
Abattement	83,7 (72)
Vomissements	80,2 (69)
Anorexie/Dysorexie	74,4 (64)
Diarrhée	48,8 (42)
Douleur abdominale	43,0 (37)
Déshydratation	36,0 (31)
Amaigrissement	25,6 (22)
Hypothermie	23,3 (20)
Polyuro-polydipsie	14,0 (12)
Muqueuses pâles	10,5 (9)
Adypsie	8,1 (7)
Distension abdominale	5,8 (5)
Hyperthermie	5,8 (5)
Ictère	5,8 (5)
Constipation	4,7 (4)
Dyspnée	4,7 (4)
Méléna	4,7 (4)
Muqueuses congestionnées	4,7 (4)
Polydipsie	2,3 (2)

De nombreux chiens présentaient des maladies intercurrentes. Celles-ci ont été diagnostiquées, soit avant la consultation, soit lors de la consultation ou de l'hospitalisation au CHUVA. La moitié des chiens présentait une affection uro-néphrologique. L'insuffisance rénale était la maladie intercurrente la plus fréquente. Un quart des chiens étaient également atteints d'une maladie endocrinienne. Les maladies endocriennes les plus fréquemment observées étaient un diabète sucré (n = 10, 12 %) et un hyperadrénocorticisme (n = 9, 10 %). Un peu moins d'un quart des chiens présentait également une atteinte gastro-intestinale. Les différentes maladies intercurrentes diagnostiquées sont récapitulées dans le **Tableau 14**.

De nombreux chiens présentaient également plusieurs maladies intercurrentes.

**Tableau 14** : Maladies intercurrentes et complications des 86 chiens de l'étude.

Maladie intercurrente	Pourcentage (effectif)
Maladies uro-néphrologiques	51,2 (48)
Maladies endocriniennes	26,7 (23)
Maladies gastro-intestinales	20,9 (18)
Maladies hépatobiliaires	16,3 (14)
Maladies cardio-vasculaires	9,3 (8)
Maladies du système nerveux	5,8 (5)
Tumeur	4,7 (4)
Maladies respiratoires	3,5 (3)
Maladies infectieuses	3,5 (3)
Maladies auto-immunes	2,3 (2)
Traumatisme	1,2 (1)
Complication locale (abcès pancréatique)	1,2 (1)

La créatininémie plasmatique a été recueillie pour tous les chiens de l'étude. Au total, 42 % présentaient une insuffisance rénale. Le taux médian de la créatinine était de 12,3 mg/l et les distances interquartiles (IQR) nous indiquent qu'il y avait une grande variabilité sur le taux de créatinine (**Tableau 15**).

Les autres paramètres sanguins étudiés tels que les ALAT, les PAL, la glycémie, la natrémie, la kaliémie, la calcémie ionisée, le taux de leucocytes, le taux de plaquettes, le pH sanguin, la concentration en bicarbonates, le temps de Quick et le temps de Céphaline Activée, n'ont pas pu être recueillis pour la totalité des chiens (**Tableau 15**).

Parmi les 68 chiens pour lesquels un dosage des enzymes hépatiques (ALAT, PAL) avait été effectué (soit 43 % d'entre eux), le résultat du dosage des ALAT ou des PAL était supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence pour 29 chiens (43 %).

Parmi les 68 chiens pour lesquels la glycémie a été mesurée, 10 (15 %) présentaient une hyperglycémie et 6 (9 %) présentaient une hypoglycémie.

Parmi les 66 chiens pour lesquels la calcémie ionisée a été mesurée, seulement 4 (6 %) présentaient une hypocalcémie ionisée. Aucun chien ne présentait une hypercalcémie ionisée.

Parmi les 81 chiens pour lesquels la natrémie a été mesurée, 61 (76 %) avaient une natrémie dans les normes, 10 (12 %) présentaient une hyponatrémie et 10 (12 %) une hypernatrémie.

Parmi les 81 chiens pour lesquels la kaliémie a été mesurée, 54 (67 %) avaient une kaliémie dans les normes, 17 (21 %) présentaient une hypokaliémie et 10 (12 %) une hyperkaliémie.

Parmi les 57 chiens pour lesquels le taux de leucocytes a été estimé, 16 (28 %) avaient une leucocytose et 4 (7 %) avaient une leucopénie.

Parmi les 41 chiens pour lesquels l'acidose métabolique a pu être évaluée, 21 (51 %) étaient en acidose métabolique.

Parmi les 19 chiens pour lesquels les troubles de l'hémostase ont été recherchés, 9 (47 %) présentaient des troubles de l'hémostase.

**Tableau 15** : Description des données médicales collectées pour les 86 chiens de l'étude.

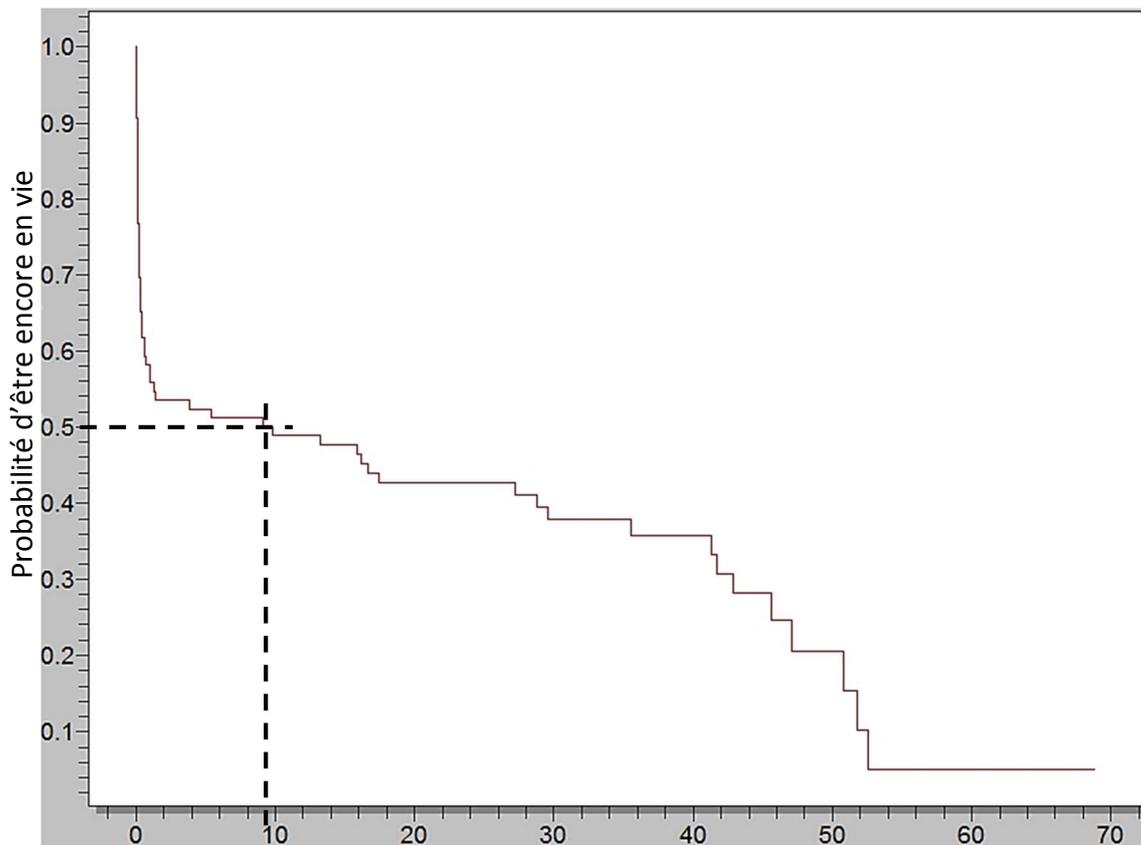
<b>Variab</b> les	<b>Nombre de chiens pour lesquels le paramètre a pu être recueilli</b>	<b>Nombre de chiens</b>
Insuffisance rénale <sup>a</sup> ( <i>versus</i> absence d'insuffisance rénale), % (n)	86	42 (36)
Taux de créatinine (en mg/l) [IQR] (min ; max)	86	12,3 [8,0 ; 32,0] (3 ; 125)
Enzymes hépatiques <sup>b</sup> , % (n)	68	43 (29)
Hyperglycémie <sup>c</sup> ( <i>versus</i> absence d'hyperglycémie), % (n)	68	15 (10)
Hypocalcémie ionisée <sup>d</sup> ( <i>versus</i> calcémie dans les normes), % (n)	66	6 (4)
Natrémie <sup>e</sup>	81	
Hyponatrémie, % (n)		12 (10)
Norme, % (n)		76 (61)
Hypernatrémie, % (n)		12 (10)
Kaliémie <sup>f</sup>	81	
Hypokaliémie (% , n)		21 (17)
Norme (% , n)		67 (54)
Hyperkaliémie (% , n)		12 (10)
Leucocytose <sup>g</sup> ( <i>versus</i> absence de leucocytose), % (n)	57	28 (16)
Acidose métabolique <sup>h</sup> , % (n)	41	51 (21)
Troubles de l'hémostase <sup>i</sup> , % (n)	19	47 (9)

<sup>a</sup> créatininémie  $\geq 16$  mg/l ; <sup>b</sup> résultat du dosage des enzymes hépatiques (ALAT ou PAL) supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence ; <sup>c</sup> glycémie  $> 2$  g/l ; <sup>d</sup> calcémie ionisée  $< 1$  mmol/l ; <sup>e</sup> hyponatrémie si natrémie  $< 140$  mmol/l et hypernatrémie si natrémie  $> 155$  mmol/l ; <sup>f</sup> hypokaliémie si kaliémie  $< 3,6$  mmol/l et hyperkaliémie si kaliémie  $> 5,8$  mmol/l ; <sup>g</sup> taux de leucocytes  $> 18\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup> ; <sup>h</sup> pH sanguin  $< 7,35$  et/ou concentration en bicarbonates  $< 15$  mmol/l ; <sup>i</sup> augmentation de plus de 25 % de la valeur supérieure de l'intervalle de référence du temps de Quick et/ou du temps de Céphaline activée et/ou thrombopénie (taux de plaquettes  $< 150\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>)

### 3.2- Analyse de survie générale

D'après les courbes de Kaplan-Meier (**Figure 17**), on estime à neuf mois le temps de survie médian dans l'échantillon. Autrement dit, on a estimé dans l'échantillon que 50 % des chiens étaient décédés dans les neuf premiers mois suivant la consultation. Cette consultation correspondant au moment où le premier diagnostic de pancréatite a été réalisé. Les chiens ayant eu des antécédents de pancréatites n'ont en effet pas été inclus dans l'étude.

**Figure 17** : Courbe de survie générale des 86 chiens inclus dans l'étude.



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en mois).

D'après les courbes de Kaplan-Meier, on a estimé dans l'échantillon que 44 % des chiens étaient décédés dans le premier mois suivant la consultation. Les décès survenant au cours du premier mois suivant la consultation ont de grandes chances d'être des décès liés à la pancréatite.

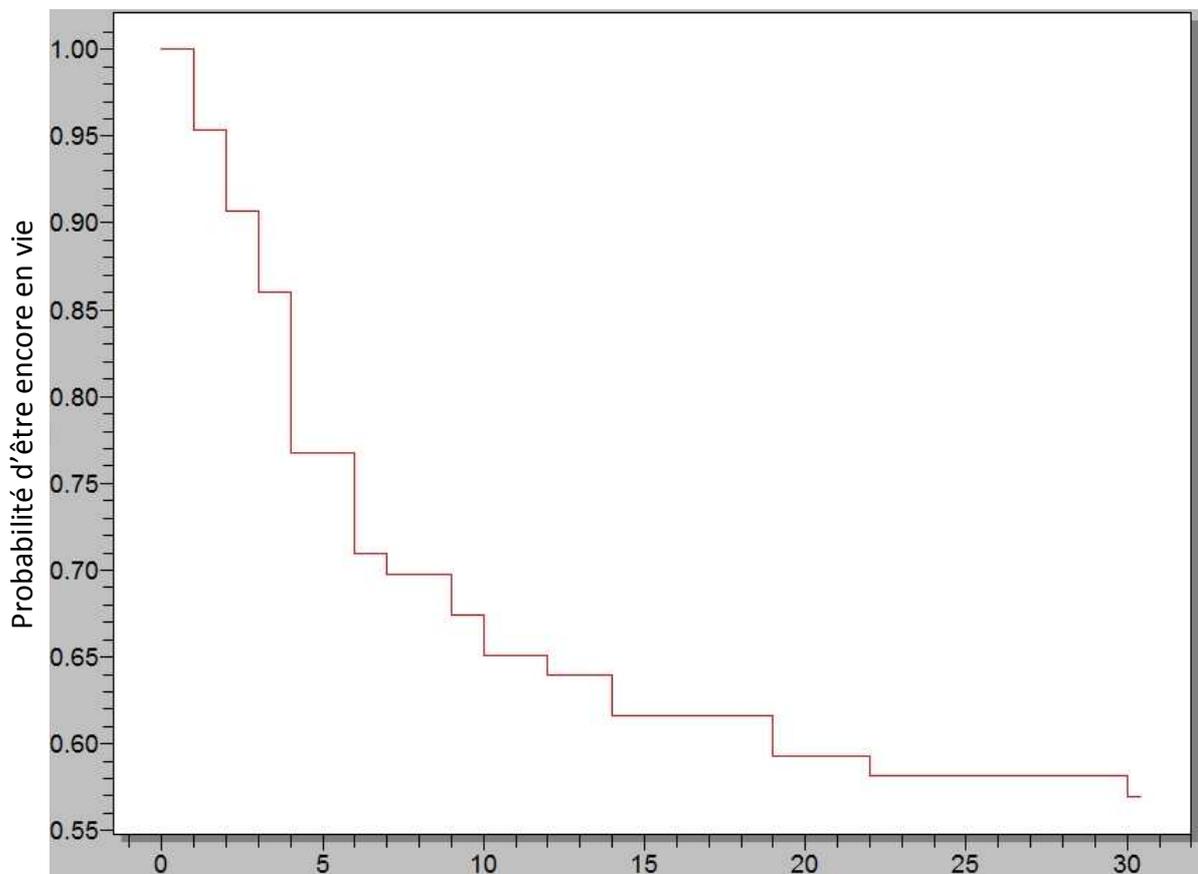
L'événement considéré dans ces nouvelles analyses a été le décès survenant dans le premier mois suivant la consultation. Ainsi, les chiens encore vivants au moment de l'appel téléphonique ou les chiens décédés plus d'un mois après la consultation ont été considérés comme censurés, avec comme date de censure, la date de la consultation plus trente jours.

### 3.3- Analyse de survie univariée réalisée sur le premier mois suivant la consultation

Les premiers décès ont eu lieu un jour après la consultation et cela a concerné quatre chiens.

Au total, 37 chiens parmi les 86 chiens de l'étude (43 %) étaient décédés pendant le premier mois suivant la consultation. La courbe de Kaplan-Meier permet d'estimer que sept jours et quinze jours après la consultation, respectivement 70 % et 62 % des chiens étaient encore en vie (**Figure 18**).

**Figure 18** : Courbe de survie générale des 86 chiens inclus dans l'étude réalisée sur le premier mois suivant la consultation.



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

### 3.3.1- Analyse de survie univariée selon les données épidémiologiques

#### 3.3.1.1- Analyse de survie univariée selon le lieu de vie

L'ensemble des chiens a été réparti en deux classes selon leur lieu de vie : les chiens provenant de Paris (75) et ceux provenant d'un autre département.

Après un mois de suivi, la méthode de Kaplan-Meier a estimé (en prenant en compte les chiens censurés, c'est-à-dire les chiens qui ont été suivis moins longtemps qu'un mois, sans être décédés pendant ce premier mois) que 45 % des chiens provenant de Paris étaient encore en vie, contre 60 % des chiens provenant d'un autre département (dans toute la suite des résultats, et pour alléger la rédaction des résultats, il sera admis que les pourcentages de décès à un mois après la consultation seront des pourcentages estimés prenant en compte le phénomène de censure). Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,49$ ) (**Figure 23**).

#### 3.3.1.2- Analyse de survie univariée selon le sexe ou le statut stérilisé

Après un mois de suivi, 56 % des chiens mâles étaient encore en vie, contre 58 % des chiens femelles. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,89$ ) (**Figure 24**).

Après un mois de suivi, 51 % des chiens non castrés/non stérilisés étaient encore en vie, contre 62 % des chiens castrés/stérilisés. Les chiens non castrés/non stérilisés étaient décédés plus rapidement que les chiens castrés/stérilisés. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,32$ ) (**Figure 25**).

#### 3.3.1.3- Analyse de survie univariée selon la race

L'ensemble des chiens a été réparti en cinq classes : croisé, Yorkshire Terrier, Caniche, Bouledogue français et autres races.

Après un mois de suivi, 33 % des Yorkshire Terrier étaient encore en vie, contre 38 % des Caniches, 67 % des Bouledogues français, 60 % des chiens appartenant à une autre race et 67 % des chiens croisés. On peut observer que les Yorkshire Terrier étaient décédés plus rapidement que les chiens des autres classes. Ces cinq courbes de survie n'étaient pas significativement différentes les unes des autres ( $p \text{ logrank} = 0,53$ ) (**Figure 26**).

#### 3.3.1.4- Analyse de survie univariée selon le stade gériatrique

L'ensemble des chiens a été réparti en deux classes selon leur stade gériatrique, celui-ci tenant compte à la fois de l'âge et du poids.

Après un mois de suivi, 58 % des chiens considérés comme physiologiquement vieux étaient encore en vie, contre 55 % des chiens n'étant pas considérés comme physiologiquement vieux. Cette différence n'était pas significative ( $p$  logrank = 0,69) (**Figure 27**).

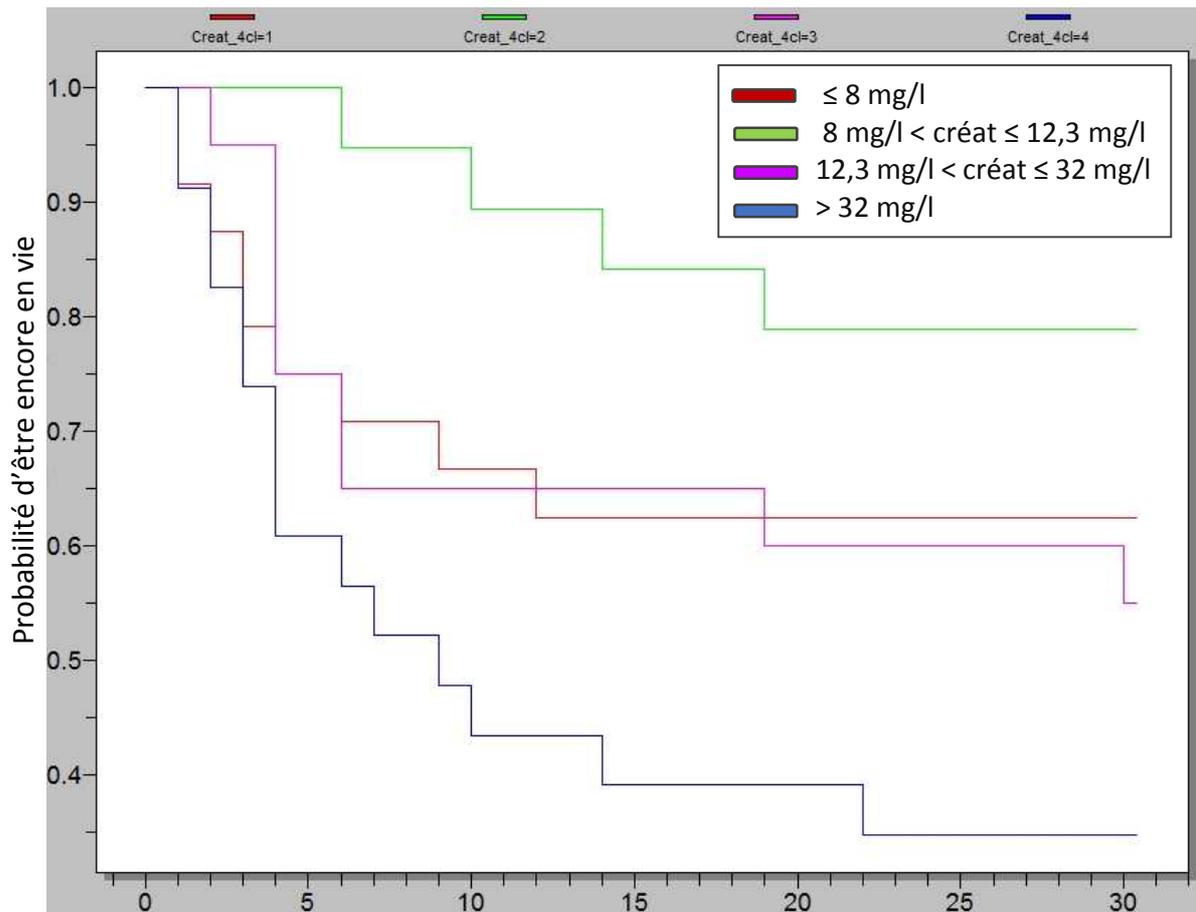
#### 3.3.2- Analyse de survie univariée selon des données paracliniques

##### 3.3.2.1- Analyse de survie selon le taux de créatinine

L'ensemble des taux de créatinine a été réparti en quatre classes dont les seuils étaient le premier quartile, la médiane et le troisième quartile.

Après un mois de suivi, 35 % des chiens dont le taux de créatinine était supérieure à 32 mg/l étaient encore en vie, contre 55 % des chiens dont la valeur de la créatinine était comprise entre 12,3 mg/l et 32 mg/l, 63 % des chiens dont le taux de créatinine était inférieure à 8 mg/l et 79 % des chiens dont la valeur de créatinine était comprise entre 8 mg/l et 12,3 mg/l. Les chiens dont le taux de la créatinine était élevé ( $> 12,3$  mg/l) et dont le taux de la créatinine était bas ( $\leq 8$  mg/l) étaient décédés plus rapidement que les chiens qui présentaient un taux de créatinine compris entre 8 mg/l et 12,3 mg/l. Ces quatre courbes de survie étaient significativement différentes les unes des autres ( $p$  logrank = 0,02) (**Figure 19**).

**Figure 19** : Courbe de survie des chiens selon la valeur de la créatinine.



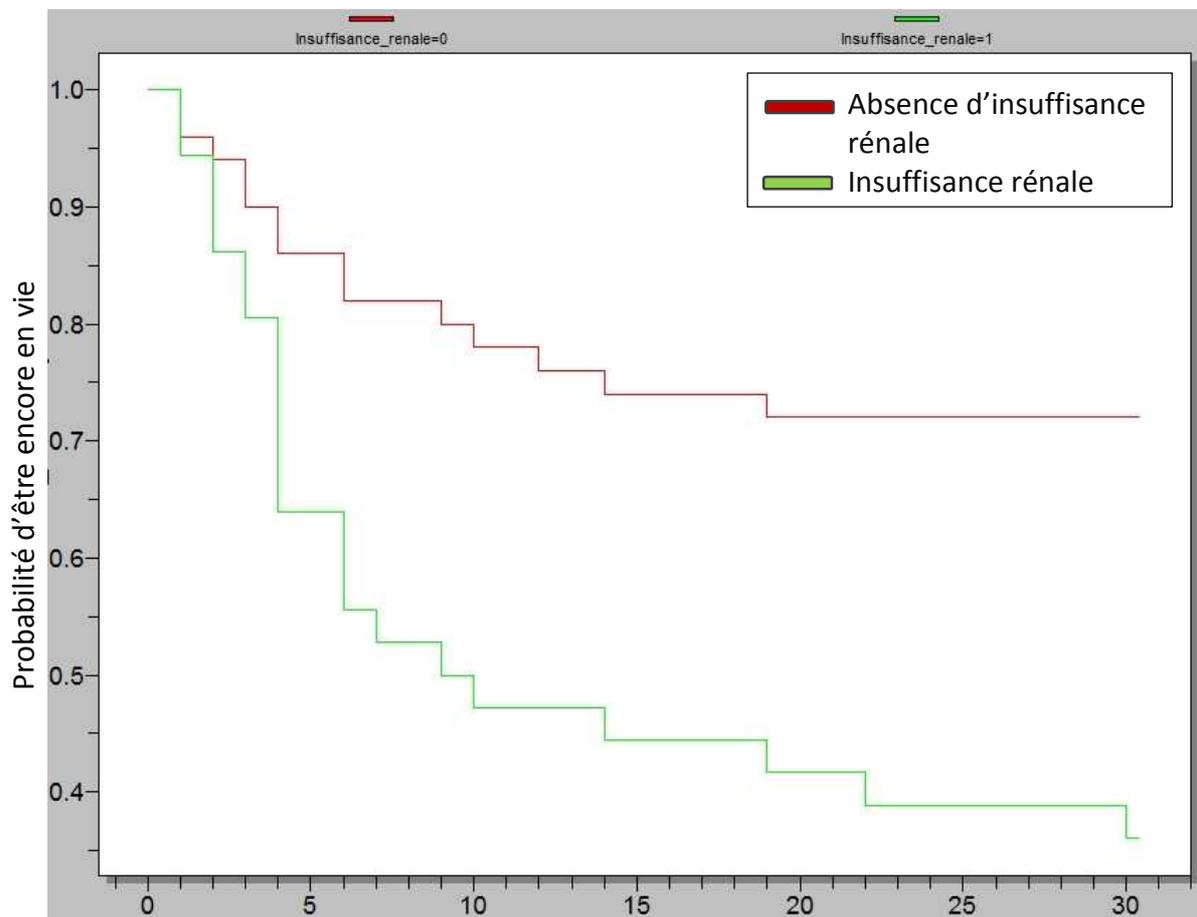
Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

Classe 1 = créatinine  $\leq$  8 mg/l ; Classe 2 = 8 mg/l < Créatinine  $\leq$  12,3 mg/l ;  
Classe 3 = 12,3 mg/l < créatinine  $\leq$  32 mg/l ; Classe 4 = créatinine > 32 mg/l

L'ensemble des chiens a été réparti en deux classes selon qu'ils présentaient ou non une insuffisance rénale. Le chien était considéré en insuffisance rénale si sa créatininémie était supérieure ou égale à 16 mg/l.

Après un mois de suivi, 36 % des chiens présentant une insuffisance rénale étaient encore en vie, contre 72 % des chiens ne présentant pas d'insuffisance rénale. Les chiens présentant une insuffisance rénale étaient décédés plus rapidement. Le fait que le chien soit atteint d'insuffisance rénale était significativement associé à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation ( $p$  logrank < 0,01) (**Figure 20**).

**Figure 20** : Courbe de survie des chiens présentant une insuffisance rénale (n = 50) versus celle des chiens ne présentant pas d'insuffisance rénale (n = 36).



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

### 3.3.2.2- Analyse de survie selon le résultat du dosage des enzymes hépatiques

Les 68 chiens pour lesquels un dosage des enzymes hépatiques (ALAT et PAL) a été réalisé ont été répartis en deux classes selon que le dosage des enzymes hépatiques était ou non supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence.

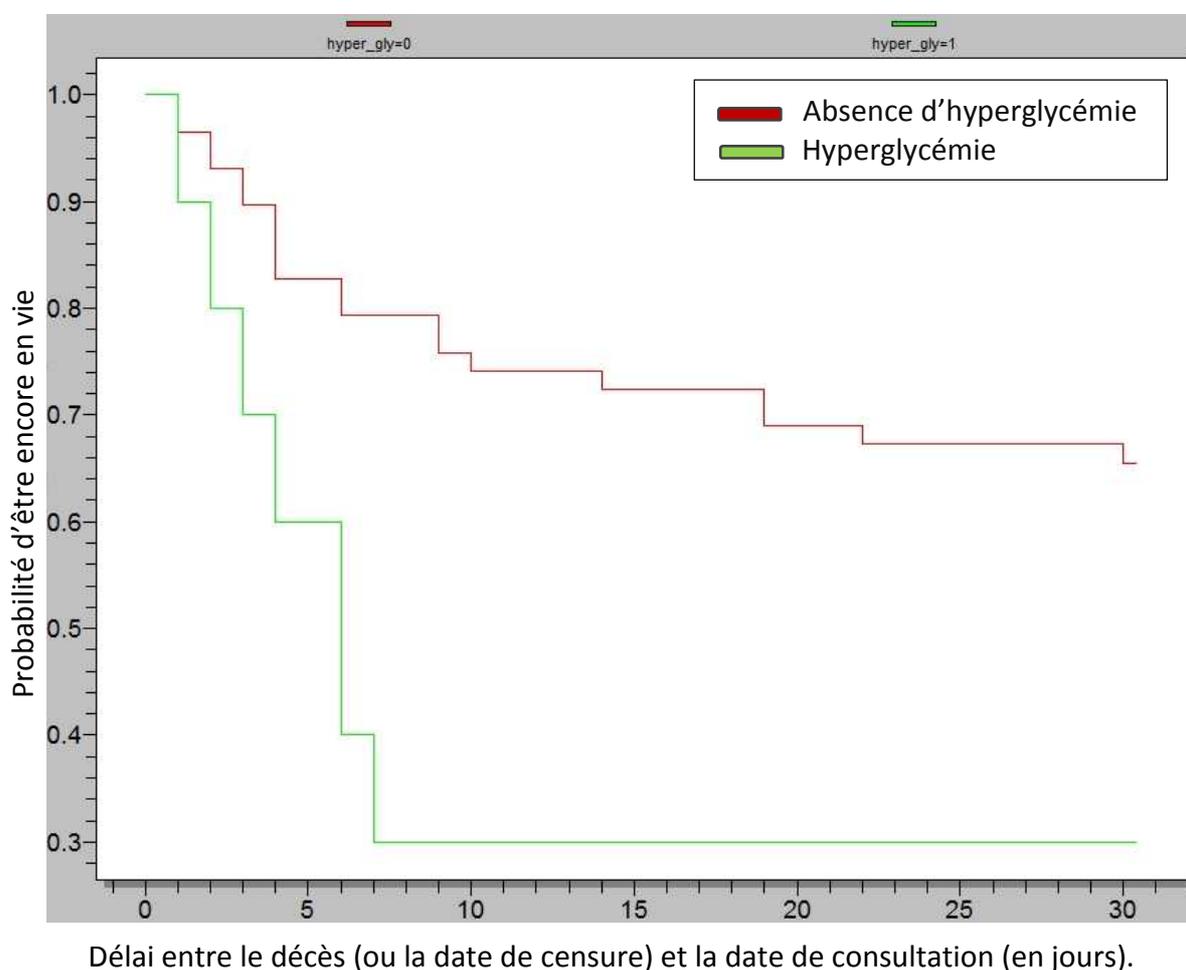
Après un mois de suivi, 66 % des chiens présentant une élévation des enzymes hépatiques étaient encore en vie, contre 64 % des chiens ne présentant pas d'élévation des enzymes hépatiques. Les chiens présentant une élévation des enzymes hépatiques étaient décédés plus rapidement. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,98$ ) (**Figure 28**).

### 3.3.2.3- Analyse de survie selon la glycémie

Les 68 chiens pour lesquels une mesure de la glycémie a été réalisée ont été répartis en deux classes selon que le chien était ou non en hyperglycémie. Il a été considéré que le chien était en hyperglycémie si sa glycémie était supérieure à 2 g/l.

Après un mois de suivi, 30 % des chiens en hyperglycémie étaient encore en vie, contre 66 % des chiens n'étant pas en hyperglycémie. Les chiens en hyperglycémie étaient décédés plus rapidement. Le fait que le chien soit en hyperglycémie était significativement associé à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation ( $p \text{ logrank} < 0,01$ ) (**Figure 21**).

**Figure 21** : Courbe de survie des chiens en hyperglycémie (n = 58) versus celle des chiens n'étant pas en hyperglycémie (n = 10).



### 3.3.2.4- Analyse de survie selon la présence de troubles électrolytiques

#### a- Calcémie ionisée

Les 66 chiens pour lesquels une mesure de la calcémie ionisée a été réalisée ont été répartis en deux classes selon que le chien présentait ou non une hypocalcémie ionisée. Il a été considéré que les chiens présentaient une hypocalcémie ionisée si la calcémie ionisée était inférieure à 1 mmol/l. En effet, selon les seuils définis dans la partie *Matériel et méthodes*, aucun des chiens inclus dans l'étude et pour lesquels une mesure de la calcémie ionisée avait été réalisée ne présentait une hypercalcémie ionisée.

Après un mois de suivi, 25 % des chiens présentant une hypocalcémie ionisée étaient encore en vie, contre 62 % des chiens ayant une calcémie ionisée dans les normes. Les chiens présentant une hypocalcémie ionisée étaient décédés plus rapidement que les chiens présentant une hypocalcémie dans les normes. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,07$ ) (**Figure 29**).

#### b- Natrémie

Les 81 chiens pour lesquels une mesure de la natrémie a été réalisée ont été répartis en trois classes selon la valeur de leur natrémie. Les chiens de la classe 1 présentaient une hyponatrémie (natrémie < 140 mmol/l), ceux de la classe 2 avaient une natrémie dans les normes et ceux de la classe 3 présentaient une hypernatrémie (natrémie > 155 mmol/l).

Après un mois de suivi, 60 % des chiens en hypernatrémie étaient encore en vie, contre 60 % des chiens en hyponatrémie et 54 % des chiens présentant une natrémie dans les normes. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,82$ ) (**Figure 30**).

#### c- Kaliémie

Les 81 chiens pour lesquels une mesure de la kaliémie a été réalisée ont été répartis en trois classes selon la valeur de leur kaliémie. Les chiens de la classe 1 présentaient une hypokaliémie (kaliémie < 3,6 mmol/l), ceux de la classe 2 avaient une kaliémie dans les normes et ceux de la classe 3 présentaient une hyperkaliémie (kaliémie > 5,8 mmol/l).

Après un mois de suivi, 50 % des chiens en hyperkaliémie étaient encore en vie, contre 53 % des chiens en hypokaliémie et 57 % des chiens ayant une kaliémie dans les normes. Les chiens en hyperkaliémie étaient décédés plus rapidement que les chiens des autres classes. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,60$ ) (**Figure 31**).

### 3.3.2.5- Analyse de survie selon le taux de leucocytes

Les 57 chiens pour lesquels le taux de leucocytes a été estimé ont été répartis en deux classes selon que le chien présentait ou non une leucocytose. Il a été considéré que le chien présentait une leucocytose si son taux de leucocytes était supérieur à 18 000 cellules/mm<sup>3</sup>.

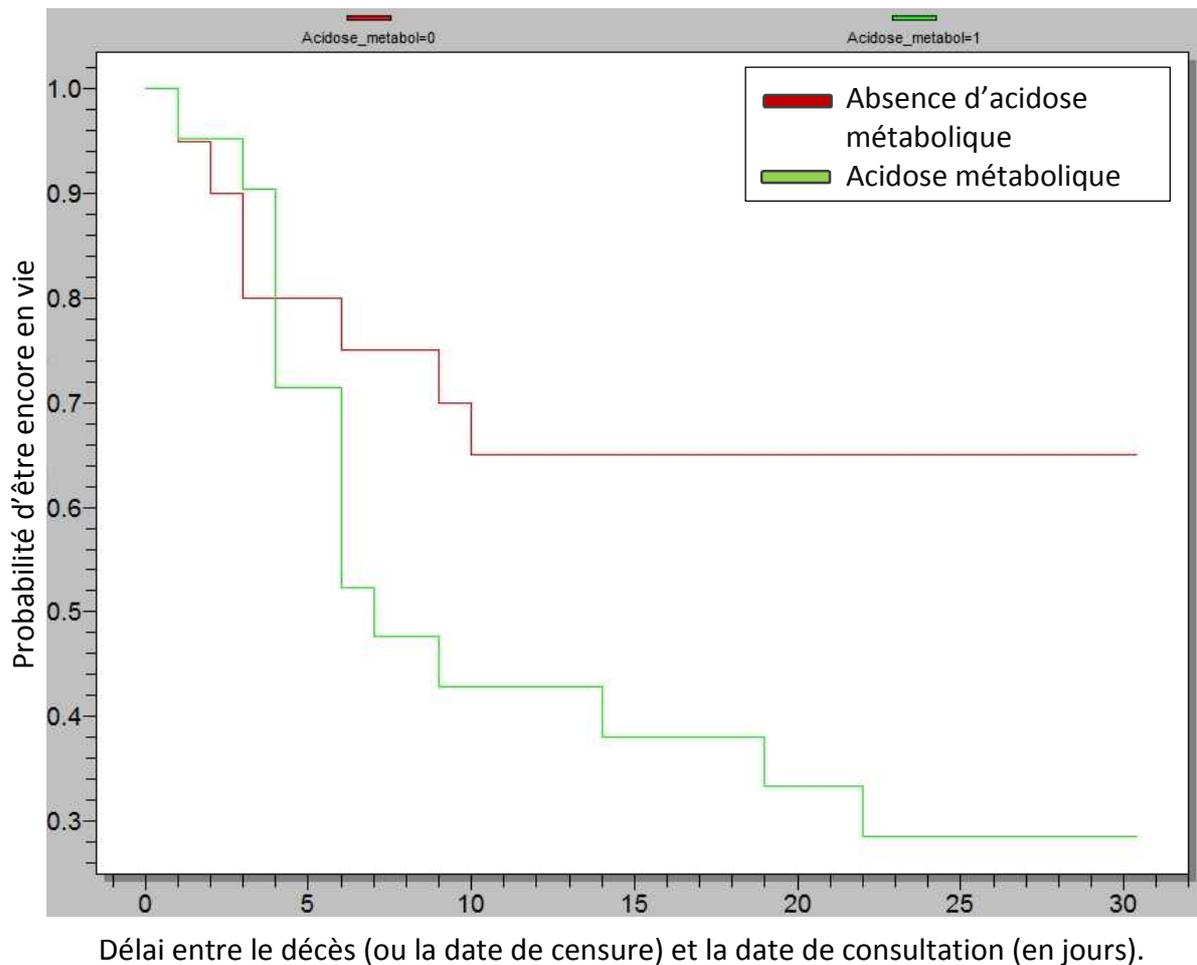
Après un mois de suivi, 44 % des chiens présentant une leucocytose étaient encore en vie, contre 59 % des chiens ne présentant pas de leucocytose. Les chiens présentant une leucocytose étaient décédés plus rapidement. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,28$ ) (**Figure 32**).

### 3.3.2.6- Analyse de survie selon la présence d'une acidose métabolique

Les chiens pour lesquels une mesure du pH sanguin et une mesure du taux de bicarbonates ont été réalisées ( $n = 41$ ) ont été répartis en deux classes selon qu'ils étaient ou non en acidose métabolique. Il a été considéré que le chien était en acidose métabolique si son pH sanguin était inférieur à 7,35 et/ou sa concentration en bicarbonates était inférieure à 15 mmol/l.

Après un mois de suivi, 28 % des chiens en acidose métabolique étaient encore en vie, contre 65 % des chiens n'étant pas en acidose métabolique. Les chiens en acidose métabolique étaient décédés plus rapidement. Le fait que le chien soit en acidose métabolique était significativement associé à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation ( $p \text{ logrank} = 0,04$ ) (**Figure 22**).

**Figure 22** : Courbe de survie des chiens en acidose métabolique (n = 21) *versus* celle des chiens n'étant pas en acidose métabolique (n = 20).



### 3.3.2.7- Analyse de survie selon la présence de troubles de l'hémostase

Des troubles de l'hémostase ont été recherchés chez 19 chiens. Ces chiens ont été répartis en deux classes selon qu'ils présentaient ou non des troubles de l'hémostase. Il a été considéré que le chien présentait des troubles de l'hémostase s'il présentait une augmentation de plus de 25 % de la valeur supérieure de l'intervalle de référence du temps de Quick et/ou du temps de Céphaline activée et/ou si une thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000 cellules/mm<sup>3</sup>).

Après un mois de suivi, 44 % des chiens présentant des troubles de l'hémostase étaient encore en vie, contre 60 % des chiens ne présentant pas de troubles de l'hémostase. Les chiens présentant des troubles de l'hémostase étaient décédés plus rapidement. Cette différence n'était pas significative ( $p \text{ logrank} = 0,55$ ) (**Figure 33**).

### 3.4- Recherche des facteurs de confusion potentiels

Pour rechercher les facteurs de confusion potentiels de l'association entre les expositions d'intérêt principal et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation, on a recherché les variables associées au décès avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20 dans l'échantillon.

On rappelle que les expositions d'intérêt étudiées sont :

- insuffisance rénale ;
- taux de créatinine ;
- résultat du dosage des enzymes hépatiques supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence ;
- hyperglycémie ;
- hypocalcémie ionisée ;
- natrémie (hyponatrémie, hypernatrémie) ;
- kaliémie (hypokaliémie, hyperkaliémie) ;
- leucocytose ;
- acidose métabolique ;
- troubles de l'hémostase : temps de coagulation et numération plaquettaire.

Les facteurs de confusion potentiels ont été identifiés selon les trois critères suivants :

- (1) L'exposition étudiée n'est ni une conséquence de l'exposition d'intérêt, ni une conséquence du décès ;
- (2) L'exposition étudiée est associée au décès dans l'échantillon, avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20 ;
- (3) L'exposition étudiée est associée à l'exposition d'intérêt dans l'échantillon, avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20.

Dans l'échantillon, les variables associées au décès, avec une valeur de  $p$  inférieure ou égale à 0,20 étaient : *insuffisance rénale, taux de créatinine, hyperglycémie, hypocalcémie ionisée* et *acidose métabolique* (**Tableau 16**).

**Tableau 16 :** Liste des expositions testées classées par ordre de croissance du *p logrank* testant l'association avec la survenue du décès.

<b>Variables</b>	<b><i>p logrank</i></b>
Hyperglycémie	< 0,01
Insuffisance rénale	< 0,01
Taux de créatinine	0,02
Acidose métabolique	0,04
Hypocalcémie ionisée	0,07
Leucocytose	0,28
Stérilisé/castré	0,32
Lieu de vie : Paris ( <i>versus</i> autres départements)	0,49
Race	0,53
Troubles de l'hémostase	0,55
Kaliémie	0,60
Stade gériatrique	0,69
Natrémie	0,82
Femelle	0,89
Enzymes hépatiques > 3 fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence	0,98

Dans l'objectif d'identifier les expositions vérifiant le troisième critère pour être qualifiée de facteur de confusion potentiel, la valeur des *p* issus des tests statistiques testant les associations entre les variables d'intérêt et les variables vérifiant déjà le deuxième critère (c'est-à-dire celles associées au décès dans l'échantillon avec une valeur de *p* inférieure ou égale à 0,20) sont récapitulées dans le **Tableau 17**.

**Tableau 17** : Valeur des  $p$  issus des tests statistiques testant les associations entre les variables d'intérêt et les variables vérifiant déjà le deuxième critère.

	<b>Variables déjà associées au décès avec <math>p \leq 0,20</math></b>				
<b>Expositions d'intérêt</b>	<i>Insuffisance rénale</i>	<i>Taux de créatinine</i>	<i>Hyperglycémie</i>	<i>Hypocalcémie ionisée</i>	<i>Acidose métabolique</i>
Insuffisance rénale		Case vide <sup>a</sup>	1,00 Non FCP	0,30 Non FCP	Non FCP *
Taux de créatinine	Case vide <sup>a</sup>		0,85 Non FCP	0,22 Non FCP	< 0,01 FCP
Enzymes hépatiques > 3 fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence	0,90 Non FCP	0,48 Non FCP	< 0,01 FCP	1 Non FCP	0,80 Non FCP
Hyperglycémie	1 Non FCP	0,85 Non FCP		0,32 Non FCP	Non FCP **
Hypocalcémie ionisée	0,30 Non FCP	0,22 Non FCP	0,32 Non FCP		1 Non FCP
Natrémie <sup>†</sup>	-	-	-	-	-
Kaliémie	0,46 Non FCP	0,15 FCP	< 0,01 FCP	0,27 Non FCP	1 Non FCP
Leucocytose	0,44 Non FCP	0,03 FCP	0,18 FCP	0,16 FCP	0,65 Non FCP
Acidose métabolique	< 0,01 FCP	< 0,01 FCP	0,09 FCP	1 Non FCP	
Troubles de l'hémostase	0,35 Non FCP	0,41 Non FCP	1 Non FCP	1 Non FCP	0,29 Non FCP

FCP : Facteur de confusion potentiel ; Non FCP : la variable considérée n'est pas considérée comme un facteur de confusion potentiel car la variable n'est pas associée avec  $p < 0,20$  à l'exposition d'intérêt ; *Non FCP \** : la variable considérée n'est pas un facteur de confusion potentiel car bien que la variable (1) soit associée avec  $p < 0,20$  à la survenue du décès et (2) soit associée avec  $p < 0,20$  à l'exposition d'intérêt, elle est une conséquence de l'exposition d'intérêt *insuffisance rénale* ; *Non FCP \*\** : la variable considérée n'est pas un facteur de confusion potentiel car bien que la variable (1) soit associée avec  $p < 0,20$  à la survenue du décès et (2) soit associée avec  $p < 0,20$  à l'exposition d'intérêt, elle est une conséquence de l'exposition d'intérêt *hyperglycémie*.

<sup>a</sup> On parle de « case vide » lorsqu'aucun individu n'est présent dans une des « cases » d'un tableau croisant deux variables qualitatives.

<sup>†</sup> Aucun facteur de confusion potentiel n'a été recherché pour la variable d'intérêt *natrémie*, celle-ci ne vérifiant pas l'hypothèse de la proportionnalité.

De ce tableau ressortent les résultats suivants :

- La variable *insuffisance rénale* est un facteur de confusion potentiel entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et l'exposition d'intérêt *acidose métabolique* ;
- La variable *taux de créatinine* est un facteur de confusion potentiel entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et les expositions d'intérêt suivantes : *kaliémie, leucocytose* et *acidose métabolique* ;
- La variable *hyperglycémie* est un facteur de confusion potentiel entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et les expositions d'intérêt suivantes : *enzymes hépatiques supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence, kaliémie, leucocytose* et *acidose métabolique* ;
- La *présence d'une hypocalcémie ionisée* est un facteur de confusion potentiel entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et l'exposition d'intérêt *leucocytose* ;
- La variable *acidose métabolique* est un facteur de confusion potentiel entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et l'exposition d'intérêt *taux de créatinine*.

Pour chaque exposition d'intérêt, des modèles de Cox bruts puis ajustés sur le stade gériatrique, les races DPR et le facteur de confusion potentiel le plus fortement associés avec l'exposition d'intérêt (c'est-à-dire avec une valeur du degré de signification du *p* la plus petite) ont été utilisés pour quantifier, à l'aide de risques relatifs (*hazard ratios*, en anglais), l'association entre l'exposition d'intérêt et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (**Tableau 18**).

Toutefois pour les expositions d'intérêt *leucocytose* et *acidose métabolique*, il n'a pas été possible d'ajuster sur tous les facteurs de confusion potentiels à la fois, compte tenu du faible nombre d'individus chez lesquels les données ont pu être recueillies. Le modèle contenant les expositions d'intérêt *leucocytose* et *acidose métabolique* contenait ainsi trois variables : l'exposition d'intérêt, le stade gériatrique ou les races DPR ainsi que le facteur de confusion potentiel le plus fortement associé avec l'exposition d'intérêt (c'est-à-dire avec une valeur du degré de signification du *p* la plus petite).

Il en est de même pour la variable d'intérêt *troubles de l'hémostase*. Pour cette exposition d'intérêt, le modèle ne pouvait contenir que deux variables au maximum. Deux modèles de Cox ajustés ont été réalisés. Le modèle contenait donc deux variables : l'exposition d'intérêt *troubles de l'hémostase* et soit le stade gériatrique, soit les races DPR.

**Tableau 18** : Risques relatifs (RR) bruts et ajustés quantifiant les associations entre les variables d'intérêt relatives aux données médicales et la survenue du décès.

<b>Variables</b>	<b>RR bruts [IC<sub>95%</sub>] ; <i>p</i>-value</b>	<b>FCP inclus dans le modèle</b>	<b>RR ajustés sur le ou les FCP [IC<sub>95%</sub>] ; <i>p</i>-value</b>
Insuffisance rénale	2,89 [1,49 ; 5,64] ; <i>p</i> < 0,01	<i>Stade gériatrique + Races DPR</i>	2,94 [1,43 ; 6,07] ; <i>p</i> < 0,01
Taux de créatinine ≤ 8 mg/l	2,23 [0,69 ; 7,23] ; <i>p</i> = 0,18	<i>Stade gériatrique + Races DPR</i>	3,98 [0,74 ; 21,48] ; <i>p</i> = 0,11
8 mg/l < C ≤ 12,3 mg/l	1	<i>+ Acidose</i>	1
12,3 mg/l < C ≤ 32 mg/l	2,31 [0,72 ; 7,36] ; <i>p</i> = 0,16	<i>+ Hyperglycémie</i>	6,45 [0,99 ; 41,94] ; <i>p</i> = 0,05
> 32 mg/l	5,71 [1,87 ; 17,44] ; <i>p</i> < 0,01		9,09 [1,63 ; 50,68] ; <i>p</i> = 0,01
Enzymes hépatiques > 3x la valeur supérieure de l'intervalle de référence	0,99 [0,44 ; 2,23] ; <i>p</i> = 0,98	<i>Stade gériatrique + Races DPR + Hyperglycémie</i>	0,89 [0,33 ; 2,41] ; <i>p</i> = 0,81
Hyperglycémie	2,97 [1,24 ; 7,08] ; <i>p</i> = 0,01	<i>Stade gériatrique + Races DPR</i>	4,07 [1,51 ; 10,92] ; <i>p</i> < 0,01
Hypocalcémie ionisée	2,87 [0,86 ; 9,55] ; <i>p</i> = 0,09	<i>Stade gériatrique + Races DPR</i>	2,38 [0,67 ; 8,45] ; <i>p</i> = 0,18
Natrémie *			
Hyponatrémie	-		-
Norme	-		-
Hypernatrémie	-		-
Kaliémie			
Hypokaliémie	1,12 [0,50 ; 2,51] ; <i>p</i> = 0,78	<i>Stade gériatrique + Races DPR</i>	0,89 [0,32 ; 2,45] ; <i>p</i> = 0,81
Norme	1	<i>+ Hyperglycémie</i>	1
Hyperkaliémie	1,62 [0,61 ; 4,27] ; <i>p</i> = 0,24	<i>Stade gériatrique + Taux de créatinine</i>	1,48 [0,39 ; 5,61] ; <i>p</i> = 0,57
Leucocytose	2,89 [1,49 ; 5,64] ; <i>p</i> < 0,01	<i>Races DPR + Taux de créatinine</i>	2,16 [0,90 ; 5,18] ; <i>p</i> = 0,08
Acidose métabolique	2,39 [0,97 ; 5,91] ; <i>p</i> = 0,06	<i>Stade gériatrique + Taux de créatinine</i>	1,04 [0,32 ; 3,34] ; <i>p</i> = 0,95
Troubles de l'hémostase	1,47 [0,39 ; 5,48] ; <i>p</i> = 0,57	<i>Races DPR + Taux de créatinine</i>	0,87 [0,24 ; 3,13] ; <i>p</i> = 0,84
		<i>Stade gériatrique Races DPR</i>	1,46 [0,38 ; 5,64] ; <i>p</i> = 0,58 1,46 [0,39 ; 5,47] ; <i>p</i> = 0,57

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95 % ; FCP : facteur de confusion potentiel ; C : créatininémie.

\* Aucun RR n'a pu être estimé pour la variable d'intérêt *natrémie*, celle-ci ne vérifiant pas l'hypothèse de la proportionnalité.

Dans l'échantillon, indépendamment du stade gériatrique et des races DPR, on observe que les chiens présentant une insuffisance rénale étaient décédés plus rapidement dans le mois suivant la consultation que les chiens ne présentant pas d'insuffisance rénale. Cette différence était significative (RR = 2,94 ; IC<sub>95%</sub> = [1,43 ; 6,07] ;  $p < 0,01$ ).

Dans l'échantillon, indépendamment du stade gériatrique, des races DPR et du fait que les chiens étaient en acidose métabolique, on observe que les chiens dont le taux de créatinine était strictement supérieur à 32 mg/l étaient décédés plus rapidement que ceux qui avaient un taux de créatinine strictement supérieur à 8 mg/l et inférieur ou égal à 12,3 mg/l (considéré comme la classe de référence dans les analyses statistiques). Cette différence était significative (RR = 9,09 ; IC<sub>95%</sub> = [1,63 ; 50,68] ;  $p < 0,01$ ).

Dans l'échantillon, indépendamment du stade gériatrique, des races DPR et du fait que les chiens étaient en acidose métabolique, on observe qu'il n'existait pas d'association significative entre un taux de créatinine inférieur ou égal à 8 mg/l et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 3,98 ; IC<sub>95%</sub> = [0,74 ; 21,48] ;  $p = 0,11$ ). De même, dans l'échantillon, indépendamment du stade gériatrique, des races DPR et du fait que les chiens étaient en acidose métabolique, on observe qu'il n'existait pas d'association significative entre un taux de créatinine strictement supérieur à 12,3 mg/l et inférieur ou égal à 32 mg/l et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 6,45 ; IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 41,94] ;  $p = 0,05$ ).

Dans l'échantillon, indépendamment du stade gériatrique et des races DPR, on observe que les chiens en hyperglycémie étaient décédés plus rapidement dans le mois suivant la consultation que les chiens n'étant pas en hyperglycémie. Cette différence était significative (RR = 4,07 ; IC<sub>95%</sub> = [1,51 ; 10,92] ;  $p < 0,01$ ).

Dans l'échantillon, après ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et le facteur de confusion potentiel le plus fortement associé avec l'exposition d'intérêt, on observe qu'il n'existait pas d'association significative entre la survenue du décès dans le mois suivant la consultation et les expositions d'intérêt suivantes : *enzymes hépatiques supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence, hypocalcémie ionisée, kaliémie, leucocytose, acidose métabolique et troubles de l'hémostase.*

## 4- DISCUSSION

L'objectif de cette étude était d'identifier des facteurs de risque de décès chez les chiens de France présentés en consultation et atteints de pancréatite et de déterminer si certains paramètres biochimiques, tels que la créatininémie sérique pouvaient être utilisés comme facteurs pronostiques.

Cette étude portait sur un effectif global de 86 chiens. Peu d'études se sont intéressées au devenir des chiens atteints de pancréatite.

### 4.1- Caractéristiques des chiens atteints de pancréatite

Dans notre étude, si pour certaines expositions, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre cette exposition et la survenue du décès, il n'est toutefois pas possible d'affirmer qu'il n'existe pas d'association réelle, et ce, pour trois raisons. Premièrement, le hasard a pu masquer une association qui existe en réalité. Deuxièmement, si du biais de classement non différentiel est présent, il diminue la force d'une association et peut donc la rendre non significative, alors qu'elle l'aurait été en absence de ce biais. Troisièmement, il peut rester du biais de confusion résiduel malgré la prise en compte de certains facteurs de confusion, parce que d'autres, importants, n'ont quant à eux pas été pris en compte. En effet, d'autres expositions qui n'ont pas été recueillies dans l'enquête pourraient jouer un rôle de confusion dans l'association entre les données médicales considérées et la survenue du décès.

#### 4.1.1- Données épidémiologiques

##### 4.1.1.1- Le sexe et le statut stérilisé

Dans l'échantillon, il n'existait pas d'association brute significative entre le fait que le chien soit un mâle ou une femelle et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation. Peu de données sont disponibles à ce sujet dans la littérature. Jusqu'à présent, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre le fait que le chien soit un mâle ou une femelle et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite (Pápa *et al.*, 2011).

Dans notre étude, un peu plus de la moitié des chiens étaient stérilisés/castrés. Dans l'échantillon, il n'existait pas d'association brute significative entre le statut stérilisé de l'animal (stérilisé/castré *versus* non stérilisé/non castré) et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation. Peu de données sont disponibles dans la littérature. Jusqu'à présent, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre le statut stérilisé et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite (Pápa *et al.*, 2011).

#### 4.1.1.2- La race

Dans notre étude, les Yorkshire Terrier et les Caniches étaient décédés plus rapidement dans le mois suivant la consultation que les autres races. Peu de données sont disponibles dans la littérature. Jusqu'à présent, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre la race et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite (Pápa *et al.*, 2011).

#### 4.1.1.3 - Le stade gériatrique

La médiane d'âge des chiens inclus dans notre étude était de 11 ans. La littérature rapporte plutôt une médiane d'âge de l'ordre de 9 ans chez des chiens *a priori* présentés en consultation au même stade que les chiens inclus dans notre étude (Cook *et al.*, 1993 ; Pápa *et al.*, 2011).

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés au stade gériatrique, qui a été défini en fonction de l'âge et du poids de l'animal. Un petit chien de moins de 10 kg n'est en effet pas considéré comme physiologiquement vieux au même âge qu'un chien de 40 kg.

Dans l'échantillon, sans prendre en compte aucun facteur de confusion potentiel, il n'existait pas d'association brute significative entre le stade gériatrique du chien et la survenue du décès dans le mois suivant la consultation.

Peu de données sont disponibles dans la littérature. Dans notre étude, seule l'association entre l'âge de l'animal et la survenue du décès a été étudiée et actuellement, aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre l'âge et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite.

#### 4.1.2- Données paracliniques

Les différentes analyses sanguines n'ont pas été réalisées avec les mêmes analyseurs. L'homogénéité des résultats obtenus n'est donc pas parfaite compte tenu des différences de méthode utilisées.

Les animaux ont été classés en se basant sur les intervalles de référence répertoriés dans la littérature.

##### 4.1.2.1- Taux de créatinine et insuffisance rénale

Le taux de créatinine a été récolté pour les 86 chiens inclus dans l'étude.

Un taux de créatinine strictement supérieur à 32 mg/l était significativement associé en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 5,71 (IC<sub>95%</sub> = [1,87 ; 17,44]) et une valeur de *p* strictement inférieure à 0,01. Afin de minimiser les biais de confusion résiduels permettant de se rapprocher de la relation causale, un ajustement sur des facteurs de confusion potentiels, tels que l'acidose métabolique, ainsi que

le stade gériatrique et les races DPR, a été réalisé. Après ajustement, un taux de créatinine strictement supérieur à 32 mg/l était toujours significativement associé à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 9,09 ; IC<sub>95%</sub> = [1,63 ; 50,68] ;  $p = 0,01$ ). Les chiens présentant un taux de créatinine strictement supérieur à 32 mg/l sont décédés 9,1 fois plus rapidement que ceux qui présentaient un taux de créatinine supérieur à 8 mg/l et inférieur ou égal à 12,3 mg/l (considérée comme la classe de référence dans les analyses statistiques). Jusqu'à présent, aucune étude n'avait pu mettre en évidence une association significative entre le taux de créatinine et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011). Toutefois, d'autres études avaient pu mettre en évidence l'intérêt de surveiller la créatininémie pour juger du pronostic vital de l'animal lors d'hospitalisation, et ce, quelle que soit la maladie en cause (Harison *et al.*, 2012 ; Thoen et Kerl, 2011).

La présence d'une insuffisance rénale (créatininémie  $\geq 16$  mg/l) était significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 2,89 (IC<sub>95%</sub> = [1,49 ; 5,64]) et une valeur de  $p$  strictement inférieure à 0,01. Afin de minimiser les biais de confusion résiduels permettant de se rapprocher de la relation causale, un ajustement sur les races DPR et le stade gériatrique ont été réalisés. Après ajustement, la présence d'une insuffisance rénale était toujours significativement associée à la survenue du décès (RR = 2,94 ; IC<sub>95%</sub> = [1,43 ; 6,07] ;  $p < 0,01$ ). Dans notre échantillon, les chiens qui présentaient une insuffisance rénale sont ainsi décédés 2,9 fois plus rapidement que ceux qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale. À notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent pu mettre en évidence une association significative entre la présence d'une insuffisance rénale et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite.

Il aurait été intéressant, parmi les chiens présentant une créatininémie élevée, de distinguer ceux pour lesquels son origine était pré-rénale ou rénale. Dans ce dernier cas, il aurait été intéressant de distinguer les chiens présentant une insuffisance rénale aiguë, ceux présentant une insuffisance rénale chronique et ceux faisant une crise d'insuffisance rénale aiguë sur fond d'insuffisance rénale chronique. Toutefois, le caractère rétrospectif de cette étude n'a pas permis une telle analyse des données.

#### 4.1.2.2- Dosage des enzymes hépatiques

Le dosage des enzymes hépatiques (ALAT et PAL) a été réalisé chez 68 chiens inclus dans l'étude.

Un résultat du dosage des enzymes hépatiques strictement supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence n'était pas significativement associé en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 0,99 (IC<sub>95%</sub> = [0,44 ; 2,23]) et une valeur de  $p$  égale à 0,98. Après ajustement sur le fait que le chien soit en hyperglycémie, le stade gériatrique et les races DPR, un résultat du dosage des enzymes hépatiques strictement supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence n'était toujours pas significativement associé en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 0,89 ; IC<sub>95%</sub> = [10,33 ; 2,41] ;  $p = 0,81$ ). Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu mettre en évidence une association significative entre le résultat du

dosage des enzymes hépatiques et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011).

#### 4.1.2.3- Glycémie

La glycémie a été récoltée chez 68 chiens inclus dans l'étude.

La présence d'une hyperglycémie (glycémie > 2 g/l) était significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 2,97 (IC<sub>95%</sub> = [1,24 ; 7,08]) et une valeur de *p* égale à 0,01. Après ajustement sur le stade gériatrique et les races DPR, la présence d'une hyperglycémie était associée de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 4,07 ; IC<sub>95%</sub> = [1,51 ; 10,92] ; *p* < 0,01). Dans notre échantillon, les chiens en hyperglycémie sont ainsi décédés 4,1 fois plus rapidement que ceux qui n'étaient pas en hyperglycémie. À notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent pu mettre en évidence une association significative entre la présence d'une hyperglycémie et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011). Toutefois, une étude réalisée chez des chiens atteint de pancréatite aiguë et dont le diagnostic a été confirmé par analyse histologique, la présence d'un diabète sucré semblait associée au développement d'une pancréatite aiguë (Hess *et al.*, 1999). Une autre étude réalisée sur 221 chiens atteints de diabète sucré avait mis en évidence que 28 chiens (13 %) présentaient également une pancréatite aiguë (Hess *et al.*, 2000).

Dans notre étude, parmi les dix chiens en hyperglycémie, neuf chiens étaient connus pour présenter un diabète sucré et un chien était connu pour présenter une maladie de Cushing. L'hyperglycémie de ces chiens pourrait donc être considérée comme une conséquence d'une maladie intercurrente et non comme une conséquence de la pancréatite par destruction des cellules  $\beta$ .

#### 4.1.2.4- Troubles électrolytiques

##### a- Calcémie ionisée

La calcémie ionisée a été récoltée chez 66 chiens inclus dans l'étude.

La présence d'une hypocalcémie ionisée (calcémie ionisée < 1 mmol/l) n'était pas significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 2,87 (IC<sub>95%</sub> = [0,86 ; 9,55]) et une valeur de *p* égale à 0,09. Après ajustement sur le stade gériatrique et les races DPR, la présence d'une hypocalcémie ionisée n'était toujours pas associée de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 2,38 ; IC<sub>95%</sub> = [0,67 ; 8,45] ; *p* = 0,18). À notre connaissance, aucune étude vétérinaire n'avait encore recherché une association entre la présence d'une hypocalcémie ionisée et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite. Toutefois, en médecine humaine, la présence d'une hypocalcémie ionisée est un critère utilisé

dans l'évaluation du score de Ranson et du score de Glasgow modifié (Blamey *et al.*, 1984 ; Taylor *et al.*, 2005). Chez le chat, plusieurs études suggèrent qu'une hypocalcémie ionisée était fréquente chez les patients atteints de pancréatite et qu'elle était de mauvais pronostic. Il a ainsi été suggéré que l'hypocalcémie ionisée (calcémie ionisée < 1 mmol/l) pourrait ainsi être utilisé comme un facteur pronostique (Dias et Carreira, 2014 ; Kimmel *et al.*, 2001).

#### b- Natrémie

La natrémie a été récoltée chez 81 chiens inclus dans l'étude.

La variable *natrémie* n'ayant pas vérifié l'hypothèse de la proportionnalité avec les courbes de Kaplan-Meier, aucun modèle de Cox brut ou ajusté n'a été réalisé pour cette variable.

#### c- Kaliémie

La kaliémie a été récoltée chez 81 chiens inclus dans l'étude.

La présence d'une hypokaliémie (kaliémie < 3,6 mmol/l) ou d'une hyperkaliémie (kaliémie > 5,8 mmol/l) n'était pas significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (respectivement RR = 1,12 ; IC<sub>95%</sub> = [0,50 ; 2,51] ;  $p = 0,78$ , et RR = 1,62 ; IC<sub>95%</sub> = [0,61 ; 4,27] ;  $p = 0,24$ ). Après ajustement sur le fait que le chien soit en hyperglycémie, le stade gériatrique et les races DPR, la présence d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie n'était toujours pas associées de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (respectivement RR = 0,89 ; IC<sub>95%</sub> = [0,32 ; 2,45] ;  $p = 0,81$  et RR = 1,48 ; IC<sub>95%</sub> = [0,39 ; 4,27] ;  $p = 0,57$ ). À notre connaissance, aucune étude vétérinaire n'avait encore recherché une association entre la présence d'une hypokaliémie ou d'une hyperkaliémie et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite. Toutefois, en médecine humaine, la kaliémie est un critère utilisé dans la détermination du score de gravité APACHE II (Wilson *et al.*, 1990).

#### 4.1.2.5- Taux de leucocytes

Le taux de leucocytes a été récolté chez 57 chiens inclus dans l'étude.

La présence d'une leucocytose (taux de leucocyte > 18 000 cellules/mm<sup>3</sup>) n'était pas significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 1,54 (IC<sub>95%</sub> = [0,69 ; 3,45]) et une valeur de  $p$  égale à 0,30. Après ajustement sur le taux de créatinine et soit le stade gériatrique, soit les races DPR, la présence d'une leucocytose n'était toujours pas associée de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 2,16 ; IC<sub>95%</sub> = [0,90 ; 5,18] ;  $p = 0,08$  après ajustement sur le taux de créatinine et le stade gériatrique et RR = 2,29 ; IC<sub>95%</sub> = [0,89 ; 5,85] ;  $p = 0,08$  après ajustement sur le taux de créatinine et les races DPR). Jusqu'à présent, aucune étude n'a pu mettre en évidence une association significative entre la présence d'une leucocytose

et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011).

Dans notre étude, parmi les chiens présentant une leucocytose, seul un chien était en hyperthermie (température rectale supérieure à 39,8°C) et 10 étaient en hypothermie (température rectale inférieure à 37,8°C). Il est possible que ces chiens aient développé un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

#### 4.1.2.6- Troubles de l'équilibre acido-basique

Les troubles de l'équilibre acido-basique ont été évalués chez 41 chiens inclus dans l'étude.

La présence d'une acidose métabolique (pH sanguin < 7,35 et/ou concentration en bicarbonates < 15 mmol/l) n'était pas significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 2,39 (IC<sub>95%</sub> = [0,97 ; 5,91]) et une valeur de *p* égale à 0,06. Après ajustement sur le taux de créatinine et soit le stade gériatrique, soit les races DPR, la présence d'une acidose métabolique n'était toujours pas associée de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 1,04 ; IC<sub>95%</sub> = [0,32 ; 3,34] ; *p* = 0,95 après ajustement sur le taux de créatinine et le stade gériatrique et RR = 0,87 ; IC<sub>95%</sub> = [0,24 ; 3,13] ; *p* = 0,84 après ajustement sur le taux de créatinine et les races DPR). Ces résultats ne sont toutefois pas en accord avec l'étude de Pápa *et al.* (2011) qui avait pu mettre en évidence une association significative entre la présence d'une acidose métabolique et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite (Pápa *et al.*, 2011).

#### 4.1.2.7- Troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase ont été évalués chez 19 chiens inclus dans l'étude.

La présence de troubles de l'hémostase (augmentation de plus de 25 % de la valeur supérieure de l'intervalle de référence du temps de Quick et/ou du temps de Céphaline Activée et/ou thrombopénie, c'est-à-dire un taux de plaquettes < 150 000 cellules/mm<sup>3</sup>) n'était pas significativement associée en brut à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation avec un risque relatif de 1,47 (IC<sub>95%</sub> = [0,39 ; 5,48]) et une valeur de *p* égale à 0,57. Après ajustement soit sur le stade gériatrique, soit sur les races DPR, la présence de troubles de l'hémostase n'était toujours pas associée de manière significative à la survenue du décès dans le mois suivant la consultation (RR = 1,46 ; IC<sub>95%</sub> = [0,38 ; 5,64] ; *p* = 0,58 après ajustement sur le stade gériatrique et RR = 2,29 ; IC<sub>95%</sub> = [0,39 ; 5,47] ; *p* = 0,57 après ajustement sur les races DPR). À notre connaissance, aucune étude vétérinaire n'avait encore recherché une association entre la présence de troubles de l'hémostase et la survenue du décès chez les chiens atteints de pancréatite. Toutefois, en médecine humaine, l'étude de Taylor *et al.* (2005) avait pu mettre en évidence que la présence de troubles de l'hémostase (temps de Quick et temps de Céphaline Activée allongés), critère utilisé dans l'établissement du MOSS (Multipl Organ System Scor), était corrélé au devenir du patient (Taylor *et al.*, 2005).

#### 4.2- Critique du mode de recrutement des chiens de l'étude

Pour diagnostiquer une pancréatite, le *gold standard* reste l'analyse histologique. Les chiens de cette étude ont été recrutés sur la base de données de laboratoire (résultat du dosage de la cPL) et de données échographiques dans un contexte clinique évocateur. Toutefois, pour aucun des chiens inclus dans cette étude, une analyse histologique n'a été effectuée. Les biopsies sont en effet peu réalisées en pratique car ce sont des examens invasifs. Dans ce contexte, il est difficile de distinguer les pancréatites aiguës des pancréatites chroniques, toutefois les critères d'inclusion utilisés pour cette étude sont en théorie plutôt compatibles avec une pancréatite aiguë.

Le dosage de la cPL est un test qui a une spécificité élevée pour le diagnostic des pancréatites canines : des études rapportent en effet une spécificité de plus de 66 % si on prend comme valeur seuil 200 µg/l et plus de 80 % si on prend comme valeur seuil 400 µg/l (McCord *et al.*, 2012 ; Neilson-Carley *et al.*, 2011). Dans notre étude, le dosage de la cPL était supérieur à 400 µg/l pour 77 chiens (90 %) et les 9 chiens (10 %) pour lesquels le dosage de la cPL était compris entre 200 µg/l et 400 µg/l présentaient tous des signes évoquant une pancréatite à l'échographie (pancréas hypoéchogène ou hyperéchogène ou présence de graisse péripancréatique hyperéchogène).

Malgré le fait que le dosage de la cPL et l'échographie aient une spécificité relativement élevée pour le diagnostic des pancréatites, il n'en demeure pas moins possible que des chiens inclus dans cette étude n'aient pas été atteints de pancréatite.

#### 4.3- Cause du décès

Une autre limite de cette étude reste que la cause du décès n'était pas connue. En effet, aucune autopsie n'a été réalisée chez les chiens décédés inclus dans cette étude. Cela dit, les résultats sont interprétables en considérant que les décès survenant dans le premier mois suivant la consultation ont de grandes chances d'être liés à la pancréatite, étant donné le peu de temps qui s'est écoulé entre le diagnostic de pancréatite et le décès.

Dans notre étude, parmi les 37 chiens décédés dans le premier mois suivant la consultation, 15 (40 %) sont décédés spontanément, 17 (46 %) ont été euthanasiés et l'information n'a pas pu être recueillie pour 5 chiens (14 %). Les chiens ont pu être euthanasiés à cause d'une dégradation clinique ou pour des raisons financières ou encore personnelles. Il est toutefois rétrospectivement difficile d'évaluer la part de ces deux dernières causes dans le choix de l'euthanasie.

#### 4.4- Biais d'association

##### 4.4.1- Biais de classement

Le biais de classement intervient dans l'estimation du risque relatif quantifiant l'association entre une exposition et l'état de santé dès lors qu'il existe une erreur de classement commise, même de façon aléatoire, sur cette exposition et/ou sur cet état de santé.

Dans notre étude, l'état de santé correspondait au décès. On rappelle que les expositions d'intérêt étudiées sont :

- insuffisance rénale ;
- taux de créatinine ;
- résultat du dosage des enzymes hépatiques supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence ;
- hyperglycémie ;
- hypocalcémie ionisée ;
- natrémie (hyponatrémie, hypernatrémie) ;
- kaliémie (hypokaliémie, hyperkaliémie) ;
- leucocytose ;
- acidose métabolique ;
- troubles de l'hémostase : temps de coagulation et numération plaquettaire.

Ainsi, une erreur de classement commise sur l'exposition d'intérêt signifie qu'un individu aurait été considéré comme exposé alors qu'il ne l'était pas, ou inversement. De même, commettre une erreur de classement sur l'état de santé équivaldrait à considérer un individu comme décédé alors qu'il ne l'était pas, ou inversement.

Il n'est pas possible d'exclure la présence de biais de classement dans notre étude car les erreurs de classement sur les expositions d'intérêt ne sont pas exclues.

Il existe deux types de biais de classement : le biais de classement différentiel et le biais de classement non différentiel.

Le risque relatif quantifiant l'association entre une exposition d'intérêt et la survenue du décès serait biaisé par du biais de classement différentiel si l'erreur de classement commise sur l'exposition d'intérêt était dépendante du statut décédé/vivant, ou si l'erreur de classement commise sur le statut décédé/vivant était dépendante de la présence ou non de l'exposition d'intérêt.

Le risque relatif quantifiant l'association entre une exposition d'intérêt et la survenue du décès serait biaisé par du biais de classement non différentiel si l'erreur de classement commise sur l'exposition d'intérêt était indépendante du statut décédé/vivant, ou si l'erreur de classement commise sur le statut décédé/vivant était indépendante de la présence ou non de l'exposition d'intérêt.

Dans notre étude, la présence de biais de classement différentiel semble peu probable dans la mesure où :

- Les résultats des analyses sanguines ne dépendent pas du statut décédé/vivant du chien car le chien était encore vivant lors de la réalisation des analyses de sang. Les erreurs de classement, si elles existent, sont donc forcément indépendantes du statut décédé/vivant du chien. De plus, la détermination des seuils retenus pour classer les chiens se basait sur les données de la littérature, elle était donc indépendante du statut décédé/vivant du chien ;
- A priori aucune erreur n'a été commise sur le statut décédé/vivant du chien.

Ainsi, si les risques relatifs quantifiant l'association entre l'exposition d'intérêt et la survenue étaient biaisés par du biais de classement, ce biais ne serait que du biais de classement non différentiel.

Le biais de classement non différentiel est un biais conservatif. Si une association est significative, la présence de ce biais de classement non différentiel ne remet pas en cause l'inférence statistique qui peut être faite à partir de ce résultat (Desquilbet, 2014). Toutefois, le biais de classement non différentiel pourrait expliquer certaines absences d'association significatives (par exemple l'absence d'association entre la présence d'une hypocalcémie ionisée et la survenue du décès, après l'ajustement sur le stade gériatrique et les races DPR). Ainsi, une association non significative aurait pu devenir significative si elle n'avait pas été biaisée par du biais de classement non différentiel.

Lors du recueil des données, le fait que l'animal soit ou non castré/stérilisé n'était pas toujours renseigné dans le dossier médical et lors de ces rares cas, l'animal a été considéré comme non castré/non stérilisé. Une erreur de classement sur le statut stérilisé du chien a pu être réalisée et un chien stérilisé/castré a pu être considéré à tort comme non castré/non stérilisé. Cette erreur de classement est indépendante du fait que le chien soit décédé dans le mois suivant la consultation ou qu'il soit encore en vie dans le mois suivant la consultation. Il s'agit donc de biais de classement non différentiel. Ce biais a pour impact de diminuer la force de l'association. Ces erreurs sont toutefois peu fréquentes, le fait que le chien soit ou non castré/stérilisé n'était en effet pas précisé pour cinq chiens seulement.

#### 4.4.2- Biais de confusion

Le biais de confusion apparaît si un facteur de confusion existe et s'il n'a pas été pris en compte dans l'estimation du risque relatif évaluant l'association entre l'exposition d'intérêt et la survenue du décès, sachant qu'un facteur de confusion est une exposition qui est telle que si elle n'est pas prise en compte dans les analyses, le risque relatif estimé dans l'échantillon sera éloigné du risque relatif causal dans la population.

Dans notre étude, nous n'avons pu, pour chaque exposition d'intérêt, ajuster que sur un facteur de confusion potentiel, en plus du stade gériatrique et des races DPR. Certaines expositions d'intérêt, telles que la présence d'une leucocytose, le fait que le chien soit en acidose métabolique ou la présence de troubles de l'hémostase, n'ont été que partiellement

exploités. Pour ces expositions, il n'a en effet pas été possible d'ajuster sur tous les facteurs de confusion potentiels à la fois compte tenu du faible nombre d'individus chez lesquels ces expositions avaient été évaluées.

S'ajoute à cela le fait que la liste des facteurs de confusion potentiels n'était pas exhaustive. De plus, les mesures des données paracliniques ont été réalisées sur différents appareils et chaque appareil n'était pas étalonné au préalable : les mesures peuvent donc s'avérer inexactes. Il peut ainsi persister du biais de confusion résiduel dû à des ajustements non optimaux en raison d'éventuelles erreurs de classement sur ces facteurs de confusion potentiels pris en compte dans les analyses.

## 4.5- Échantillon

### 4.5.1- Taille de l'échantillon

L'échantillon considéré dans cette étude comportait 86 individus. Cette taille d'échantillon n'est en soi pas très importante. Toutefois, les précédentes études réalisées chez les chiens atteints de pancréatite et s'étant attachées à rechercher des facteurs de risque ou des facteurs pronostiques contiennent un nombre similaire d'individus, voire parfois moins (Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1999, 1998 ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011 ; Ruaux et Atwell, 1998).

En effet, diagnostiquer une pancréatite demeure à l'heure actuelle un défi même si le développement de certains tests, notamment le dosage de la cPL, rend le diagnostic plus aisé. Les pancréatites semblent en effet bien plus fréquentes que ce que l'on pensait jusqu'à présent. Une étude réalisée sur 73 chiens ayant été autopsiés, a révélé que le pancréas de 47 chiens (64 %) présentait des lésions histologiques de pancréatites aiguës ou chroniques (Newman *et al.*, 2004). Une autre étude réalisée sur des chiens présentés en premier avis et ayant été autopsiés, a révélé que 34 % des chiens présentaient des lésions de pancréatite chronique et 2,6 % des lésions de pancréatite aiguë, si on ne tient pas compte des cas de pancréas autolysé (Watson *et al.*, 2007). Il est toutefois difficile de connaître la prévalence exacte des pancréatites. La difficulté à diagnostiquer les pancréatites peut en partie expliquer le faible nombre d'individus inclus dans l'étude.

Un échantillon de plus grand effectif aurait permis d'augmenter le nombre de chiens présentant les différentes expositions d'intérêt et aurait donc permis d'augmenter la puissance statistique de notre étude, puissance qui nous a notamment manqué lors de l'analyse multivariée. Cela nous aurait aussi permis de prendre davantage de facteurs de confusion potentiels à la fois.

En effet, pour l'exposition d'intérêt *taux de créatinine*, l'association entre un taux de créatinine supérieur à 12,3 mg/l et inférieur ou égal à 32 mg/l et la survenue du décès, n'était pas significative après ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et le fait que le chien

soit en acidose métabolique mais elle était proche de l'être (RR = 6,45 ; IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 41,94] ;  $p = 0,05$ ).

Deux situations sont ainsi possibles :

- L'association n'existe pas dans la population des chiens de France présentés en consultation et atteints de pancréatite ;
- L'association existe mais le manque de puissance statistique n'a pas permis de la mettre en évidence (qu'elle soit positive ou négative).

Compte-tenu de la valeur du risque relatif (très importante) obtenue après ajustement (RR = 6,45), la deuxième hypothèse semblerait la plus probable.

En ce qui concerne l'association entre un taux de créatinine inférieur ou égal à 8 mg/l et la survenue du décès, elle n'était pas significative après ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et le fait que le chien soit en acidose métabolique mais elle était proche de l'être (RR = 3,98 ; IC<sub>95%</sub> = [0,74 ; 21,48] ;  $p = 0,11$ ). Là encore, les deux situations sont possibles.

Dans le cadre de certaines expositions d'intérêt, telles que la présence d'une leucocytose ou les chiens en acidose métabolique, 26 chiens présentant une leucocytose étaient décédés dans le mois suivant la consultation et seulement 22 des chiens en acidose métabolique. De tels effectifs n'ont permis d'utiliser qu'un modèle multivarié ne comptant au maximum trois variables : soit la présence ou l'absence d'une leucocytose, soit le fait que le chien soit ou non en acidose métabolique, un facteur de confusion potentiel et soit le stade gériatrique, soit les races DPR. Un plus grand effectif aurait permis l'ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels à la fois, ce qui aurait diminué le biais de confusion résiduel et favorisé l'inférence causale.

De la même façon, les chiens chez lesquels des troubles de l'hémostase ont été recherchés n'ont pu être que très partiellement exploités (pas d'ajustement sur des facteurs de confusion potentiels autres que le stade gériatrique ou les races DPR) car le nombre de chiens était trop restreint (9 chiens décédés parmi les 19 chiens chez lesquels des troubles de l'hémostase ont été recherchés).

#### 4.5.2- Caractéristiques de l'échantillon

L'échantillon utilisé dans cette étude était composé de 86 chiens venus en consultation au CHUVA. Notre échantillon a été prélevé dans une population source qui est la population des chiens présentés en consultation au CHUVA et atteints de pancréatite. Cet échantillon n'est pas très représentatif de la population cible qui est la population des chiens de France présentés en consultation et atteints de pancréatite, dans la mesure où les chiens venant en consultation au CHUVA sont parfois référés par d'autres vétérinaires. Il est ainsi possible que les chiens venant en consultation au CHUVA présentent des formes plus graves de pancréatite que l'ensemble des chiens de France. Ainsi, nous avons probablement pu identifier des facteurs de risque de décès chez des chiens seulement atteints d'une forme grave de pancréatite. Il pourrait être possible que les facteurs de risque de décès chez des chiens atteints de pancréatite soient différents chez des chiens atteints d'une forme moins grave de pancréatite.

#### 4.6- Interprétation causale des résultats

En théorie, pour faire de l'inférence causale, il faut que le risque relatif ajusté estimé dans l'échantillon ne soit biaisé par aucun des trois biais d'association, à savoir le biais de sélection, le biais de classement et le biais de confusion.

Il ne semble pas y avoir de biais de sélection dans cette étude car les associations estimées dans l'échantillon entre les expositions testées et la survenue du décès n'ont a priori aucune raison d'être différentes de celles correspondantes dans la population des chiens de France atteints de pancréatite et se présentant chez le vétérinaire.

Il ne semble pas non plus y avoir de biais de classement différentiel. Ainsi, si les risques relatifs quantifiant l'association entre l'exposition d'intérêt et la survenue étaient biaisés par du biais de classement, ce biais ne serait que du biais de classement non différentiel (cf. la discussion sur les biais de classement ci-dessus).

Si une association est significative, la présence de biais de classement non différentiel ne remet pas en cause l'inférence statistique qui peut être faite à partir de ce résultat (Desquilbet, 2014). Toutefois, le biais de classement non différentiel pourrait expliquer certaines absences d'association significatives :

- l'absence d'association entre un taux de créatinine supérieur à 12,3 mg/l et inférieur ou égal à 32 mg/l et la survenue du décès, après ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et le facteur de confusion potentiel *acidose métabolique* ;
- l'absence d'association entre un taux de créatinine inférieur ou égal à 8 mg/l et la survenue du décès, après ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et le facteur de confusion potentiel *acidose métabolique* ;
- l'absence d'association entre la présence d'une hypocalcémie ionisée et la survenue du décès, après l'ajustement sur le stade gériatrique, les races DPR et les facteurs de confusion potentiels.

Ainsi, une association non significative aurait pu devenir significative si elle n'avait pas été biaisée par du biais de classement non différentiel.

Au terme de cette étude, sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de biais de classement et sous l'hypothèse que tous les facteurs de confusion potentiels majeurs aient bien été pris en compte, il semble que pour l'ensemble des chiens de France atteints de pancréatite et se présentant chez le vétérinaire :

- l'insuffisance rénale (créatininémie  $\geq 16$  mg/l) soit un facteur de risque de décès : les chiens qui présentaient une insuffisance rénale sont en effet décédés 2,9 fois plus rapidement que ceux qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale ;
- le taux de créatinine pourrait être utilisé comme un facteur pronostique : les chiens présentant un taux de créatinine supérieur à 32 mg/l sont en effet décédés 9,1 fois plus rapidement que ceux qui présentaient un taux de créatinine compris entre 8 mg/l et 12,3 mg/l ;
- l'hyperglycémie (glycémie  $> 2$ g/l) soit un facteur de risque de décès : les chiens en hyperglycémie sont en effet décédés 4,1 fois plus rapidement que ceux qui n'étaient pas en hyperglycémie.

## CONCLUSION

L'évaluation du degré de gravité des pancréatites est une part cruciale de la prise en charge des patients atteints d'une forme grave de pancréatite. L'identification de facteurs de risque de décès pourrait ainsi permettre une meilleure prise en charge des patients.

Ces dernières années, deux études se sont attachées à établir des scores de gravité pour les chiens atteints de pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008 ; Ruaux et Atwell, 1998). La présence d'arythmies cardiaques, d'un syndrome de détresse respiratoire ou d'une pneumonie, d'un épanchement abdominal ou pleural, de troubles gastro-intestinaux ou d'une anorexie de plus de trois jours ont ainsi pu être identifiés comme facteurs de risque de décès. L'étude de Pápa *et al.* (2011) avait permis, quant à elle, d'identifier deux facteurs de risque de décès : l'hypothermie et la présence d'une acidose métabolique.

La présente étude, menée sur 86 chiens atteints de pancréatite, recherchait une association entre des données paracliniques et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite. Elle semble ainsi avoir permis d'identifier deux nouveaux facteurs de risque de décès, à savoir l'insuffisance rénale (créatininémie  $\geq 16$  mg/l) et l'hyperglycémie (glycémie  $> 2$  g/l). Les chiens qui présentaient une insuffisance rénale sont en effet décédés 2,9 fois plus rapidement que ceux qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale et les chiens en hyperglycémie sont décédés 4,1 fois plus rapidement que ceux qui n'étaient pas en hyperglycémie. Il apparaît également que le taux de créatinine pourrait être utilisé comme un facteur pronostique. Les chiens présentant un taux de créatinine strictement supérieur à 32 mg/l sont en effet décédés 9,1 fois plus rapidement que ceux qui présentaient un taux de créatinine compris entre 8 mg/l et 12,3 mg/l. Les résultats de cette étude semblent montrer que certains critères utilisés dans les scores de gravité en médecine humaine sont également utilisables chez le chien.

Un échantillon de plus grand effectif aurait permis d'augmenter le nombre de chiens présentant les différentes expositions d'intérêt et aurait donc permis d'augmenter la puissance statistique de notre étude. Il est également possible que certains facteurs de confusion potentiels n'aient pas été identifiés et n'aient donc pas été pris en compte. Il semblerait ainsi pertinent que d'autres études avec un échantillon plus important soient menées, de manière à confirmer les résultats obtenus dans cette étude.

Il semble ainsi essentiel que les vétérinaires recherchent ces potentielles expositions associées aux pancréatites. Une détection précoce de ces facteurs permettrait ainsi de mettre en place un traitement adapté le plus rapidement possible et également d'avoir une idée du pronostic.



## BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON CR, BIRCHARD SJ, POWERS BE, BELANDRIA GA, KUNTZ CA, WITHROW SJ. (2001). Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **37** (1), 93-97.
- BARONE R. (1997). Glandes annexes de l'intestin, in: *Anatomie comparée des mammifères domestiques : Splanchnologie I : Appareil digestif, appareil respiratoire*. Vigot Frères, Paris, p. 507-576.
- BASS VD, HOFFMANN WE, DORNER JL. (1976). Normal canine lipid profiles and effects of experimentally induced pancreatitis and hepatic necrosis on lipids. *Am. J. Vet. Res.*, **37** (11), 1355-1357.
- BATCHELOR DJ, NOBLE P-JM, CRIPPS PJ, TAYLOR RH, MCLEAN L, LEIBL MA, *et al.* (2007). Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *J. Vet. Intern. Med.*, **21** (2), 207-214.
- BEALL MJ, CAHILL R, PIGEON K, HANSCOM J, HUTH SP. (2011). Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *J. Vet. Diagn. Invest*, **23** (1), 115-119.
- BHARDWAJ P, GARG PK, MAULIK SK, SARAYA A, TANDON RK, ACHARYA SK. (2009). A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, **136** (1), 149-159.
- BISHOP MA, STEINER JM, MOORE LE, WILLIAMS DA. (2004). Evaluation of the cationic trypsinogen gene for potential mutations in miniature schnauzers with pancreatitis. *Can. J. Vet. Res.*, **68** (4), 315-318.
- BISHOP MA, XENOULIS PG, LEVINSKI MD, SUCHODOLSKI JS, STEINER JM. (2010). Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *Am. J. Vet. Res.*, **71** (5), 527-533.
- BLAMEY SL, IMRIE CW, O'NEIL J, GILMOUR WH, CARTER DC. (1984). Prognosis factors in acute pancreatitis. *Gut*, **25** (12), 1340-1346.
- BLUNDELL R, ADAM R. (2013). Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog. *Vet. Rec.*, **172** (1), 17.
- BONE RC, BALK RA, CERRA FB, DELLINGER RP, FEIN AM, KNAUS WA, *et al.* (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.*, **101** (6), 1644-1655.

- BOSTROM BM, XENOULIS PG, NEWMAN SJ, POOL RR, FOSGATE GT, STEINER JM. (2013). Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *Vet. J.*, **195** (1), 73-79.
- BOTA S, SPOREA I, SIRLI R, POPESCU A, STRAIN M, FOCSA M, *et al.* (2013). Predictive factors for severe evolution in acute pancreatitis and a new score for predicting a severe outcome. *Ann. Gastroenterol.*, **26** (2), 156-162.
- BOUVY B. (1994). Chirurgie du pancréas. *Prat. Médicale Chir. Anim. Cie.*, **29** (6), 771-780.
- BRADLEY EL. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, **128** (5), 586-590.
- BRIAN HAIG TH. (1970a). Pancreatic digestive enzyme: influence of a diet that augments pancreatitis. *J. Surg. Res.*, **10** (12), 601-607.
- BRIAN HAIG TH. (1970b). Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **131** (15), 914-918.
- BUSIREDDY KK, ALOBAIDY M, RAMALHO M, KALUBOWILA J, BAODONG L, SANTAGOSTINO I, *et al.* (2014). Pancreatitis-imaging approach. *World J. Gastroenterol. Pathophysiol.*, **5** (3), 252-270.
- CAI GH, HUANG J, ZHAO Y, CHEN J, WU HH, DONG YL, *et al.* (2013). Antioxydant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2013, **16** (6), 521-532.
- CARRASCO L, DE LARA FC, MARTIN E, HERVÁS J, GÓMEZ-VILLAMANDOS JC, LÓPEZ R. (1997). Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *Vet. Rec.*, **141** (20), 519-521.
- CHIKAMUNE T, KATAMOTO H, NOMURA K, OHASHI F. (1998). Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *J. Vet. Med. Sci.*, **60** (4), 413-421.
- CHIKAMUNE T, KATAMOTO H, OHASHI F, SHIMADA Y. (1995). Serum lipid and lipoprotein concentrations in obese dogs. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.*, **57** (4), 595-598.
- COLEMAN M, ROBSON M. (2005). Pancreatic masses following pancreatitis: pancreatic pseudocysts, necrosis, and abscesses. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **27** (2), 147-154.
- COOK AK, BREITSCHWERDT EB, LEVINE JF, BUNCH SE, LINN LO. (1993). Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **203** (5), 673-679.
- CORDNER AP, ARMSTRONG PJ, NEWMAN SJ, NOVO R, SHARKEY LC, JESSEN C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **22** (5), 702-707.

- COX D. (1972). Regression models and life-tables (with discussion). *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, **34** (2), 187-220.
- CUTHBERTSON CM, CHRISTOPHI C. (2006). Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, **93** (5), 518-530.
- DAVENPORT DJ, REMILLARD RL, SIMPSON KW. (2010). Acute and chronic pancreatitis, *in: Small Animal Clinical Nutrition*. Mark Morris Institute, Topeka, 1143-1153.
- DESQUILBET L. (2014). Comment établir une relation de cause à effet en médecine ? Application à la médecine vétérinaire [en-ligne]. [<http://eve.vet-alfort.fr/course/view.php?id=353>], (consulté le 25 juin 2015).
- DIAS C, CARREIRA LM. (2014). Serum ionised calcium as a prognosis risk factor in the clinical course of the pancreatitis in cats. *J. Feline Med. Surg.*
- DUBEY JP, CARPENTER JL. (1993). Histologically confirmed clinical toxoplasmosis in cats: 100 cases (1952-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **203** (11), 1556-1566.
- EDWARDS DF, BAUER MS, WALKER MA, PARDO AD, MCCracken MD, WALKER TL. (1990). Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **26** (2), 189-198.
- ETEMAD B, WHITCOMB DC. (2001). Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*, **120** (3), 682-707.
- EVANS HE, DE LAHUNTA A. (2013). The digestive apparatus and abdomen, *in: Miller's Anatomy of the Dog*. Elsevier Saunders, Saint Louis, 281-337.
- FITTSCHEN C, BELLAMY JE. (1984). Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis. *Can. J. Comp. Med.*, **48** (2), 136-140.
- FRAPPIER BL. (2006). Digestive system, *in: Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Blackwell Publishing, Oxford, 170-211.
- FREICHE V, LEVIEUGE A. (2013). Diagnostic et traitement des pancréatites canines. *Sem. Vét.*, n°1537, 48-49.
- FREY CF. (1991). Classification of acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.*, **9**, 39-49.
- FRICK TW. (2012). The role of calcium in acute pancreatitis. *Surgery*, **152** (3 Suppl 1), 157-163.
- FRICK TW, DALO S, O'LEARY JF, RUNGE W, BORNER JW, BARANIEWSKI H, *et al.* (1987). Effects of insecticide, diazinon, on pancreas of dog, cat and guinea pig. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **7** (4), 1-11.

- FUJIMOTO K, HOSOTANI R, WADA M, LEE J, KOSHIBA T, MIYAMOTO Y, *et al.* (1997). Ischemia-reperfusion injury on the pancreas in rats: identification of acinar cell apoptosis. *J. Surg. Res.*, **71** (2), 127-136.
- FUNNELL IC, BORNMAN PC, WEAKLEY SP, TERBLANCHE J, MARKS IN. (1993). Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.*, **80** (4), 484-486.
- GASKILL CL, CRIBB AE. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can. Vet. J.*, **41** (7), 555-558.
- GOODHEAD B. (1971). Importance of nutrition in the pathogenesis of experimental pancreatitis in the dog. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960*, **103** (6), 724-727.
- GRACA R, MESSICK J, MCCULLOUGH S, BARGER A, HOFFMANN W. (2005). Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methyl resofurin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis. *Vet. Clin. Pathol.*, **34** (1), 39-43.
- GRECO DS. (2012). Endocrine causes of calcium disorders. *Top. Companion Anim. Med.*, **27** (4), 150-155.
- GRECO D, STABENFELDT GH. (2002). Endocrine glands and their function, *in: Textbook of Veterinary Physiology*. W.B. Saunders Compagny, Philadelphia, 341-372.
- GUILLERMO COUTO C. (1999). Disseminated intravascular coagulation in dogs and cats. *Vet. Med.*, **94** (6), 547-554.
- HALL JA, MACY DW, HUSTED PW. (1988). Acute canine pancreatitis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **10** (4), 403-416.
- HANSEN JF, CARPENTER RH. (1983). Fatal acute systemic anaphylaxis and hemorrhagic pancreatitis following asparaginase treatment in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **19** (6), 977-980.
- HAOND C. (2002). Questions et réponses sur le vieillissement du chien et du chat. *Nouv. Prat. Vét.*, **10**, 520-525.
- HARISON E, LANGSTON C, PALMA D, LAMB K. (2012). Acute azotemia as a predictor of mortality in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **26** (5), 1093-1096.
- HERDT T. (2002a). Regulation of gastrointestinal function, *in: Textbook of Veterinary Physiology*. W. B. Saunders Compagny, Philadelphia, 222-229.
- HERDT T. (2002b). Secretion of the digestive tract, *in: Textbook of Veterinary Physiology*. W. B. Saunders Compagny, Philadelphia, 245-253.
- HESS RS, KASS PH, SHOFRER FS, VAN WINKLE TJ, WASHABAU RJ. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **214** (1), 46-51.

- HESS RS, SAUNDER HM, VAN WINKLE TJ, WARD CR. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **217** (8), 1166-1173.
- HESS RS, SAUNDERS HM, VAN WINKLE TJ, SHOFER FS, WASHABAU RJ. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **213** (5), 665-670.
- HOLLMANN MW, GROSS A, JELACIN N, DURIEUX ME. (2001). Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*, **95** (1), 113-122.
- HOLM JL, ROZANSKI EA, FREEMAN LM, WEBSTER CRL. (2004). C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **14** (3), 183-186.
- HOUSTON DM, TAYLOR JA. (1991). Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Can. Vet. J.*, **32** (8), 496-497.
- HULLINGER RL, ANDRISANI OM. (2006). Endocrine system, *in: Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. Blackwell Publishing, Oxford, 298-319.
- HUTH SP, RELDFORT R, STEINER JM, STRONG-TOWNSEND MI, WILLIAMS DA. (2010). Analytical validation of an ELISA for measurement of canine pancreas-specific lipase. *Vet. Clin. Pathol.*, **39** (3), 346-353.
- IRIS AKI. Grading of acute kidney injury (2013) [en-ligne]. [<http://www.iris-kidney.com/guidelines/grading.shtml>], (consulté le 19 juin 2014).
- ISAKSSON G, IHSE I. (1983). Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, **28** (2), 97-102.
- JACOBS RM, MURTAUGH RJ, DEHOFF WD. (1985). Review of the clinicopathological findings of acute pancreatitis in the dog: use of an experimental model. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **21** (6), 795-800.
- JAEGER JQ, MATTOON JS, BATEMAN SW, MORANDI F. (2003). Combined use of ultrasonography and contrast enhanced computed tomography to evaluate acute necrotizing pancreatitis in two dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **44** (1), 72-79.
- JENSEN KB, CHAN DL. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **24** (3), 240-250.
- JOHNSON MC. (2005). Hyperlipidemia disorders in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **27** (5), 361-370.
- KALAITZAKIS E, WEBSTER JM. (2011). Review article: autoimmune pancreatitis - management of an emerging disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **33** (3), 291-303.
- KAMISAWA T, SHIMOSEGAWA T, OKAZAKI K, NISHINO T, WATANABE H, KANNO A, *et al.* (2009). Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*, **58** (11), 1504-1507.

- KECK T, FRIEBE V, WARSHAW AL, ANTONIU BA, WANECK G, BENZ S, *et al.* (2005). Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology*, **5** (2-3), 241-250.
- KIMMEL SE, WASHABAU RJ, DOBRATZ KJ. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentrations in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219** (8), 1105-1109.
- KLEINE LJ, HORNBUCKLE WE. (1978). Acute pancreatitis: the radiographic findings in 182 dogs. *Vet. Radiol.*, **19** (4), 102-106.
- KOOK PH, KOHLER N, HARTNACK S, RIOND B, REUSCH CE. (2014). Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methylresofurin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *J. Vet. Intern. Med.*, **28** (3), 863-870.
- KOOK PH, KRANJC A, DENNLER M, GLAUS TM. (2009). Pancreatitis associated with chlomipramine administration in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, **50** (2), 95-98.
- KRAUS C, PAVARD S, PROMISLOW DE. (2013). The size-life span trade-off decomposed: why large dogs die young. *Am. Nat.*, **181** (4), 492-505.
- LAMB CR. (1990). Abdominal ultrasonography in small animals: examination of the liver, spleen and pancreas. *J. Small Anim. Pract.*, **31** (1), 5-14.
- LAMB CR. (1999). Recent developments in diagnostic imaging of the gastrointestinal tract of the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29** (2), 307-342.
- LEM KY, FOSGATE GT, NORBY B, STEINER JM. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233** (9), 1425-1431.
- MANSFIELD C. (2012). Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment. *Top. Companion Anim. Med.*, **27** (3), 123-132.
- MANSFIELD C, BETHS T. (2015). Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *J. Small Anim. Pract.*, **56** (1), 27-39.
- MANSFIELD CS, JAMES FE, ROBERTSON ID. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233** (6), 936-944.
- MANSFIELD CS, JONES BR. (2000a). Trypsinogen activation peptide in the diagnosis of canine pancreatitis [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, **14** (3), 346.
- MANSFIELD CS, JONES BR. (2000b). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust. Vet. J.*, **78** (6), 416-422.

- MARTÍNEZ J, SÁNCHEZ-PAYÁ J, PALAZÓN JM, APARICIO JR, PICÓ A, PÉREZ-MATEO M. (1999). Obesity: a prognostic factor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas*, **19** (1), 15-20.
- MCCORD K, MORLEY PS, ARMSTRONG J, SIMPSON K, RISHNIW M, FORMAN MA, *et al.* (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **26** (4), 888-896.
- MIA AS, KOGER HD, TIERNEY MM. (1978). Serum values of amylase and pancreatic lipase in healthy mature dogs and dogs with experimental pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.*, **39** (6), 965-969.
- MIKSZEWSKI JS, SAUNDER HM, HESS RS. (2003). Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *J. Small Anim. Pract.*, **44** (4), 177-180.
- MITHÖFER K, FERNANDEZ-DEL CASTILLO C, FRICK TW, LEWANDROWSKI KB, RATTNER DW, WARSHAW AL. (1995a). Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. *Gastroenterology*, **109** (1), 239-246.
- MITHÖFER K, WARSHAW AL, FRICK TW, LEWANDROWSKI KB, KOSKI G, RATTNER DW, *et al.* (1995b). Calcium administration augments pancreatic injury and ectopic trypsinogen activation after temporary systemic hypotension in rats. *Anesthesiology*, **83** (6), 1266-1273.
- MÖHR AJ, LOBETTI RG, VAN DER LUGT JJ. (2000). Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, **71** (4), 232-239.
- MORIELLO KA, BOWEN D, MEYER DJ. (1987). Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **191** (6), 695-696.
- MORITA Y, TAKIGUCHI M, YASUDA J, KITAMURA T, SYAKALIMA M, EOM K, *et al.* (1998). Endoscopic ultrasonography of the pancreas in the dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **39** (6), 552-556.
- MOSSNER J. (1992). Palliation of pain in chronic pancreatitis: Use of enzymes. *Surg. Clin. North Am.*, **79** (4), 861-872.
- MURTAUGH RJ, JACOBS RM. (1985). Serum amylase and isomylases and their origins in healthy dogs and dogs with experimentally induced acute pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.*, **46** (3), 742-747.
- MYLONAKIS ME, XENOULIS PG, THEODOROU K, SIARKOU VI, STEINER JM, HARRUS S, *et al.* (2014). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally, induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Vet. Microbiol.*, **169** (3-4), 198-202.
- NAKAMURA M, TAKAHASHI M, OHNO K, NAKASHIMA K, SETOGUCHI A, FUJINO Y, *et al.* (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various disease. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.*, **70** (2), 127-131.

- NEILSON-CARLEY SC, ROBERTSON JE, NEWMAN SJ, KUTCHMARIK D, RELFORD R, WOOSLEY K, *et al.* (2011). Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *Am. J. Vet. Res.*, **72** (3), 302-307.
- NEWMAN SJ, STEINER JM, WOOSLEY K, BARTON L, RUAUX CG, WILLIAMS DA. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **18** (2), 488-493.
- NEWMAN SJ, STEINER JM, WOOSLEY K, WILLIAMS DA, BARTON L. (2006). Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **18** (1), 115-118.
- NORMAN J. (1998). The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **175** (1), 76-83.
- OKANO S, YOSHIDA M, FUKUSHIMA U, HIGUCHI S, TAKASE K, HAGIO M. (2002). Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet. Rec.*, **150** (8), 245-246.
- OTSUKI M, TAKEDA K, MATSUNO S, KIHARA Y, KOIZUMI M, HIROTA M, *et al.* (2013). Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.*, **19** (35), 5798-5805.
- PANTOJA JL, RENNER IG, ABRAMSON SB, EDMONDSON HA. (1983). Production of acute haemorrhagic pancreatitis in the dog using venom of the scorpion, *Buthus quinquestriatus*. *Dig. Dis. Sci.*, **28** (5), 429-439.
- PÁPA K, MÁTHÉ A, ABONYI-TÓTH Z, STERCZER A, PSÁDER R, BASSI C, *et al.* (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Vet. Hung.*, **59** (1), 37-52.
- PARENT J. (1982). Effects of dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **180** (7), 743-746.
- PEZZILLI R. (2014). Antioxydants are not useful in reducing both pain and inflammation in chronic pancreatitis. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drugs Discov.*, **8** (1), 19-23.
- PITCHUMONI C, AGARWAL N, JAIN N. (1988). Systemic complications of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, **83** (6), 597-606.
- POLZIN DJ, OSBORNE CA, STEVENS JB, HAYDEN DW. (1983). Serum amylase and lipase activities in dogs with chronic primary renal failure. *Am. J. Vet. Res.*, **44** (3), 404-410.
- PRESCOTT JF, MCEWEN B, TAYLOR J, WOODS JP, ABRAMS-OGG A, WILCOCK B. (2002). Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can. Vet. J.*, **43** (12), 955-961
- RADIN MJ, SHARKEY LC, HOLYCROSS BJ. (2009). Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet. Clin. Pathol.*, **38** (2), 136-156.

- RANSON JH, RIFKIND KM, ROSES DF, FINK SD, ENG K, SPENCER FC. (1974). Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **139** (1), 69-81.
- REINE NJ, LANGSTON CE. (2005). Urinalysis interpretation: how to squeeze out the maximum information from a small sample. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, **20** (1), 2-10.
- RINDERKNECHT H. (1986). Activation of pancreatic zymogens. Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Dig. Dis. Sci.*, **31** (3), 314-321.
- RUAUX CG. (2000). Pathophysiology of organ failure in acute pancreatitis. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **22** (6), 531-542.
- RUAUX CG. (2014). Treatment of canine pancreatitis, *in: Kirk's Current Therapy XV*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 561-565.
- RUAUX CG, ATWELL RB. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust. Vet. J.*, **76** (12), 804-808.
- RUAUX CG, ATWELL RB. (1999). Levels of total alpha-macroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res. Vet. Sci.*, **67** (1), 83-87.
- RUAUX CG, LEE RP, ATWELL RB. (1999). Detection and measurement of canine  $\alpha$ -macroglobulins by enzyme immuno-assay. *Res. Vet. Sci.*, **66** (3), 185-190.
- SALISBURY SK, LANTZ GC, NELSON RW, KAZACOS EA. (1988). Pancreatic abscess in dogs: six cases (1978-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **193** (9), 1104-1108.
- SARNER M. (1993). Pancreatitis definitions and classification, *in: The pancreas: biology, pathobiology and disease*. Raven Press, New York, 575-580.
- SAUNDERS HM. (1991). Ultrasonography of the pancreas. *Probl. Vet. Med.*, **3** (4), 583-603.
- SCHAER M. (1991). Acute pancreatitis in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **13** (2), 1769-1780.
- SCHWARTZ P, KOVAK JR, KOPROWSKI A, LUDWIG LL, MONETTE S, BERGMAN PJ. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **232** (1), 77-84.
- SIMPSON KW, LAMB C. (1995). Acute pancreatitis in the dog. *In Pract.*, **17** (7), 328-337.
- SIMPSON KW. (1993). Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **15** (2), 247-253.

- SIMPSON KW, BATT RM, MCLEAN L, MORTON DB. (1989). Circulating concentrations of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **50** (5), 639-632.
- SIMPSON KW, SIMPSON JW, LAKE S, MORTON DB, BATT RM. (1991). Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res. Vet. Sci.*, **51** (1), 78-82.
- SIMPSON KW, TWEDT DC, MCDONOUGH SP, CRAVEN M, STEFFEY M, DUDAK JL. (2011). Culture-independent detection of bacteria in feline pancreatitis. *Proc. ACVIM Forum*.
- SINCLAIR JG, FLEEMAN LM, RAND JS, WILLIAMS DA, STEINER JM. (2006). Continuing pancreatic inflammation or reduced exocrine function are common in dogs after acute pancreatitis [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, **20** (3), 750.
- SINGER MV. (1993). Neurohormonal control of pancreatic enzyme secretion, *in: The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*. Raven Press, New York, 425-448.
- SMITH SA, BILLER DS. (1998). Resolution of a pancreatic pseudocyst in a dog following percutaneous ultrasonographic-guided drainage. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **34** (6), 515-522.
- SPANIER BWM, DIJKGRAAF MGW, BRUNO MJ. (2008). Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., Pancreatic Diseases*, **22** (1), 45-63.
- STEER ML. (1993). Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis, *in: The pancreas: biology, pathobiology and disease*. Raven Press, New York, 581-592.
- STEINER JM. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **33** (5), 1181-1195.
- STEINER JM. (2008). Exocrine pancreas, *in: Small Animal Gastroenterology*. Schlutersche, Hannover, 283-306.
- STEINER JM. (2010). Canine exocrine pancreatic disease, *in: Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Elsevier Saunders, Edinburgh, 1695-1704.
- STEINER JM, BERRIDGE BR, WOJCIESZYN J, WILLIAMS DA. (2002). Cellular immunolocalization of gastric and pancreatic lipase in various tissues obtained from dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **63** (5), 722-727.
- STEINER JM, BROUSSARD J, MANSFIELD CS, GUMMINGER SR, WILLIAMS DA. (2001). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, **15** (3), 274.
- STEINER JM, NEWMAN S, XENOULIS PG, WOOSLEY K, SUCHODOLSKI JS, WILLIAMS D, *et al.* (2008). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet. Ther. Res. Appl. Vet. Med.*, **9** (4), 263-273.

- STEINER JM, TEAGUE SR, WILLIAMS DA. (2003). Development and analytic validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of canine pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *Can. J. Vet. Res.*, **67** (3), 175-182.
- STEYN PF, WITTUM TE. (1993). Radiographic, epidemiologic, and clinical aspects of simultaneous pleural and peritoneal effusions in dogs and cats: 48 cases (1982-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **202** (2), 307-312.
- STROMBECK DR, FARVER T, KANEKO JJ. (1981). Serum amylase and lipase activities in the diagnosis of pancreatitis in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **42** (11), 1966-1970.
- SUCHODOLSKI JS, COLLARD JC, STEINER JM, RUAUX CG, WILLIAMS DA. (2001a). Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor/trypsin complexes in canine sera [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, **15** (3), 311.
- SUCHODOLSKI JS, RUAUX CG, STEINER JM, COLLARD JC, SIMPSON KW, WILLIAMS DA. (2001b). Serum  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor/trypsin complex as a marker for canine pancreatitis [abstract]. *J. Vet. Intern. Med.*, **15** (3), 273.
- TAYLOR SL, MORGAN DL, DENSON KD, LANE MM, PENNINGTON LR. (2005). A comparison of the Ranson Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *Am. J. Surg.*, **189** (2), 219-222.
- THOEN ME, KERL ME. (2011). Characterization of acute kidney injury in hospitalized dogs and evaluation of a veterinary acute kidney injury staging system. *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **21** (6), 648-657.
- THOMPSON LJ, SESHADRI R, RAFFE MR. Characteristics and outcome in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. 2009, **19** (2), 165-173.
- TREPANIER LA. (2004). Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **27** (3), 129-138.
- TREPANIER LA, DANHOF R, TOLL J, WATROUS D. (2003). Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *J. Vet. Intern. Med.*, **17** (5), 647-652.
- TRIVELDI S, MARKS SL, KASS PH, LUFF JA, KELLER SM, JOHNSON EG, *et al.* (2011). Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *J. Vet. Intern. Med.*, **25** (6), 1241-1247.
- VERKEST KR, FLEEMAN LM, MORTON JM, GROEN SJ, SUCHODOLSKI JS, STEINER JM, *et al.* (2012). Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine serum pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **26** (1), 46-53.

- VIGNEAULT L, TURGEON AF, CÔTÉ D, LAUZIER F, ZARYCHANSKI R, MOORE L, *et al.* (2011). Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can. J. Anaesth.*, **58** (1), 22-37.
- WASHABAU RJ, XENOULIS PG, STEINER JM, SCHAER M, WIBERG M, AXIAK S, *et al.* (2013). Pancreas, *in: Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Saunders, Saint Louis, 799-848.
- WATSON PJ. (2003). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **44** (7), 306-312.
- WATSON PJ. (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Top. Companion Anim. Med.*, **27** (3), 133-139.
- WATSON PJ, ARCHER J, ROULOIS AJ, SCASE TJ, HERRTAGE ME. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet. Rec.*, **167** (25), 968-976.
- WATSON PJ, BUNCH SE. (2009). The exocrine pancreas, *in: Small Animal Internal Medicine*. Elsevier Mosby, Saint Louis, 579-606.
- WATSON PJ, ROULOIS AJ, SCASE T, JOHNSTON PE, THOMPSON H, HERRTAGE ME. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J. Small Anim. Pract.*, **48** (11), 609-618.
- WATSON PJ, ROULOIS A, SCASE T, HOLLOWAY A, HERRTAGE ME. (2011). Characterization of chronic pancreatitis in English Cocker Spaniels. *J. Vet. Intern. Med.*, **25** (4), 797-804.
- WEATHERTON LK, STREETER EM. (2009). Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005). *J. Vet. Emerg. Crit. Care*, **19** (6), 617-622.
- WEIR GC, LESSER PB, DROP LJ, FISCHER JE, WARSHAW AL. (1975). The hypocalcemia of acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.*, **83** (2), 185-189.
- WHITNEY MS. (1992). Evaluation of hyperlipidemias in dogs and cats. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, **7** (4), 292-300.
- WHITNEY MS, BOON GD, REBAR AH, FORD RB. (1987). Effects of acute pancreatitis on circulating lipids in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, **48** (10), 1492-1497.
- WILLIAMS DA, BATT RM. (1988). Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **192** (2), 195-201.
- WILSON C, HEATH DI, IMRIE CW. (1990). Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br. J. Surg.*, **77** (11), 1260-1264.
- WITT H, APTE MV, KEIM V, WILSON JS. (2007). Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*, **132** (4), 1557-1573.

XENOULIS PG, STEINER JM. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Vet. J.*, **183** (1), 12-21.

XENOULIS PG, SUCHODOLSKI JS, RUAUX CG, STEINER JM. (2010). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **46** (4), 229-234.

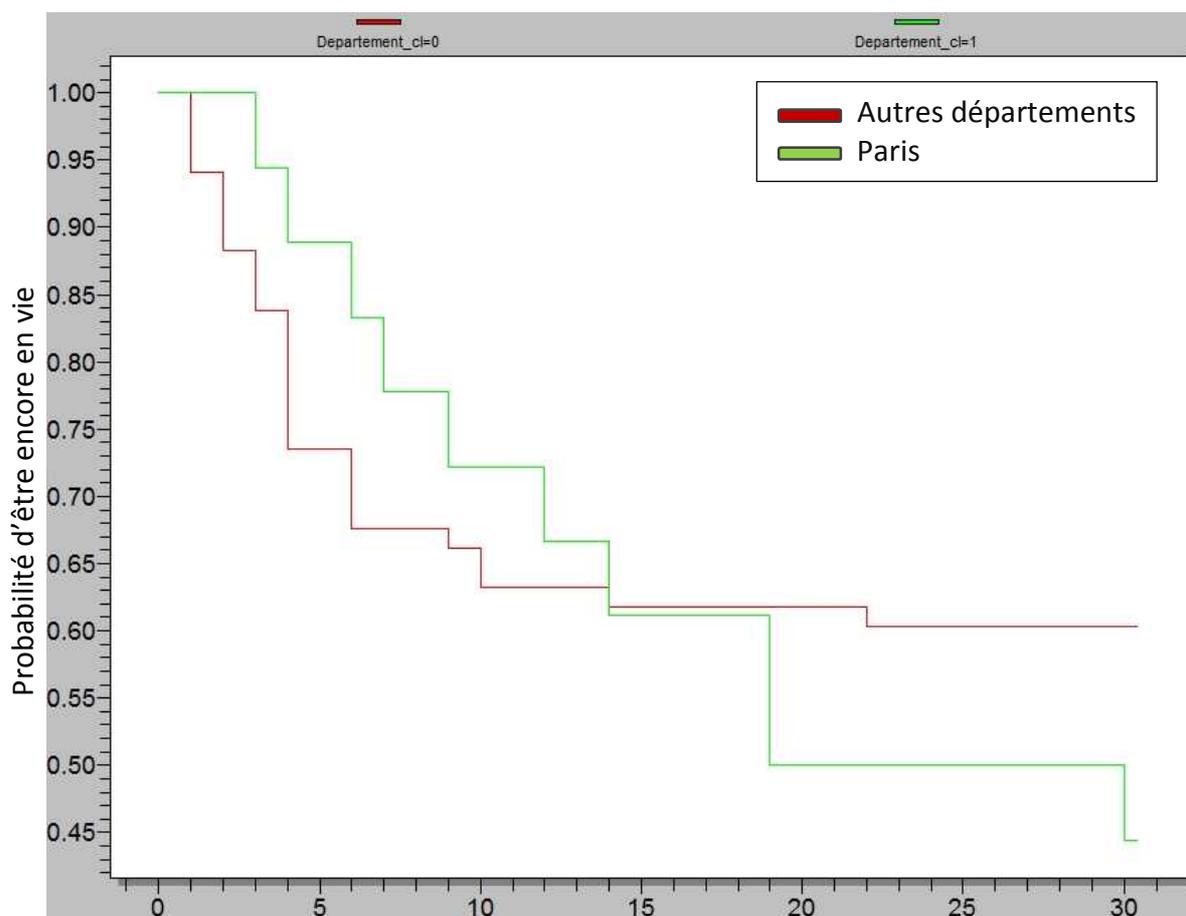
ZHANG XP, WANG L, ZHOU YF. (2008). The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig. Dis. Sci.*, **53** (2), 297-306.



## ANNEXES

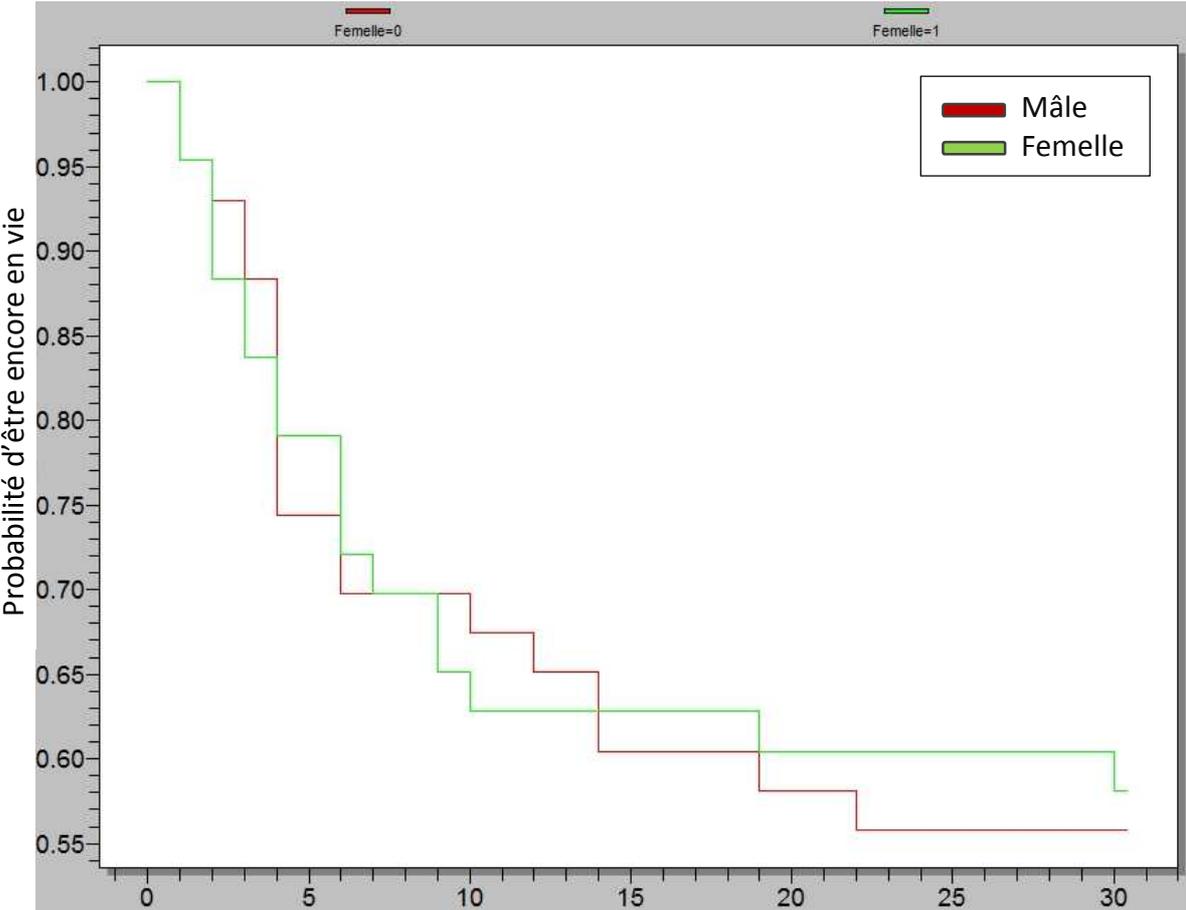
**Annexe I** : Courbes de Kaplan-Meier des variables décrivant les caractéristiques épidémiologiques des 86 chiens de l'échantillon et n'étant pas associées à la survenue du décès avec un  $p > 0,05$ .

**Figure 23** : Courbe de survie des chiens provenant de Paris (n = 18) *versus* courbe de survie des chiens provenant d'autre département (n = 68).



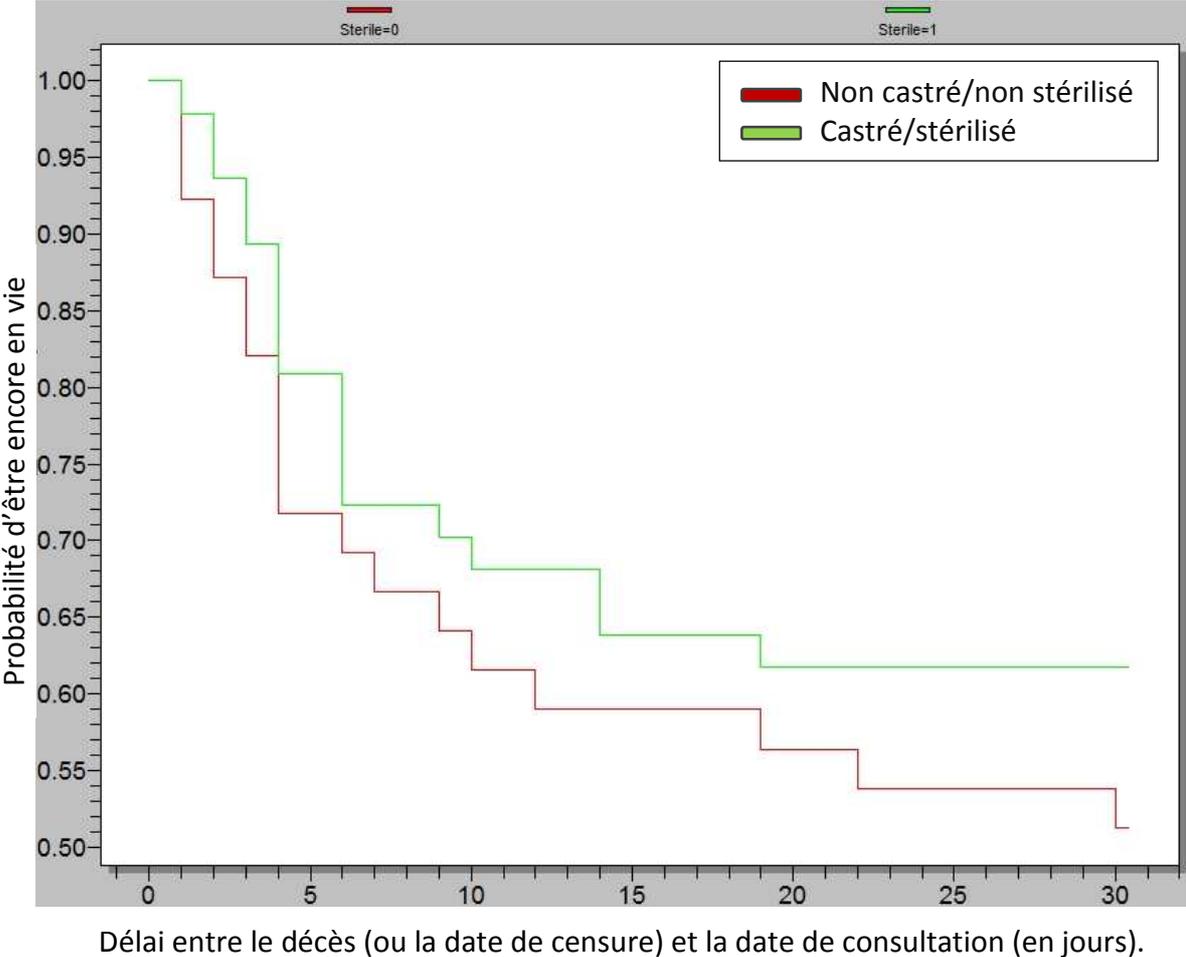
Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

Figure 24 : Courbe de survie des chiens femelles (n = 43) versus celle des mâles (n = 43).

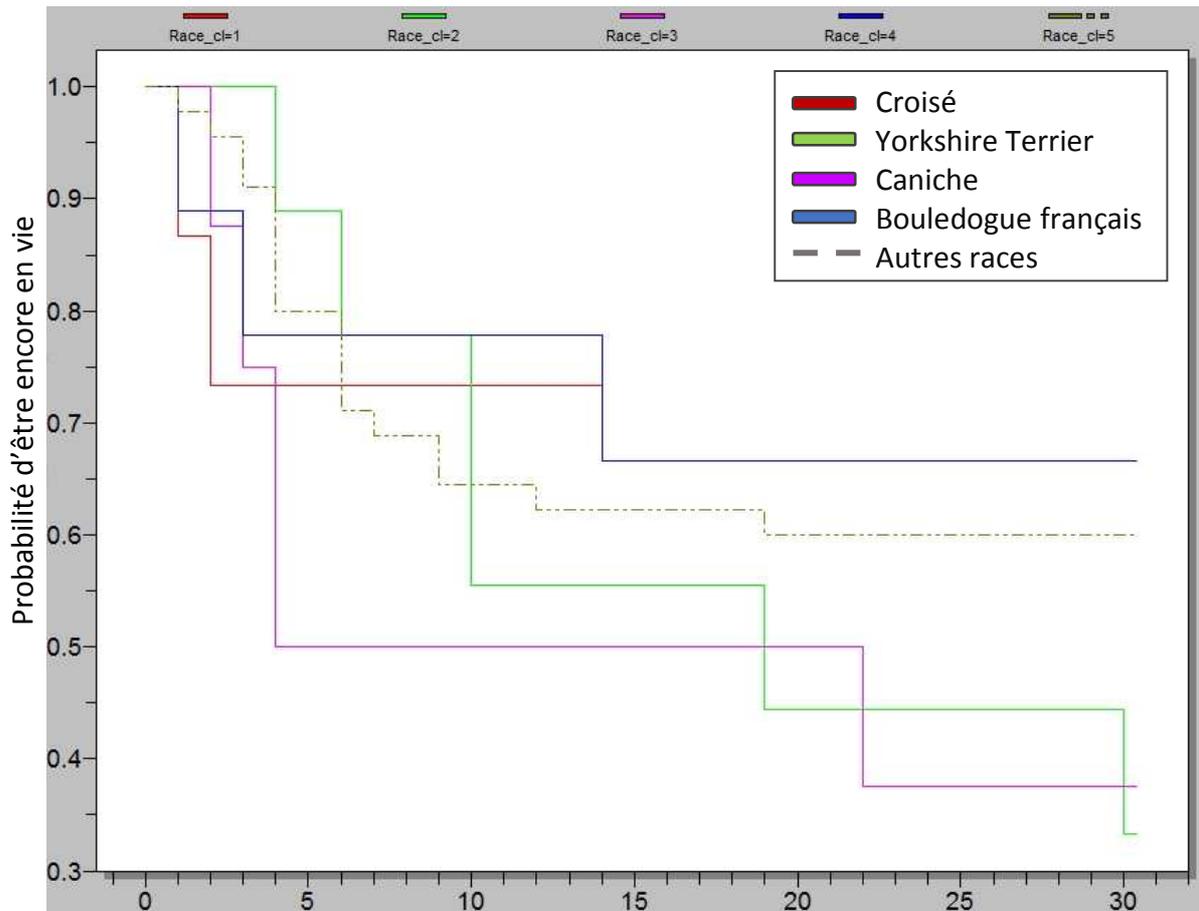


Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

**Figure 25** : Courbe de survie des chiens castrés/stérilisés (n = 47) *versus* celle des chiens non castrés/non stérilisés (n = 39).



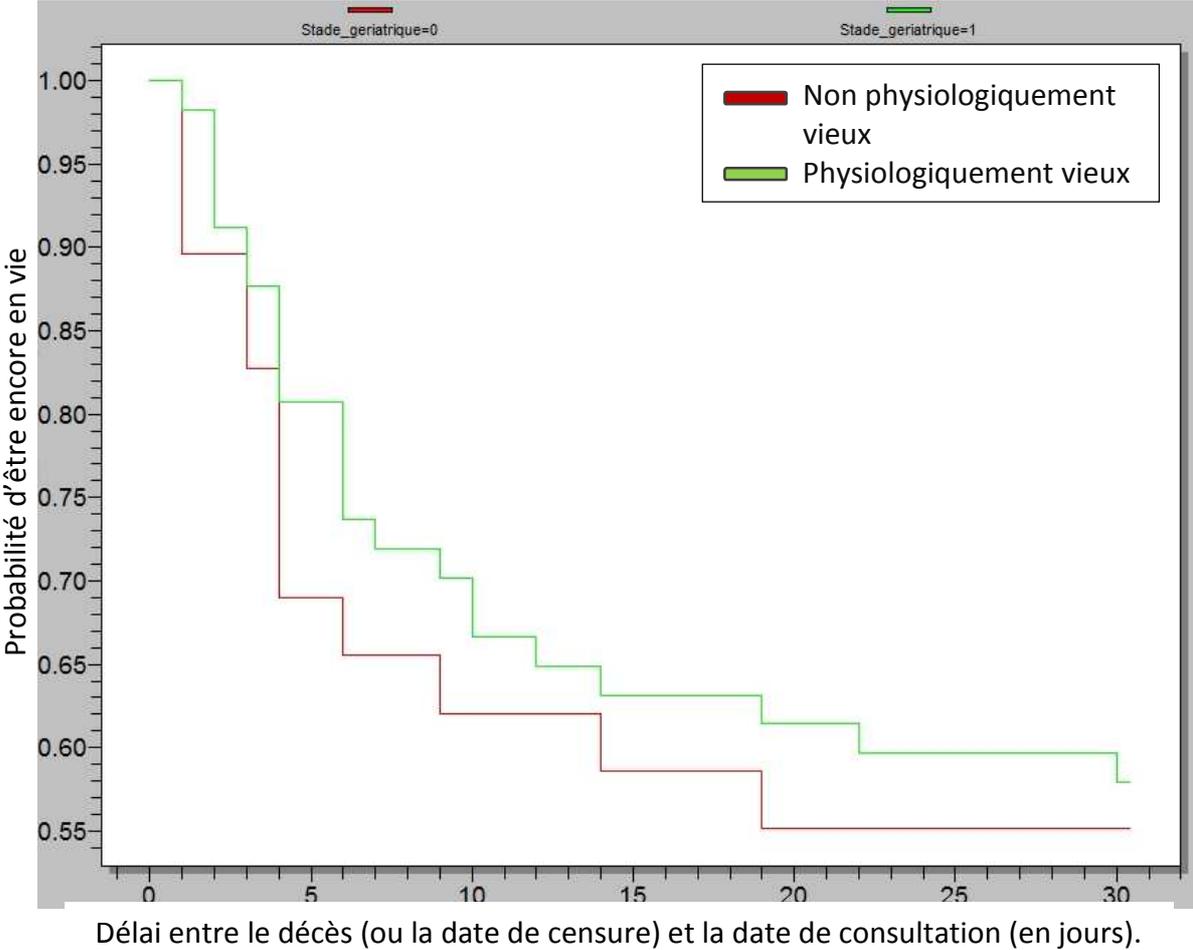
**Figure 26** : Courbe de survie des chiens selon leur race : chiens croisés (n = 15), Yorkshire Terrier (n = 9), Caniche (n = 8), Bouledogue français (n = 9) et autres races (n = 45).



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

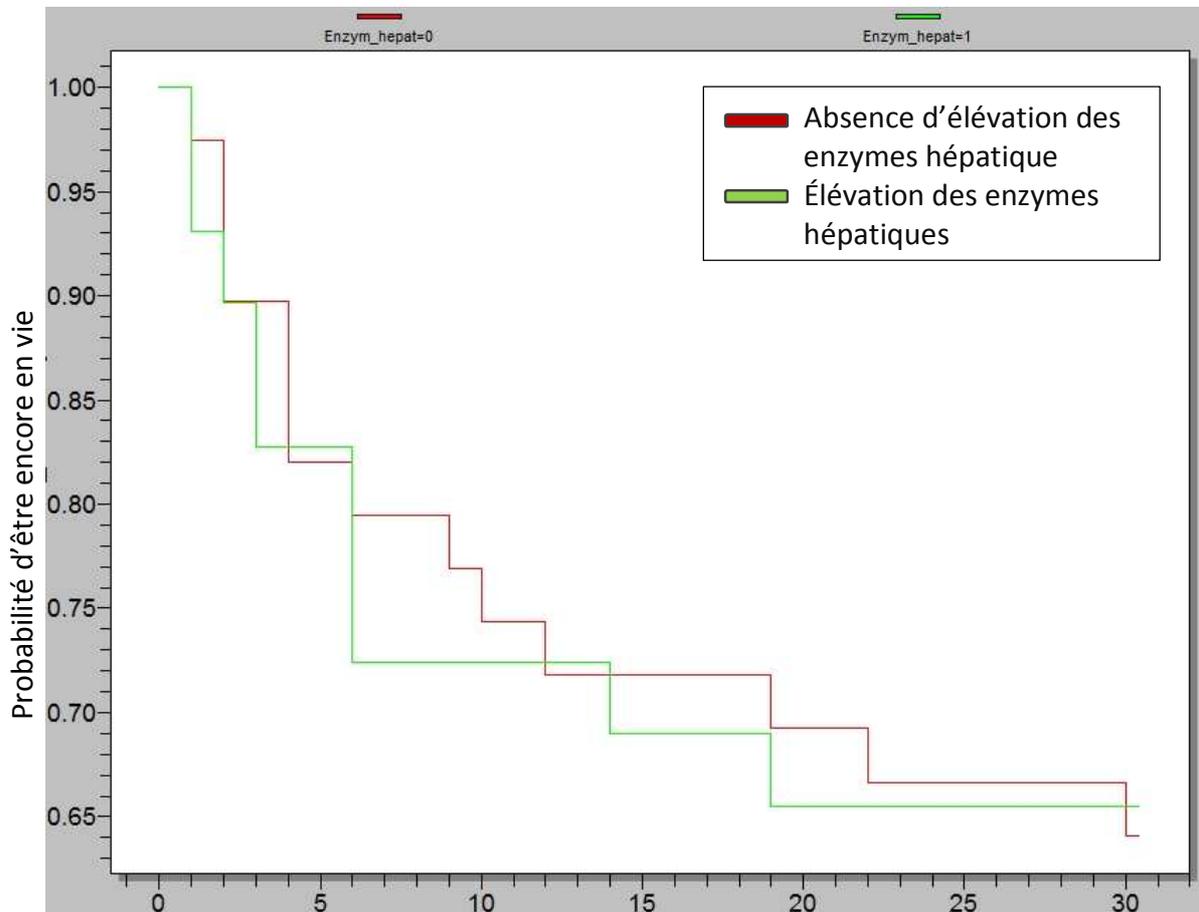
Classe 1 = croisé ; Classe 2 = Yorkshire Terrier ; Classe 3 = Caniche ; Classe 4 = Bouledogue Français ; Classe 5 = autres races

**Figure 27** : Courbe de survie des chiens considérés comme physiologiquement vieux (n = 29) versus celle des chiens considérés comme non physiologiquement vieux (n = 57).



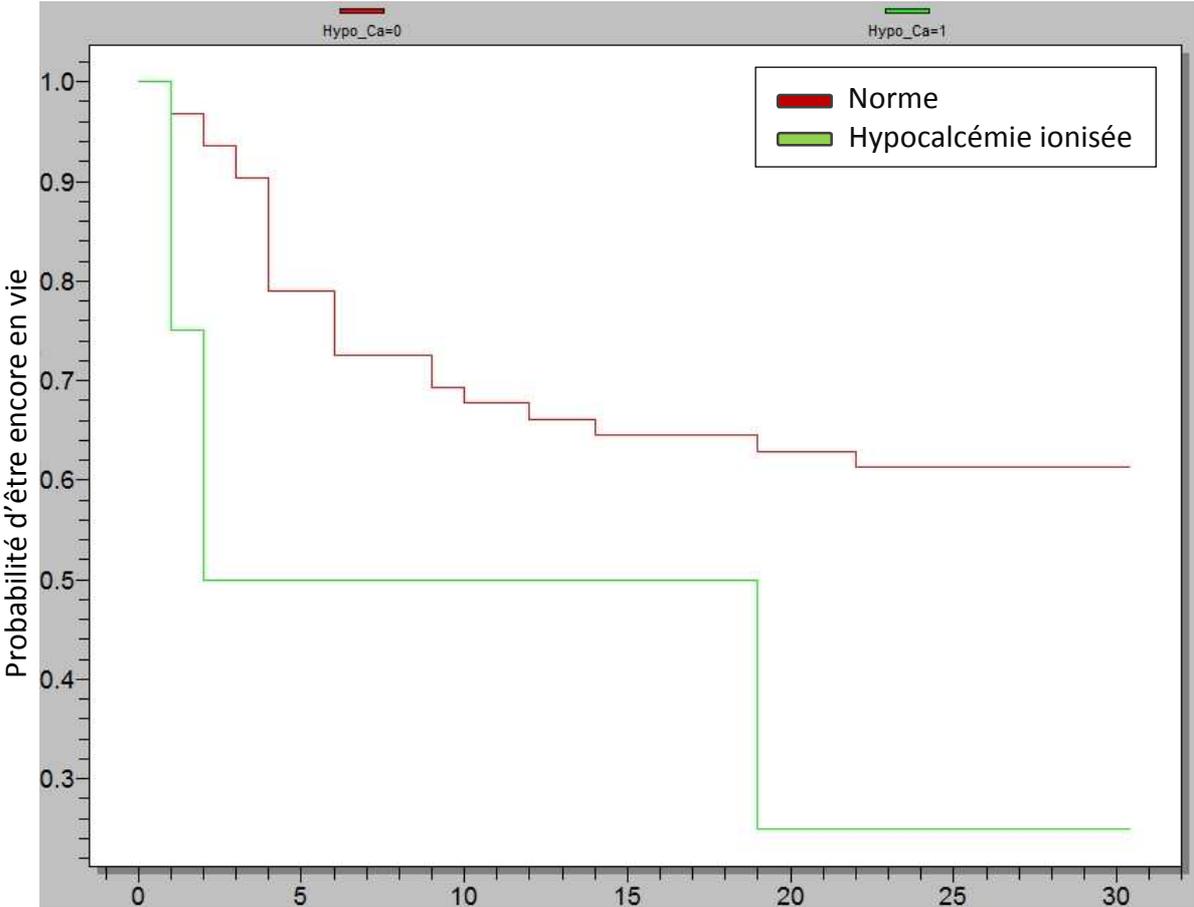
**Annexe II** : Courbes de Kaplan-Meier des variables d'intérêt décrivant les paramètres médicaux non associés à la survenue du décès avec un  $p > 0,05$ .

**Figure 28** : Courbe de survie des chiens présentant une élévation des enzymes hépatiques ( $n = 29$ ) *versus* celle des chiens ne présentant pas une élévation des enzymes hépatiques ( $n = 39$ ).



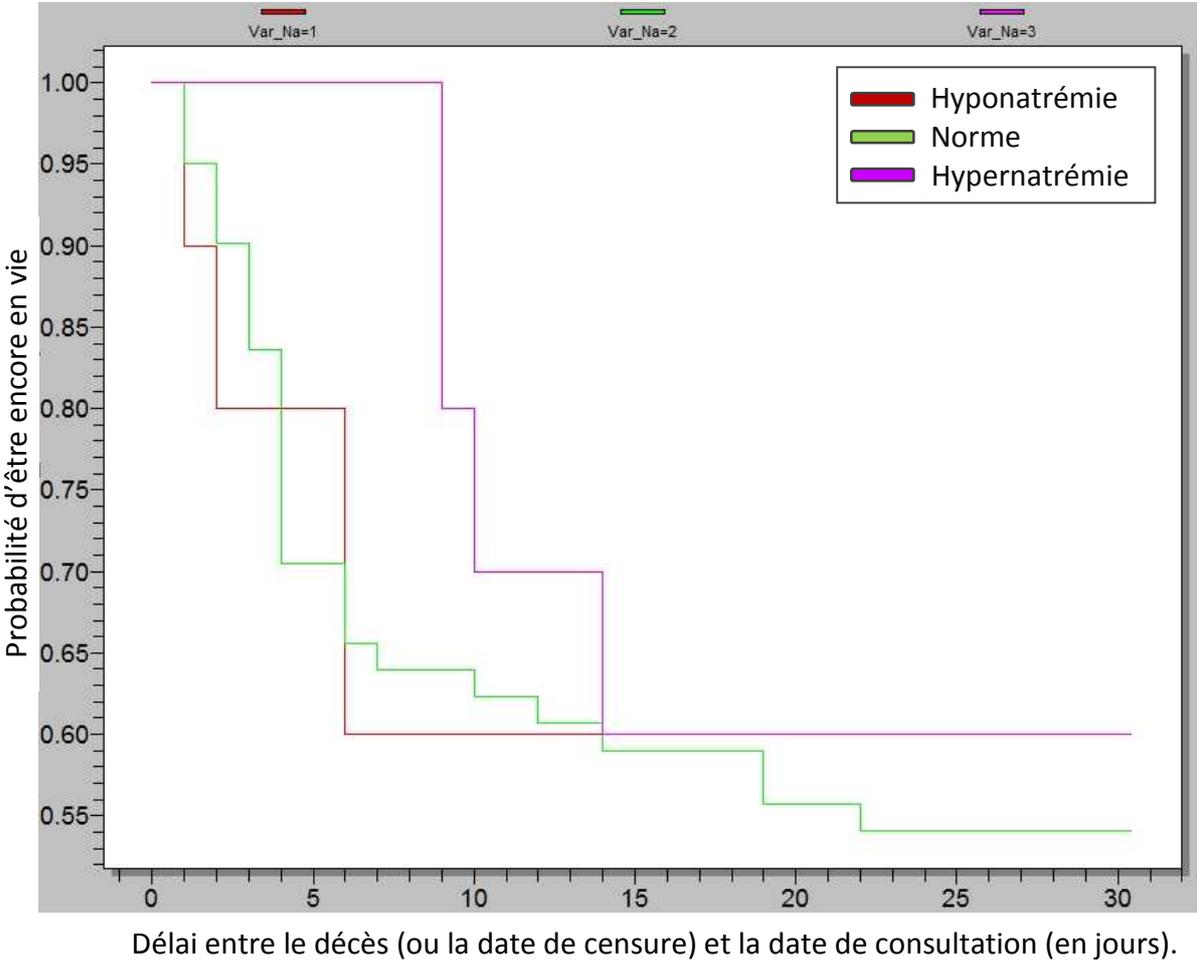
Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

**Figure 29** : Courbe de survie des chiens présentant une hypocalcémie ionisée (n = 4) *versus* celle des chiens ayant une calcémie ionisée dans les normes (n = 62).



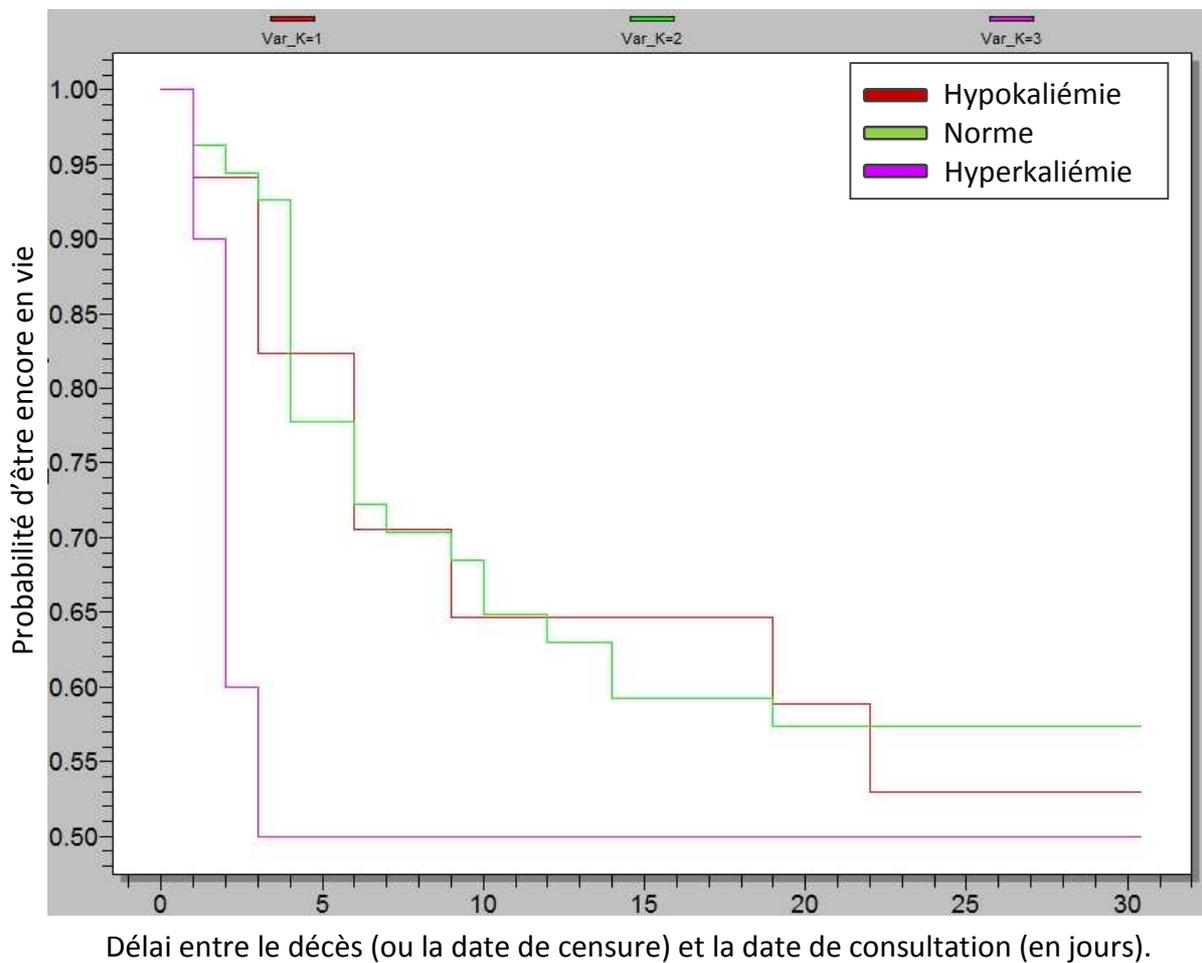
Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

**Figure 30** : Courbe de survie des chiens présentant une hyponatrémie (n = 10), celle des chiens ayant une natrémie dans les normes (n = 61) et celle des chiens présentant une hypernatrémie (n = 10).



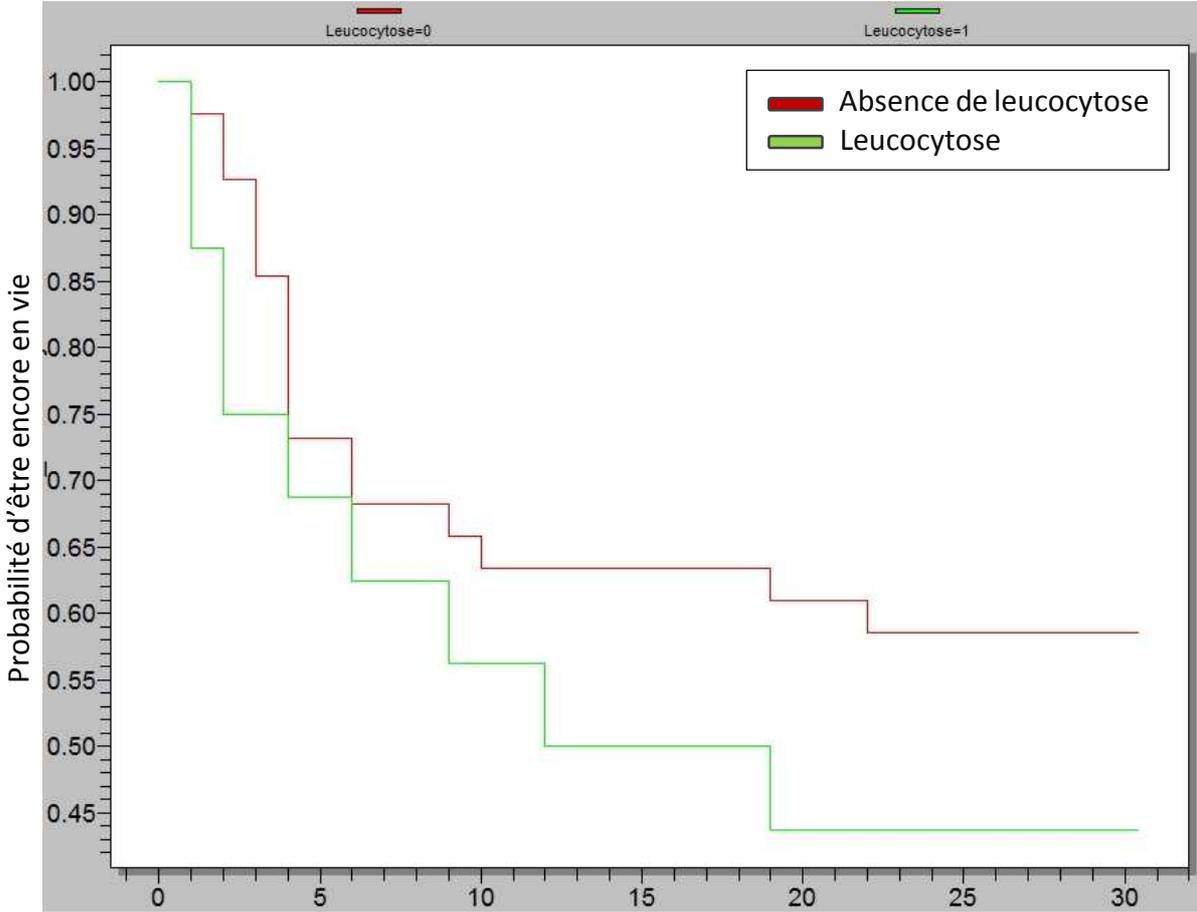
Classe 1 = hyponatrémie ; Classe 2 = norme ; Classe 3 = hypernatrémie

**Figure 31** : Courbe de survie des chiens présentant une hypokaliémie (n = 17), celle des chiens ayant une kaliémie dans les normes (n = 54) et celle des chiens présentant une hyperkaliémie (n = 10).



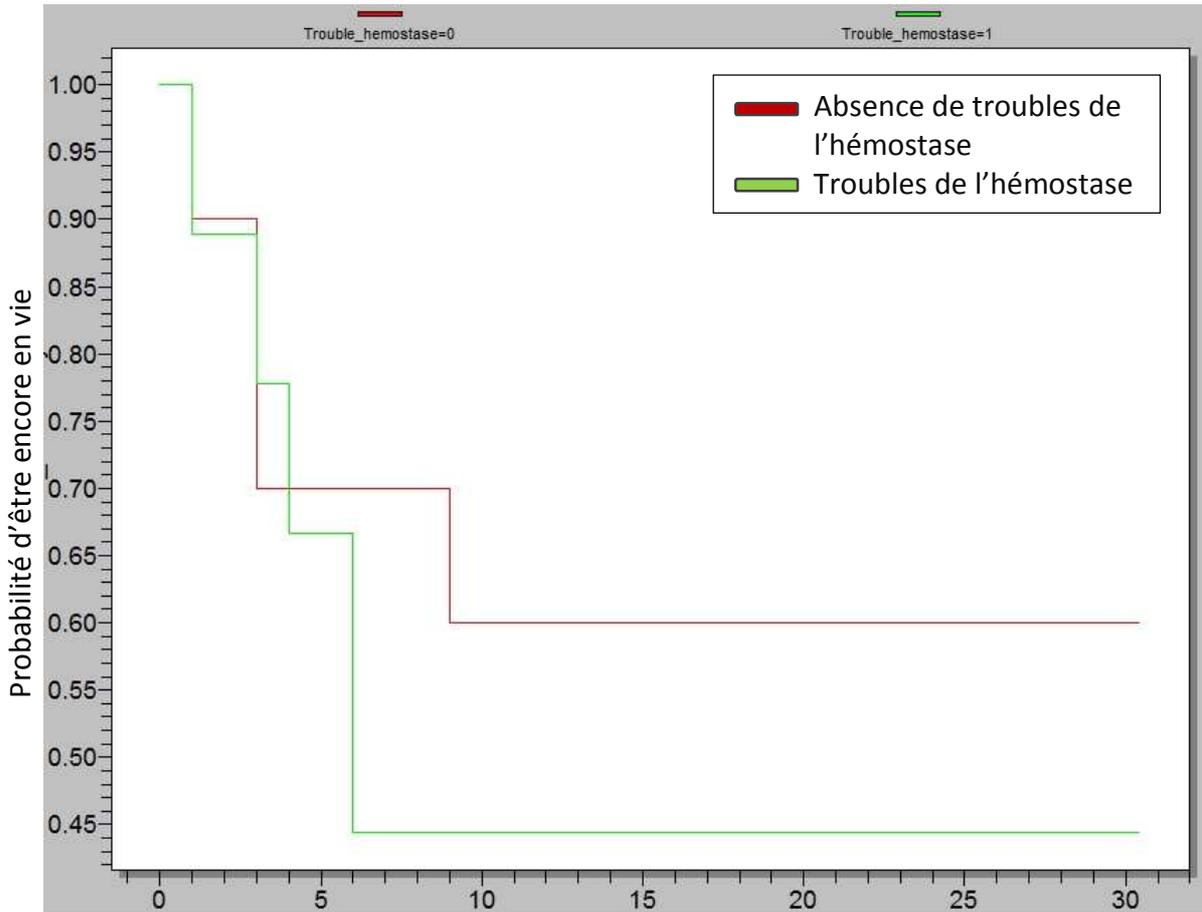
Classe 1 = hypokaliémie ; Classe 2 = norme ; Classe 3 = hyperkaliémie

**Figure 32** : Courbe de survie des chiens présentant une leucocytose (n = 16) *versus* celle des chiens ne présentant pas de leucocytose (n = 41).



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).

**Figure 33** : Courbe de survie des chiens présentant des troubles de l'hémostase (n = 9) versus celle des chiens ne présentant pas de troubles de l'hémostase (n = 10).



Délai entre le décès (ou la date de censure) et la date de consultation (en jours).



# IDENTIFICATION DE FACTEURS DE RISQUE DE DÉCÈS CHEZ DES CHIENS ATTEINTS DE PANCRÉATITE

**REIF Clémence**

## **Résumé :**

Les pancréatites canines sont des maladies relativement courantes, bien qu'il soit difficile de déterminer avec exactitude leur prévalence. Ces affections, dans leurs formes graves, peuvent avoir une issue fatale. Ainsi, l'évaluation du degré de gravité des pancréatites est une part cruciale de la prise en charge de ces affections.

Après un rappel des notions d'anatomie et de physiologie du pancréas, un bilan des connaissances actuelles concernant les pancréatites canines est réalisé.

Cette étude a consisté à rechercher une association entre des données paracliniques et la survenue du décès chez des chiens atteints de pancréatite. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée sur une population de 86 chiens présentés en consultation au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2013 et ayant été diagnostiqués atteints de pancréatite.

Plusieurs facteurs de risque de décès ont été évalués : la présence d'une insuffisance rénale, le taux de créatinine, le résultat du dosage des enzymes hépatiques supérieur à trois fois la valeur supérieure de l'intervalle de référence, la présence d'une hyperglycémie, la présence d'une hypocalcémie ionisée, la natrémie (hyponatrémie, hypernatrémie), la kaliémie (hypokaliémie, hyperkaliémie), la présence d'une leucocytose, la présence d'une acidose métabolique et la présence de troubles de l'hémostase. Sous l'hypothèse d'absence de biais de sélection et de biais de classement et sous l'hypothèse que tous les facteurs de confusion potentiels majeurs aient bien été pris en compte, deux facteurs de risque de décès, à savoir l'insuffisance rénale (créatininémie  $\geq 16$  mg/l) et l'hyperglycémie (glycémie  $> 2$ g/l) ont été identifiés. Les chiens qui présentaient une insuffisance rénale sont en effet décédés 2,9 fois plus rapidement que ceux qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale et les chiens en hyperglycémie sont décédés 4,1 fois plus rapidement que ceux qui n'étaient pas en hyperglycémie. Il apparaît également que le taux de créatinine pourrait être utilisé comme un facteur pronostique. Les chiens présentant un taux de créatinine strictement supérieur à 32 mg/l sont en effet décédés 9,1 fois plus rapidement que ceux qui présentaient un taux de créatinine compris entre 8 mg/l et 12,3 mg/l.

**Mots clés :** FACTEUR DE RISQUE / PANCRÉATITE / COLLECTE DE DONNÉES / MORT / PRONOSTIC / SURVIE / INSUFFISANCE RÉNALE / HYPERGLYCÉMIE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN / ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE / ALFORT

## **Jury :**

Président : Pr.

Directeur : Dr Ghita BENCHEKROUN

Co-directeur : Dr Loïc DESQUILBET

Assesseur : Dr Fanny PILOT-STORCK

# IDENTIFICATION OF MORTALITY RISK FACTORS IN DOGS WITH PANCREATITIS

**REIF Clémence**

## **Summary:**

Canine pancreatitis are relatively common disorders in dogs, although their prevalence remain very difficult to determine accurately. In severe cases, the issue is often fatal. Therefore, assessment of canine pancreatitis severity and identification of risk factors is fundamental for their successful management.

After a brief reminder about anatomy and physiology of the pancreas, a review about canine pancreatitis is presented.

The aim of this study was to investigate associations between paraclinical data and the occurrence of death in dogs with pancreatitis. This study is a retrospective cohort of 86 dogs admitted in the teaching hospital of the Alfort School Veterinary Medicine, between the first of January 2008 and the 31st December 2013, and diagnosed with pancreatitis.

Several exposures as potential mortality risk factors were evaluated: the presence of kidney failure, the serum creatinine concentration, a value of the hepatic enzymes above three times the superior value of the reference range, the presence of hyperglycemia, the presence of a ionized hypocalcemia, the serum sodium concentration (hyponatremia, hypernatremia), the serum potassium concentration (hypokalemia, hyperkalemia), the presence of leukocytosis, the presence of metabolic acidosis and the presence of hemostasis disorders. Under the assumption of the absence of selection and classification bias and under the assumption that all the main confounding factors were taken into account, kidney failure (creatinine  $\geq 16$  mg/l) and hyperglycemia (glycemia  $> 2$ g/l) were identified as mortality risk factors. Dogs with a kidney failure died 2,9 times faster than dogs without kidney failure and dogs with hyperglycemia failure died 4,1 times faster than dogs without hyperglycemia. It also appears that serum creatinine concentration may be used as a prognostic factor. The dogs with a serum creatinine concentration above 32 mg/l died 9,1 times faster than those that had a serum creatinine between 8 mg/l et 32 mg/l.

**Keywords:** RISK FACTOR / PANCREATITIS / DATA COLLECTION / MORTALITY / PROGNOSIS / SURVIVAL / KIDNEY FAILURE / HYPERGLYCEMIA / DOMESTIC CARNIVORE / DOG / NATIONAL VETERINARY SCHOOL / ALFORT

## **Jury:**

President: Pr.

Director: Dr. Ghita BENCHEKROUN

Co-director: Dr. Loïc DESQUILBET

Assessor: Dr. Fanny PILOT-STORCK