



HAL
open science

Pancréatite et diabète sucré chez le chien : étude rétrospective sur 74 chiens présentés au ChuvA entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2021

Olivier Bouchard

► **To cite this version:**

Olivier Bouchard. Pancréatite et diabète sucré chez le chien : étude rétrospective sur 74 chiens présentés au ChuvA entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2021. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03978599

HAL Id: dumas-03978599

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978599>

Submitted on 8 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**PANCRÉATITE ET DIABÈTE SUCRÉ CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE SUR 74 CHIENS PRÉSENTÉS AU CHUVA
ENTRE LE 1^{ER} JANVIER 2010 ET LE 31 DÉCEMBRE 2021**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 21 Octobre 2022

par Olivier, Vincent, Philippe BOUCHARD

sous la direction de

Morgane CANONNE-GUIBERT

JURY

Président du jury :	M. Matthias KOHLHAUER	Maître de Conférences HDR
Directrice de thèse :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Guillemette CREPEAUX	Maître de Conférences à l'EnvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loïc	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benchekroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambrom	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Maufré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M. Matthias Kohlhauer, Maître de conférences à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité et de votre aide au cours de ce travail.

À Mme Morgane CANONNE-GUIBERT, Maître de conférences à l'EnvA,

Merci pour vos précieux conseils et pour votre aide tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci pour votre réactivité et pour le temps que vous avez passé à apporter vos corrections à ce travail. Merci enfin pour votre constante positivité et votre motivation du début à la fin de cette thèse.

À Mme Guillemette CRÉPEAUX, Maître de conférences à l'EnvA,

Merci pour l'attention que vous avez portée à ce travail et pour votre disponibilité pour le corriger.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	11
Introduction	13
Première partie : Étude bibliographique de la pancréatite et du diabète sucré	15
I. Les pancréatites du chien	16
<i>A. Rappels anatomiques et physiologiques du pancréas exocrine</i>	<i>16</i>
a. Rappels anatomiques du pancréas exocrine	16
b. Rappels histologiques du pancréas exocrine	17
c. Physiologie du pancréas exocrine.....	21
<i>B. Description pathologique et étiologie des pancréatites</i>	<i>26</i>
a. Définition.....	26
b. Étiologie et physiopathogénie des pancréatites	27
c. Épidémiologie des pancréatites	30
d. Anamnèse et commémoratifs des pancréatites	30
e. Signes cliniques	31
f. Complications des pancréatites	32
<i>C. Diagnostic des pancréatites</i>	<i>35</i>
a. Examens d'orientation	35
b. Diagnostic enzymatique	36
c. Diagnostic par imagerie médicale	39
d. Analyse du liquide d'épanchement.....	45
e. Diagnostic anatomo-pathologique.....	45
f. Conclusion sur le diagnostic de la pancréatite aigüe.....	49
<i>D. Prise en charge des pancréatites</i>	<i>50</i>
a. Prise en charge de la pancréatite aigüe.....	50
b. Prise en charge des pancréatites chroniques.....	54
<i>E. Pronostic des pancréatites</i>	<i>55</i>
II. Le diabète sucré	58
<i>A. Rappels histologiques et physiologiques du pancréas endocrine</i>	<i>58</i>
a. Histologie et physiologie du pancréas endocrine	58
b. Physiologie du pancréas endocrine.....	59
c. La glycémie	60
d. L'insuline.....	62
<i>B. Description étio-pathogénique du diabète sucré</i>	<i>70</i>
a. Définition du diabète sucré.....	70
b. Classifications des diabètes	70

c. Étiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chien	71
<i>C. Épidémiologie du diabète sucré</i>	72
<i>D. Anamnèse et présentation clinique</i>	73
<i>E. Démarche diagnostique du diabète sucré</i>	77
a. Établir le diagnostic du diabète sucré	77
b. Mettre en évidence les complications	78
c. Recherche des affections intercurrentes	80
<i>F. Prise en charge du diabète sucré</i>	82
a. Insulinothérapie	82
b. Alimentation	87
c. Exercice physique	88
d. Stérilisation	88
e. Traitement des complications	88
<i>G. Pronostic du diabète sucré</i>	88
Deuxième partie : étude expérimentale	91
I. Objectifs de l'étude	92
II. Matériels et méthodes	93
<i>A. Animaux de l'étude</i>	93
<i>B. Données recueillies</i>	94
a. Anamnèse et examen clinique	94
b. Examens biologiques	95
c. Échographie	96
d. Évaluations des maladies intercurrentes	96
<i>C. Étude statistique</i>	96
<i>D. Résultats</i>	98
a. Population étudiée	98
b. Données cliniques	100
c. Données biologiques	102
d. Données échographiques	110
e. Complications et comorbidités fréquentes du diabète sucré	112
<i>E. Discussion des résultats</i>	115
a. Epidémiologie	115
b. Signes anamnésiques et cliniques	115
c. Données biochimiques	116
d. Ionogramme	117
e. Numération formule sanguine	117
f. Analyse d'urine	118
g. Données échographiques	118
h. Complications et comorbidités fréquentes du diabète sucré	119
<i>F. Discussion du recrutement et des biais</i>	120
a. Biais de classement	120

b. Biais de recrutement	121
<i>G. Limites de l'étude</i>	121
<i>H. Conclusion</i>	122
Liste des références bibliographiques	125
Annexe 1	Erreur ! Signet non défini.

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie d'un pancréas de chat en vue ventrale (Barone, 1984).	16
Figure 2 : Abouchement des conduits pancréatiques par deux papilles séparées chez le chien (Canonne-Guibert 2020).	17
Figure 3 : Structure histologique du pancréas à l'échelle du lobule, HES, faible grossissement. La structure entourée est le lobule, et les flèches désignent les acini (Cordonnier).....	18
Figure 4 : Coupe histologique d'un pancréas de chien sain. Les ilots de Langerhans sont les gros groupements cellulaires clairs (entourés en orange), et les acini sont les plus petits groupes de cellules, plus foncés (flèches rouges). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x500 (Bjerneby et Kari, 2002).....	19
Figure 5 : Schéma de l'anatomie microscopique du pancréas (Cordonnier, 2017).....	20
Figure 6 : Coupe histologique des acini pancréatiques, HES, fort grossissement. La structure entourée en jaune est un acini, et la cellule désignée par la flèche noire est une cellule acineuse pancréatique (Cordonnier, 2017).	21
Figure 7 : Physiologie du processus d'activation des pro-enzymes pancréatiques protéolytiques (Cours de physiologie ENVT).....	22
Figure 8 : Rôle de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion de la partie alcaline du suc pancréatique (Storck, 2017).....	23
Figure 9 : Bilan du contrôle hormonal de la sécrétion pancréatique, traduit de l'anglais (Sherwood <i>et al.</i> , 2013).	25
Figure 10 : Coupe histologique d'un pancréas de chat atteint de pancréatite aiguë. On remarque une infiltration par des cellules mononuclées (flèches noires) et une nécrose de la graisse périphérique (zone entourée en noir). Hématoxylin et Eosine (H&E) x40 (Bazelle et Watson, 2014).	26
Figure 11 : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique. On reconnaît l'infiltration lymphocytaire (cellules à noyaux noirs) et la fibrose périphérique (en rouge). Coloration rouge sirius, échelle = 50µm (Watson, 2012).	27
Figure 12 : Hypothèse de la colocalisation des grains de zymogène et des lysosomes (Mansfield, 2012).....	29
Figure 13 : Schéma décrivant la formation de la zone inflammatoire et sa différenciation en abcès ou en pseudokyste pancréatiques. Adapté et traduit de Jones <i>et al.</i> , 1975.....	34
Figure 14 : Schéma représentant le fonctionnement du dosage de la DGGR et le lien avec la lipase pancréatique (adapté de (De Sousa Shannon, s. d.)	39
Figure 15 : Clichés radiographiques de l'abdomen chez une chienne croisée de 7 ans présentant une pancréatite ; vues latéro-latérale (a) et ventro-dorsale (b) réalisées 2 heures après administration de	

sulfate de baryum. On remarque un déplacement ventral et vers la droite du duodénum descendant (Gibbs <i>et al.</i> , 1972).....	40
Figure 16 : Image échographique de pancréas normal. (a) Image du lobe droit d'un pancréas (flèche) de chien qui apparaît de forme triangulaire, logé dorsalement au duodénum descendant (DD) et crânialement au rein droit (RK). (b) Image du lobe gauche d'un pancréas (flèche) de chat qui apparaît logé la veine porte (PV) et la veine cave caudale (CVC) dorsalement, et le foie (LI) crânialement. Adapté et traduit de Berry, 2018.	40
Figure 17 : Échographie abdominale montrant une hyper-échogénicité marquée des graisses péri-pancréatiques, une augmentation de la taille du pancréas qui apparait hétérogène avec de nombreuses plages hypo-échogènes (Mansfield, 2012).....	41
Figure 18 : Courbes moyennes de l'intensité d'éclairage d'un pixel en fonction du temps chez les chiens sains (carrés), et atteints de pancréatite aigüe au cours de leur premier examen (ronds) ou au cours de leur réévaluation 10 à 15 jours plus tard (triangles). (Rademacher <i>et al.</i> , 2016).....	42
Figure 19 : Reconstructions d'angioscanners de 4 chiens différents placés sur le dos au cours de la phase veineuse du produit de contraste. (A) Pancréas normal (P), (B) Gain homogène de contraste dans le pancréas avec épaissement du lobe gauche (flèche). Le rein gauche est visible (L). (C) Gain hétérogène de contraste du corps du pancréas (flèche). On note la dilatation du conduit biliaire (*) et l'estomac (S) rempli d'un contenu liquidien, indiquant probablement un iléus gastrique. (D) Gain sévèrement hétérogène de contraste du pancréas (flèche). Traduit de French <i>et al.</i> , 2019.....	44
Figure 20 : Examen cytologique du pancréas chez un chien sain. Un amas de cellules acineuses très jointives est visible et aucune cellule inflammatoire n'est observable. Coloration Diff-quick, grossissement x500 (Xenoulis, 2015).	46
Figure 21 : Examens cytologiques lors de pancréatite aigüe chez le chien. Sur la Figure 19a, des polynucléaires neutrophiles (N) et des cellules acineuses pancréatiques normales (A) sont observables [Coloration Diff-quick, grossissement x500, (Xenoulis, 2015)]. Sur la figure 13b, une inflammation suppurative marquée est visible, caractérisée par de nombreux neutrophiles normaux et dégénérés et accompagnée par des atypies secondaires des cellules acineuses [Coloration MGG, grossissement x500, (Bjorneby et Kari, 2002)].	46
Figure 22 : Examen histologique d'un pancréas de chat caractéristique d'une pancréatite aigüe. On remarque l'infiltration inflammatoire (I) de polynucléaires neutrophiles, mais il n'y a ni fibrose, ni changements histologiques irréversibles. Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x200, (Xenoulis, 2015).	Erreur ! Signet non défini.
Figure 23 : Examen histologique d'un pancréas de chat caractéristique d'une pancréatite chronique. On remarque la présence de fibrose (F) et d'infiltration lymphocytaire (L). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x200 (Xenoulis, 2015).	48
Figure 24 : Protocole de fluidothérapie avec évaluation de l'animal toutes les 8h (Mansfield, 2012).	51
Figure 25 : Histologie d'un pancréas de chien sain. Les ilots de Langerhans sont les gros groupements cellulaires clairs (entourés en orange), et les acini sont les plus petits groupes de cellules, plus foncés (flèches rouges). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x500. (Bjorneby et Kari, 2002) .	59
Figure 26 : Les facteurs affectant la glycémie (Sherwood <i>et al.</i> , 2013).	60

Figure 27 : Réponses des hormones du pancréas endocrine à une hyperglycémie ou une hypoglycémie (Cunningham et Klein, 2007).....	62
Figure 28 : Structures moléculaires de l'insuline humaine, porcine et bovine (Magnan et Ktorza, 2005).....	63
Figure 29 : Clivage du peptide C permettant la formation de l'insuline à partir de la pro-insuline (Hall <i>et al.</i> , 2021).....	64
Figure 30 : Cinétique de sécrétion de l'insuline lors d'une stimulation glucidique constante (Cunningham et Klein, 2007).....	65
Figure 31 : Schéma représentant le mécanisme permettant l'exocytose de l'insuline suite à une augmentation du glucose plasmatique (Hall <i>et al.</i> , 2021).....	66
Figure 32 : Régulation nerveuse ortho- et parasympathique de la libération d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).....	67
Figure 33 : Mécanismes de contrôle de la sécrétion d'insuline (Sherwood <i>et al.</i> , 2013).	68
Figure 34 : schéma de l'effet de l'insuline sur les canaux GLUT et le glucose.....	69
Figure 35 : Photographie d'une cataracte hypermature de chien (Chahory, 2020).....	75
Figure 36 : Hémorragie rétinienne chez un chien (Chahory, 2020).....	75
Figure 37 : Comparaison de la concentration en fructosamines sériques entre le groupe des chiens atteints de diabète et le groupe des chiens atteints d'autres maladies (Jensen, 1992).	78
Figure 38 : Courbe de la filtration à travers le filtre glomérulaire (courbe violette), de la réabsorption (courbe rose) et de l'excrétion urinaire de glucose en fonction de la glycémie. On remarque que la courbe de réabsorption atteint un plateau (à partir de 1,8 g/L), et qu'au-delà de cette valeur, la réabsorption du glucose ne permet pas de compenser la filtration, ce qui aboutit à une glucosurie..	78
Figure 39 : Image d'hémorragie rétinienne chez un chien atteint de diabète sucré hypertensif (Miller et Brines, 2018).	79
Figure 40 : Mesure de la pression artérielle à l'aide d'un brassard.....	80
Figure 41 : Courbe de glycémie d'un chien traité par une insulinothérapie biquotidienne. L'insuline est injectée à 8h et 20h (flèches violettes). Le nadir survient à 15h, soit 7h après l'injection du matin, et sa valeur est de 0,9 g/L (flèche jaune). La glycémie est contrôlée sur toute la période de la courbe de glycémie.	86
Figure 42 : Arbre décisionnel d'inclusion des chiens dans le groupe atteint de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique.....	93
Figure 43 : Graphique indiquant le nombre d'individus pour chaque race représentée.	99
Figure 44 : Graphique indiquant la répartition des âges des chiens de l'étude.....	99



Liste des tableaux

Tableau 1 : Bilan de la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine.....	22
Tableau 2 : Processus d'activation des enzymes protéolytiques.	22
Tableau 3 : Signes cliniques rencontrés chez 70 chiens atteints d'une pancréatite aigüe et fréquence de présentation (Hess <i>et al.</i> , 1998 ; Steiner, 2018).....	31
Tableau 4 : Interprétation et caractéristiques du test Spec cPL (adapté de Canonne, 2019).....	37
Tableau 5 : Interprétation du test rapide cPL (inspiré de Idexx, SNAP cPL Test Product Insert).....	38
Tableau 6 : : Les différentes préparations d'insuline utilisables chez le chien et le chat et leurs caractéristiques (Behrend <i>et al.</i> , 2018).....	84
Tableau 7 : données recueillies pour chaque cas de l'étude.	94
Tableau 8 : Caractéristiques générales de la population de chiens de l'étude.....	98
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des deux groupes de chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés dans chaque groupe.....	100
Tableau 10 : Comparaison des signes cliniques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète. Les signes cliniques significativement plus fréquents chez les chiens atteints de diabète et de pancréatite que chez les chiens atteints de diabète sont en gras.....	101
Tableau 11 : Caractéristiques biochimiques des chiens de l'étude : le pourcentage de chiens présentant des paramètres augmentés et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.....	102
Tableau 12 : Comparaison des paramètres biochimiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.....	103
Tableau 13 : Comparaison des médianes des paramètres biochimiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.....	104
Tableau 14 : Caractéristiques électrolytiques des chiens de l'étude : le pourcentage de chiens présentant des paramètres diminués ou augmentés et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.	105
Tableau 15 : Comparaison des paramètres électrolytiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.....	106
Tableau 16 : Comparaison des médianes des paramètres électrolytiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.....	107

Tableau 17 : Caractéristiques hématologiques des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.	107
Tableau 18 : Comparaison des paramètres hématologiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.	108
Tableau 19: Caractéristiques urinaires des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés. Pour les valeurs quantitatives, la médiane et les quartiles Q1 et Q3 sont indiqués dans la colonne de droite.	108
Tableau 20 : Comparaison des médianes des paramètres urinaires quantitatifs entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide d'un test de Mann-Whitney.	109
Tableau 21 : Caractéristiques hématologiques des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.	110
Tableau 22 : Comparaison des paramètres échographiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.	111
Tableau 23 : Complications étudiées parmi les chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.	113
Tableau 24 : Comorbidités étudiées parmi les chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.	113
Tableau 25 : Comparaison des complications entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.	114
Tableau 26 : Comparaison des comorbidités entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.	114

Liste des abréviations

ACTH : Corticostimuline (AdrénocorticoTropic Hormone)

AINS : Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens

AIS : Anti-inflammatoires Stéroïdiens

AKI : Insuffisance Rénale Aigüe (Acute Kidney Injury)

ALI : Insuffisance Pulmonaire Aigüe (Acute Lung Injury)

ARDS : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (Acute Respiratory Distress Syndrome)

CCK : CholécystoKinine

CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort

CIRCI : Critical Illness Related Corticoïd Insufficiency

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CRP : Protéine C Réactive

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DGGR : 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester

ENVA : École Nationale Vétérinaire d'Alfort

IPE : Insuffisance Pancréatique Exocrine

ITU : Infection du Tractus Urinaire

SIRS ; Syndrome Inflammatoire à Réponse Systémique

TLI : Trypsin-Like Immunoreactivity

Introduction

Le pancréas est un organe de l'abdomen crânial, logé dans la première boucle duodénale, à la sortie de l'estomac. D'un point de vue histologique et fonctionnel, on distingue deux parties : le pancréas exocrine et le pancréas endocrine. Le pancréas exocrine représente la majeure partie de l'organe et sécrète de nombreuses enzymes indispensables à la digestion. Le pancréas endocrine permet d'assurer la régulation de la glycémie par l'intermédiaire de différentes hormones : le glucagon et l'insuline qui sont respectivement hyper- et hypoglycémifiants.

Les fonctions de ces deux parties sont très différentes, et les affections touchant respectivement ces deux régions sont aussi bien distinctes. Les affections concernant le pancréas exocrine comprennent principalement les inflammations (pancréatite aiguë, pancréatite chronique), l'insuffisance pancréatique exocrine et les affections tumorales ; en majorité l'expression clinique sera alors dominée par des troubles digestifs parfois compliqués d'amaigrissement. Les affections du pancréas endocrine correspondent à des excès ou des insuffisances de production hormonale : le diabète sucré est de loin l'affection la plus prévalente (insuffisance absolue ou relative en insuline), devant l'insulinome (tumeur à l'origine d'un excès de production d'insuline) et le glucagonome (tumeur, encore plus rare, à l'origine d'un excès de production de glucagon avec diabète sucré secondaire).

Les inflammations du pancréas exocrine sont très fréquentes chez le chien. En effet, à l'autopsie, 2,6% et 34% des chiens présenteraient une pancréatite aiguë et chronique respectivement (Watson *et al.*, 2007). Le diabète sucré est aussi une maladie à forte prévalence. Pour obtenir un ordre de grandeur de cette prévalence chez le chien, deux études ont été réalisées au Royaume-Uni : une première étude a montré que sur 46 593 chiens assurés, 151 étaient diabétiques, soit une prévalence de 0,32% (Mattin *et al.*, 2014). La seconde étude portait sur 128 210 chiens admis en consultation dans 89 cliniques vétérinaires et a rapporté une prévalence apparente du diabète sucré de 0,34% (Davison *et al.*, 2005).

Les affections touchant les deux régions fonctionnelles du pancréas sont bien différentes ; toutefois, pancréas exocrine et pancréas endocrine restent anatomiquement intriqués. La co-présence d'une pancréatite et d'un diabète sucré est fréquente chez les carnivores domestiques ; chez le chien, la présence d'un diabète sucré semble être un facteur de risque de développer une pancréatite aiguë d'issue mortelle (R. S. Hess *et al.*, 2000a). D'autre part, la pancréatite aiguë est l'une des principales affections observées dans un contexte de déstabilisation d'un diabète sucré avec crise d'acido-cétose (R. S. Hess *et al.*, 2000a). Malgré ces observations, un lien étio-pathogénique ou causal n'a jusqu'à présent pas été clairement établi.

Un travail similaire à celui-ci a été réalisé en 2018 chez le chat. Cette étude rétrospective concernant 36 chats présentés au CHUVA avait pour but de décrire les caractéristiques épidémiocliniques, paracliniques et la survie des chats atteints de diabète sucré avec pancréatite aiguë ou chronique concomitante (diagnostic simultané ou séquentiel). Cette étude a montré que les chats atteints de diabète sucré et d'une pancréatite avaient une médiane de survie plus importante que celle déjà publiée pour les chats atteints seulement d'une pancréatite ou d'un diabète sucré. Un facteur de risque de décès précoce semble avoir été mis en évidence par cette étude, il s'agit de la présence à l'échographie de signes évocateurs d'une atteinte des voies biliaires. En revanche, cette étude semble montrer que l'augmentation de l'activité des enzymes hépatiques, l'hyperbilirubinémie,

l'hypokaliémie, la présence d'un épisode aigu nécessitant une hospitalisation, ou la présence d'un épisode antérieur de diabète acido-cétosique ne sont pas des facteurs de risque de survie plus courte.

L'objectif de cette thèse était donc de comparer les chiens diabétiques des chiens atteints de diabète et de pancréatite simultanément. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et les examens d'imagerie de ces chiens ont donc été comparés.

En préambule de l'étude expérimentale rétrospective, une première partie bibliographique portera sur l'étude des pancréatites aiguës et chroniques dans un premier temps, puis sur l'étude du diabète sucré chez le chien.

Première partie : Étude bibliographique de la pancréatite et du diabète sucré

Cette première partie est un rappel bibliographique sur la pancréatite et le diabète sucré chez le chien.

La première sous-partie sera consacrée à la pancréatite, et la seconde au diabète sucré. Au sein de chaque sous-partie, les maladies seront abordées de manière similaire selon le plan suivant : des rappels anatomiques, histologiques et physiologiques des parties exocrine et endocrine respectivement seront d'abord abordés, puis une description étiologique et épidémiologique, la présentation clinique et les complications fréquentes de chaque affection seront présentées. Les différentes approches diagnostiques seront ensuite abordées, en précisant leurs limites. Enfin, la prise en charge médicale et nutritionnelle, puis le pronostic seront spécifiquement décrits.

I. Les pancréatites du chien

Comme expliqué dans la première partie, une pancréatite correspond à une inflammation du pancréas exocrine. Deux types sont communément distingués : la pancréatite aiguë et la pancréatite chronique. Néanmoins, l'évolution au long cours d'une pancréatite chronique peut se manifester par des accès aigus de troubles digestifs comme cela sera reprecisé par la suite.

Avant d'étudier l'étiopathogénie, la présentation clinique, le diagnostic, le traitement et le pronostic des pancréatites aiguës et chroniques, des rappels anatomiques, physiologiques et histologiques du pancréas exocrine sont proposés.

A. Rappels anatomiques et physiologiques du pancréas exocrine

a. Rappels anatomiques du pancréas exocrine

Le pancréas est une des annexes digestives, présente dans la partie crâniale de la cavité abdominale. C'est un organe glandulaire en proximité directe et étroite avec l'estomac et le duodénum : il forme un « V » dont une branche, le lobe gauche, est accolée au pylore et à la grande courbure de l'estomac, et la seconde, le lobe droit, est accolée à la partie descendante du duodénum. La dernière partie du pancréas, le corps, se trouve caudalement à la courbure crâniale du duodénum (Barone, 1984) (Figure 1).

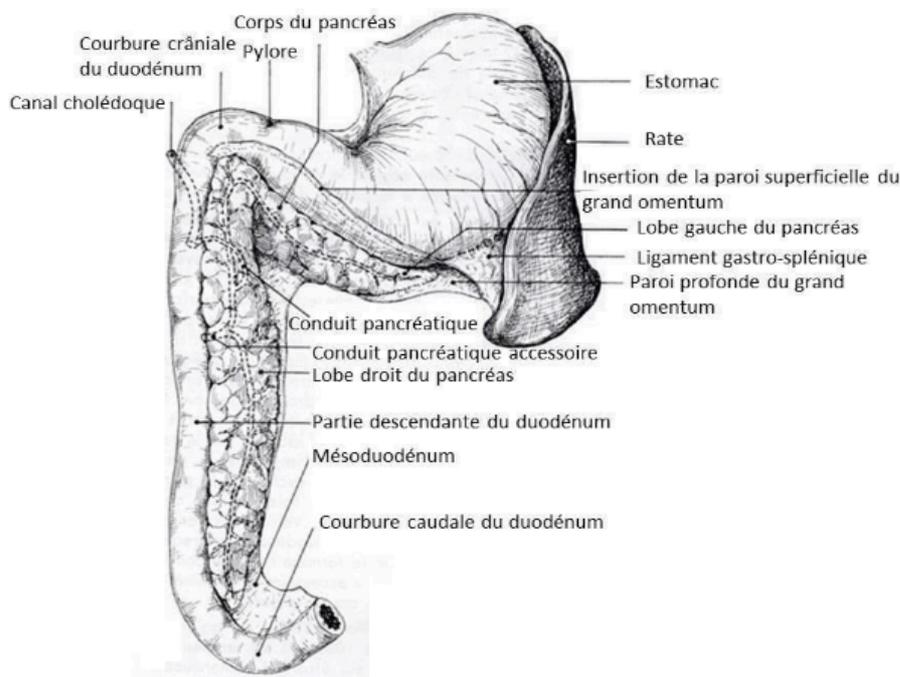


Figure 1 : Anatomie d'un pancréas de chat en vue ventrale (Barone, 1984).

Les sécrétions pancréatiques atteignent le duodénum via les conduits pancréatiques principal et accessoire. Ces conduits s'abouchent au duodénum par les papilles de même nom (Figure 2) ; chez

le chien, contrairement au chat qui ne présente qu'un seul canal pancréatique, il y a donc bien deux papilles pancréatiques.

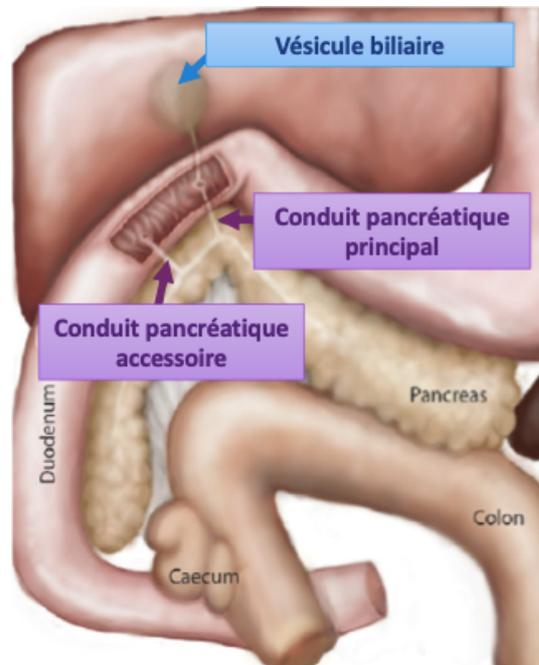


Figure 2 : Abouchement des conduits pancréatiques par deux papilles séparées chez le chien (Canonne-Guibert 2020).

b. Rappels histologiques du pancréas exocrine

Le pancréas exocrine représente 90% de la masse totale du pancréas. Il est constitué des acini et des tubules pancréatiques.

A l'échelle microscopique, le pancréas exocrine a une structure caractéristique d'une glande : une organisation en lobules, eux-mêmes divisés en acini (Figure 3).

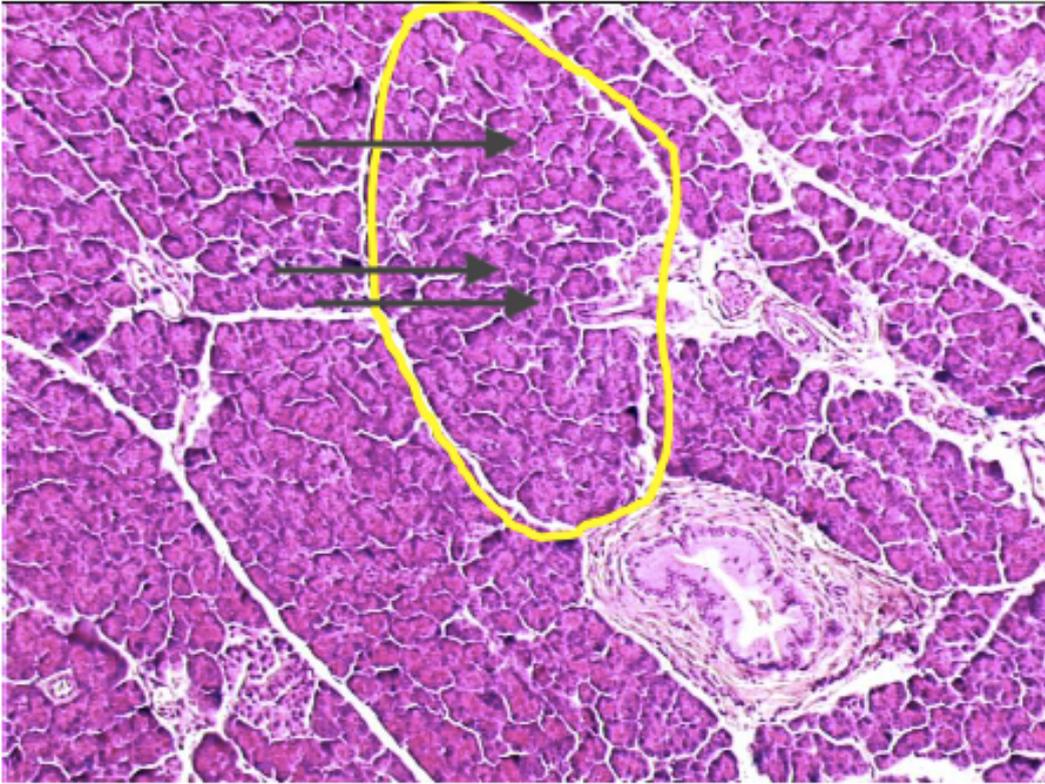


Figure 3 : Structure histologique du pancréas à l'échelle du lobule, HES, faible grossissement. La structure entourée est le lobule, et les flèches désignent les acini (Cordonnier).

Sur une coupe histologique de pancréas, on remarque premièrement deux types de tissu différents : les ilots de Langerhans et les acini (Figure 4).

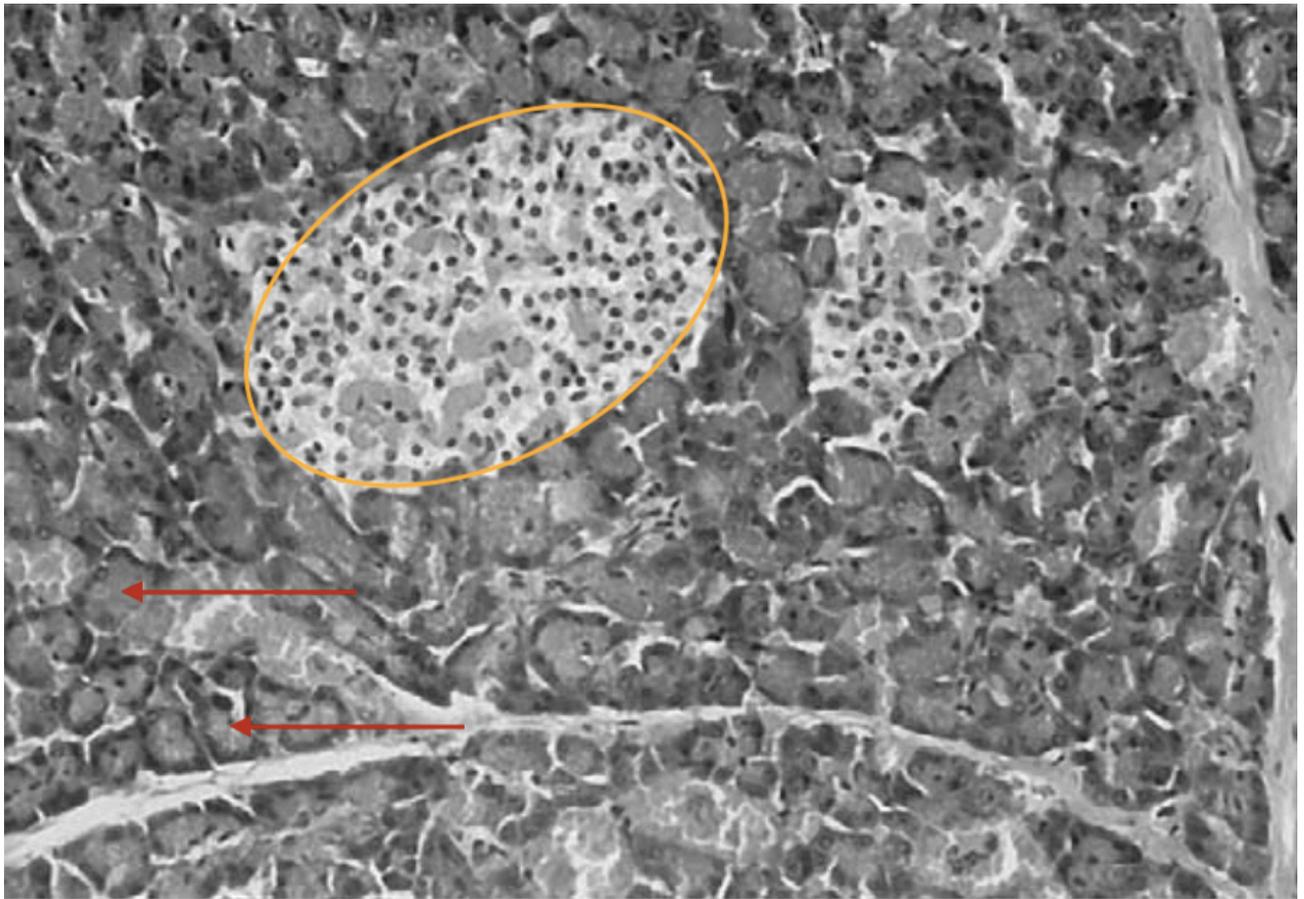


Figure 4 : Coupe histologique d'un pancréas de chien sain. Les ilots de Langerhans sont les gros groupements cellulaires clairs (entourés en orange), et les acini sont les plus petits groupes de cellules, plus foncés (flèches rouges). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x500 (Bjerneby et Kari, 2002).

Les acini sont constitués des cellules acineuses agencées de façon caractéristique en rosette autour des canaux intercalaires. Les cellules centro-acineuses font la jonction entre les canaux intercalaires et les cellules acineuses. Les canaux intercalaires se regroupent pour former les canaux intralobulaires. Enfin, chez le chien, les canaux intralobulaires s'unissent pour former les canaux interlobulaires puis les canaux pancréatiques principal et accessoire (Figure 5).

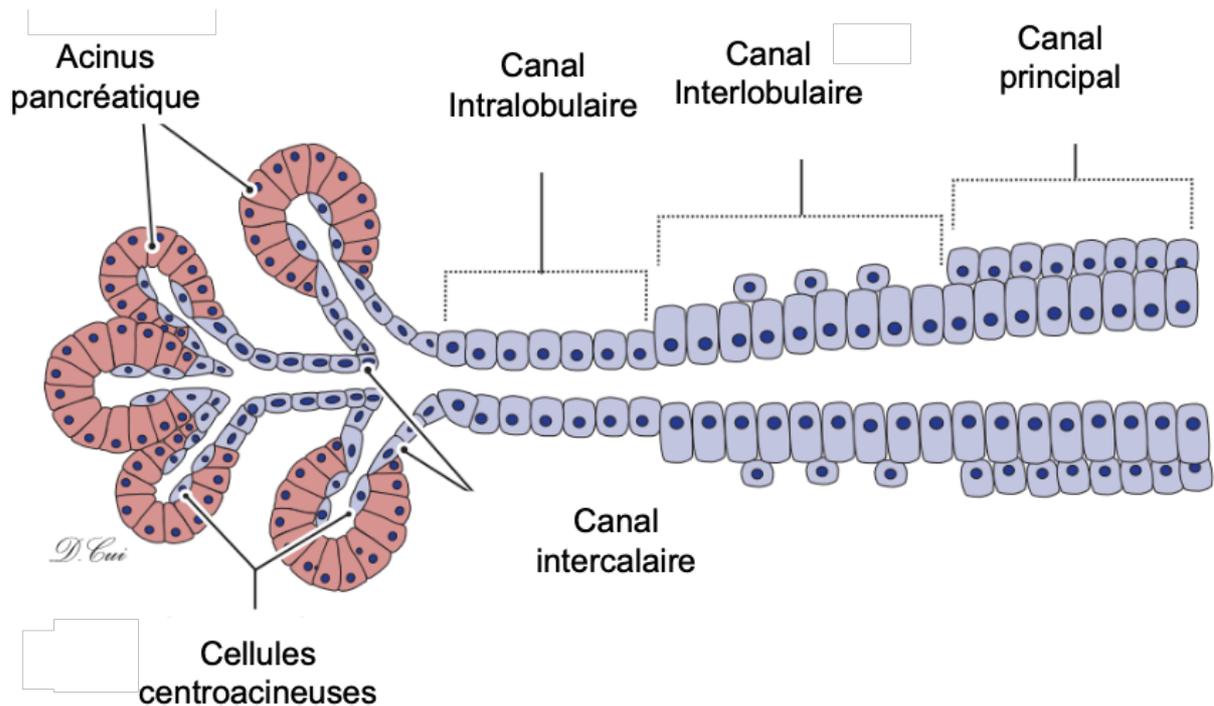


Figure 5 : Schéma de l'anatomie microscopique du pancréas (Cordonnier, 2017).

Les cellules acineuses sont des cellules polarisées : le pôle basal est basophile et contient le noyau, et le pôle apical est acidophile et contient les grains de zymogène, dont la définition et le rôle seront abordés plus tard (Figure 6).

Les cellules acineuses sont les principales cellules qui assurent la fonction exocrine du pancréas : elles sécrètent les enzymes de la digestion pancréatique. Les cellules centro-acineuses et les cellules canalaire sécrètent des électrolytes comme des bicarbonates, mais aussi des protéines comme le facteur intrinsèque.

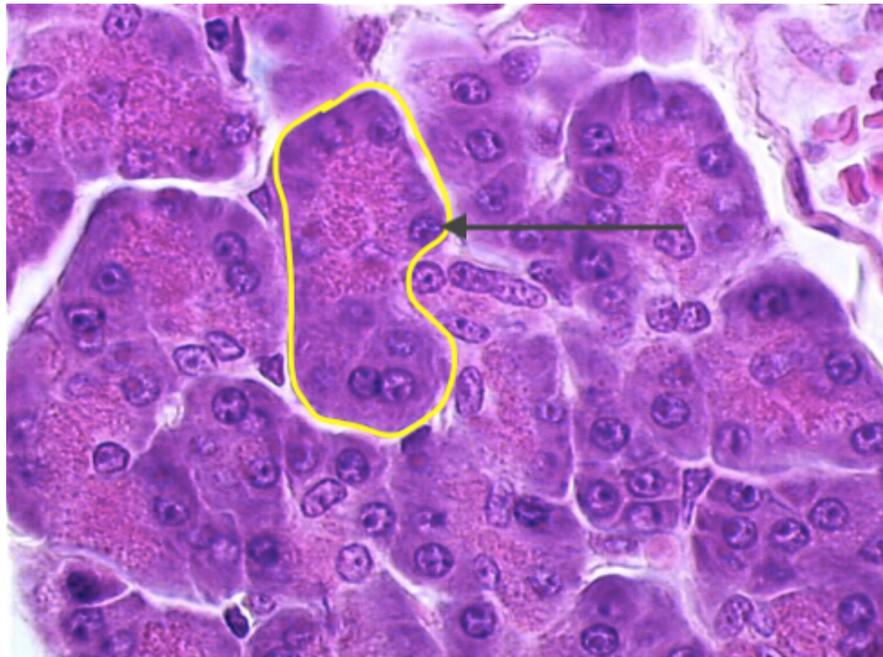


Figure 6 : Coupe histologique des acini pancréatiques, HES, fort grossissement. La structure entourée en jaune est un acini, et la cellule désignée par la flèche noire est une cellule acineuse pancréatique (Cordonnier, 2017).

c. Physiologie du pancréas exocrine

L'essentiel des informations de ce paragraphe est issu de l'ouvrage « *Animal physiology, from genes to organisms* » (Sherwood *et al.*, 2013).

La sécrétion exocrine pancréatique est un fluide basique qui contient principalement les enzymes digestives et des bicarbonates. Ce fluide est sécrété activement par les deux types cellulaires principaux : les cellules acineuses sécrètent les enzymes digestives, et les cellules canalaire sécrètent du bicarbonate de sodium (NaHCO_3^-).

- ***La sécrétion enzymatique***

Les enzymes pancréatiques permettent la digestion de nombreuses molécules complexes, assurant leur fragmentation en molécules plus petites et plus simples, absorbables par l'intestin. Parmi les nutriments digérés par les fluides pancréatiques, on trouve les protéines, les lipides et les polysaccharides. Les enzymes pancréatiques sont aussi de trois natures différentes : les enzymes protéolytiques, digérant les protéines, les lipases, digérant les lipides, et l'amylase, digérant les polysaccharides. Les 3 types d'enzymes digestives sont stockés ensemble au sein de vésicules bien compartimentées : les grains de zymogène et les lysosomes. Les grains de zymogène sont les compartiments cellulaires servant à stocker le trypsinogène, les lipases et les amylases, tandis que les lysosomes contiennent les protéases. Les enzymes produites sont par la suite libérées simultanément lors de l'exocytose.

Pour éviter l'autodigestion des cellules acineuses pancréatiques par les enzymes qu'elles produisent, de nombreuses enzymes produites sont présentes au sein de la cellule à l'état inactif. Les enzymes inactives (pro-enzymes) seront par la suite activées par un processus spécifique. C'est le cas notamment des enzymes protéolytiques. Le tableau 1 et la figure 7 récapitulent l'ensemble de ces données.

Tableau 1 : Bilan de la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine.

Type d'enzyme	Substrat de la réaction	Produit de la réaction	Forme sécrétée
Protéolytiques	Protéines	Acides aminés simples ou courtes chaînes peptidiques	Inactive
Amylase	Polysaccharides	Disaccharides	Active
Lipase	Triglycérides	Acides gras simples et monoglycérides	Active

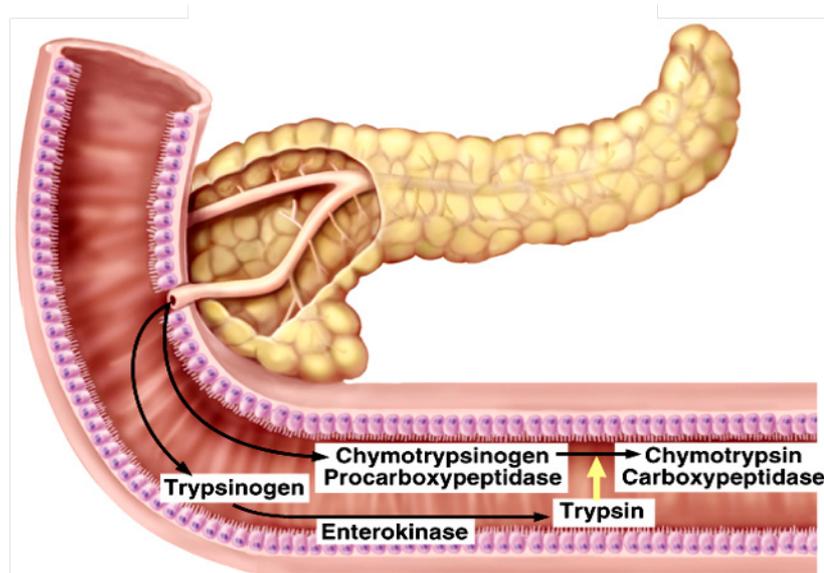


Figure 7 : Physiologie du processus d'activation des pro-enzymes pancréatiques protéolytiques (Cours de physiologie ENVT).

Les pro-enzymes protéolytiques produites par le pancréas exocrine sont le trypsinogène, le chymotrypsinogène et la procarboxypeptidase. Le tableau 2 récapitule le mode d'activation de ces trois pro-enzymes.

Tableau 2 : Processus d'activation des enzymes protéolytiques.

Pro-enzyme	Forme active	Activation	
		Lieu d'activation	Enzyme activatrice
Trypsinogène	Trypsine	Bordure en brosse de la muqueuse duodénale	Entéropeptidase

Chymotripsinogène	Chymotrypsine	Lumière duodénale	Trypsine
Procarboxypeptidase	Carboxypeptidase	Lumière duodénale	Trypsine

- *La sécrétion de bicarbonates*

La seconde partie de la sécrétion du pancréas exocrine est la partie aqueuse alcaline, qui représente la partie la plus importante en volume. La sécrétion de bicarbonates est essentielle au bon fonctionnement des enzymes pancréatiques. En effet, le chyme à la sortie de l'estomac est acide, et les enzymes pancréatiques sont plus efficaces à pH neutre ou légèrement basique. Par ailleurs, la muqueuse duodénale n'est pas assez résistante aux acides. Ainsi, sans sécrétion de bicarbonates par le pancréas, la digestion pancréatique ne peut avoir lieu et l'acidité du chyme peut causer d'importantes lésions de la muqueuse duodénale.

La production des bicarbonates résulte de l'action de l'anhydrase carbonique ; leur sécrétion se fait ensuite par un antiport Cl⁻/HCO₃⁻ dans la membrane apicale de la cellule (Figure 8).

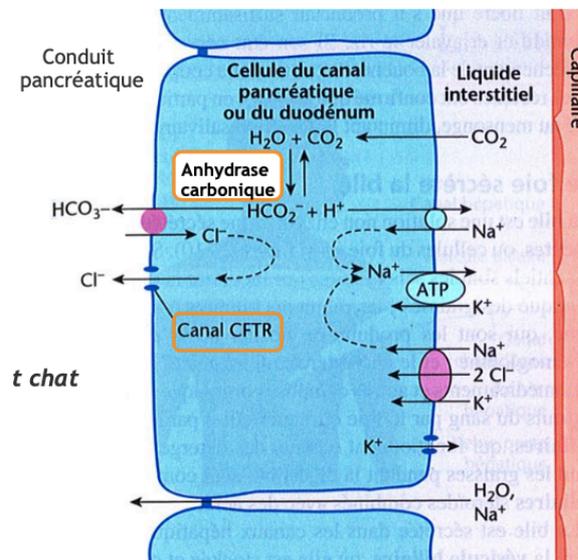


Figure 8 : Rôle de l'anhydrase carbonique dans la sécrétion de la partie alcaline du suc pancréatique (Storck, 2017).

- *La sécrétion du facteur intrinsèque*

Le facteur intrinsèque est une substance indispensable à l'absorption de la vitamine B12 par l'iléon. Il est également sécrété par le pancréas exocrine, spécificité du chat et du chien, au contraire de l'Homme. Une insuffisance de sécrétion du facteur intrinsèque aura pour conséquence une hypocobalaminémie. A relever néanmoins que chez le chien, les cellules pariétales de la muqueuse gastrique sécrètent également le facteur intrinsèque, au contraire du chat.

- *Contrôle hormonal de la sécrétion pancréatique exocrine*

La stimulation de la sécrétion pancréatique peut être séparée en trois phases :

- Une phase céphalique durant laquelle la sécrétion est induite par le système nerveux parasympathique ;
- Une phase gastrique durant laquelle la sécrétion est induite par la libération de gastrine dans le flux sanguin au moment de l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac ;
- Une phase intestinale, durant laquelle la majeure partie de la sécrétion a lieu, sous l'influence du stimulus le plus important : l'arrivée du chyme acide dans le duodénum.

Dans cette dernière phase, la sécrétion pancréatique est contrôlée par deux hormones principales, toutes deux sécrétées par la muqueuse duodénale. Leurs rôles sont expliqués ci-après, et illustrés par la figure 9.

- La sécrétine, dont la libération est stimulée par l'acidité du contenu duodéal. La libération de sécrétine dans le flux sanguin permet la stimulation des cellules pariétales des canaux pancréatiques, et donc la sécrétion de la partie aqueuse basique. En conséquence, la libération de sécrétine permet de neutraliser le contenu duodéal. La quantité de sécrétine libérée est proportionnelle à la quantité d'acide duodéal, ce qui permet de maintenir la neutralité du contenu duodéal quelle que soit la quantité de contenu gastrique déversé ;
- La cholécystokinine (CCK), dont la libération est stimulée par la présence d'acides gras dans l'intestin, et dans une moindre mesure par les protéines. Comme pour la sécrétine, la CCK est transportée par la circulation jusqu'au pancréas, où elle stimule les cellules acineuses pancréatiques et la sécrétion des pro-enzymes digestives. Dans les grains de zymogène dans lesquels sont stockées les pro-enzymes, la proportion de chaque type d'enzymes inactives est globalement la même. Cela signifie que la sécrétion enzymatique ne dépend pas (ou peu) du contenu du chyme : une alimentation riche en gras ne sera pas à l'origine d'une sécrétion enzymatique plus riche en lipases. En revanche, la quantité de pro-enzymes libérées est adaptée au volume de chyme déversé dans le duodénum. Cependant, il semblerait que la proportion de chaque type d'enzymes sécrétées soit dépendante à long terme des habitudes alimentaires : une transition longue vers un régime riche en gras stimulerait la sécrétion de lipase (Deschodt-Lanckman *et al.*, 1971).

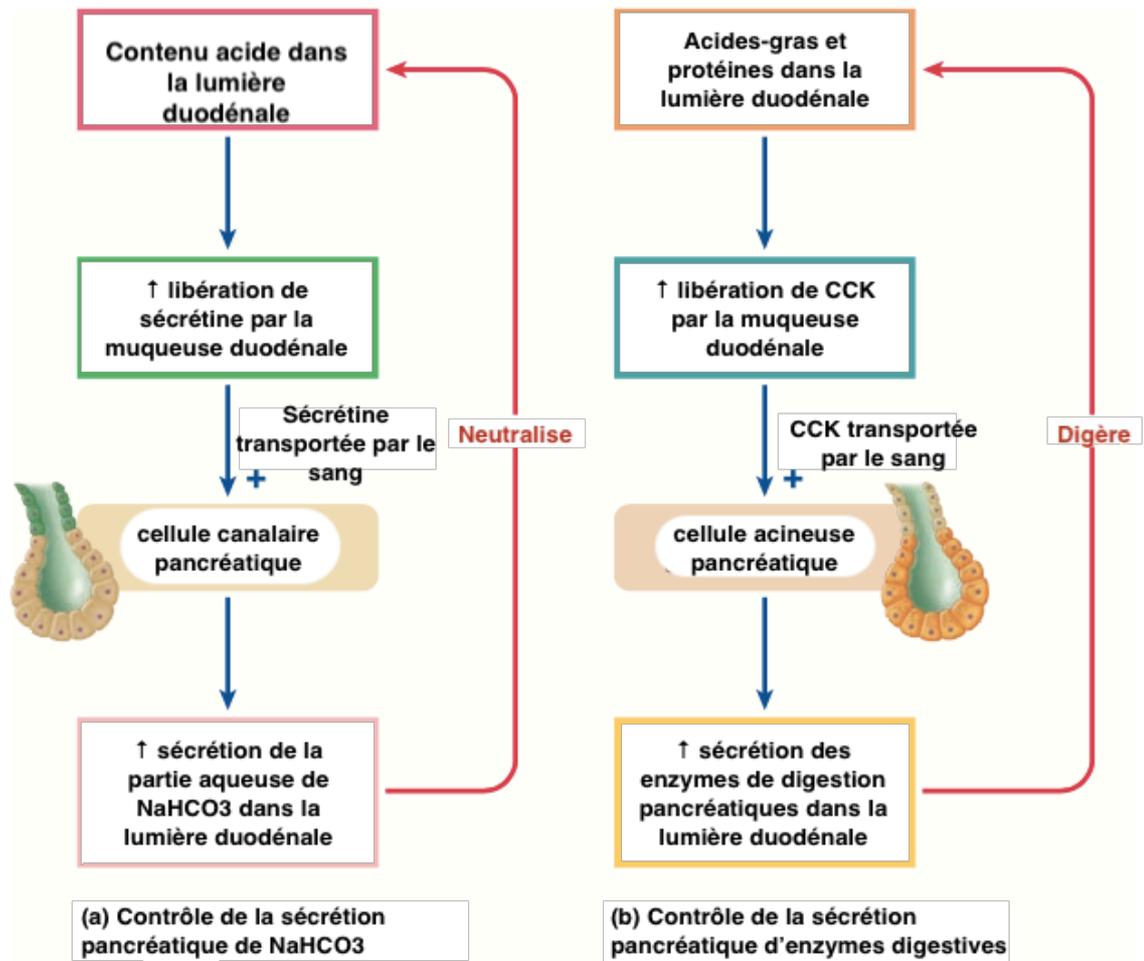


Figure 9 : Bilan du contrôle hormonal de la sécrétion pancréatique, traduit de l'anglais (Sherwood *et al.*, 2013).

- *Les mécanismes de protection contre l'autodigestion*

Plusieurs mécanismes de protection contre l'autodigestion ont été abordés et sont rappelés ici :

- Les enzymes protéolytiques sont sécrétées inactives, et elles ne sont activées que par l'entéropeptidase et la trypsine, qui sont toutes les deux des enzymes duodénales exclusivement. L'activation des pro-enzymes protéolytiques ne peut donc en principe se faire que dans le duodénum ;
- L'inhibiteur de la trypsine est produit directement par le pancréas et permet dans une certaine mesure de bloquer les actions de la trypsine si le trypsinogène est anormalement activé dans le pancréas ;
- Les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle sécrètent du mucus qui les protège contre l'autodigestion par les enzymes pancréatiques activées.

B. Description pathologique et étiologie des pancréatites

a. Définition

Une pancréatite correspond à une inflammation du pancréas. On classe les pancréatites en deux grandes catégories :

- La pancréatite aigüe qui correspond à l'apparition soudaine de signes cliniques, avec des épisodes répétés parfois observables au cours de la vie d'un chien. Les modifications histologiques retrouvées lors de pancréatite aigüe sont réversibles. Parmi ces modifications, on retrouve une inflammation neutrophilique, un œdème et/ou une nécrose, elle-même associée à une possible stéatonecrose (nécrose de la graisse péripancréatique) (Watson, 2015) (Figure 10) ;

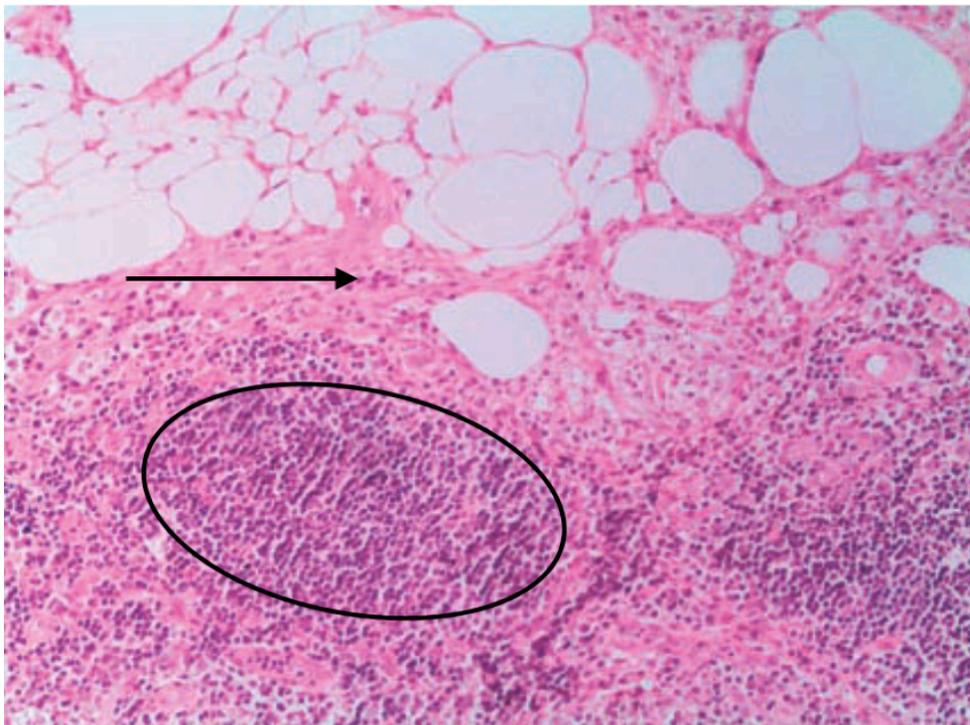


Figure 10 : Coupe histologique d'un pancréas de chat atteint de pancréatite aigüe. On remarque une infiltration par des cellules mononucléées (flèches noires) et une nécrose de la graisse périphérique (zone entourée en noir). Hématoxylin et Eosine (H&E) x40 (Bazelle et Watson, 2014).

- La pancréatite chronique, qui correspond à une infiltration irréversible de cellules inflammatoires ; au contraire, les signes cliniques sont plus frustrés, insidieux, progressifs et la survenue d'une insuffisance pancréatique exocrine est possible (Etemad et Whitcomb, 2001). A l'examen histologique, sont retrouvées une infiltration lymphoplasmocytaire et granulocytaire, de la fibrose, et une atrophie des acini (Newman *et al.*, 2006 ; Xenoulis *et al.*, 2008) (Figure 11).

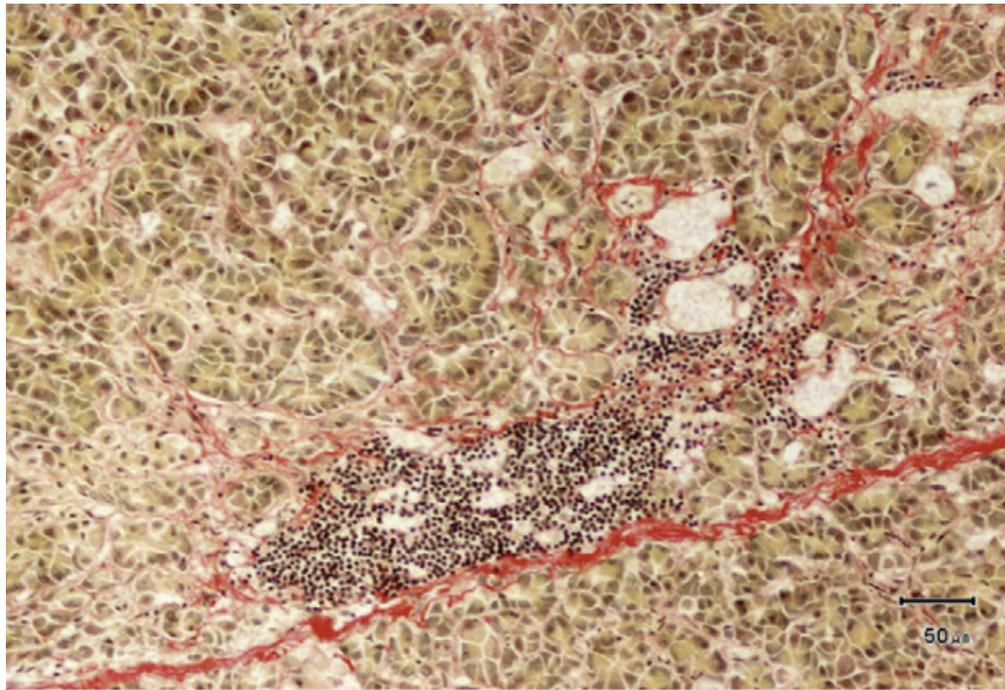


Figure 11 : Coupe histologique d'un pancréas de chien atteint de pancréatite chronique. On reconnaît l'infiltration lymphocytaire (cellules à noyaux noirs) et la fibrose périphérique (en rouge). Coloration rouge sirius, échelle = 50µm (Watson, 2012).

Actuellement, le diagnostic de certitude confirmant un diagnostic de pancréatite, aiguë comme chronique, repose sur l'examen histologique (Watson *et al.*, 2007). En effet, cliniquement, il est parfois difficile de différencier une pancréatite chronique d'une pancréatite aiguë récurrente, ou une pancréatite aiguë dans un contexte de pancréatite chronique sous-jacente (Watson, 2015).

b. Étiologie et physiopathogénie des pancréatites

• Étiologie

Les pancréatites sont le plus souvent idiopathiques : on ne connaît pas la cause initiale. En particulier, bien qu'une corrélation ait été observée chez le chat entre entérite chronique et pancréatite chronique (Weiss *et al.*, 1996), il n'y actuellement pas de lien établi entre la présence d'une inflammation de l'intestin grêle et celle d'une pancréatite (Watson, 2015).

Les facteurs pouvant être à l'origine d'une pancréatite sont nombreux : des facteurs génétiques, alimentaires, l'hyperlipémie et l'hypercalcémie, certains médicaments, des reflux duodénaux ou biliaires dans le canal cholédoque, un traumatisme, une ischémie suivie d'une reperfusion, etc. La survenue d'une pancréatite aiguë est également rapportée dans certains contextes d'infestation protozoaire (Babésiose, Leishmaniose), bien que la réalité de l'implication de l'agent pathogène ou du traitement spécifique ne soit pas encore établie (Mansfield, 2012).

Concernant la pancréatite chronique, de nombreuses études décrivent la prédisposition de certaines races canines : (Watson, 2012)

- Les Schnauzers miniatures. Dans cette race, une mutation du gène SPINK1 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) a été identifiée. Chez l'Homme, cette mutation est associée à une sensibilité aux facteurs environnementaux, et surtout la consommation d'alcool. Par analogie,

on peut se demander si ce gène causerait aussi une sensibilité accrue à des facteurs environnementaux comme l'alimentation grasse chez le chien.

- Les Terriers et les Collies ; l'examen histologique de biopsies pancréatiques dans ces races suggère un défaut de relargage des pro-enzymes
- Les Boxers ; dans cette race, l'inflammation lymphoplasmocytaire est centrée autour des canaux, indiquant davantage une maladie à médiation immune.
- Les cockers anglais ; dans cette race, l'examen histologique est semblable aux descriptions des biopsies de patients humains lors de pancréatite à médiation immunitaire et comprend une fibrose péri-canalaire et une infiltration par des lymphocytes T. Ainsi, une hypothèse de pancréatite auto-immune est aussi considérée chez les cockers anglais.

Concernant les facteurs alimentaires pouvant potentiellement conduire à la survenue d'une pancréatite, il semble qu'un régime riche en matières grasses et pauvre en protéines puisse induire une pancréatite (Lindsay *et al.*, 1948). Cependant, les études ne sont pas assez précises et puissantes pour vraiment conclure sur ce point. Il a en revanche été prouvé que les chiens en surpoids ont un risque accru de développer une pancréatite (Lem *et al.*, 2008). La même étude montre aussi que toute indiscretion alimentaire augmente le risque de développer une pancréatite. Dans cette étude, la distinction n'a pas été faite entre pancréatite chronique ou aiguë, et les chiens étaient considérés comme atteints de pancréatite en fonction du diagnostic posé par le vétérinaire, prenant en compte l'examen clinique et des données paracliniques comme les résultats d'échographie et de radiographie abdominales, du dosage des cPLI, et de l'analyse histologique du pancréas (Lem *et al.*, 2008).

Certains médicaments ou toxiques sont par ailleurs reconnus pour leur pancréatico-toxicité ; la survenue de pancréatite aiguë est ainsi décrite chez le chien suite à l'administration des médicaments suivants : le cisplatine et la vinblastine (substances anticancéreuses), le chlorothiazide et l'hydrochlorothiazide (diurétiques), le zinc, le bromure de potassium, les sulfonamides (antibiotiques), l'azathioprine, les organophosphorés, la L-asparaginase et le 5-aminosalicylate (Mansfield, 2012).

D'autre part, la réalisation d'une laparotomie est également un facteur supposé de survenue de pancréatite aiguë chez le chien. Les hypothèses l'expliquant comprennent une manipulation excessive du pancréas, une toxicité éventuelle de certains agents anesthésiques ou la présence d'une hypotension per-anesthésique réduisant la perfusion et l'oxygénation pancréatiques (Lem *et al.*, 2008). De même, un traumatisme externe violent de la cavité abdominale pourrait être un facteur déclencheur (Zimmermann *et al.*, 2013).

L'implication d'une hypercalcémie comme cause de pancréatite aiguë chez le chien n'est pas clairement élucidée. Une étude ancienne rapporte qu'en cas d'hypoxie, une activation précoce de la trypsine a lieu, et celle-ci semblerait majorée lors d'une hypercalcémie concomitante (Mithofer *et al.*, 1995).

Enfin, certaines endocrinopathies semblent fréquemment associées aux pancréatites chez le chien. Il s'agit notamment du syndrome de Cushing, de l'hypothyroïdie et du diabète sucré. Le lien de causalité n'est pas clairement établi entre ces différentes pathologies et la pancréatite.

- *Physiopathologie*

La physiopathologie des pancréatites est aussi assez mal connue, et est en grande partie inspirée des études réalisées chez l'Homme.

Dans une cellule normale, les grains de zymogène, contenant les pro-enzymes pancréatiques, et les lysosomes, vésicules contenant des protéases, sont issus de l'appareil de Golgi puis transportés séparément jusqu'à la membrane apicale. De nombreuses hypothèses ont été étudiées pour comprendre l'activation des pro-enzymes pancréatiques au sein du cytoplasme de la cellule pancréatique exocrine (Rinderknecht, 1986). L'hypothèse la plus communément acceptée est celle de la colocalisation (Figure 12) : dans une cellule anormale, il y a un défaut d'exocytose des grains de zymogène, ce qui cause leur accumulation sur le bord apical de la cellule, et entraîne leur fusion avec les lysosomes. La cathepsine B, enzyme lysosomale, active alors le trypsinogène en trypsine dans le cytoplasme de la cellule acineuse. L'inhibiteur de la trypsine joue alors son rôle, mais s'il est dépassé par la quantité de trypsine relarguée dans le cytoplasme (lorsque plus que 10% du trypsinogène cellulaire est activé), la trypsine peut alors activer les autres pro-enzymes protéolytiques : le chymotrypsinogène et la procarboxypeptidase (Mansfield, 2012 ; Saluja *et al.*, 2019). Cependant, il est probable que la vraie cause d'une pancréatite soit en fait une conjoncture de ce processus avec d'autres mécanismes : une mauvaise localisation de l'entéropeptidase, l'auto activation du trypsinogène... (Rinderknecht, 1986).

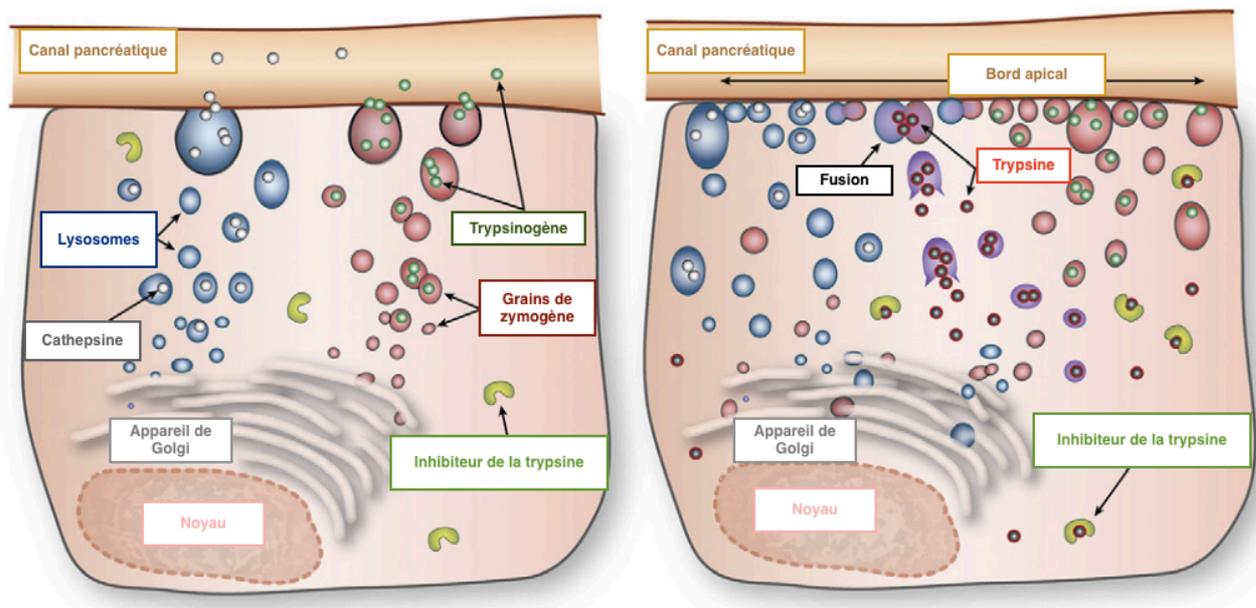


Figure 12 : Hypothèse de la colocalisation des grains de zymogène et des lysosomes (Mansfield, 2012).

D'autres études montrent que l'activation précoce de la trypsine peut être due à un stress oxydatif, à une forte concentration intra-cytoplasmique en calcium, ou à une hypotension (Ward *et al.*, 1995 ; Mansfield, 2012 ; Armstrong *et al.*, 2013). Par ailleurs, il est reconnu que des processus comme l'activation de cascades inflammatoires, un stress du réticulum endoplasmique, et des dysfonctions mitochondriales dans les cellules acineuses jouent un rôle important dans l'installation du syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS) et les lésions pancréatiques retrouvés chez les chiens atteints de pancréatite aiguë (Saluja *et al.*, 2019).

Une fois le processus enclenché, l'autodigestion commence et prend de l'ampleur. Une inflammation locale se produit, à l'origine d'une infiltration neutrophilique et d'une « tempête de cytokines » : de nombreuses cytokines interagissent, stimulant l'inflammation et conduisant *in fine* à une pancréatite aiguë (Makhija et Kingsnorth, 2002 ; Mansfield, 2012).

Tous les événements décrits ci-dessus conduisent à une pancréatite aigüe. On suspecte que les pancréatites chroniques se déclarent à la suite d'une récurrence de plusieurs épisodes de pancréatite aigüe causant des lésions plus ou moins importantes qui deviennent par la suite irréversibles. Chez l'Homme, les potentielles étiologies de pancréatites chroniques sont résumées par l'acronyme TIGAR-O : Toxique et métabolique, Idiopathique, Génétique, Auto-immune, Récurrence d'épisodes de pancréatites aigües, et Obstructions (Watson, 2012).

c. Épidémiologie des pancréatites

D'après une étude de 2007 réalisée aux Royaume-Uni, 34% des chiens décédés en clinique présentent des signes de pancréatite chronique à l'examen histologique. L'étude est néanmoins biaisée car elle comprend exclusivement des examens post-mortem : les chiens inclus pouvant donc être plus sévèrement malades qu'une cohorte de chiens vivants. Cependant, cette prévalence reste significative et inquiétante (Watson *et al.*, 2007).

Selon cette même étude, les Cavaliers King Charles, les Collies et les Boxers avaient significativement plus de risque de développer une pancréatite chronique. La race Cockers était quant à elle prédisposée à la survenue d'une pancréatite aiguë comme chronique. D'autres études complémentaires aux États-Unis ont identifié une prédisposition des Schnauzers miniatures, des West highland white terriers et des Yorkshire terriers pour le développement d'une pancréatite aigüe (Cook *et al.*, 1993 ; Hess *et al.*, 1998).

D'après la précédente étude britannique, les femelles en surpoids semblaient surreprésentées parmi les chiens présentant une pancréatite chronique, mais ni le sexe ni l'obésité n'ont pu être établis comme facteurs de risque significatif (Watson *et al.*, 2007).

Enfin, les chiens concernés par une pancréatite sont régulièrement des adultes d'âge moyen: les chiens de plus de 7 ans semblent ainsi avoir un risque plus important de développer une pancréatite (Cook *et al.*, 1993).

d. Anamnèse et commémoratifs des pancréatites

- *Anamnèse*

Les chiens présentant un épisode aigu de pancréatite sont souvent présentés pour des signes variés : des troubles digestifs incluant des vomissements, de la diarrhée et une anorexie, et des signes moins spécifiques encore comme une prostration et des positions antalgiques comme la « position du prier » indiquant une douleur abdominale crâniale. En cas de signes chroniques de plus faible intensité et d'évolution plus insidieuse, une pancréatite chronique sera suspectée. De même chez un chien présentant une récurrence d'épisode de pancréatite aiguë, la possibilité d'une pancréatite chronique sous-jacente sera considérée (Watson *et al.*, 2010).

Les chiens atteints d'une pancréatite chronique sont aussi plus susceptibles de présenter une insuffisance pancréatique exocrine. Dans ce cas, les propriétaires rapportent une perte de poids malgré une conservation voire une augmentation de l'appétit, des flatulences, un volume et une fréquence d'émission des selles augmentés, et une apparence modifiée : les selles apparaissent souvent jaunâtres, mal digérées et mal formées. Certains signes moins fréquents sont néanmoins rapportés : coprophagie, nervosité, voire agressivité (probablement dues à l'inconfort abdominal consécutif aux nombreux gaz intestinaux). D'autres signes, plus rares encore sont rencontrés : diarrhée et anorexie intermittentes, vomissements, et troubles cutanés comme une dermatite séborrhéique (Westermarck et Wiberg, 2012).

- *Commémoratifs*

Au détour de l’anamnèse et des commémoratifs, il est parfois noté la présence d’une endocrinopathie favorisante : syndrome de Cushing, hypothyroïdie, diabète sucré (Watson *et al.*, 2010).

e. Signes cliniques

Comme introduit précédemment, il est difficile de distinguer cliniquement une pancréatite chronique d’une pancréatite aiguë. D’autre part, l’examen clinique peut aussi révéler des anomalies en lien avec une affection intercurrente ou favorisante.

- *Pancréatite aiguë*

La présentation clinique des chiens présentant une pancréatite aiguë varie largement : quelques troubles digestifs d’intensité bénigne à l’installation d’un véritable choc.

Les signes cliniques les plus fréquents ne sont pas spécifiques et incluent classiquement des vomissements, une anorexie, une éventuelle fièvre ou au contraire une hypothermie, une douleur abdominale crâniale, une déshydratation et une faiblesse. La présence d’une diarrhée semble moins fréquente que l’observation de vomissements (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015). Le tableau 3 compile des résultats de 2 études différentes et présente la fréquence de différents signes cliniques chez des chiens atteints de pancréatite aiguë (Hess *et al.*, 1998 ; Steiner, 2018). Les différences de fréquence notables entre ces deux études peuvent s’expliquer par les conditions de recrutement respectives : dans l’étude de Hess *et al.* de 1998, les animaux inclus sont tous décédés de leur pancréatite aiguë, tandis que ce n’est pas le cas pour l’étude de Steiner (2018).

Tableau 3 : Signes cliniques rencontrés chez 70 chiens atteints d’une pancréatite aiguë et fréquence de présentation (Hess *et al.*, 1998 ; Steiner, 2018).

Signe clinique	Fréquence de présentation (Hess <i>et al.</i> , 1998)	Fréquence de présentation (Steiner, 2018)
Anorexie		91 %
Vomissements		90 %
Faiblesse		79 %
Douleur abdominale	58 %	58 %
Déshydratation	97 %	46 %
Diarrhée		33 %
Abattement	32 %	

Certains chiens peuvent présenter un état de choc, caractérisé par une hypovigilance marquée, parfois un état non ambulatoire, un temps de recoloration capillaire (TRC) augmenté, une tachycardie et un pouls fémoral filant (Ruaux, 2000). L'évolution peut être rapidement fatale.

- *Pancréatites chroniques*

Les chiens présentant une pancréatite chronique présentent des signes généraux et digestifs mais l'intensité est bien moins marquée. D'autre part, un amaigrissement est régulièrement observé (Xenoulis, 2015). Si la pancréatite chronique est très étendue, elle peut être à l'origine d'une insuffisance pancréatique exocrine : dans ce contexte, l'amaigrissement est important.

f. Complications des pancréatites

- *Complications des pancréatites aiguës*

Dans cette partie seront présentées les complications possibles d'une pancréatite aiguë ou chronique. Le traitement spécifique de ces complications sera présenté dans la partie « Prise en charge des pancréatites ».

La déshydratation et l'état de choc sont des complications fréquemment rencontrées lors de pancréatite aiguë (Warndorf *et al.*, 2011). Ils sont consécutifs à la perte de fluides par la diarrhée et les vomissements. L'hypotension est également une complication fréquente, qui peut survenir suite à une déshydratation importante.

Des troubles électrolytiques peuvent survenir suite aux vomissements et à la diarrhée. Parmi ces troubles, on compte entre autres l'hypokaliémie et l'hypocalcémie :

- Concernant l'hypocalcémie, une étude (Bhattacharya *et al.*, 1985) a mesuré la calcémie ionisée avant et après l'induction d'une pancréatite aiguë, et a comparé ces résultats avec un groupe de chien témoins. L'étude a en effet montré que la calcémie était diminuée, mais également que la concentration tissulaire en calcium (notamment au sein du pancréas et des muscles) était sensiblement augmentée. L'hypocalcémie serait donc la conséquence de cette accumulation de calcium dans les tissus mous (on parle de stéatonecrose).
- Peu d'études se sont intéressées à l'hypokaliémie et son origine dans les cas de pancréatite aiguë.

Plusieurs complications systémiques sont décrites lors de pancréatite aiguë chez le chien et comprennent la CIVD (Coagulation IntraVasculaire Disséminée), un SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique, défini par la survenue d'au moins 2 des 4 critères suivants : augmentation de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire, hypo- ou hyperthermie, leucopénie ou leucocytose) et un MODS (Syndrome de Dysfonction de Multiples Organes). Dans une étude de 2019, un SIRS était présent chez la majorité des chiens atteints de pancréatite aiguë, ce qui souligne la fréquence de cette complication dans le cadre de cette maladie (Gori *et al.*, 2019). Certaines études tentent d'expliquer la progression de l'inflammation d'un niveau local à un niveau systémique par l'action simultanée de cytokines pro-inflammatoires, et du stress oxydatif (Pereda *et al.*, 2006). Ces complications concernent principalement les parenchymes rénal et pulmonaire (Mansfield, 2012). Nous traiterons ces complications systémiques en fonction de l'organe atteint :

- Atteinte du parenchyme pulmonaire : une étude récente de 2020 révèle qu'un état de détresse respiratoire était présent chez 50% des chiens admis pour pancréatite aiguë. Cet état de détresse respiratoire était statistiquement corrélé avec la mort de l'animal avant la fin de

l'étude (Gori *et al.*, 2020). Une autre étude montre que les chiens atteints de pancréatite aiguë et présentant des modifications respiratoires sont plus à risque de mourir (Mansfield *et al.*, 2008). Ces modifications respiratoires peuvent être dues à la douleur abdominale, l'acidose métabolique, la fièvre, l'administration d'opioïdes, mais aussi par des atteintes du parenchyme pulmonaire, comme la pneumonie par fausse déglutition, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS pour Acute Respiratory Distress Syndrome), ou une atteinte pulmonaire aiguë (ALI pour Acute Lung Injury) (Gori *et al.*, 2020). Par ailleurs, certaines études montrent que les thrombo-embolies pulmonaires sont fréquentes chez les humains atteints de pancréatite aiguë : les patients atteints de pancréatite aiguë avait 1,92 fois plus de chances de développer une thrombo-embolie pulmonaire (Chung et Lin, 2020).

- Un autre organe fréquemment victime des complications systémiques de la pancréatite aiguë est le rein. Une étude montre que chez 65 chiens atteints de pancréatite aiguë, 17 ont également développé une insuffisance rénale aiguë (AKI pour Acute Kidney Injury), soit 26,2%. Cette même étude montre que le dosage de l'urée et de la créatinine plasmatique est significativement plus élevé chez les chiens atteints de pancréatite aiguë que chez les chiens sains (Gori *et al.*, 2019).

Parmi les autres complications observables lors de pancréatite aiguë, l'apparition d'arythmies cardiaques est également possible. Peu d'études ont été réalisées sur les chiens à ce sujet, mais une étude de 2005 a été conduite chez des Hommes atteints de pancréatite aiguë et ne présentant pas initialement de maladie cardiaque. Chez ces patients, 55% présentaient des troubles de l'électrocardiogramme, comme une tachycardie sinusale, des modifications non spécifiques des ondes de repolarisation, ou l'équivalent d'un bloc atrio-ventriculaire gauche (Rubio-Tapia *et al.*, 2005). Le mécanisme responsable n'est pas encore clairement élucidé mais une myocardite secondaire pourrait participer à la survenue de troubles du rythme. D'autres études sont nécessaires pour conclure sur ce point.

Le diabète sucré est une comorbidité fréquente de la pancréatite, qu'elle soit aiguë ou chronique (Watson, 2012 ; Davison, 2015). Néanmoins, le lien de causalité entre les deux affections n'est pas encore bien compris. En effet, certains auteurs suggèrent qu'une pancréatite sévère pourrait participer à une destruction importante du pancréas et favoriser alors le développement d'un diabète sucré secondaire. En fait, la littérature suggère que 30% des cas de diabète sucré chez le chien sont des complications de pancréatite, aiguës ou chroniques (Hoenig, 2002). D'autres auteurs soutiennent l'hypothèse selon laquelle le diabète sucré serait la maladie primaire, et que la pancréatite serait une complication du diabète.

Enfin, lors de pancréatite marquée, une obstruction secondaire des canaux biliaires extra-hépatiques peut se produire. En cas de cholestase extra-hépatique significative, un ictère peut alors être observé dans les jours suivant le début d'une pancréatite aiguë (Mansfield, 2012).

- *Complications des pancréatites chroniques*

Lors de pancréatite chronique, l'inflammation chronique du pancréas semble endommager simultanément les fonctions endocrine et exocrine du pancréas, conduisant respectivement à un diabète sucré et à une insuffisance pancréatique exocrine (Watson, 2012). De plus, d'autres complications à plus ou moins long terme de la pancréatite chronique sont listées dans cette même étude : crise de pancréatite aiguë sur fond de pancréatite chronique, pseudokystes ou abcès pancréatiques, obstruction des voies biliaires extra-hépatiques, et plus rarement un adénocarcinome pancréatique.

Peu d'études ont été réalisées chez le chien concernant les pseudokystes et les abcès pancréatiques. Dans cette partie, des études sur l'Homme seront donc aussi utilisées, notamment pour le mécanisme de formation.

- Les pseudokystes pancréatiques sont des collections liquidiennes riches en enzymes pancréatiques localisées proche ou dans le pancréas (Rosso *et al.*, 2003). Ils sont caractérisés, comme tous les kystes par la présence d'une capsule épithéliale qui délimite la collection liquidiennne. La même publication précise que le mécanisme de formation supposé chez l'Homme de ces pseudokystes est la perturbation du flux de sécrétion pancréatique dans le canal pancréatique principal ou dans les canaux accessoires (suite à une obstruction par exemple). Ceci serait à l'origine d'une fuite de la sécrétion pancréatique, et d'une autodigestion du pancréas. On comprend dès lors que les pseudokystes pancréatiques peuvent être une complication mais aussi la cause des pancréatites.
- Les abcès pancréatiques sont des collections liquidiennes au même titre que les pseudokystes, à la différence que la collection est septique dans le cas des abcès.

Une étude chez l'Homme décrit la formation des pseudokystes et des abcès pancréatiques dans le cadre d'une pancréatite aiguë (Jones *et al.*, 1975). La figure 13 est une adaptation d'un schéma extrait de cette publication.

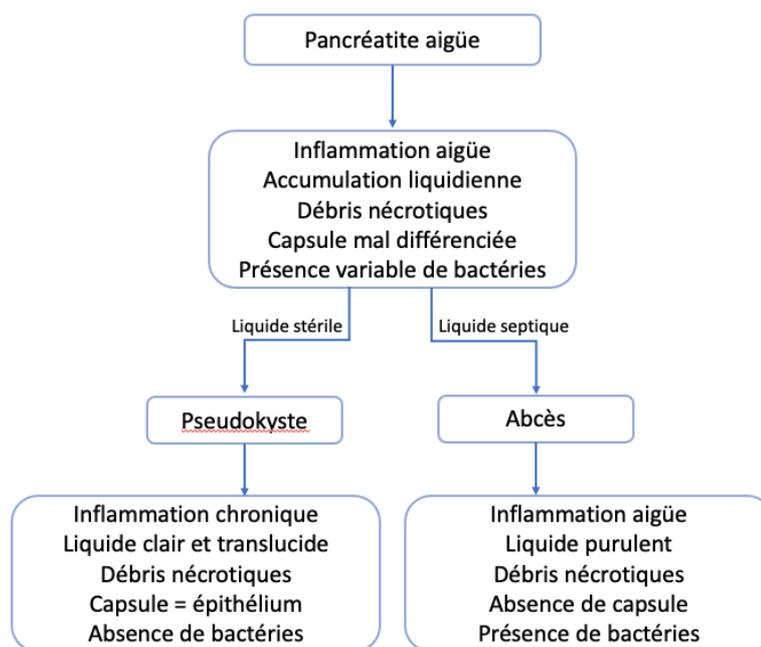


Figure 13 : Schéma décrivant la formation de la zone inflammatoire et sa différenciation en abcès ou en pseudokyste pancréatiques. Adapté et traduit de Jones *et al.*, 1975.

L'insuffisance pancréatique exocrine est une atteinte du pancréas se caractérisant par une insuffisance de production des enzymes de la digestion. Ces enzymes, qui sont supposées détruire les molécules ingérées et les réduire en plus petites molécules absorbables par l'intestin sont alors absentes, ce qui mène à un syndrome de maldigestion et malabsorption. Les chiens présentent alors typiquement de la polyphagie malgré un amaigrissement, des selles mal formées et une stéatorrhée. Dans une étude prospective portant sur 14 chiens atteints de pancréatite chronique (confirmé à l'examen histologique), 5 chiens présentaient également une insuffisance pancréatique exocrine (Watson *et al.*, 2010). L'insuffisance pancréatique exocrine ne survient que tardivement si elle est

causée par une pancréatite chronique, puisqu'il faut attendre que 90% du pancréas exocrine soit détruit pour voir apparaître des signes cliniques spécifiques.

C. Diagnostic des pancréatites

a. Examens d'orientation

Lors de pancréatite aiguë chez le chien, les signes cliniques sont régulièrement peu spécifiques. Des examens d'orientation sont alors souvent pratiqués dans un premier temps et comprennent un hémogramme, un bilan biochimique, un ionogramme et une analyse d'urine. Bien que les modifications détectables au cours de ces examens ne soient pas spécifiques, ces examens d'orientation sont déterminants pour exclure les autres affections responsables de signes cliniques similaires. Ils sont également indispensables pour détecter les éventuelles maladies concomitantes ou complications et adapter par la suite la prise en charge thérapeutique (Xenoulis, 2015)

- *Hémogramme*

L'hémogramme peut révéler une hémococoncentration qui traduit une déshydratation. Une anémie est plus rarement objectivée. Une leucocytose avec une augmentation des neutrophiles immatures (virage à gauche de la courbe d'Arneth) est aussi régulièrement présente. Dans une moindre mesure, l'hémogramme peut révéler la présence d'une thrombopénie (Hess *et al.*, 1998).

- *Bilan biochimique*

- Glycémie

Le bilan biochimique peut mettre en évidence des variations de la glycémie : une hypo- ou une hyperglycémie. Une hyperglycémie peut être reliée au stress ou être le reflet d'un diabète sucré concomitant. Une hypoglycémie peut quant à elle indiquer une complication de nature septique (translocation bactérienne ou surinfection du pancréas) (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015).

- Azotémie

La déshydratation et l'hypovolémie causées par la diarrhée, les vomissements et parfois la diminution de la prise de boisson sont à l'origine d'une insuffisance rénale pré-rénale. On aura donc une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatiques (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015).

- Marqueurs hépatiques

Fréquemment, les chiens peuvent aussi avoir une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015). Cette anomalie peut avoir plusieurs origines : hypoperfusion, cholestase, hépatite secondaire, insuffisance hépatique lors de MODS. Lors de cholestase ou d'hépatite significatives, une augmentation de la bilirubine est alors attendue (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015).

Une hyperlipémie (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) est très régulièrement observée (Hess *et al.*, 1998 ; Xenoulis, 2015). L'hyperlipémie peut être causée par une endocrinopathie sous-jacente comme un diabète sucré ou une maladie de Cushing puis se compliquer d'une pancréatite, ou être causée par la pancréatite elle-même (Xenoulis et Steiner, 2010).

- *Ionogramme*

Des anomalies électrolytiques sont fréquentes en cas de pancréatite aiguë ; les plus prévalentes sont une hypokaliémie, une hypochlorémie et/ou une hyponatrémie (Xenoulis, 2015). L'hypocalcémie ionisée est plus fréquente chez le chat que chez le chien (Kimmel *et al.*, 2001).

- *Analyse d'urine*

L'analyse d'urine aide avant tout au diagnostic d'affections concomitantes ou favorisantes telles qu'un diabète sucré (avec ou sans complication de cétonurie) ou encore un syndrome de Cushing (hyposthénurie alors observable malgré la déshydratation). Par ailleurs, l'analyse d'urine est déterminante en cas d'azotémie détectée pour départager une atteinte pré-rénale ou rénale. Ainsi, une azotémie associée à une diminution de concentration des urines (densité inférieure à 1,035 chez le chien), on pourra supposer une atteinte rénale éventuellement secondaire à l'installation d'un SIRS. Si l'azotémie est au contraire associée à des urines hypersthénuriques (densité réfractométrique > 1,035), on envisagera plutôt une origine pré-rénale, c'est-à-dire une conséquence de la déshydratation.

b. Diagnostic enzymatique

- *Lipase et amylase pancréatiques*

L'activité des enzymes lipase et amylase peut également être augmentée (Hess *et al.*, 1998). Cependant, l'interprétation de ces deux paramètres reste délicate car elles ne sont ni sensibles, ni spécifiques d'une pancréatite. Concernant le dosage de la lipase, celui-ci mesure l'ensemble des lipases présentes dans le sérum. De plus, l'activité de la lipase dépend de nombreux facteurs biologiques de l'individu comme la lipémie et l'ictère, qui font augmenter l'activité de la lipase, et qui sont potentiellement tous les deux des paramètres anormaux en cas de pancréatite (Steiner, 2018). D'autre part, toute baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) peut expliquer une augmentation de l'activité des deux enzymes, par défaut d'excrétion. Après exclusion de ces biais, une augmentation significative dépassant 3 fois les valeurs de référence de l'activité de ces deux enzymes peut refléter une pancréatite ou toute autre affection du pancréas comme notamment un processus tumoral.

- *Dosage de l'activité de la trypsine sérique*

Pour mesurer l'activité de la trypsine sérique, on utilise la TLI (Trypsin-Like Immunoreactivity). En dosant la TLI, on mesure en fait l'activité de la trypsine et du trypsinogène plasmatiques. Le trypsinogène est physiologiquement présent dans le sérum d'un animal sain. La trypsine quant à elle est normalement absente dans le sérum des animaux sains, mais elle peut circuler en excès en cas de pancréatite (Xenoulis, 2015).

Une diminution de la TLI indique surtout une baisse de la fonction pancréatique exocrine, on parle d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE). Ainsi une diminution de la TLI permet de confirmer la présence d'une IPE, complication possible d'une pancréatite chronique. Une augmentation de la TLI, en revanche, est plus difficilement interprétable. Elle peut refléter une augmentation de la trypsine, qui peut être la conséquence d'une cytolysse des cellules acineuses pancréatiques en cas de pancréatite. Néanmoins, une augmentation de la TLI est aussi possible lors de baisse du DFG, d'administration de corticostéroïdes, ou encore en période post-prandiale. Quoiqu'il en soit, la sensibilité de la TLI pour le diagnostic d'une pancréatite est faible : entre 36 et 47% (Xenoulis, 2015).

En conclusion, la mesure de la TLI n'est pas adaptée dans la recherche d'une pancréatite.

- *Dosage de la lipase pancréatique spécifique canine*

L'examen sanguin le plus sensible et spécifique pour exclure ou confirmer la présence d'une pancréatite aiguë est le dosage de la lipase pancréatique canine par immunoréactivité : la PLI (Pancreatic Lipase Immunoreactivity) (Steiner *et al.*, 2003). La PLI ne comprend pas la mesure de l'activité des autres lipases (Steiner, 2002) et s'affirme donc comme plus sensible et plus spécifique que le dosage de l'activité de la lipase et de l'amylase. Elle peut être mesurée quantitativement (par exemple le test Spec cPL mis sur le marché par le laboratoire IDEXX) ou semi-quantitativement par un test rapide (Snap cPL du laboratoire IDEXX par exemple).

Le dosage de la PLI est utilisé pour la pancréatite aiguë, les valeurs de la sensibilité de ce test pour la pancréatite chronique sont mal connues et sont probablement plus faibles que pour la pancréatite aiguë (Xenoulis, 2015).

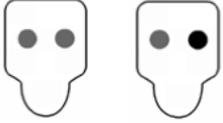
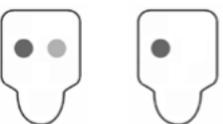
- Interprétation du Spec cPL : l'intervalle de référence se situe entre 200 et 400 µg/L. Un résultat inférieur à 200 µg/L est considéré comme excluant la présence d'une pancréatite aiguë. Un résultat supérieur à 400 µg/L est considéré comme spécifique d'une cytolyse pancréatique (pancréatite aiguë, tumeur pancréatique, trauma pancréatique...) (Huth *et al.*, 2010). Entre 200 µg/L et 400 µg/L, l'interprétation est moins certaine. Les caractéristiques du test dépendent de la valeur seuil choisie. Si on considère un résultat positif dès 200 µg/L, la sensibilité est de 90% et la spécificité est de 70% pour le diagnostic d'une pancréatite aiguë. Si on considère au contraire un résultat positif à partir de 400 µg/L, la sensibilité est de 80% et la spécificité varie de 90 à 100% selon les études (Neilson-Carley *et al.*, 2011 ; Trivedi *et al.*, 2011 ; Mansfield *et al.*, 2012). Le tableau suivant récapitule les caractéristiques du test Spec cPL (tableau 4).

Tableau 4 : Interprétation et caractéristiques du test Spec cPL (adapté de Canonne, 2019).

< 200 µg/L	[200 µg/L - 400 µg/L]	> 400 µg/L
Négatif, Spécificité = 70-85%	« Borderline »	Positif, Sensibilité = 80-90%

- Interprétation du test rapide cPL : s'il est négatif, le test élimine de façon presque certaine une hypothèse de pancréatite aiguë. S'il est positif, un dosage quantitatif par la mesure de la Spec cPL est alors conseillé. Le tableau 5 récapitule le mode de lecture du test rapide.

Tableau 5 : Interprétation du test rapide cPL (inspiré de Idexx, SNAP cPL Test Product Insert)

Résultat	Aspect	
Positif	Le point coloré qui apparaît à droite est de même intensité ou de plus forte intensité que le témoin	
Négatif	Le point coloré qui apparaît à droite est de plus faible intensité que le témoin ou seul le témoin apparaît	

Parmi différentes publications étudiant la sensibilité de la Spec cPL chez le chien en comparaison à l'examen histologique, la sensibilité allait de 21% pour les pancréatites aiguës d'intensité légère à 71% pour les pancréatites d'intensité marquée à grave (Steiner *et al.*, 2008 ; Watson *et al.*, 2010 ; Trivedi *et al.*, 2011 ; Xenoulis, 2015). De la même façon, une étude a recherché la spécificité des cPL : elle allait de 81 à 100% (Xenoulis, 2015).

- *Dosage de la 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester*

Ce test a été développé très récemment ; il permet également de rendre compte de l'activité de la lipase pancréatique. En effet, la 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) est clivée par la lipase en ester bicarbonique instable en milieu alcalin, qui s'hydrolyse spontanément en acide glutarique et méthylrésorufin. Le méthylrésorufin a un pic d'absorption à 580 nm, ce qui permet de quantifier son niveau de formation, et donc l'activité de la lipase dans le prélèvement (figure 14).

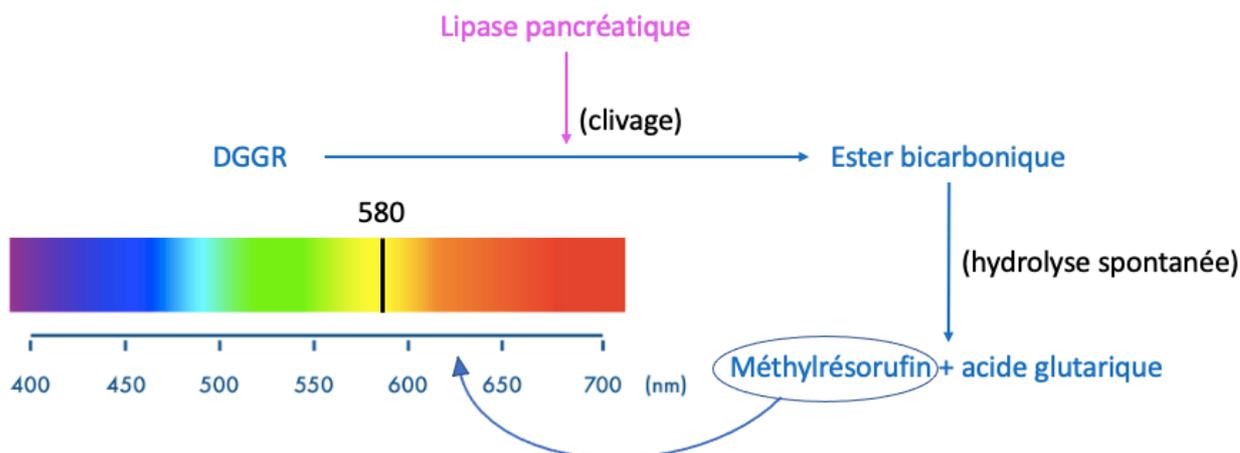


Figure 14 : Schéma représentant le fonctionnement du dosage de la DGGR et le lien avec la lipase pancréatique (adapté de (De Sousa Shannon, s. d.)

La sensibilité et la spécificité du dosage de la DGGR ont été étudiées, et sont similaires à celles de la Spec cPL pour le diagnostic des pancréatites chroniques et aiguës confirmées à posteriori par un examen histologique (Goodband et al., 2018). Cependant, cette dernière étude précise que les animaux présentant une azotémie ont été exclus de l'étude, puisque la clairance de la lipase se fait par le rein, donc une baisse du débit de filtration glomérulaire peut résulter en une augmentation artificielle du dosage de la DGGR. Par ailleurs, selon d'autres auteurs, le dosage de la DGGR pourrait s'avérer moins spécifique que celui de la Spec cPL puisque la DGGR est hydrolysée aussi par des estérases et des protéinases (Steiner, 2018).

c. Diagnostic par imagerie médicale

- *Radiographie abdominale*

La radiographie abdominale est très peu sensible dans la recherche d'une pancréatite aiguë chez le chien. Dans une étude portant sur 70 chiens morts d'une pancréatite aiguë, la sensibilité de la radiographie abdominale était de seulement 24% (Hess *et al.*, 1998). Par ailleurs, l'observation des signes radiographiques cités ci-dessous n'est pas spécifique de la présence d'une pancréatite aiguë (Gibbs *et al.*, 1972 ; Suter et Lowe, 1972 ; Hess *et al.*, 1998), et dans la majorité des cas, les radiographies sont normales (Xenoulis, 2015).

Toutefois, la réalisation de clichés radiographiques de l'abdomen dans un contexte de vomissements aigus est justifiée pour exclure d'autres affections comme un corps étranger digestif notamment. Les signes radiographiques pouvant être présents lors de pancréatite aiguë incluent une augmentation de la radio-opacité dans le quadrant cranio-ventral de l'abdomen avec une perte de contraste, un écartement de l'angle pyloro-duodénal et un possible iléus focal du duodénum (Gibbs *et al.*, 1972) (Figure 15).

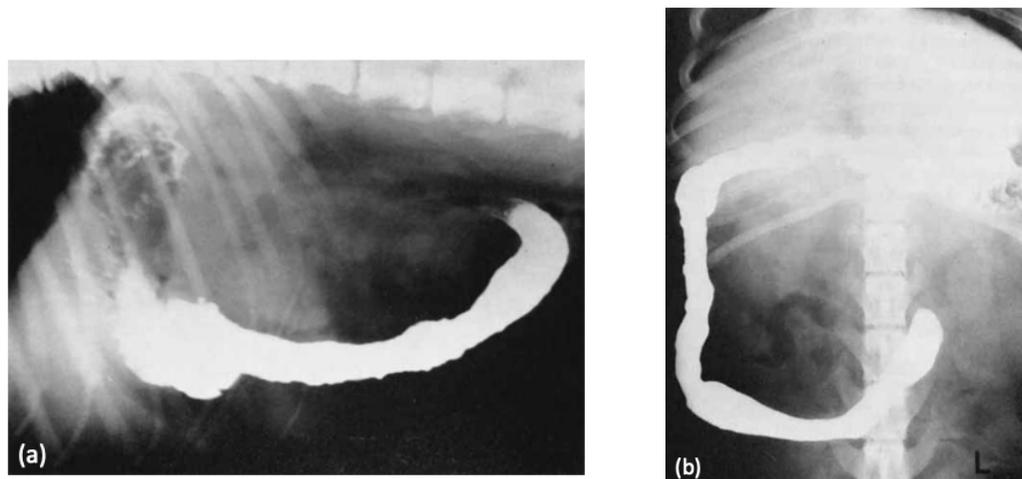


Figure 15 : Clichés radiographiques de l'abdomen chez une chienne croisée de 7 ans présentant une pancréatite ; vues latéro-latérale (a) et ventro-dorsale (b) réalisées 2 heures après administration de sulfate de baryum. On remarque un déplacement ventral et vers la droite du duodénum descendant (Gibbs *et al.*, 1972).

- *Échographie abdominale*

L'échographie du pancréas est un examen délicat. Il s'agit de l'un des organes les plus difficiles à localiser en raison de la graisse mésentérique qui l'entoure et qui présente une échogénéicité et une échostructure proche de celle du pancréas. La figure 16 montre une image échographique normale de pancréas.

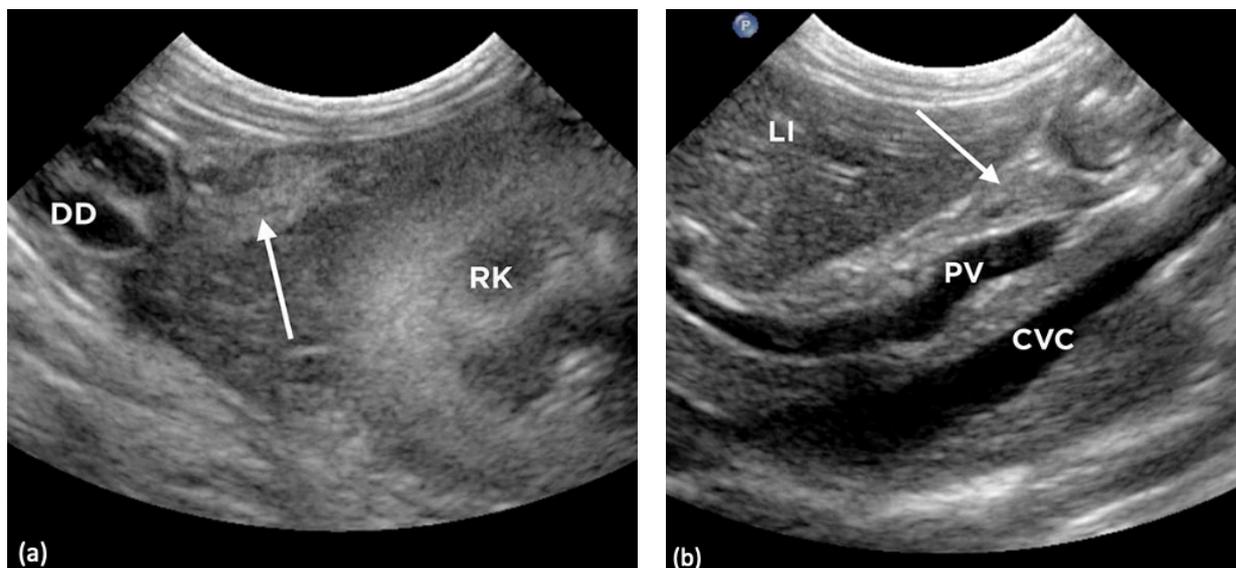


Figure 16 : Image échographique de pancréas normal. (a) Image du lobe droit d'un pancréas (flèche) de chien qui apparaît de forme triangulaire, logé dorsalement au duodénum descendant (DD) et crânialement au rein droit (RK). (b) Image du lobe gauche d'un pancréas (flèche) de chat qui apparaît logé la veine porte (PV) et la veine cave caudale (CVC) dorsalement, et le foie (LI) crânialement. Adapté et traduit de (Berry, 2018).

L'échographie abdominale est l'examen d'imagerie de choix pour le diagnostic d'une pancréatite aiguë ou chronique. Elle permet par ailleurs d'infirmier d'autres hypothèses diagnostiques

et d'évaluer d'éventuelles complications loco-régionales (cholestase extra-hépatique, cholécystite, pseudo-abcès du pancréas...).

Une pancréatite aigüe nécrosante est classiquement associée à une augmentation de la taille avec échogénicité hétérogène du parenchyme pancréatique, comme le montre la figure 17 (Mansfield, 2012 ; Xenoulis, 2015) Une obstruction biliaire ou une dilatation duodénale peuvent aussi parfois être notées, ainsi qu'un épanchement péripancréatique et un iléus gastrique (Hecht et Henry, 2007).

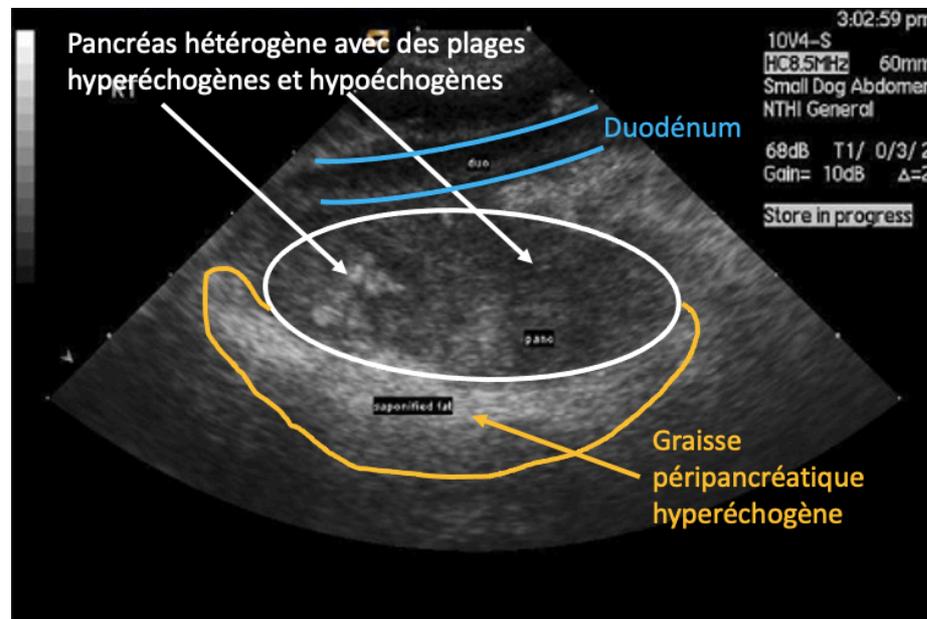


Figure 17 : Échographie abdominale montrant une hyper-échogénicité marquée des graisses péri-pancréatiques, une augmentation de la taille du pancréas qui apparaît hétérogène avec de nombreuses plages hypo-échogènes (Mansfield, 2012).

Dans une première étude de 1998 regroupant 34 chiens avec pancréatite aigüe, l'examen échographique était évocateur dans 68% des cas (Hess *et al.*, 1998). Cette étude étant assez ancienne, les échographes ont évolué depuis et sont bien plus performants, ce qui permet de suspecter une pancréatite à l'échographie avec une sensibilité plus importante. Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité restent dépendantes de la sévérité de la maladie, de la performance de l'échographe et de l'expertise de l'échographiste (Xenoulis, 2015 ; Steiner, 2018). Il est donc délicat de les chiffrer aussi précisément que ce que suggère l'étude initiale de Hess *et al.*, 1998 (Mansfield, 2012).

Le diagnostic d'une pancréatite chronique semble en revanche être plus difficile (Mansfield, 2012). En effet, l'aspect échographique du pancréas peut n'être que légèrement modifié en cas de pancréatite chronique. Une modification occasionnellement observée est la présence de plages hyperéchogènes au sein du pancréas, pouvant être interprétée comme des zones de fibrose (Xenoulis, 2015). Une étude de 2010 sur 14 chiens a montré une sensibilité de 56% de l'échographie pour le diagnostic de pancréatite chronique (Watson *et al.*, 2010). La présence de plages hyperéchogènes est par ailleurs assez peu spécifique d'une pancréatite chronique ; de telles zones sont aussi observables lors de nodules d'hyperplasie ou de tumeur pancréatique (Lamb *et al.*, 1995 ; Lamb, 1999 ; Hecht et Henry, 2007).

L'échographie de contraste est une technique d'imagerie qui permet de mieux visualiser les vaisseaux qui perfuse le tissu et leurs éventuelles lésions. Une étude de 2016 (Rademacher *et al.*, 2016) étudie l'intérêt de l'échographie de contraste pour le diagnostic de la pancréatite aigüe chez le

chien, en observant les caractéristiques de la perfusion du pancréas des chiens malades et en comparant à des pancréas de chiens sains. La suite des informations de ce paragraphe est tirée de cette même étude. A l'échographie de contraste, les chiens atteints de pancréatite présentaient des images similaires à celles visibles sur une échographie conventionnelle (pancréas hétérogène, graisse péripancréatique hyperéchogène, épanchement etc.). L'intensité moyenne d'éclairage de chaque pixel a été mesurée après l'injection du produit de contraste et était en moyenne plus élevée (augmentation de 311%) chez les chiens atteints de pancréatite que chez les chiens sains.

Une courbe de l'intensité en fonction du temps a été tracée pour étudier l'apparition du produit de contraste (Figure 18). Les chiens atteints de pancréatite montraient une apparition plus rapide du produit de contraste (délai d'apparition du pic plus court), une augmentation plus franche de la présence du produit de contraste dans le pancréas (pente ascendante de la courbe plus importante), et une intensité du pic plus importante. Les chiens atteints de pancréatite ont été réévalués avec la même méthode entre 10 et 15 jours plus tard, et ne montraient pas de différence significative dans l'intensité moyenne avec le premier examen, ou avec les chiens sains.

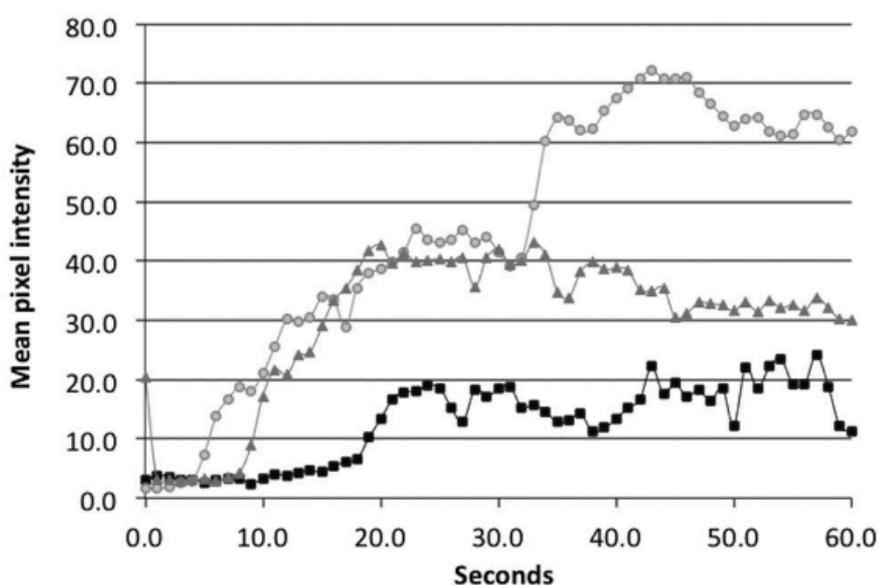


Figure 18 : Courbes moyennes de l'intensité d'éclairage d'un pixel en fonction du temps chez les chiens sains (carrés), et atteints de pancréatite aigüe au cours de leur premier examen (ronds) ou au cours de leur réévaluation 10 à 15 jours plus tard (triangles). (Rademacher *et al.*, 2016)

Les auteurs de cette étude suggèrent que cette augmentation de l'intensité d'éclairage des pixels et l'apparition plus rapide du pic sont dues à une perfusion et un volume de sang circulant dans le pancréas plus important à cause de l'inflammation. Chez certains chiens, des zones hypoéchogènes étaient remarquées dans le pancréas, et elles restaient hypoéchogènes à l'échographie de contraste. D'après les auteurs, il peut s'agir de zones de nécrose non vascularisées, de pseudokystes, d'abcès, d'adénocarcinome pancréatique ou encore de fibrose.

L'intérêt de l'échographie de contraste semble être démontré par cette étude. Toutefois, en 2015, une étude similaire a obtenu des résultats différents (Lim *et al.*, 2015). En traçant la même courbe, ils obtenaient un délai avant le pic plus important chez les chiens atteints de pancréatite par rapport aux chiens sains. Les autres paramètres (intensité du pic, aire sous la courbe) étaient cohérents avec l'étude de 2016. Dans cette étude de 2015, les chiens atteints de pancréatites sont des chiens ayant présenté des signes cliniques aigus, mais rien ne montre que certains chiens ne sont pas en fait

atteints de pancréatite chronique. D'autres études sont nécessaires pour déterminer précisément le rôle de l'échographie de contraste chez les chiens atteints de pancréatite, et notamment pour différencier les pancréatites aiguës ou chroniques.

- *Autres examens d'imagerie : tomodensitométrie et examen IRM*

- Tomodensitométrie :

L'examen tomodensitométrique peut théoriquement être réalisé pour diagnostiquer une pancréatite aiguë car l'aspect scanner du pancréas est désormais bien connu chez le chien sain (Probst et Kneissl, 2001). Cependant, on manque encore d'études sur le sujet, et les études qui ont été publiées ne s'accordent pas sur un certain nombre de points (Xenoulis, 2015).

Néanmoins, les méthodes diagnostiques efficaces pour détecter les pancréatites chez le chien semblent encore insuffisantes et peu fiables pour prévoir le pronostic. Concernant ces deux points, l'intérêt de l'angioscanner a été démontré chez l'Homme, et a donc été étudié chez le chien. La figure 19 montre des images d'angioscanner chez des chiens sains et chez des chiens atteints de pancréatite.

Les résultats d'une étude de 2019 montrent que l'angioscanner est plus efficace que l'échographie pour détecter des pancréatites aiguës sévères et les thromboses de la veine porte concomitantes (Figure 19). Ce sont des caractéristiques influençant négativement le pronostic, et statistiquement associées à une période d'hospitalisation plus longue (French *et al.*, 2019). L'intérêt du scanner est donc à la fois diagnostic et pronostic. Une dernière étude a montré que sur les chiens atteints de pancréatite aiguë et ayant réalisé un premier angioscanner au cours de leur hospitalisation, il n'y a pas d'intérêt à refaire un angioscanner 3 à 5 jours après s'ils ne présentent pas de nouveaux signes cliniques (French *et al.*, 2020). Il n'y a en effet pas de différence significative avec le premier angioscanner réalisé.

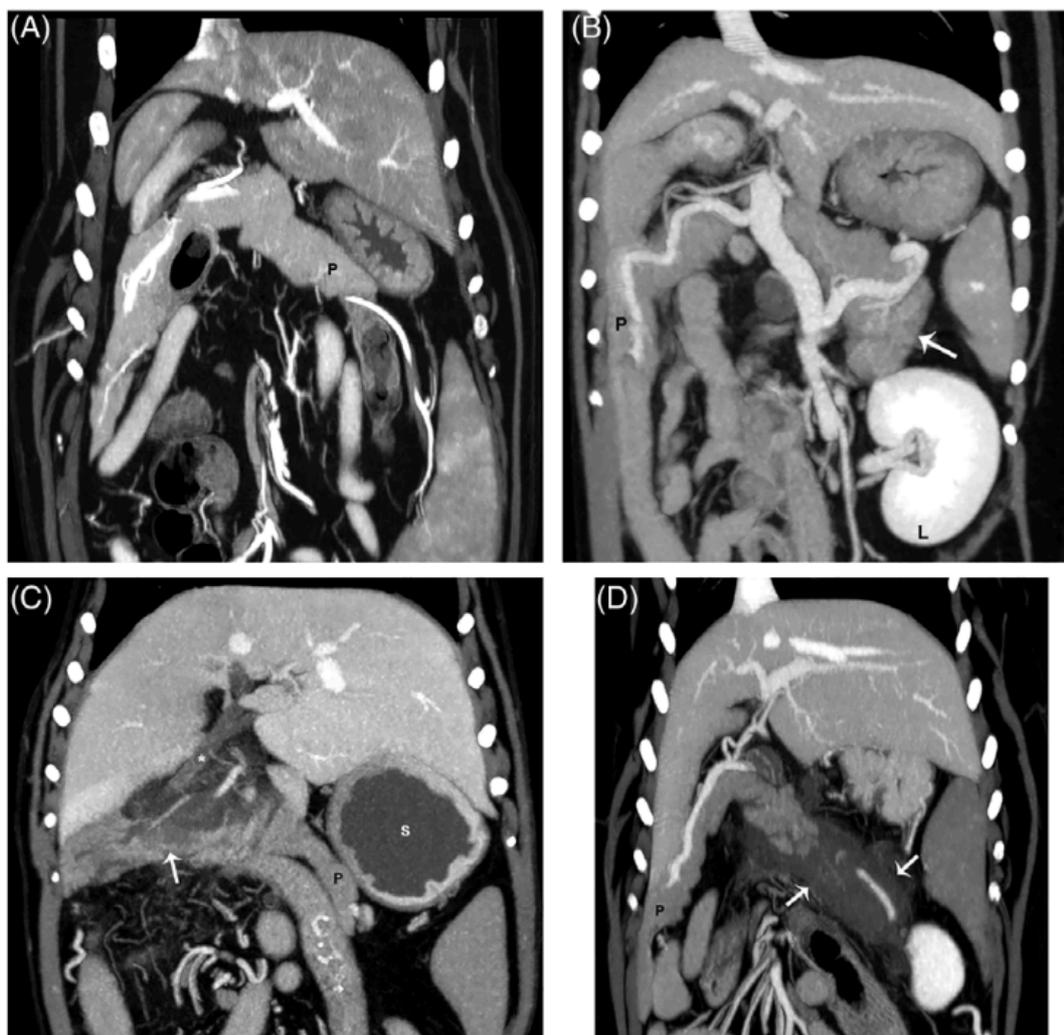


Figure 19 : Reconstructions d'angioscanners de 4 chiens différents placés sur le dos au cours de la phase veineuse du produit de contraste. (A) Pancréas normal (P), (B) Gain homogène de contraste dans le pancréas avec épaissement du lobe gauche (flèche). Le rein gauche est visible (L). (C) Gain hétérogène de contraste du corps du pancréas (flèche). On note la dilatation du conduit biliaire (*) et l'estomac (S) rempli d'un contenu liquidien, indiquant probablement un iléus gastrique. (D) Gain sévèrement hétérogène de contraste du pancréas (flèche). Traduit de French *et al.*, 2019.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM affiche des résultats encourageants dans certaines études concernant le chat dans le contexte de pancréatite aiguë (Marolf *et al.*, 2013).

Concernant ces deux dernières méthodes d'imagerie, le manque de critères standardisés, la complexité d'interprétation, le coût, le manque de matériel dans la plupart des cliniques, et la nécessité d'anesthésie générale chez un chien potentiellement débilité et au statut cardio-vasculaire et respiratoire instable rendent ces examens rares et peu efficaces pour le diagnostic des pancréatites (Xenoulis, 2015).

d. Analyse du liquide d'épanchement

Lors de pancréatite aiguë, un épanchement abdominal péripancréatique et de volume faible à modéré peut être présent. Lors de pancréatite aiguë, l'épanchement correspond à un exsudat aseptique, riche en protéines et très cellulaire avec comme population cellulaire prédominante des polynucléaires neutrophiles non dégénérés. Cependant, une étude de 2006 montre que le comptage cellulaire et la quantité de protéines dans l'épanchement abdominal des chiens atteints de pancréatites n'étaient pas significativement différents de ceux de chiens souffrant de néoplasies abdominales, ou d'un traumatisme abdominal, par exemple (Arespachaga *et al.*, 2006). Le comptage cellulaire et le dosage des protéines de l'épanchement ne peuvent donc pas être utilisés pour orienter le diagnostic. En revanche, cette analyse de l'épanchement est déterminante pour exclure la présence d'une surinfection bactérienne ou d'une tumeur pancréatique sous-jacente, donc pour investiguer le pronostic. Enfin, la même étude montre que les chiens atteints de pancréatites avaient une activité de la lipase pancréatique dans l'épanchement significativement différente de celle des autres chiens. L'analyse de l'activité de la lipase pancréatique dans l'épanchement peut donc être un examen d'orientation du diagnostic.

e. Diagnostic anatomo-pathologique

- *Examen cytologique*

Un examen cytologique peut être réalisé à l'issue d'une cyto-aspiration transcutanée à l'aiguille fine guidée par échographie. C'est une méthode peu invasive ; elle s'envisage lorsqu'une tumeur pancréatique sous-jacente est suspectée ou lors de collection cavitaire intra-pancréatique (pseudo-abcès...).

Chez le chien sain, une cytoaspiration du pancréas conduit à l'observation de cellules acineuses (Bjorneby et Kari, 2002) (Figure 20).

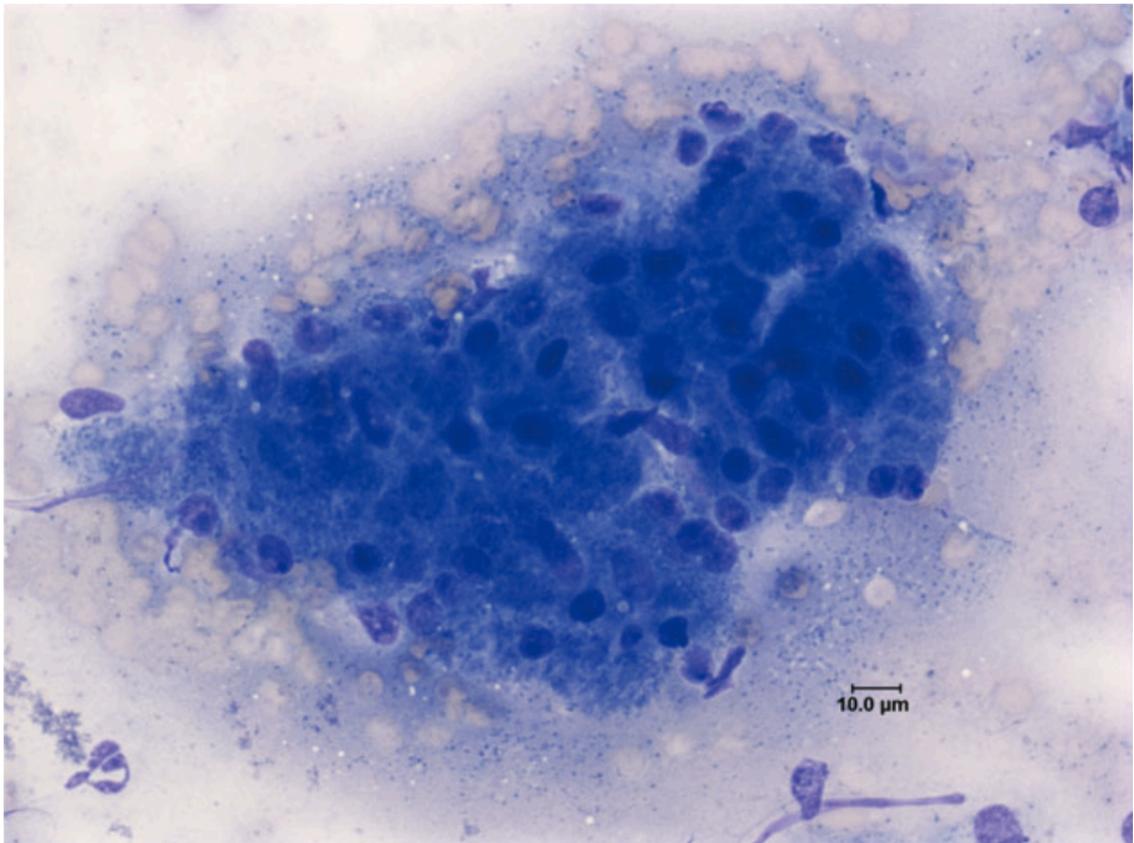


Figure 20 : Examen cytologique du pancréas chez un chien sain. Un amas de cellules acineuses très jointives est visible et aucune cellule inflammatoire n'est observable. Coloration Diff-quick, grossissement x500 (Xenoulis, 2015).

Lors de pancréatite aigüe, un contingent inflammatoire est alors attendu représenté par des neutrophiles normaux et pycnotiques. Un aspect dégénéré des neutrophiles devra faire craindre une complication septique, relativement rare (Bjorneby et Kari, 2002) (Figure 21).

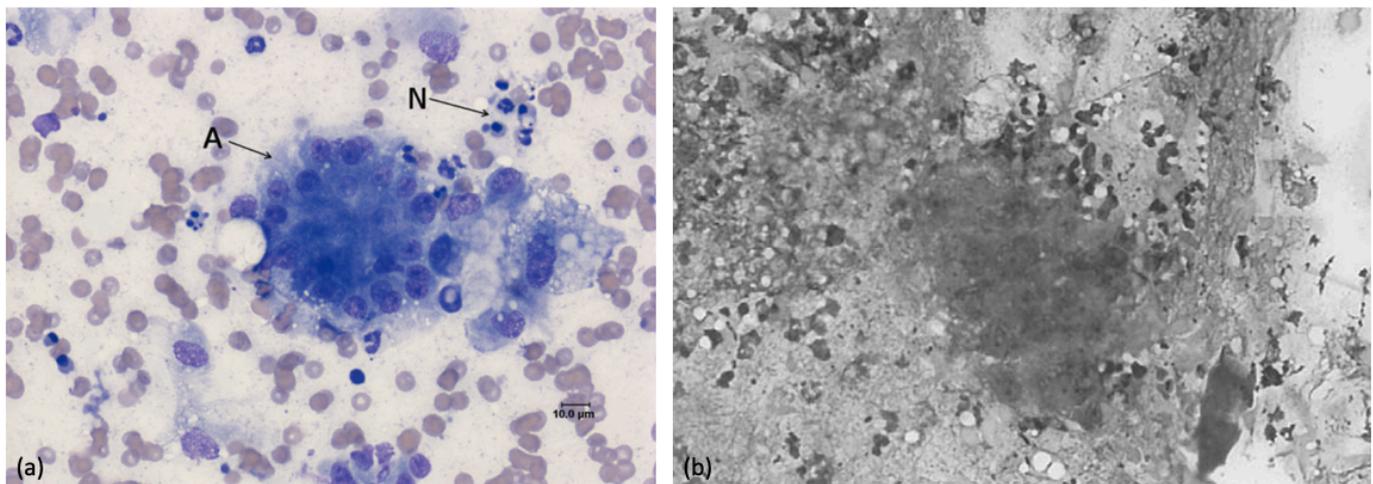


Figure 21 : Examens cytologiques lors de pancréatite aigüe chez le chien. Sur la Figure 19a, des polynucléaires neutrophiles (N) et des cellules acineuses pancréatiques normales (A) sont observables [Coloration Diff-quick, grossissement x500, (Xenoulis, 2015)]. Sur la figure 13b, une inflammation suppurative marquée est visible, caractérisée par de nombreux neutrophiles

normaux et dégénérés et accompagnée par des atypies secondaires des cellules acineuses [Coloration MGG, grossissement x500, (Bjerneby et Kari, 2002)].

La sensibilité de l'examen cytologique pour la détection d'une pancréatite aiguë est dépendante de l'opérateur et de la sévérité de l'affection. Souvent, l'inflammation reste localisée, et le prélèvement réalisé peut ne pas être représentatif et contributif (Xenoulis, 2015). En médecine vétérinaire canine, aucune publication n'a évalué la sensibilité et la spécificité réelles de cet examen.

- *Examen histologique : « gold standard »*

L'examen histologique demeure l'examen de référence pour le diagnostic d'une pancréatite et pour sa caractérisation (pancréatite aiguë versus pancréatite chronique) (Xenoulis, 2015).

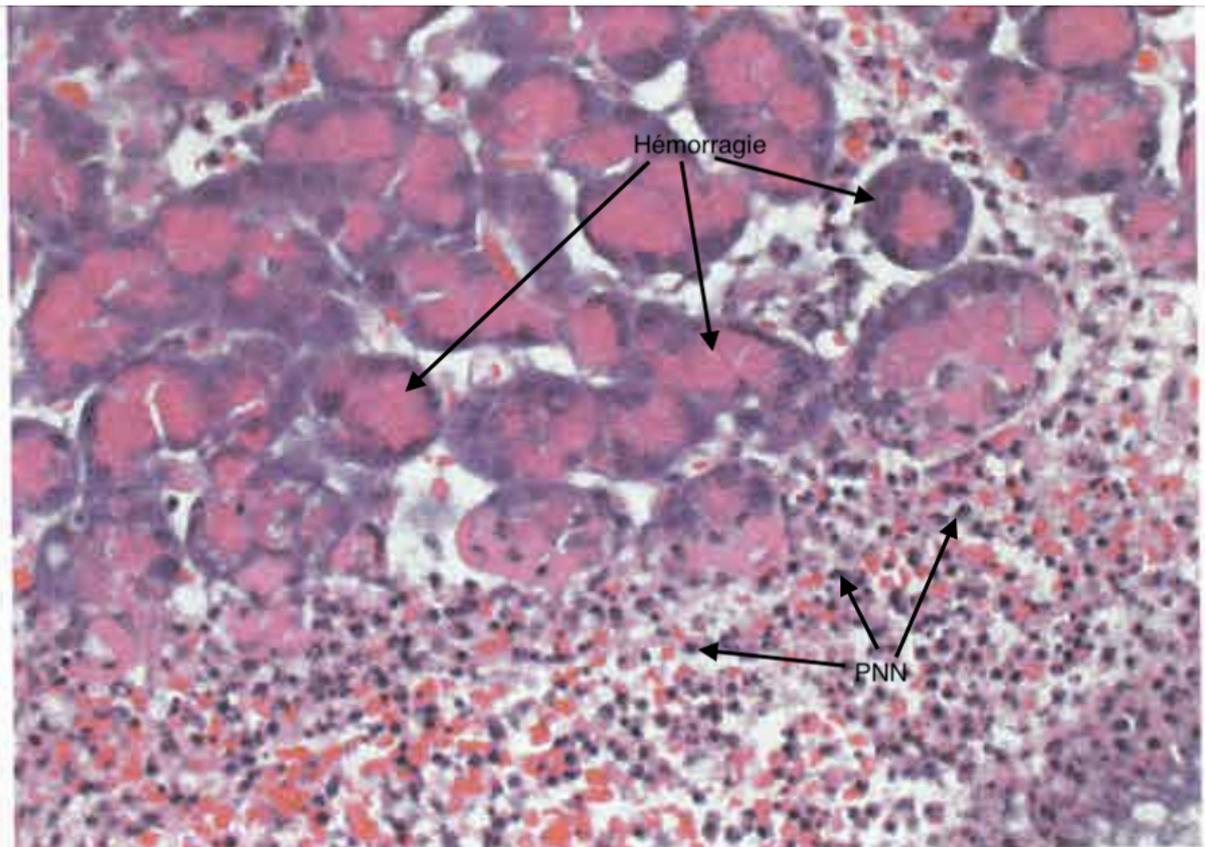


Figure 22 : Examen histologique d'un pancréas de chien caractéristique d'une pancréatite aiguë suite à une nécrose de coagulation. On remarque l'infiltration inflammatoire de polynucléaires neutrophiles, et l'hémorragie, mais il n'y a ni fibrose, ni changements histologiques irréversibles. Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x200, (Xenoulis, 2015).

Lors de pancréatite aiguë, une infiltration de polynucléaires neutrophiles est caractéristique (Figure 22) (Hill et Van Winkle, 1993). Une pancréatite chronique est au contraire définie par la présence d'une infiltration lymphocytaire (Figure 23). Il n'est pas rare qu'un infiltrat inflammatoire mixte soit visible et corresponde à un épisode aigu de pancréatite sur un fond d'inflammation chronique.

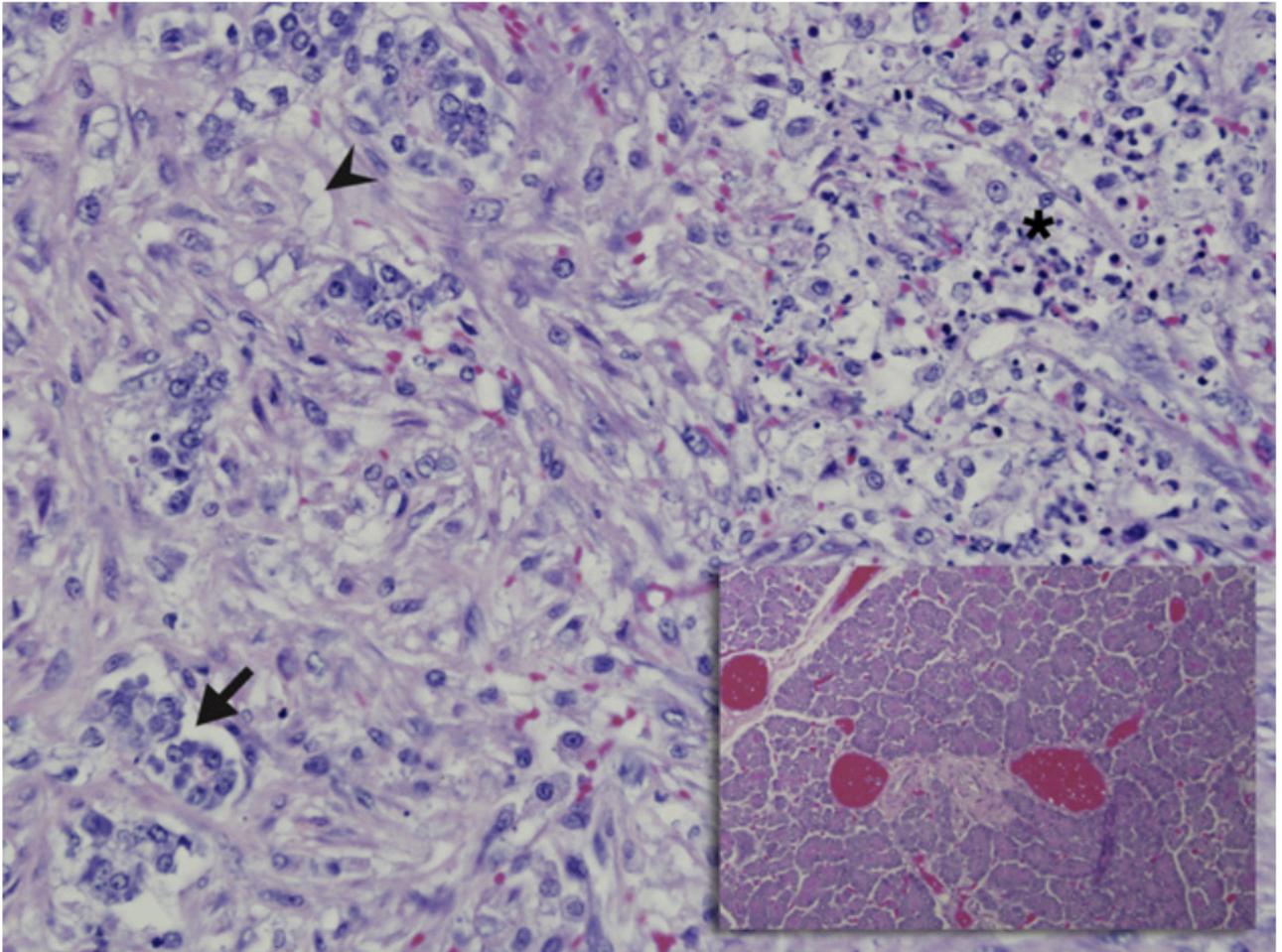


Figure 23 : Examen histologique d'un pancréas de chien caractéristique d'une pancréatite chronique. On remarque la présence de fibrose (tête de flèche) et d'infiltration par des neutrophiles dégénérés (astérisque) associées à une perte de parenchyme pancréatique (flèche). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x200 (Xenoulis, 2015).

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas d'échelle consensuelle pour l'évaluation des lésions pancréatiques, certains auteurs ont proposé des échelles pour évaluer objectivement la sévérité de la pancréatite.

Une première classification a été proposée en 2006 par Newman et al. Il propose de diviser l'inflammation en plusieurs groupe :

- Inflammation neutrophilique : présence de neutrophiles dans le parenchyme et/ou la graisse péri-pancréatique ;
- Inflammation lymphocytaire : présence de lymphocytes dans le parenchyme et/ou l'interstitium ;
- Nécrose pancréatique : présence de nécrose de coagulation dans le parenchyme ;
- Nécrose de la graisse pancréatique : présence de foyers focaux de saponification des graisses péri pancréatiques ;
- Œdème : présence de liquide interstitiel éosinophile ;

- Fibrose : présence de tissu fibreux dans l'interstitium ou remplaçant le tissu exocrine

Dans chaque catégorie, une échelle de sévérité de 1 (peu sévère, <10% de la zone étudiée) à 3 (très sévère, >40% de la zone étudiée) a été établie. Il s'agit par la suite de faire une moyenne des scores obtenus pour chaque catégorie (moyenne appelée Mean Cumulative Score, MCS). Une MCS entre 0 et 1 était associée à une pancréatite minime, une valeur entre 1 et 2 pourrait correspondre à une pancréatite modérée, et une moyenne de plus de 2 caractériserait une pancréatite sévère.

L'étude de Watson et al., (2007) propose un second système : cette nouvelle échelle comprenait différents critères comme le type de lésions observées, l'étendue et la distribution de l'inflammation et de la fibrose. Dans cette étude, les pancréatites étaient classées de la façon suivante :

- Pancréatite aiguë : nécrose pancréatique caractérisée par un infiltrat neutrophilique sans fibrose ou signe d'inflammation chronique.
- Pancréatite chronique : infiltration inflammatoire de mononucléaires ou mixte (mononucléaires et polynucléaires) avec ou sans fibrose, et modifiant l'architecture du pancréas. La présence de fibrose sans inflammation ne suffisait pas à classer l'animal comme atteint de pancréatite chronique, tout comme une infiltration de cellules inflammatoires sans modification d'architecture pancréatique.
 - o Minime : seulement une ou deux petites régions de fibrose et d'inflammation observées ;
 - o Modérée : infiltration multifocale de fibrose et de cellules mononuclées concernant moins de 50% de la zone observée ;
 - o Marquée : infiltration multifocale marquée de fibrose et de cellules mononuclées concernant plus de 50% de la zone observée et causant une modification architecturale du pancréas ;
 - o Stade terminal : fibrose si étendue qu'il ne reste plus de tissu exocrine normal ;
- Absence d'inflammation pancréatique

Bien que considéré comme le diagnostic de certitude, l'examen histopathologique présente certains défauts. En effet, certaines études étaient réalisées en post-mortem et certains chiens inclus ne présentaient aucun signe clinique évocateur de pancréatite. Ainsi, la signification clinique de l'examen histopathologique est critiquable (De Cock *et al.*, 2007). De plus, dans beaucoup de cas, l'inflammation reste très localisée et les lésions sont disparates, et un unique prélèvement pourrait ne pas être représentatif (Hill et Van Winkle, 1993 ; Newman *et al.*, 2004 ; De Cock *et al.*, 2007). Il faudrait donc augmenter le nombre de biopsies réalisées pour augmenter la sensibilité, mais cela n'est pas souvent réalisable en pratique (Xenoulis, 2015). En effet, une biopsie pancréatique est un examen obligeant à la réalisation d'une laparotomie sous anesthésie générale, procédure peu justifiée chez un chien instable sur le plan cardio-vasculaire ou respiratoire.

f. Conclusion sur le diagnostic de la pancréatite aiguë

En conclusion, à l'issue du recueil de l'anamnèse et de la réalisation de l'examen clinique complet, l'ordre des examens complémentaires au cours de la démarche diagnostique d'une pancréatite aiguë dépend du degré de suspicion clinique. Ainsi deux cas de figure peuvent être présentés :

- En cas de suspicion forte, il est prioritaire de choisir des examens complémentaires de forte spécificité (faible nombre de faux positifs) :
 - Un test rapide pour doser la lipase pancréatique spécifique canine : si le résultat (semi-quantitatif) est positif, il faut le confirmer par une mesure quantitative
 - La mesure de la Spec cPL (laboratoire IDEXX) ou un dosage de la DGGR : si le résultat est positif ou douteux, l'évaluation de l'aspect échographique du pancréas est indispensable (différentier pancréatite aiguë et autres affections du pancréas, rechercher les complications hépato-biliaires et péritonéales en cas de confirmation de pancréatite aiguë) ; un résultat négatif dans un contexte de forte suspicion rend très peu probable la possibilité d'une pancréatite aiguë
 - L'échographie abdominale
- En cas de suspicion faible, il est au contraire judicieux de choisir des examens de forte sensibilité (faible nombre de résultats négatifs) pour être confiant dans l'exclusion d'une pancréatite aiguë en cas de résultat négatif (haute valeur prédictive négative) et il s'agira alors des examens complémentaires déjà cités. Si des hypothèses diagnostiques apparaissent plus vraisemblables qu'une pancréatite aiguë (par exemple un corps étranger digestif) la priorité sera donnée aux examens complémentaires d'imagerie médicale :
 - La radiographie abdominale
 - L'échographie abdominale

Enfin, si un épanchement abdominal est détecté à l'échographie abdominale, une collecte et une analyse de cet épanchement sont déterminantes pour identifier sa nature et orienter éventuellement davantage le diagnostic définitif avec une analyse de l'activité des lipases pancréatiques dans l'épanchement.

D. Prise en charge des pancréatites

a. Prise en charge de la pancréatite aiguë

La prise en charge thérapeutique d'une pancréatite aiguë chez le chien repose sur trois piliers principaux : 1/la fluidothérapie pour la correction de la volémie, du statut d'hydratation et des éventuels troubles électrolytiques et acido-basiques, 2/ un traitement symptomatique anti-vomitif efficace, et 3/une analgésie adaptée.

- ***Fluidothérapie intraveineuse***

La correction de la volémie est une priorité pour assurer une amélioration clinique rapide et éviter les autres complications d'une pancréatite aiguë. En effet, rétablir la volémie et améliorer les paramètres cardio-vasculaires permet de restaurer une perfusion pancréatique optimale.

La mise en place précoce d'un plan de fluidothérapie semble primordiale chez l'Homme ; en effet, les patients qui reçoivent une fluidothérapie prompte et adaptée rapidement après l'apparition de la douleur semblent avoir moins de risque de développer un SIRS que ceux chez lesquels la fluidothérapie est initiée après 24, 48 ou 72 heures. Un risque plus faible de développer un MODS a aussi été démontré par rapport aux patients ayant reçu une fluidothérapie à 72 heures (Warndorf *et al.*, 2011).

Actuellement, le choix du soluté isotonique n'est pas consensuel en médecine canine et repose sur l'utilisation de Ringer Lactate ou de NaCl 0,9%. Cependant, le NaCl peut entretenir une acidémie par hyperchlorémie et l'acidémie pourrait quant à elle aggraver le processus inflammatoire (Mansfield, 2012).

Mansfield et al. propose un protocole de fluidothérapie chez un chien présentant une pancréatite aiguë qui consiste en l'administration d'un bolus de 10 mL/kg de soluté isotonique, suivie d'un débit horaire de 5 mL/kg/h. Le protocole propose ensuite une réévaluation clinique de l'animal toutes les 8 heures. A chaque évaluation, l'animal est décrit comme répondant ou ne répondant pas à la fluidothérapie. On dit qu'il répond à la fluidothérapie si on observe une disparition des signes d'hypovolémie : normalisation de la fréquence cardiaque, pouls fémoraux et métatarsiens présents. S'il ne répond pas, un nouveau bolus de 10 mL/kg est administré, toujours suivi de la perfusion de 5 mL/kg/h. S'il répond, on ne refait pas de bolus et on baisse le flux de la perfusion à 2,5 mL/kg/h (Figure 17).

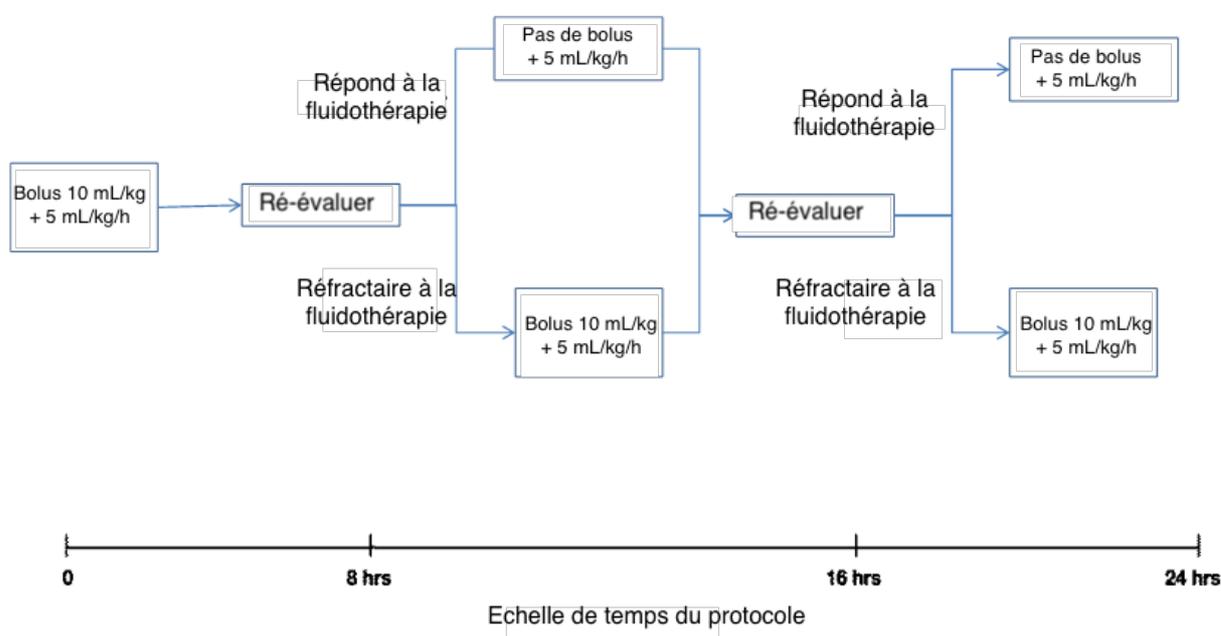


Figure 24 : Protocole de fluidothérapie avec évaluation de l'animal toutes les 8h (Mansfield, 2012).

En cas d'inefficacité de ce protocole, une administration de plasma frais, immédiat ou congelé, peut contribuer à restaurer la volémie. Le plasma permet aussi de rétablir la présence de facteurs de coagulation et de corriger la CIVD (Mansfield, 2012). Par ailleurs, au cours d'une pancréatite, quand les protéases pancréatiques sont présentes en excès dans le sang, la première protection de l'organisme est la présence d'anti-protéases comme l' α -macroglobuline. Ces molécules se lient aux protéases et les rendent inactives. Les anti-protéases sont ainsi consommées : des études montrent d'ailleurs un niveau d'anti-protéases diminué chez les chiens atteints de pancréatite (Murtaugh et Jacobs, 1985 ; Logan *et al.*, 2001). Quand les anti-protéases sont consommées, les protéases sont libres de dégrader toutes les protéines qu'elles rencontrent et participent à provoquer ou entretenir le SIRS, l'état de choc, le MODS et la CIVD (Weatherton et Streeter, 2009 ; Steiner, 2018). L'apport de plasma permet ainsi d'apporter des anti-protéases et contribue donc à contenir l'inflammation. Chez l'Homme, il a été montré que l'amélioration clinique suite à l'administration de plasma n'était pas significative par rapport à des patients ayant reçu un simple colloïde (Leese *et al.*, 1991). Cette pratique a donc été abandonnée dans le traitement de la pancréatite chez l'Homme. Chez le chien,

une étude a montré qu'il n'y avait pas de lien entre la sévérité clinique de la pancréatite et le niveau d' α -macroglobuline dans le sang. L'intérêt d'une transfusion de plasma frais est donc également controversé en médecine canine (Ruau et Atwell, 1999 ; Weatherton et Streeter, 2009).

Quoiqu'il en soit, pendant toute la période d'hospitalisation et de perfusion de l'animal, un suivi clinique et para-clinique doit toujours être réalisé afin de surveiller l'évolution des constantes de l'animal, notamment l'état de vigilance, les fréquences cardiaque et respiratoire, la couleur des muqueuses et le TRC. Un suivi des lactates peut aussi être intéressant pour rendre compte de l'effet du traitement sur l'hypoxie cellulaire. Enfin, un ionogramme peut être réalisé régulièrement pour vérifier le rétablissement progressif des troubles électrolytiques initiaux (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie notamment).

- *Traitement symptomatique*

Le traitement symptomatique a pour objectif 1/d'enrayer les vomissements et la nausée par l'usage d'antiémétiques puissants, 2/ de rétablir l'appétit spontané pour une ration adaptée, et 3/de limiter les éventuelles complications liées aux vomissements répétés (oesophagite/sténose oesophagienne, érosion des muqueuses...) par l'administration d'antiacides et de protecteurs de muqueuse gastrique.

- Antiémétiques

Les antiémétiques de choix utilisés chez le chien sont :

- Le maropitant (antagoniste de la neurokinine 1) par voie sous-cutanée à raison de 1 à 2 mg/kg sur 24h. C'est un antiémétique à la fois central et périphérique.
- Le métoclopramide, relativement puissant grâce à son action à la fois centrale et périphérique. C'est un antagoniste dopaminergique. Cependant, certaines études chez le chat suggèrent qu'une administration de dopamine pourrait être bénéfique en diminuant l'état d'inflammation généralisée. Ainsi, le métoclopramide pourrait empêcher cette action, mais aucune étude n'a été réalisée pour le prouver (Karanjia *et al.*, 1990 ; Mansfield, 2012). Le métoclopramide étant moins efficace que le maropitant, il est à utiliser en seconde intention en infusion intra-veineuse continue si le maropitant seul ne suffit pas ou si un iléus gastro-duodéal secondaire se met en place (effets prokinétiques).
- L'ondansétron qui est un antagoniste de la sérotonine 5-HT₃. C'est une molécule relativement couteuse, donc plutôt utilisée en seconde intention, si le maropitant et le métoclopramide ne sont pas suffisamment efficaces.

- Alimentation adaptée

Restaurer un appétit spontané satisfaisant est également un objectif thérapeutique. Certaines études conseillent une diète de 24h. A l'issue de la diète où seule l'eau est acceptée, l'alimentation est reprise petit à petit, avec une ration pauvre en graisses et des petits repas répartis tout au long de la journée, de préférence sous forme humide.

Un jeûne prolongé doit être évité car il peut conduire à une atrophie intestinale avec risque de translocation bactérienne. Un sondage naso-oesophagien ou naso-gastrique est donc incontournable si l'anorexie persiste malgré 3-4 jours de prise en charge médicale complète. En effet, certaines études ont prouvé qu'une nutrition par voie parentérale seulement augmentait le risque de translocation bactérienne par rapport à une nutrition par voie intra-jéjunale avec un cathéter. Cette translocation était associée à une diminution de l'épaisseur de la paroi intestinale, notamment de la muqueuse et de

la hauteur des villosités (Qin *et al.*, 2002). Cependant, ceci n'a pas été prouvé chez les chiens nourris par voie naso-œsophagienne, qui est la voie la plus fréquemment utilisée et la plus facile à mettre en œuvre.

Beaucoup de questions restent sans réponses quant à l'alimentation idéale du chien atteint de pancréatite : aucune étude ne montre véritablement les bienfaits d'une alimentation pauvre en graisses, l'apport de probiotiques ou d'oméga 3. De la même façon, un apport alimentaire de glutamine pourrait être bénéfique car c'est une source d'énergie importante pour le pancréas et les cellules à croissance rapide (comme les entérocytes), mais rien n'est prouvé à l'heure actuelle (Mansfield, 2012). Une étude de 2017 (Harris *et al.*, 2017) a étudié l'impact d'une nutrition entérale précoce sur 34 chiens atteints de pancréatite aiguë ou de crise de pancréatite aiguë dans le cadre d'une pancréatite chronique. Dans cette étude, les chiens ayant reçu une nutrition entérale précoce montraient un temps avant le retour de l'alimentation volontaire, et avant le moment de prise alimentaire maximum plus courts que les chiens ayant reçu une nutrition entérale retardée. Par ailleurs, les chiens ayant reçu une nutrition précoce montraient moins d'intolérance gastrointestinale que les autres, quelle que soit la gravité clinique de la pancréatite initiale. Ainsi, les auteurs de cette étude conseillent d'initier la réalimentation des chiens atteints de pancréatite aiguë dans les 48 premières heures d'hospitalisation.

□ Anti-acides gastriques

Aucune étude n'a actuellement montré d'intérêt dans l'utilisation d'anti-acides chez le chien. Si l'état de la muqueuse gastrique est particulièrement préoccupant pour le clinicien (aspect anormal à l'échographie par exemple), il pourra malgré tout utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons, comme le pantoprazole à la dose de 1 mg/kg.

□ Protecteurs de la muqueuse gastrique

Enfin, des protecteurs de la muqueuse gastrique peuvent être utilisés pour réduire le risque d'ulcération. On utilise alors du sucralfate (0,25-1 g per os toutes les 8h) qui est un protecteur actif des muqueuses, ou des silicates d'aluminium comme le kaolin pectate ou la smectite (1-2 mL/kg en per os toutes les 8h) ou encore des sels minéraux non résorbables comme de l'hydroxyde d'aluminium.

• *Traitement antalgique*

Un traitement antalgique doit être systématique, d'une part pour le bien-être de l'animal, et d'autre part car la douleur serait un facteur pronostique négatif de guérison, comme nous le verrons dans la partie détaillant le pronostic (Watson, 2004). Des agonistes des récepteurs aux opioïdes sont alors utilisés : le fentanyl et la méthadone (agonistes purs du récepteur μ) ou la buprénorphine (agoniste partiel). La buprénorphine semble intéressante car elle ne cause pas de contraction du sphincter gastrique ou le sphincter d'Oddi. D'autres voies comme la kétamine (antagoniste des récepteurs NMDA) en infusion intra-veineuse continue sont utilisées (Mansfield, 2012, Storck, 2019).

Les corticostéroïdes sont également utilisables : ils ont un effet sur la douleur par leur action anti-inflammatoire. De plus, la pancréatite aiguë chez l'Homme est classée comme « Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency » (CIRCI). Il s'agit d'un syndrome correspondant à une insuffisance cortico-stéroïdienne relative causée par une affection. Cette insuffisance est double : insuffisance cortico-surrénalienne d'une part, et état pro inflammatoire sévère prolongé qui rend les tissus résistants aux corticoïdes (Annane *et al.*, 2017). Ainsi, pour le traitement des CIRCI associées

à un choc septique (en cas de translocation bactérienne par exemple), une administration d'hydrocortisone à faible dose est recommandée.

Une étude de 2019 a étudié l'effet des corticostéroïdes chez les chiens atteints de pancréatite (Okanishi *et al.*, 2019). Deux groupes de chiens ont été comparés : un groupe ayant reçu de la prednisolone à la dose de 1 mg/kg/j par voie sous-cutanée, et un groupe n'en ayant pas reçu. La réponse clinique et biologique (comprenant évolution des signes cliniques, durée d'hospitalisation, mortalité et fréquence de récurrence de signes cliniques au cours de l'hospitalisation et du mois suivant, évolution de la protéine C réactive) a été comparée entre ces deux groupes. A partir du 3^{ème} jour de traitement, le groupe de chiens traités montrait une concentration plasmatique en CRP significativement plus faible que ceux non traités. Par ailleurs, le délai avant que la concentration en CRP ne passe sous le seuil de 2 mg/dL était significativement plus faible chez les chiens traités. L'amélioration clinique était plus rapide, la durée d'hospitalisation plus courte, et le pourcentage de survie au cours du mois suivant l'hospitalisation plus élevé chez les chiens traités.

- *Traitement des complications*

- Traitement anti-infectieux

Un antibiotique à large spectre peut être utilisé en cas de choc sévère, d'hyperthermie persistante, de neutropénie ou encore lors de modification échographique supposant une infection secondaire des voies biliaires. L'amoxicilline potentialisée par l'acide clavulanique est souvent choisie en première intention.

- Traitement de l'iléus

Si un iléus se développe, il peut être intéressant d'utiliser des prokinétiques. En revanche, Mansfield *et al.* proposent l'utilisation de ranitidine qui n'a que peu d'effet prokinétique, mais un effet d'inhibition des sécrétions gastriques. Son utilisation peut donc trouver son intérêt dans la réduction de l'acidité gastrique, mais un effet rebond à long terme est fréquemment rapporté, le risque d'ulcère gastrique est donc majoré.

- Traitement de l'obstruction biliaire

L'obstruction biliaire est une complication fréquente de la pancréatite et peut se résoudre par la technique chirurgicale de cholécystoduodénostomie ou par cholécystectomie (Matthiesen *et Rosin*, 1986 ; Mehler *et al.*, 2004). Les résultats de ces études sont prometteurs : l'ictère post-hépatique a été levé rapidement et l'état général des animaux s'est amélioré. Cependant, il s'agit d'opérations délicates et le pourcentage de mortalité post-opératoire reste élevé (complication directe de l'intervention ou pancréatite aiguë initialement très sévère).

Pour éviter la nécessité d'une chirurgie, une technique de cholécystocentèse échoguidée est aussi réalisable, associée à une plus faible mortalité. Les complications possibles sont principalement celles associées à une péritonite, et sont surtout fréquentes dans le cas de cholangite ou de cholécystite bactérienne (Mansfield, 2012).

b. Prise en charge des pancréatites chroniques

Les pancréatites chroniques étant majoritairement idiopathiques, le traitement repose aussi sur une prise en charge symptomatique. La prise en charge des pancréatites chroniques correspond à la prise en charge de chaque épisode aigu d'une part, et une prise en charge au long terme d'autre part.

Les piliers du traitement sont globalement similaires à ceux retrouvés dans la pancréatite aiguë : l'analgésie, la nutrition, et la prise en charge des complications (Watson, 2012).

- *Analgésie*

Le traitement analgésique est tout aussi important que dans la pancréatite aiguë : les chiens atteints de pancréatite chronique présentent régulièrement des douleurs postprandiales. Ces douleurs sont atténuées chez les chiens ayant une alimentation pauvre en graisses. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) sont déconseillés au long terme en raison de leur toxicité gastro-intestinale et rénale. Le tramadol peut être prescrit à raison de 2 à 5 mg/kg jusqu'à trois fois par jour. La gabapentine peut enfin être utilisée, mais son rôle reste controversé (Watson *et al.*, 2010).

- *Alimentation*

De nouveau, une alimentation appauvrie en graisse et en protéines est fortement conseillée dans ce contexte. Une ration industrielle (RC ou Hill's, « gastro-intestinal low fat ») peut être utilisée, ou une ration ménagère à base de riz et de viande de volaille cuite sans la peau. Du poisson à chair blanche peut aussi être utilisé.

- *Prise en charge des complications*

Les complications fréquentes de la pancréatite chronique sont le diabète sucré et l'insuffisance pancréatique exocrine. En cas de diabète sucré, il faudra mettre en place une insulinothérapie. Si un chien présentant une pancréatite chronique commence à perdre du poids, il est conseillé d'apporter des enzymes pancréatiques sans attendre de diagnostiquer une IPE, car les méthodes diagnostiques ne sont pas assez sensibles pour dépister une IPE débutante (Watson, 2012). Cependant, l'efficacité des enzymes pancréatiques est très discutée, et il est en pratique très difficile de suppléer complètement la fonction exocrine du pancréas, organe qui sécrète de nombreuses enzymes différentes. Les enzymes pancréatiques peuvent éventuellement être associées à des anti-sécrétoires gastriques pour éviter leur dégradation (ranitidine ou oméprazole par exemple).

- *Le cas particulier de la pancréatite auto-immune du cocker anglais*

Le cocker anglais semble prédisposé aux pancréatites à cause d'une maladie auto-immune. Chez l'Homme, le traitement des pancréatites auto-immune passe par l'administration de corticostéroïdes à doses immunosuppressives (Kalaitzakis et Webster, 2011). Ce n'est cependant pas décrit chez le chien.

E. Pronostic des pancréatites

Le pronostic des pancréatites est dépendant de la sévérité de l'inflammation, des complications et des maladies concomitantes. Par exemple, la présence d'un choc, d'une CIVD, d'un MODS ou d'un SIRS peut assombrir le pronostic. En effet, plusieurs études ont tenté de créer des indices de sévérité clinique pour la pancréatite aiguë (Mansfield *et al.*, 2008 ; Fabrès *et al.*, 2019 ; Kuzi *et al.*, 2020).

Le premier score établi en 2008 proposait une évaluation clinique selon plusieurs grandes fonctions organiques classiquement atteintes lors de pancréatite aiguë compliquée d'un MODS, d'une CIVD ou d'un SIRS (Mansfield *et al.*, 2008). Parmi ces grandes fonctions, 4 se sont révélées statistiquement associées à l'issue de la maladie : les systèmes cardiaque, respiratoire, l'intégrité intestinale, et les anomalies vasculaires. Cette étude n'a en revanche pas montré d'association

statistique entre la survie des animaux et la présence d'une maladie rénale, ou de complications locales (péritonite, iléus gastrique ou intestinal...).

La seconde étude publiée en 2019 montre que 4 facteurs sont associés à la mort chez les chiens atteints de pancréatite aiguë : la présence d'un SIRS, de troubles de la coagulation, une augmentation de la créatinine, et une hypocalcémie ionisée (Fabrès *et al.*, 2019). Contrairement à la publication précédente, cette étude a fait une analyse multivariée pour obtenir ces résultats. A partir de ces 4 facteurs, l'étude propose un score permettant de prédire si la mort à court terme de l'animal est probable : il s'agit du CAPS (Canine Acute Pancreatitis Severity). Le CAPS se calcule de la façon suivante : $8 \times (1 \text{ si présence d'un SIRS, } 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si anomalies de coagulation, } 0 \text{ sinon}) + 4 \times (1 \text{ si créatinine augmentée, } 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si hypocalcémie ionisée, } 0 \text{ sinon})$. La sensibilité et la spécificité de ce score pour prédire la mort à court terme sont de 89% et 90% respectivement. Un score simplifié a également été mis au point au cours de cette étude (sCAPS pour simplified CAPS) dans lequel l'évaluation du SIRS est remplacée par celle de la fréquence respiratoire. Ce score affiche une sensibilité de 96% et une spécificité un peu plus faible de 77%. Par ailleurs, bien que ces paramètres n'aient pas été intégrés au score final pour le rendre plus facile d'utilisation, la présence d'une thrombopénie et l'augmentation des temps de coagulation étaient elles aussi associées à un pronostic plus sombre.

Une troisième étude datant de 2020 a cherché à confirmer les résultats des deux premières et à explorer d'éventuels autres facteurs pronostiques, notamment dans l'historique de l'animal (indiscretions alimentaires, type d'alimentation...), la présentation clinique (ictère, anurie, oligurie...), ou dans les données paracliniques (anémie, azotémie...) (Kuzi *et al.*, 2020). Les complications locales (épanchement, iléus gastriques et intestinal, choléstase, abcès ou pseudokyste pancréatiques) et systémiques (insuffisance rénale aiguë, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie par fausse déglutition, arythmie cardiaque) étaient statistiquement plus fréquentes chez les chiens n'ayant pas survécu. Cette étude contredit en revanche la première (Mansfield *et al.*, 2008) et les auteurs considèrent que l'évaluation des 4 grandes fonctions (cardiaque, respiratoire, intégrité digestive et anomalies vasculaires) n'est pas suffisante pour apporter un pronostic fiable. Selon les auteurs, il faut au moins y ajouter l'évaluation de la fonction rénale, et d'autres complications locales.

Concernant l'insuffisance rénale aiguë en particulier, une étude de 2019 a montré que la présence d'une oligo-anurie et d'une azotémie étaient associées à un risque d'issue plus sombre. Cette même étude confirme aussi que l'indice de sévérité clinique développé en 2008 par Mansfield *et al.* était associé à un plus grand risque de mortalité.

Enfin, la mesure de la concentration de la protéine C réactive (CRP) semble pouvoir aussi jouer un rôle déterminant dans l'appréciation du pronostic d'une pancréatite aiguë chez le chien (Mansfield *et al.*, 2008 ; Sato *et al.*, 2017 ; Gommeren *et al.*, 2018). En effet, la concentration plasmatique de la CRP est statistiquement plus élevée chez les chiens présentant un SIRS (Gommeren *et al.*, 2018), qui a été montré comme étant un facteur pronostique, et a même été intégré au CAPS de l'équipe Fabrès et al. Par ailleurs, une étude a montré que la concentration sérique de la CRP dans les deux jours suivant l'installation des signes cliniques était bien corrélée à la sévérité clinique de la pancréatite (Mansfield *et al.*, 2008). Les études s'accordent donc à dire que le dosage de la CRP est impactant dans l'évaluation pronostique de pancréatite aiguë, mais qu'il est probablement plus intéressant d'évaluer la cinétique sur les jours suivants plutôt que la valeur absolue initiale.

Le pronostic est également dépendant de la prise en charge thérapeutique et de sa précocité. Par exemple, les chiens atteints de pancréatite aiguë ont plus de chance de survivre s'ils reçoivent une fluidothérapie intraveineuse, et d'autant plus si elle est mise en place précocement. Par ailleurs, Une étude de 2004 montre que les chiens ayant reçu un traitement antalgique ont plus de chances de

survivre (Watson, 2004). L'administration de prednisolone a elle aussi été démontrée comme un facteur favorisant la survie de l'animal (Okanishi *et al.*, 2019).

II. Le diabète sucré

Le diabète sucré est l'une des maladies endocriniennes les plus fréquentes chez le chien. Il s'agit d'un état d'hyperglycémie persistante. Le diagnostic repose, dans un contexte clinique évocateur, sur l'identification de cette hyperglycémie chronique et des complications secondaires.

Le traitement de cette affection endocrinienne est coûteux et souvent difficile à mettre en œuvre pour les propriétaires car il repose sur des injections biquotidiennes d'insuline par voie sous-cutanée. Le suivi et la recherche des complications et maladies intercurrentes sont essentiels dans la prise en charge optimale du diabète sucré.

A. Rappels histologiques et physiologiques du pancréas endocrine

a. Histologie et physiologie du pancréas endocrine

Le pancréas endocrine est constitué des ilots de Langerhans (Figure 25). Les ilots de Langerhans sont des structures ovoïdes réparties dans le parenchyme pancréatique. Ils représentent 1 à 2% de la masse totale du pancréas. Les ilots de Langerhans sont constitués des cellules α , et β principalement (Bjorneby et Kari, 2002 ; Sherwood *et al.*, 2013).

- Les cellules α synthétisent et stockent le glucagon, une hormone hyperglycémisante. Elles représentent environ 25% du pancréas endocrine et sont réparties en périphérie de l'îlot.
- Les cellules β sont souvent au centre des ilots. Ce sont les cellules les plus nombreuses et constituent 75% de la masse pancréatique endocrine. Elles synthétisent et stockent l'insuline, seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Elles sont localisées au centre des ilots.
- Enfin, le reste du pancréas endocrine est représenté par de rares autres cellules. Les cellules δ synthétisent la somatostatine dont le rôle paracrine est de diminuer la sécrétion d'insuline et de glucagon, mais qui permet aussi de limiter la digestion et l'absorption de nutriments. Enfin, les cellules F sécrètent des polypeptides.

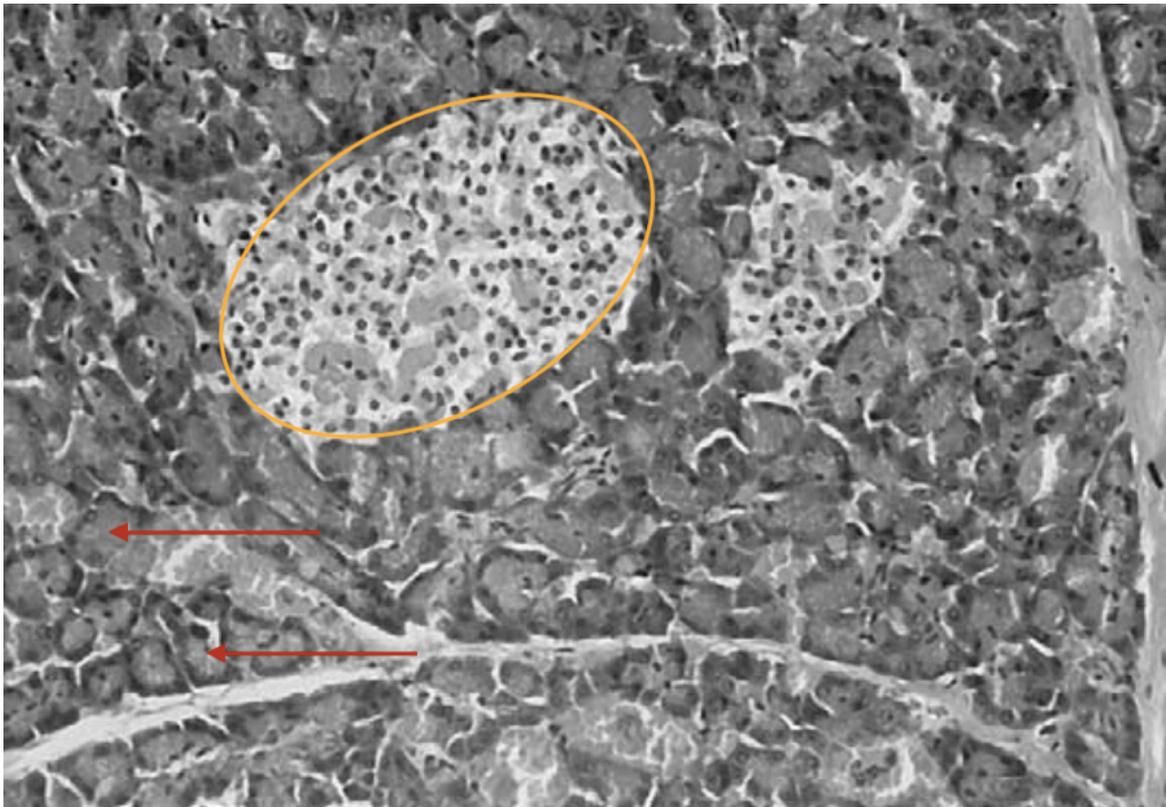


Figure 25 : Histologie d'un pancréas de chien sain. Les ilots de Langerhans sont les gros groupements cellulaires clairs (entourés en orange), et les acini sont les plus petits groupes de cellules, plus foncés (flèches rouges). Coloration Hématoxyline éosine, grossissement x500. (Bjerneby et Kari, 2002)

b. Physiologie du pancréas endocrine

Le rôle du pancréas endocrine est de réguler la glycémie par le biais des hormones qu'il sécrète :

- il contribue à réduire la glycémie par l'action de l'insuline, en réponse à l'hyperglycémie. Nous développerons l'action de l'insuline dans la partie suivante.
- il contribue à augmenter la glycémie par l'action du glucagon, en réponse à une chute de la glycémie. Le glucagon agit principalement dans le foie et le tissu adipeux en favorisant respectivement la néoglucogénèse et la glycogénolyse (Dellmann *et al.*, 2006). L'effet du glucagon est favorisé par le cortisol, l'hormone de croissance, d'adrénaline et la noradrénaline.
- la somatostatine agit selon deux modes d'action différents : le mode paracrine, dans lequel elle agit sur les cellules proches, sans être transportée par le sang. Ce mode agit donc sur les cellules α et β et inhibe la sécrétion de glucagon et d'insuline respectivement. La somatostatine agit aussi selon un mode autocrine, dans lequel elle agit sur les cellules δ qui la sécrètent. C'est un rétrocontrôle négatif : elle inhibe alors sa propre sécrétion (Cunningham et Klein, 2007). Par ailleurs, la somatostatine agit aussi en inhibant la digestion et l'absorption des nutriments, et est sécrétée en réponse à une élévation du niveau de glucose et d'acides-aminés dans le sang lors d'un repas. C'est un rétrocontrôle négatif qui empêche une augmentation trop importante des nutriments dans le sang (Sherwood *et al.*, 2013).

- le polypeptide pancréatique (PP) a un rôle encore mal compris. Il activerait la motilité intestinale et la vidange gastrique, tout en inhibant la sécrétion pancréatique et la vidange de la vésicule biliaire (Cunningham et Klein, 2007).

c. La glycémie

La glycémie est la concentration du glucose dans le sang. Elle varie beaucoup au cours de la journée en fonction de l'activité de l'organisme. Par exemple, en période post-prandiale, la glycémie augmente, alors qu'au cours d'un exercice physique, elle diminue. Bien que les valeurs diffèrent selon les études, chez le chien à jeûn, la glycémie varie entre 3,5 et 6,7 mmol/L soit entre 0,7 et 1,2 g/L (Hall *et al.*, 2021).

La glycémie dépend de quatre facteurs, qui sont l'absorption intestinale de glucose, la synthèse hépatique de glucose, le transfert de glucose vers le milieu intracellulaire, et l'excrétion de glucose par les urines (pathologique) (Figure 26).

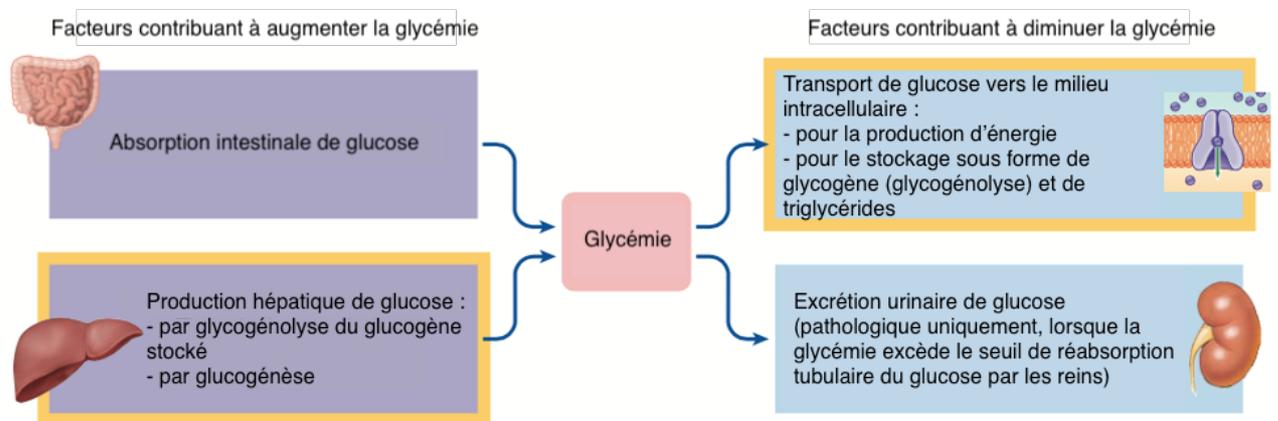


Figure 26 : Les facteurs affectant la glycémie (Sherwood *et al.*, 2013).

- *Origines du glucose*

Le glucose peut avoir une origine exogène (absorption digestive), ou endogène (synthèse hépatique).

Le glucose exogène est absorbé par l'intestin. Les cellules intestinales ne peuvent absorber que des oses simples (glucose, fructose, mannose). Ainsi, les enzymes pancréatiques comme l'amylase, permettant la formation d'oses simples à partir de polysaccharides complexes, sont essentielles à l'apport de glucose exogène.

Le glucose endogène est apporté en très grande majorité par le foie via la glycogénolyse (dégradation du glycogène en glucose), ou la néoglucogénèse (formation de nouvelles molécules de glucose à partir d'acides-aminés, de glycérol ou de lactates) (Sherwood *et al.*, 2013).

- *Consommation ou stockage du glucose*

Le glucose est ensuite transporté vers le milieu intracellulaire : il ne reste pas dans le sang. Il est alors utilisé selon différentes façons, selon que l'organisme a besoin d'énergie (le glucose est alors consommé) ou pas (le glucose est stocké). Le signal permettant aux cellules de choisir l'une ou l'autre de ces deux voies et la concentration intracellulaire en ATP. Si elle est importante, la cellule dispose

d'énergie et favorisera le stockage du glucose. Si elle est faible, la cellule a besoin d'énergie et favorisera la consommation de glucose pour former de l'ATP.

- Si l'organisme n'a pas besoin d'énergie, le glucose est stocké : $\frac{3}{4}$ sous forme de triglycérides, et $\frac{1}{4}$ sous forme de glycogène. L'insuline est l'hormone favorisant le stockage du glucose (cf partie suivante) (Hall *et al.*, 2021).
- Si l'organisme a besoin d'énergie, en revanche, il utilise les stocks pour former du glucose. Le glucose est ensuite consommé par trois voies du métabolisme qui, combinées, permettent la formation de 36 molécules d'ATP à partir d'une molécule de glucose. Ces trois voies sont la glycolyse, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. Les mécanismes de formation de glucose sont les suivants (Hall *et al.*, 2021) :
 - Le glycogène est tout d'abord dégradé par la réaction de glycogénolyse. Le glycogène du foie est dégradé en premier, puis celui des cellules musculaires striées squelettiques. Le glycogène hépatique est dégradé en glucose, et le glycogène musculaire est dégradé en lactates et pyruvate. Ces deux molécules rejoignent ensuite le foie ou elles seront métabolisées en glucose. Elles peuvent aussi être utilisées immédiatement par les cellules musculaires, mais avec un moins bon rendement.
 - Une fois les réserves en glycogène épuisées, les triglycérides et les protéines sont catabolisés. Il s'agit de la néoglucogénèse. C'est l'apport de nouvelles molécules de glucose dans le métabolisme glucidique à partir de molécules appartenant à d'autres voies métaboliques. Ainsi, les triglycérides sont dégradés en acides gras et en glycérol. Ces deux molécules peuvent servir à la formation de glucose. Les protéines sont dégradées en acides-aminés, qui peuvent aussi servir à former du glucose. Enfin, le pyruvate issu de la dégradation du glycogène musculaire est lui aussi transformé en glucose.

- *Régulation de la glycémie*

On définit l'euglycémie comme une concentration en glucose dans le sang dans l'intervalle de référence. Le but des mécanismes régulateurs de la glycémie est de maintenir un état d'euglycémie malgré les changements constants de la glycémie dus aux variations de l'activité de l'organisme : prise alimentaire, activité physique etc.

- Régulation hormonale

La régulation de la glycémie se fait principalement via les hormones sécrétées par le pancréas endocrine et présentées en début de partie (Figure 27).

- En cas d'hypoglycémie, des hormones hyperglycémiantes permettent de revenir à l'euglycémie : le glucagon est hyperglycémiant : il agit dans le foie ou il inhibe la glycogénogénèse et favorise la glycogénolyse. D'autres hormones comme la GH, le cortisol, l'adrénaline ou la noradrénaline sont hyperglycémiantes.
- En cas d'hyperglycémie, l'insuline, seule hormone hypoglycémiante, joue un rôle majeur pour revenir à l'euglycémie.

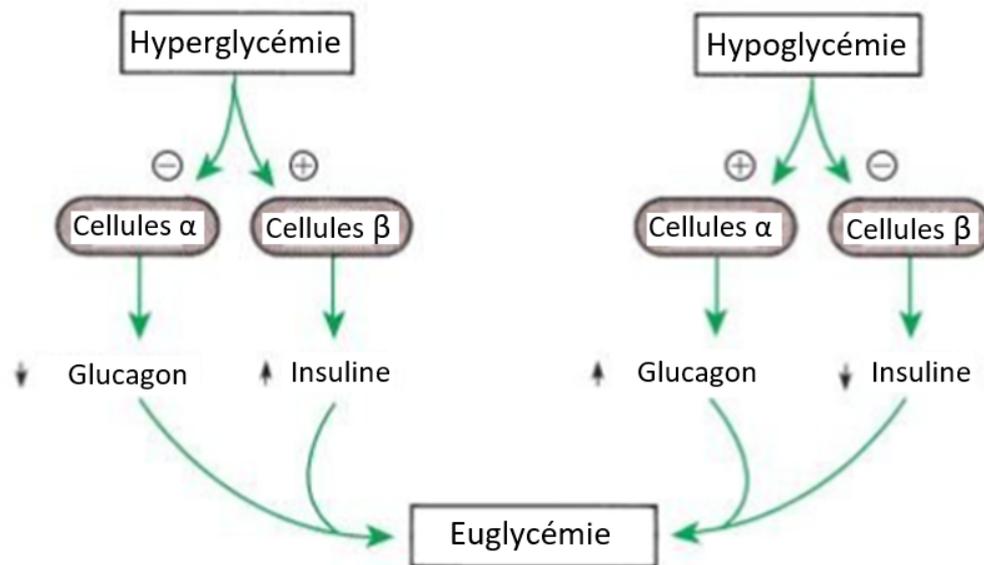


Figure 27 : Réponses des hormones du pancréas endocrine à une hyperglycémie ou une hypoglycémie (Cunningham et Klein, 2007).

□ Régulation nerveuse

Le système nerveux autonome permet aussi une régulation de la glycémie : le système orthosympathique permet la libération de catécholamines comme l'adrénaline qui sont hyperglycémiantes : elles stimulent la glycogénolyse hépatique et musculaire, la lipolyse, et donc la formation de précurseurs servant à la néoglucogénèse comme les lactates et le glycérol.

d. L'insuline

• *Structure moléculaire de l'insuline*

L'insuline est une protéine composée de deux chaînes : la chaîne A (21 acides-aminés) et la chaîne B (30 acides-aminés), reliées entre elles par un pont disulfure (Figure 28). Comme pour de nombreuses protéines, la structure tridimensionnelle de l'insuline est essentielle à son bon fonctionnement, donc la liaison par le pont disulfure ne peut pas être rompue sans que l'insuline ne soit rendue inactive (Cunningham et Klein, 2007).

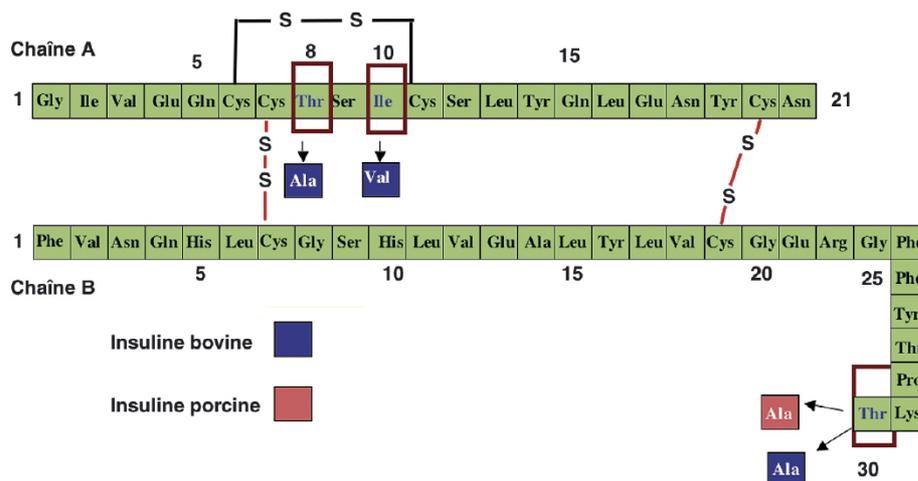


Figure 28 : Structures moléculaires de l'insuline humaine, porcine et bovine (Magnan et Ktorza, 2005).

Gly: glycine ; *Ile* : Isoleucine ; *Val* : valine ; *Glu* : Acide glutamique ; *Gln* : glutamine ; *Cys* : cystéine ;
Thr : thréonine ; *Ser* : sérine ; *Leu* : leucine ; *Tyr* : tyrosine ; *Asn* : asparagine ; *Phe* : phénylalanine ;
His : histidine ; *Ala* : alanine ; *Pro* : proline ; *Arg* : Arginine

L'insuline porcine et l'insuline canine ont la même structure. Les structures de l'insuline diffèrent globalement peu entre les espèces. L'activité d'une insuline n'est donc que peu spécifique de l'espèce dont elle est issue (Cunningham et Klein, 2007).

L'insuline est stockée dans les cellules β des îlots de Langerhans sous forme d'hexamères (association de 3 dimères), qui forment des cristaux dans les granules de sécrétion.

- *Biosynthèse et sécrétion*

L'insuline est sécrétée de façon similaire aux autres protéines : le gène codant pour l'insuline est transcrit en acide ribo-nucléique dans le noyau. Il est ensuite traduit par les ribosomes du réticulum endoplasmique en un polypeptide linéaire : la pré-pro-insuline (Cunningham et Klein, 2007).

Dans le réticulum endoplasmique, la pré-pro-insuline est ensuite clivée et forme la pro-insuline, formée de 3 chaînes, les chaînes A et B, et la chaîne C, qui sera ensuite éliminée. C'est dans l'appareil de Golgi que cette dernière étape a lieu : la chaîne C est clivée par l'action de deux endopeptidases et de la carboxypeptidase H, libérant les chaînes A et B, et formant ainsi l'insuline (Figure 29) (Magnan et Ktorza, 2005).

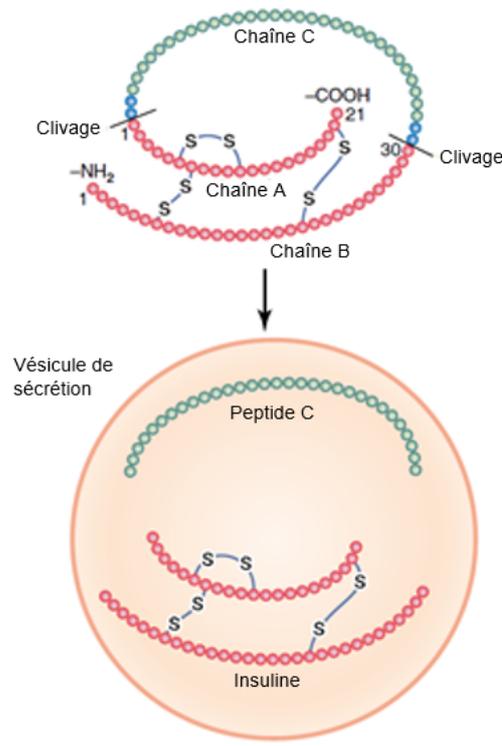


Figure 29 : Clivage du peptide C permettant la formation de l'insuline à partir de la pro-insuline (Hall *et al.*, 2021).

L'insuline est ensuite sécrétée par exocytose : les vésicules de sécrétion sont acheminées via le cytosquelette vers la membrane plasmique, puis la fusion de la membrane plasmique et de la membrane vésiculaire permet de libérer l'insuline à l'extérieur de la cellule (Magnan et Ktorza, 2005).

La figure 30 représente l'insulinémie au cours du temps après un repas chez le chien. Cette figure permet d'étudier la cinétique de sécrétion de l'insuline (Magnan et Ktorza, 2005 ; Cunningham et Klein, 2007):

- Un premier pic, correspondant à une sécrétion rapide (quelques minutes seulement) est observé. Il s'agit d'insuline contenue dans des vésicules stockés près de la membrane plasmique et prêtes à être exocytées d'un moment à l'autre.
- Le second pic est plus progressif et survient plus tardivement. Il correspond à l'insuline stockée dans les vésicules d'une part, et à l'insuline néoformée d'autre part. Le délai de latence avant l'observation de ce pic s'explique par le temps d'acheminement des vésicules jusqu'à la membrane plasmique et le temps nécessaire à la synthèse de la protéine.

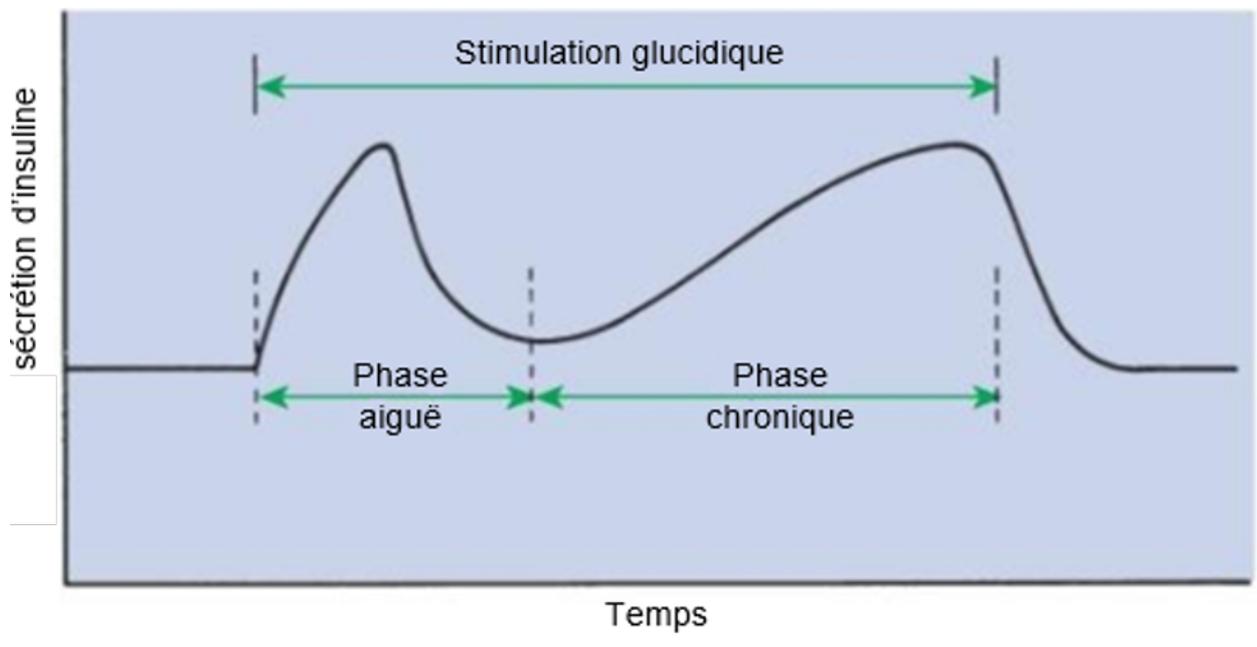


Figure 30 : Cinétique de sécrétion de l'insuline lors d'une stimulation glucidique constante (Cunningham et Klein, 2007).

- *Régulation de la sécrétion d'insuline*

La sécrétion d'insuline est elle-même finement régulée. Elle est stockée en grande quantité dans les cellules β . Ainsi, la régulation de la libération d'insuline se fait via la régulation de l'exocytose.

- Le glucose plasmatique : le stimulus le plus puissant

Le stimulus principal de la sécrétion en insuline est la concentration sanguine en glucose. Le mécanisme permettant cette régulation est schématisé sur la figure 31. La concentration intracellulaire en glucose dans les cellules β est le reflet de celle dans le sang : le transport de glucose à travers la membrane plasmique des cellules β a lieu via les GLUcose Transporters 2 (GLUT-2). Les GLUT sont des canaux membranaires qui permettent au glucose de franchir la membrane plasmique dans un sens ou dans l'autre. C'est un transport passif, qui se fait dans le sens du gradient de glucose. Il existe de nombreux GLUT différents. Par ailleurs, la phosphorylation du glucose en glucose-6-P est immédiate une fois le glucose entré dans la cellule. Ceci permet de piéger le glucose dans la cellule, car le glucose-6-P ne peut pas emprunter les GLUT (Sherwood *et al.*, 2013). C'est aussi un moyen de maintenir un gradient de concentration de glucose favorable à son entrée dans les cellules. Le G6P est ensuite oxydé en adénosine tri-phosphate (ATP), qui a pour effet d'inhiber les canaux potassiques ATP dépendants. Une dépolarisation de la membrane plasmique survient alors, provoquant l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Le calcium rentre dans la cellule et permet enfin l'exocytose de l'insuline (Hall *et al.*, 2021) (Figure 31). Une diminution de la glycémie en revanche sera à l'origine d'une inhibition de sécrétion d'insuline.

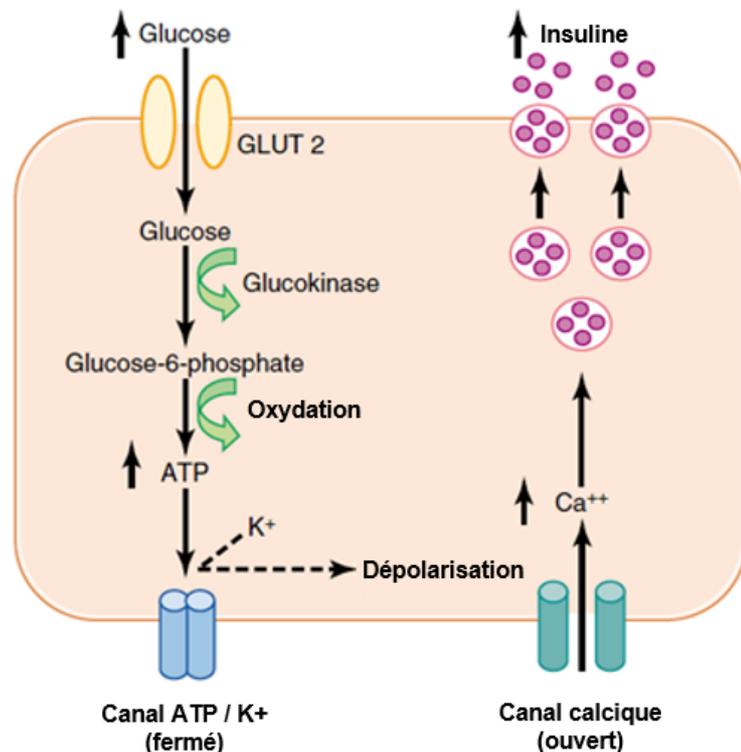


Figure 31 : Schéma représentant le mécanisme permettant l'exocytose de l'insuline suite à une augmentation du glucose plasmatique (Hall *et al.*, 2021).

Par ailleurs, les acides aminés potentialisent l'effet du glucose sur la libération d'insuline. L'insuline permettant le stockage des acides aminés sous forme de protéines, un excès d'acides aminés dans le sang favorisera la libération d'insuline, donc le stockage des acides-aminés. Il s'agit d'un moyen de contrôle de la concentration d'acides-aminés plasmatique. Les acides aminés ont également un rôle indépendant du glucose dans la libération d'insuline : même sans modification de la concentration en glucose dans le sang, une augmentation de la concentration en acides-aminés conduit à une augmentation de la libération d'insuline (Sherwood *et al.*, 2013) (Figure 33).

□ Régulation hormonale de la libération d'insuline

Il existe une régulation hormonale de la libération d'insuline (Figure 33) :

- Les hormones sécrétées par le tractus digestif, ou incrétines, sont sécrétées immédiatement après le début d'un repas. C'est notamment le cas de la gastrine, la cholécystokinine (CCK), et le peptide insulino-trope glucose dépendant (GIP). Ces hormones sont sécrétées très précocement et permettent donc une augmentation anticipée de la libération d'insuline par rapport à l'apport de nutriments (et notamment de glucose) dans le sang (Sherwood *et al.*, 2013).
- Le glucagon, sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans, stimule la libération d'insuline, tandis que la somatostatine inhibe cette libération. Ces deux hormones agissent surtout par une voie paracrine (Sherwood *et al.*, 2013).
- Les adipokines, hormones sécrétées par le tissu adipeux, et notamment la leptine, ont pour effet d'inhiber la sécrétion d'insuline en inhibant l'expression du gène codant pour cette hormone.

□ Régulation nerveuse de la libération d'insuline

Les îlots de Langerhans sont richement innervés par des fibres du système nerveux autonome : le système orthosympathique via le nerf splanchnique, et le système parasympathique via le nerf vague, issu du noyau dorsal du vague dans le bulbe rachidien (Magnan et Ktorza, 2005). Le système orthosympathique a pour effet d'inhiber la libération d'insuline, tandis que le système parasympathique la stimule (Figure 32).

Le système orthosympathique agit via la libération de noradrénaline qui se fixe sur les récepteurs α_2 et β_2 de la cellule β . Les récepteurs β_2 sont plus affins pour la noradrénaline : à faible concentration, c'est leur effet qui s'applique, et la sécrétion d'insuline est stimulée. En revanche, les récepteurs α_2 sont plus nombreux, donc à forte concentration de noradrénaline, c'est leur effet qui s'applique : la sécrétion d'insuline est stimulée. Dans la majorité des cas, l'action du système orthosympathique est dominée par celle des récepteurs α_2 (Magnan et Ktorza, 2005 ; Hall *et al.*, 2021).

Le système parasympathique, dominant au cours de la prise alimentaire, agit via l'acétylcholine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques, et stimule la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Magnan et Ktorza, 2005 ; Sherwood *et al.*, 2013 ; Hall *et al.*, 2021).

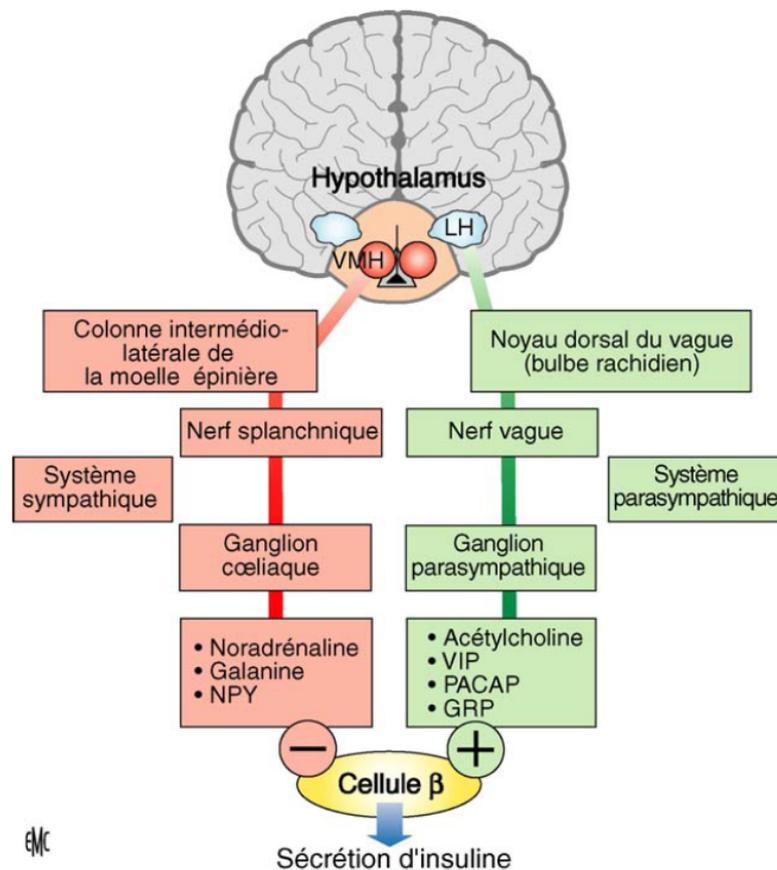


Figure 32 : Régulation nerveuse ortho- et parasympathique de la libération d'insuline (Magnan et Ktorza, 2005).

VMH : noyaux Hypothalamiques Ventro-Médians ; LH : aire Hypothalamique Latérale ; NPY : neuropeptide Y ; VIP : Peptide Intestinal Vasoactif ; PACAB : Polypeptide hypophysaire activant l'Adénylate Cyclase ; GRP : Peptide libérant la Gastrine

La figure 33 récapitule les différents stimuli permettant la régulation de la sécrétion d'insuline.

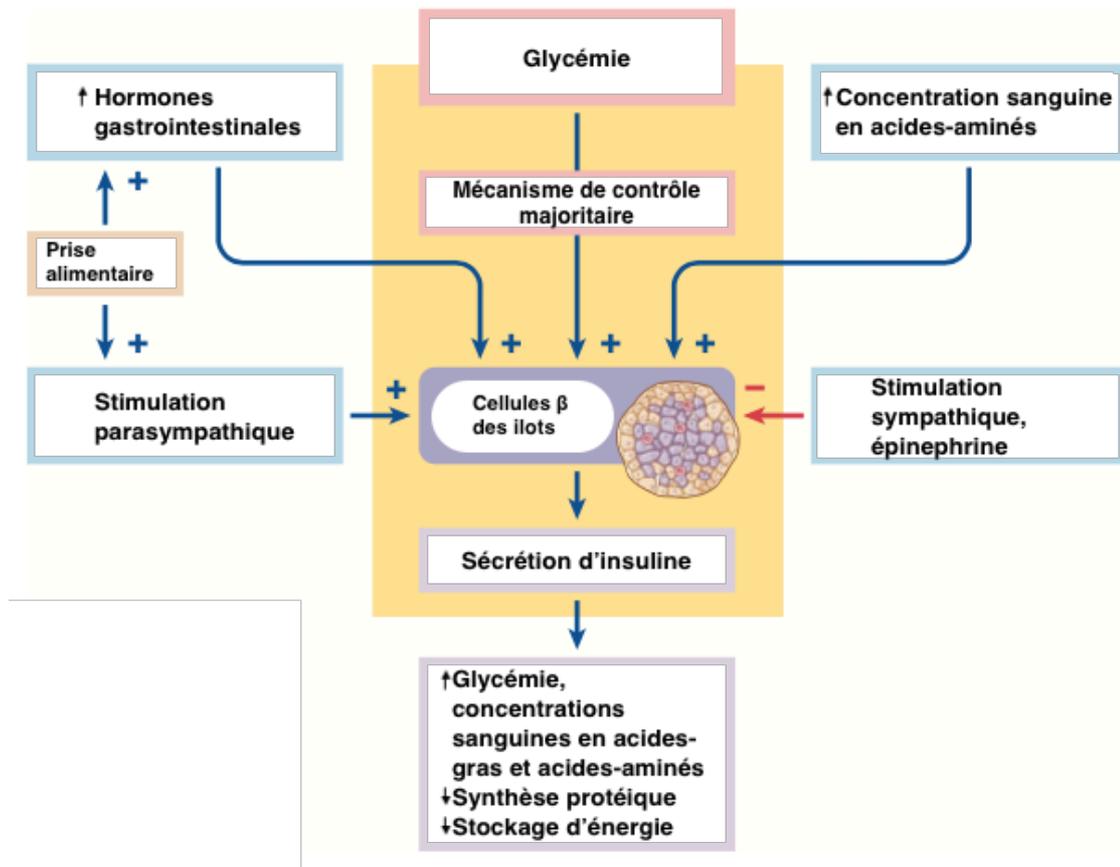


Figure 33 : Mécanismes de contrôle de la sécrétion d'insuline (Sherwood *et al.*, 2013).

- *L'insuline, hormone de stockage des nutriments*

L'insuline agit sur différents métabolismes, et notamment celui du glucose, des acides-gras et des acides-aminés. C'est une hormone qui favorise le stockage de ces différents nutriments, respectivement en glycogène, en triglycérides et en protéines. Elle est donc typiquement hypoglycémiant. L'insuline agit sur plusieurs leviers pour permettre cela : elle joue sur les transferts de molécules du sang vers les cellules, et sur les enzymes du métabolisme et du catabolisme de chaque forme de stockage. Les principaux organes cibles sont le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux.

□ Action sur le métabolisme du glucose

L'insuline permet la régulation de la glycémie par 5 actions :

- elle stimule le transport du glucose dans les cellules,
- elle stimule la glycogénogénèse (en agissant sur la glycogène-synthase, enzyme permettant la formation de glycogène à partir de glucose dans les cellules musculaires striées squelettiques et dans les hépatocytes),
- elle stimule la formation de triglycérides à partir de glucose notamment,
- elle inhibe la glycogénolyse (formation de glucose à partir de glycogène),
- elle inhibe la néoglucogénèse (conversion d'acides aminés en glucose dans le foie).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme (Sherwood *et al.*, 2013).

Concernant le transport du glucose vers le milieu intracellulaire : l'insuline stimule le recrutement des canaux transmembranaires GLUT-4. C'est le seul GLUT (canaux permettant au glucose de traverser les membranes) insuline-dépendant, mais aussi le seul présent dans la majorité des cellules de l'organisme. Les canaux GLUT-4 sont stockés dans des vésicules de la cellule, et quand l'insuline se fixe sur son récepteur extracellulaire, elle stimule l'exocytose de ces vésicules, ce qui permet l'apport de canaux GLUT-4 à la membrane (Figure 34). Les canaux GLUT-4 sont particulièrement abondants dans les cellules musculaires striées squelettiques et dans les cellules adipeuses (Sherwood *et al.*, 2013).

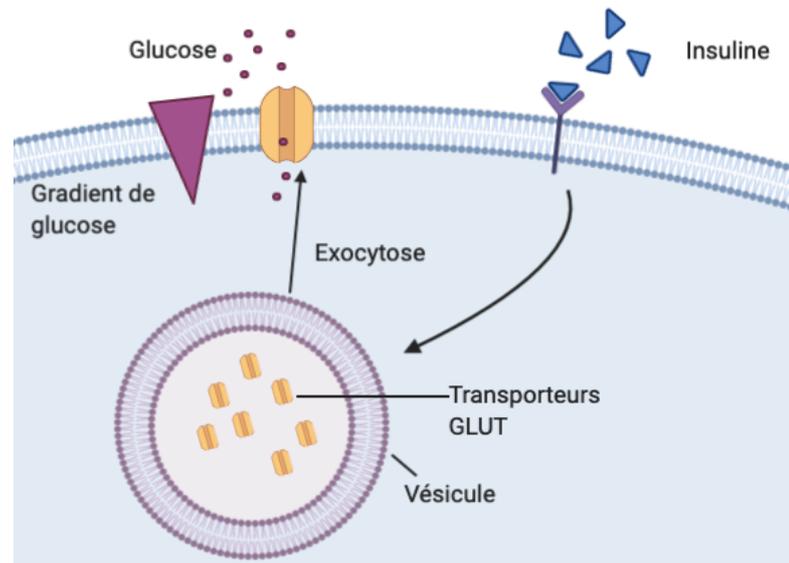


Figure 34 : schéma de l'effet de l'insuline sur les canaux GLUT et le glucose.

Les canaux GLUT-4 sont les seuls GLUT insuline-dépendants, mais d'autres canaux existent et sont présents dans d'autres organes, permettant un apport de glucose insuline-indépendant. C'est notamment le cas dans l'encéphale.

□ Action de l'insuline sur le métabolisme lipidique

L'insuline agit aussi sur le tissu adipeux où elle a pour effet de promouvoir la formation des triglycérides à partir d'acides gras libres, permettant ainsi leur stockage (Sherwood *et al.*, 2013) :

- En favorisant le transport de glucose vers le milieu intracellulaire grâce au recrutement des canaux GLUT-4 : le glucose sert de précurseur pour la formation du glycérol et de certains acides gras, molécules indispensables à la formation de triglycérides
- En activant l'enzyme qui catalyse la formation d'acides-gras à partir de glucose ou de ses dérivés
- En favorisant l'entrée d'acides-gras dans les cellules adipeuses
- En inhibant la lipolyse via la lipase hormone-dépendante

□ Action de l'insuline sur le métabolisme des acides-aminés

Enfin, l'insuline agit aussi sur les acides-aminés et les protéines (Sherwood *et al.*, 2013) :

- En promouvant le transport actif des acides aminés dans les cellules, notamment les cellules musculaires

- En favorisant la formation de protéines à partir d'acides aminés
- En inhibant la protéolyse

B. Description étiopathogénique du diabète sucré

a. Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est défini comme un ensemble de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un défaut de synthèse d'insuline, d'un défaut d'action de l'insuline, ou les deux. L'hyperglycémie chronique produit des lésions au long terme et des dysfonctions organiques notamment sur les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003).

b. Classifications des diabètes

La classification des types de diabète sucrés fait l'objet de nombreuses études. Une classification récente a été proposée par l'American Diabetes Association (ADA). Cette classification est étiologique et ne tient pas compte du phénomène à l'origine de l'hyperglycémie. Selon cette classification, la maladie commence par une phase subclinique pendant laquelle l'euglycémie est maintenue, mais des anomalies de fonction des cellules β sont déjà présentes. La maladie progresse, et lorsque l'intolérance au glucose peut être détectée, on parle de prédiabète. La maladie progresse encore, jusqu'à ce que l'intolérance au glucose soit telle que les signes cliniques permettent de diagnostiquer un diabète (Gilor *et al.*, 2016).

Une autre classification désormais consensuelle en médecine vétérinaire est celle utilisée fréquemment en médecine humaine (Gilor *et al.*, 2016) :

- Le diabète de type 1 qui peut avoir une origine idiopathique ou auto-immune (Bluestone *et al.*, 2010). Des lymphocytes anormaux produisent des anticorps dirigés contre des cellules du soi, et notamment les cellules β des îlots de Langerhans. Ces cellules ainsi détruites ne peuvent plus produire d'insuline, conduisant à une hyperglycémie. Des anticorps dirigés contre l'insuline elle-même ont aussi été détectés. Ce diabète est appelé insulino-dépendant. Quelle que soit son origine, ce diabète conduit à une insuffisance absolue en insuline.
- Le diabète de type 2 est dû à une sur-stimulation des cellules β due à des facteurs environnementaux, et notamment à l'alimentation. Ainsi, des niveaux élevés d'insuline sont fréquemment présents et un phénomène d'habituation se met en place. Les tissus cibles ne répondent plus à l'insuline (ils sont dits résistants), donc les cellules n'intériorisent pas suffisamment le glucose pour le mettre en réserve, ce qui conduit également à une hyperglycémie. On parle de diabète insulino-résistant. L'insuffisance à l'insuline est cette fois ci relative.
- Certains diabètes d'origines plus variés. Dans cette catégorie, le diabète apparaît souvent comme une maladie intercurrente qui vient compliquer une autre maladie. Il peut par exemple s'agir de maladies du pancréas exocrine : insuffisance pancréatique exocrine, pancréatite, autres endocrinopathies, anomalie génétique de l'insuline ou des cellules β par exemple.

Il est important de souligner que le diabète est un syndrome qui évolue dans le temps. En effet, un diabète initialement insulino-résistant peut devenir insulino-dépendant par épuisement des cellules β .

Les mêmes trois catégories de diabète existent chez le chien.

c. **Étiologie et pathogénie du diabète sucré chez le chien**

- **Classification des diabètes du chien**

- **Diabète sucré de type 1**

La pathogénèse du diabète sucré la plus fréquente du chien s'apparente à celle du diabète de type 1 chez l'Homme, et plus exactement à la forme LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults, ou Diabète latent auto-immun des adultes). En effet, ce type résulte d'une insuffisance absolue de production d'insuline endogène (Catchpole *et al.*, 2013). La forte réduction de libération d'insuline pourrait avoir une origine auto-immune (Davison *et al.*, 2008), mais certaines études sont en désaccord et ne montrent aucune destruction à médiation immune des cellules β (Gepts et Toussaint, 1967). Dans cette étude, une diminution de la quantité de cellules β a été observée, avec des lésions de dégénérescence et une importante vacuolisation, sans néanmoins d'infiltrat inflammatoire. L'étiologie précise du diabète sucré de type 1 chez le chien n'est donc pas entièrement élucidée, et l'origine est probablement multifactorielle.

Composante génétique

Au Royaume-Uni, les samoyèdes sont une race particulièrement représentée parmi les chiens diabétiques, tandis que les boxers semblent être sous-représentés. Ainsi, l'existence de gènes protecteurs ou de gènes favorisant le développement d'un diabète sucré est fortement suggérée. Par ailleurs, certaines études ont prouvé l'héritabilité du diabète chez le chien (R. S. Hess *et al.*, 2000b ; Catchpole *et al.*, 2008). Des gènes précis ont été identifiés comme jouant un rôle dans la pathogénie du diabète néonatal chez l'Homme (les gènes INS, ABCC8 et KCNJ11 codant respectivement pour l'insuline et les deux sous-unités du canal potassique ATP-dépendant des cellules β), mais aucune étude n'a pu confirmer le rôle de ces gènes chez les jeunes chiens atteints de diabète de type 1. Il est possible que le gène INS ait un rôle protecteur ou favorisant l'apparition du diabète, mais seulement chez certaines races moyennement à risque de développer un diabète sucré (Short *et al.*, 2007). Le gène DLA (Dog Leucocyte Antigen) a aussi été étudié, et certains haplotypes de ce gène semblent favoriser la survenue de la maladie, alors que d'autres haplotypes semblent au contraire protecteurs (Kennedy *et al.*, 2006).

Maladies du pancréas exocrine

Les maladies du pancréas exocrine sont une des causes possibles de diabète. En effet, certaines études ont prouvé l'association fréquente d'un diabète sucré et d'une pancréatite aiguë ou chronique tant chez le chien que chez le chat (Hume *et al.*, 2006 ; Watson *et al.*, 2010 ; Pápa *et al.*, 2011 ; Bostrom *et al.*, 2013). Par exemple, dans l'étude de Hume *et al.*, 52 sur les 127 chiens diabétiques avaient une pancréatite, et dans l'étude de Pápa *et al.* 2011, sur 80 chiens atteints de pancréatite aiguë, 29 avaient un diabète sucré concomitant. Il est toutefois difficile d'établir un lien de causalité entre ces deux maladies. Une pancréatite peut, par extension de l'inflammation, causer une destruction des cellules β , mais à l'inverse, il est possible que l'hyperglycémie chronique dans le contexte de diabète voire l'acidose en cas de crise cétosique soient des facteurs déclencheurs d'une pancréatite (Davison, 2015). Par ailleurs, chez l'Homme, il est possible qu'une anomalie des îlots de Langerhans soit la première anomalie, mais qu'elle soit cliniquement inapparente. Elle pourrait alors conduire à une pancréatite chronique qui par extension contribuerait à son tour à une destruction des îlots, avec une apparition à cet instant de signes cliniques propres au diabète sucré (Sasikala *et al.*, 2012).

Cause auto-immune

Un mécanisme auto-immun est aussi suspecté : chez l'Homme, on suspecte l'implication d'auto-anticorps dirigés contre l'insuline. Une autre étude a montré que l'insuline porcine (homologue de

celle du chien) générerait moins de réaction immunitaire que l'insuline bovine (hétérologue) (Davison *et al.*, 2008). Par ailleurs, des auto-anticorps dirigés contre la pro-insuline et contre des auto-antigènes impliqués dans la pathologie du diabète ont été mis en évidence (Davison 2008 et 2011). Ces anticorps ont une signification clinique encore mal comprise, mais ils pourraient être des marqueurs précoces de la maladie. Un mécanisme auto-immun est donc très fortement suspecté, et il aurait un rôle dans la pathogénie du diabète d'une part, et dans la réponse au traitement d'autre part.

Facteurs environnementaux

Une étude de 2005 montre que le diabète sucré était plus fréquemment diagnostiqué en hiver, chez le chien comme chez l'Homme, suggérant des facteurs environnementaux similaires entre les deux espèces.

□ Diabète sucré de type 2

Le diabète insulino-résistant est très rare chez le chien : l'obésité peut conduire à de l'insulino-résistance (Verkest *et al.*, 2011), mais la survenue d'un diabète secondaire chez le chien obèse reste exceptionnel (Verkest *et al.*, 2012).

□ Autres diabètes sucrés

La troisième catégorie de diabète sucré est en revanche bien représentée : il s'agit d'un type causé par la présence d'autres endocrinopathies comme l'hyperadrénocorticisme (syndrome de Cushing), et la gestation et le diœstrus de la chienne par exemple (Catchpole *et al.*, 2013).

- On estime que chez les chiens présentant un syndrome de Cushing, 10% sont également diabétiques : d'une part, les glucocorticoïdes ont un effet cytotoxique direct sur les cellules β et d'autre part, ils favorisent une insulino-résistance (Gilor *et al.*, 2016).
- Lors de la gestation et du diœstrus chez la chienne, la progestérone favorise la sécrétion de GH par le tissu mammaire. La GH cause une insulino-résistance à l'origine du diabète sucré gestationnel et diœstral (Catchpole *et al.*, 2013).

• *Pathophysiologie*

Différentes causes de dysfonctionnement des cellules β ou de l'insuline elle-même ont été évoquées. Ce dysfonctionnement mène à une hyperglycémie et un excès d'utilisation des molécules de stockage (glycogène, triglycérides, protéines) du fait du défaut d'utilisation du glucose par les cellules.

□ Glucosurie

Le glucose est filtré lors de la filtration glomérulaire, et réabsorbé par les tubules contournés proximaux en totalité en situation physiologique. Lors de diabète sucré, le seuil de réabsorption par le tubule contourné proximal est dépassé, aboutissant à une glucosurie, elle-même à l'origine d'une diurèse osmotique : l'un des signes cliniques cardinaux correspond ainsi à un syndrome polyuro-polydipsique (Sherwood *et al.*, 2013).

C. Épidémiologie du diabète sucré

• *Prévalence*

Deux études menées en Angleterre ont montré une prévalence de 0,32% et de 0,34% des chiens diabétiques (Davison *et al.*, 2005, Mattin *et al.*, 2014). Aux Etats-Unis et au Canada, une étude portant sur presque 2 millions de chiens a montré une prévalence concordante de 0,37% (Guptill *et al.*, 2003).

- *Age*

Contrairement à l'Homme chez qui le diabète de type 1 est souvent une maladie qui apparaît à l'adolescence, le diabète de type 1 du chien survient chez des chiens d'âge moyen ou avancé (Catchpole *et al.*, 2008). Néanmoins, au Royaume-Uni, le *UK Canine Diabetes Register* rapporte que 10% des chiens atteints de diabète sucré ont moins de 7 ans. Cette proportion, bien que minoritaire reste non négligeable. Parmi ces jeunes chiens atteints, les races Golden retriever et Labrador retriever étaient particulièrement fréquentes (Catchpole *et al.*, 2013). Une autre étude a montré que chez des chiens naturellement atteints de diabète sucré, le diagnostic a été posé entre 5 et 12 ans pour environ 80% d'entre eux (Davison *et al.*, 2005).

- *Sexe*

Les prédispositions en fonction du sexe dépendent du pays dont proviennent les publications. En effet, les préférences et les coutumes concernant la stérilisation varient selon les pays. On pourrait s'attendre à ce que le diabète soit plus fréquent chez les chiennes non stérilisées, compte tenu de l'impact du dioestrus (Catchpole *et al.*, 2013). En effet, selon plusieurs études, les femelles sont plus fréquemment atteintes que les mâles (Guptill *et al.*, 2003). Au Royaume -Uni, cependant, une étude a montré que la stérilisation n'était pas statistiquement associée au diabète sucré chez les chiennes. Les mâles castrés étaient en revanche plus fréquemment atteints que les mâles entiers (Mattin *et al.*, 2014). Ces résultats ont été également retrouvés dans l'étude de Guptill *et al.* de 2003.

- *Race*

Certaines races semblent prédisposées à un type particulier de diabète. Cela confirme l'hypothèse d'une implication *a minima* génétique pour certains chiens diabétiques. Cependant, toutes les études ne s'accordent pas sur la liste des races prédisposées.

Une étude de 2000 (R. S. Hess *et al.*, 2000b) montre que le Samoyède, le Schnauzer Miniature, le Caniche Miniature et Toy, et le Carlin sont plus à risque de développer un diabète sucré que les chiens croisés. Certaines races apparaissent sous-représentées, avec notamment les Bergers Allemands, les Golden Retrievers, et les American PitBull Terriers.

Dans l'étude de Guptill *et al.*, 4 races ont été identifiées comme plus à risque de développer un diabète sucré que les chiens croisés : il s'agissait du Terrier Australien, du Bichon Frisé, du Husky de Sibérie, et du Schnauzer Moyen.

Une étude plus récente de 2014 (Mattin *et al.*, 2014) montre que le yorkshire terrier aurait plus de chance de développer un diabète sucré comparé à des chiens croisés. Comme dans l'étude de 2000, le Berger allemand et le Golden Retriever semblaient de nouveau moins à risque de développer un diabète sucré.

D. Anamnèse et présentation clinique

- *Anamnèse*

Chez le chien, il existe une triade caricaturale de signes cliniques qui constituent les signes d'appel du diabète sucré : amaigrissement voire cachexie, polyphagie, et polyurie – polydipsie. Les informations de ce paragraphe sont issues de Sherwood *et al.*, 2013.

Parfois, l'apparition d'une cécité brutale en lien avec une cataracte hypermature bilatérale secondaire peut constituer l'unique motif de consultation.

Par ailleurs, l'insuffisance absolue ou relative en insuline cause un déficit d'entrée de glucose dans les cellules, et notamment les cellules musculaires et les adipocytes. Ainsi, le déficit intracellulaire de glucose est à l'origine d'une augmentation du catabolisme : les protéines et les acides-gras sont lysés pour obtenir du glucose et apporter de l'énergie aux cellules. A l'échelle de l'organisme, cela mène à une amyotrophie et un amaigrissement, qui peuvent constituer un motif d'appel. Dans le cas de stades avancés de la maladie, l'animal peut même être cachectique. C'est en particulier le cas si d'autres maladies intercurrentes existent, et notamment l'insuffisance pancréatique exocrine.

De la même manière, il y a aussi un déficit en glucose dans les cellules du centre de la satiété. C'est le stimulus déclencheur de la sensation de faim. Ainsi, le chien présentera une polyphagie due à sa sensation de faim. En conséquence, les propriétaires pourront rapporter des comportements nouveaux comme le vol de nourriture, et les indiscretions alimentaires notamment.

Enfin, dans le cas où les propriétaires ne remarquent pas les signes cliniques cités précédemment, le diabète sucré peut évoluer et favoriser la survenue d'une crise acido-cétosique (DAC) ou d'un épisode de diabète sucré hyperosmolaire (DSH), deux complications potentiellement fatales.

- *Présentation clinique*

Les signes cliniques du diabète sucré résultent de l'hyperglycémie et de la glucosurie, et plus largement de l'homéostasie déficiente du glucose. Les informations de ce paragraphe sont issues de Sherwood *et al.*, 2013.

La polyurie est en effet une conséquence de l'hyperglycémie : quand la concentration plasmatique dépasse le seuil de 1,8 à 2 g/L, les tubules rénaux ne parviennent plus à réabsorber le glucose, et il en résulte une glucosurie (Behrend *et al.*, 2018). Cette glucosurie est à l'origine d'un appel osmotique, donc le volume d'urine produit est plus important (polyurie).

La polydipsie observée lors de diabète sucré est une compensation de la polyurie.

A l'examen clinique, on retrouvera parfois une déshydratation consécutive à une polyurie insuffisamment compensée par la polydipsie. Les chiens seront fréquemment en mauvais état corporel, avec parfois une amyotrophie et une cachexie marquées.

Enfin, comme expliqué plus haut, on observe parfois une cataracte bilatérale hypermature.

- *Complications fréquentes*

- Infection du tractus urinaire

Les chiens diabétiques présentent fréquemment des infections du tractus urinaires récurrentes. D'après McGuire *et al.*, 2002, 24 % des chiens présentent une infection du tractus urinaire au moment du diagnostic de diabète sucré. Il existe plusieurs causes possibles expliquant la fréquence des infections du tractus urinaire. L'immunodéficience induite par le diabète sucré permet une moins bonne défense contre les bactéries, facilitant ainsi les infections. Par ailleurs, la glucosurie et la diminution du glucose intracellulaire causent une diminution de la production d'anticorps, favorisant aussi le développement de bactéries. Enfin, l'urine, chargée en glucose, constitue un bon milieu de culture pour les bactéries. Bien que fréquentes, les infections du tractus urinaires compliquant le diabète sucré sont parfois asymptomatiques. Au vu de la fréquence de cette complication, il est nécessaire lors d'un diagnostic de diabète sucré de réaliser une culture bactériologique des urines (McGuire *et al.*, 2002).

Le tractus urinaire n'est pas le seul système atteint d'infection : en raison de l'immunodéficience globale induite par le diabète sucré, des infections cutanées sont également fréquentes, comprenant otites et pyodermites. Ce sont deux des complications majoritairement observées dans une étude de 2000 portant sur 221 chiens (R. S. Hess *et al.*, 2000a).

□ Complications ophtalmologiques

Il existe plusieurs complications ophtalmologiques du diabète sucré. La cataracte (Figure 35) est la complication la plus fréquente chez le chien. Il s'agit d'une opacification rapide du cristallin, dont la pathogénèse est assez bien décrite : l'excès de glucose dans le cristallin lors de diabète sucré conduit à l'accumulation de sorbitol. Le sorbitol est une molécule hydrosoluble, qui ne diffuse pas à travers les membranes cellulaires, et cause donc un appel osmotique de l'humeur aqueuse vers les cellules. Ces modifications architecturales du cristallin conduisent alors à son opacification (Richter *et al.*, 2002). La cataracte peut ensuite elle-même se compliquer d'une uvéite phacolytique.

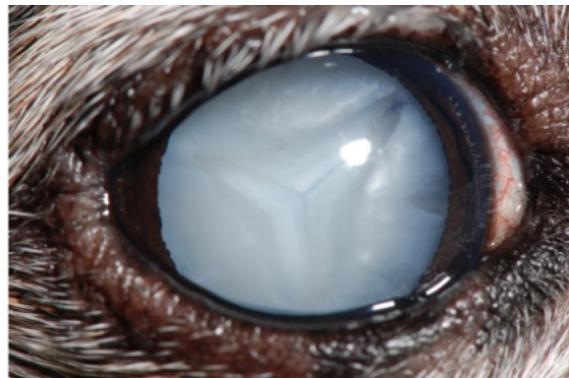


Figure 35 : Photographie d'une cataracte hypermature de chien (Chahory, 2020).

Les ulcères cornéens sont également rapportés : ils seraient dus à une neuropathie des nerfs cornéens, conduisant à une diminution de certains mécanismes protecteurs de la cornée, comme la fermeture des paupières, la sécrétion lacrymale et la synthèse de collagène.

Les rétinopathies sont des complications micro-vasculaires du diabète sucré. Plusieurs lésions rétiniennes ont été recensées chez le chien dans le cadre de complications du diabète, avec notamment des hémorragies rétiniennes (Figure 36), et des micro-anévrysmes. La pathologie est mal connue, mais l'implication de l'hypertension artérielle dans le processus est probable. La prévalence estimée varie selon les études, mais dans une étude portant sur 52 chiens diabétiques, 21% d'entre eux présentaient des rétinopathies, contre seulement 0,6% du groupe de chiens sains (Landry *et al.*, 2004).

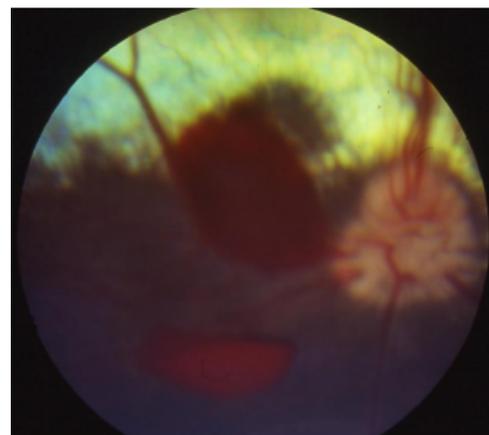


Figure 36 : Hémorragie rétinienne chez un chien (Chahory, 2020).

□ Diabète acido-cétosique

Le diabète sucré acido-cétosique est une conséquence de l'insuffisance relative ou absolue en insuline. En l'absence d'insuline, les cellules catabolisent donc les acides-gras en réserve pour faire face à la pénurie de glucose intra-cellulaire, ce qui conduit à la production hépatique de corps cétoniques. Les 3 corps cétoniques produits sont l'acétone, l'acide acéto-acétique, et l'acide β -hydroxy-butyrique. Lorsque ces acides sont dissociés, une augmentation de la concentration plasmatique en H^+ se produit, conduisant à une acidémie (Sherwood *et al.*, 2013).

Les corps cétoniques sont éliminés par voie urinaire, ce qui a pour conséquence d'aggraver la diurèse osmotique déjà présente. Cette diurèse importante aggrave la déshydratation et peut conduire à un choc hypovolémique. Elle favorise également des désordres électrolytiques. Enfin, les corps

cétoniques causent des troubles digestifs (vomissements et diarrhée), qui aggravent la déshydratation et les troubles électrolytiques.

Les signes cliniques caractéristiques d'une crise acido-cétosique sont une léthargie voire une stupeur ou un coma, une polyurie-polydipsie, des vomissements fréquents, une diarrhée plus rarement, une déshydratation parfois très marquée, une odeur buccale d'acétone, et les éléments caractérisant un choc hypovolémique : augmentation du temps de remplissage capillaire, extrémités froides, pouls fémoral mal perceptible et pouls métatarsien absent.

La prise en charge consiste à rétablir la volémie et l'équilibre électrolytique, corriger la déshydratation et initier une insulinothérapie rapide pour arrêter la cétogénèse.

□ Diabète hyperosmolaire

Une autre complication plus rare mais tout aussi grave du diabète sucré est le diabète hyperosmolaire. Elle peut être associée ou non à une crise acido-cétosique. On parle dans ce cas de diabète hyperosmolaire cétonurique (Trotman *et al.*, 2013).

Le diabète hyperosmolaire se caractérise par une sévère augmentation de l'osmolarité plasmatique. Selon les études, le seuil d'hyperosmolarité considéré varie, mais chez le chien, on peut considérer qu'un sérum est hyperosmolaire à partir de 310 mOsm/kg, et qu'il est sévèrement hyperosmolaire à partir de 330 mOsm/kg. Cette hyperosmolarité est une conséquence de la diurèse osmotique sévère, et de la déshydratation qui en résulte (Trotman *et al.*, 2013).

Les signes cliniques et la prise en charge sont similaires à ceux de la crise acido-cétosique.

□ Néphropathies secondaires au diabète

L'origine exacte des néphropathies secondaires au diabète sucré n'est pas encore claire, mais l'hyperglycémie persistante semble engendrer une sclérose glomérulaire. Cette atteinte du glomérule cause une fuite protéique d'albumine dans les urines. Une étude (Struble *et al.*, 1998) a mesuré le rapport protéines / créatinine urinaires (RPCU), l'albuminurie, et le rapport albumine / créatinine urinaires (RACU). D'après les résultats, les chiens diabétiques présentaient une albuminurie et un RACU significativement plus élevés que le groupe de chiens sains. Enfin, les chiens présentant un RACU augmenté étaient plus à risque de développer une hypertension artérielle. A l'examen histologique d'une biopsie rénale, les glomérules, et éventuellement les tubules rénaux des chiens atteints de néphropathies secondaires au diabète sucré, présentent des lésions avancées de fibrose.

□ Hypertension artérielle systémique

Selon une étude ayant investiguée de manière répétée la mesure de pression artérielle systémique sur 17 chiens diabétiques pendant 2 ans, 35,3% des chiens présentaient une hypertension artérielle systolique (PAS > 150mmHg) au début de la période de suivi. La mesure a par la suite été réitérée tous les 6 mois pendant 2 ans. Au cours de ce suivi, la prévalence de l'hypertension artérielle systolique variait de 46 à 55% (Herring *et al.*, 2014). Cette étude n'a cependant pas pu montrer l'existence d'une aggravation de l'hypertension artérielle au cours des 2 ans de suivi, ce qui suggère que l'hypertension s'installe précocement au cours de la maladie. Cette conclusion entre en contradiction avec une autre étude, qui a montré que le risque d'hypertension augmentait avec la durée écoulée depuis le diagnostic de diabète sucré (Struble *et al.*, 1998). Quoiqu'il en soit, une mesure de la pression artérielle systémique est recommandée au diagnostic, et celle-ci doit régulièrement être réévaluée lors du suivi d'un chien diabétique.

□ Insuffisance pancréatique exocrine

Si le diabète sucré peut se compliquer d'une pancréatite chronique, la pancréatite peut elle-même se compliquer d'une insuffisance pancréatique exocrine, comme précédemment expliqué dans la partie complications des pancréatites. Les propriétaires rapporteront alors des signes digestifs récurrents comme de la diarrhée avec stéatorrhée, des selles malodorantes et en grande quantité, et une polyphagie. L'insuffisance pancréatique exocrine aggrave également l'amaigrissement causé par le diabète sucré, et il n'est pas rare que les chiens présentant conjointement une insuffisance pancréatique exocrine et un diabète sucré soient cachectiques.

E. Démarche diagnostique du diabète sucré

La présentation clinique est très évocatrice dans le cas d'un diabète sucré chez le chien. Face à une suspicion, la démarche diagnostique se déroule en trois temps 1/ confirmation, 2/ recherche des éventuelles complications, et 3/ recherche des éventuelles affections intercurrentes.

a. Établir le diagnostic du diabète sucré

Pour confirmer le diabète sucré, il faut démontrer l'existence d'une part d'une hyperglycémie significative et persistante, avec glucosurie secondaire.

- *Mettre en évidence une hyperglycémie persistante*

- Mesure de la glycémie

Dans un premier temps, la mesure de la glycémie ponctuelle peut être réalisée : c'est un examen rapide, facile à réaliser et ne nécessitant pas d'autre matériel qu'un glucomètre. Chez le chien, la glycémie est physiologiquement comprise varie entre 3,5 et 6,7 mmol/L soit entre 0,7 et 1,2 g/L. Cependant, si on fixe le seuil d'hyperglycémie à 1,2 g/L, la spécificité est très faible. En effet, la glycémie est extrêmement variable au cours de la journée, et un stress peut aisément faire monter la glycémie au-delà, bien que moins fréquemment que dans l'espèce féline. Par ailleurs, le dosage de la glycémie à un instant donné ne permet pas de démontrer une hyperglycémie persistante. Dans ce contexte, le dosage des fructosamines est plus spécifique.

- Dosage des fructosamines

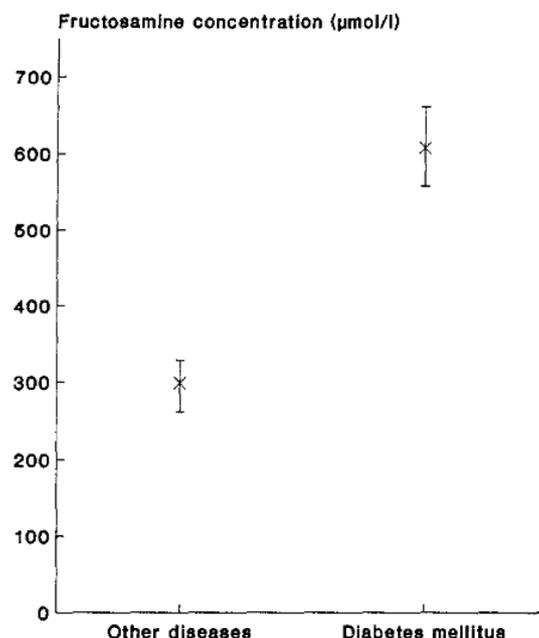
Le dosage des fructosamines permet à la fois de diagnostiquer le diabète sucré, et de réaliser un suivi de la glycémie suite au cours du traitement du diabète sucré (Sako *et al.*, 2008).

Les fructosamines correspondent à des protéines glycosylées au cours d'une réaction irréversible non enzymatique qui dépend majoritairement de la concentration en glucose dans le sang. Ainsi, lors d'hyperglycémie, la quantité de protéines subissant cette réaction augmente. Ces protéines ont une durée de vie suffisamment longue (8 à 10 jours) ; ainsi, la fructosaminémie reflète la glycémie sur les 7 à 20 jours précédents (Jensen, 1992). Une hyperfructosaminémie confirme la présence d'une hyperglycémie chronique, et est donc plus spécifique du diabète sucré qu'un simple dosage de la glycémie. Une hyperglycémie transitoire n'affecte en effet pas la fructosaminémie (Jensen, 1992).

Figure 37 : Comparaison de la concentration en fructosamines sériques entre le groupe des chiens atteints de diabète et le groupe des chiens atteints d'autres maladies (Jensen, 1992).

Cette dernière étude a montré que le dosage de la fructosaminémie était significativement plus élevé chez les chiens atteints de diabète que chez des chiens atteints d'autres maladies diverses (figure 37).

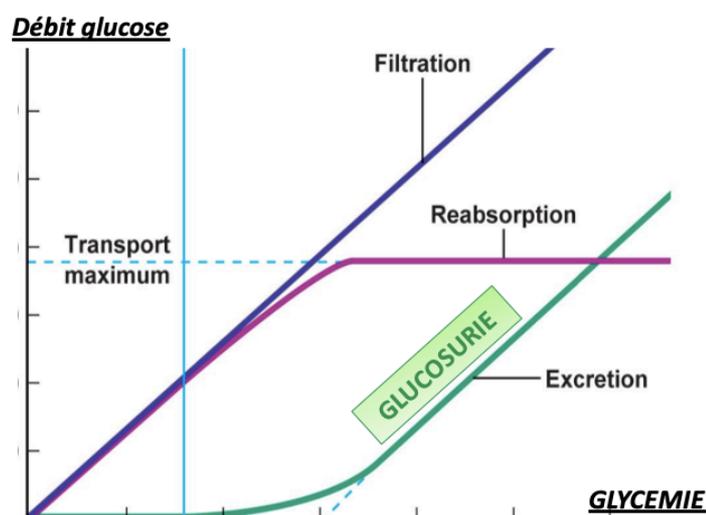
Cependant, il existe des situations dans lesquelles on peut obtenir des faux négatifs. Par exemple, lors de diabète sucré évoluant depuis moins de 7 jours, ou lors d'hypoprotéinémie, il est possible d'obtenir une valeur de fructosaminémie normale malgré une hyperglycémie persistante.



- *Mettre en évidence une glucosurie*

Comme expliqué précédemment, la glucosurie apparaît chez le chien à partir d'une glycémie dépassant 1,8 g/L : c'est le seuil estimatif de réabsorption maximale du glucose par les tubules rénaux (figure 38).

Figure 38 : Courbe de la filtration à travers le filtre glomérulaire (courbe violette), de la réabsorption (courbe rose) et de l'excrétion urinaire de glucose en fonction de la glycémie. On remarque que la courbe de réabsorption atteint un plateau (à partir de 1,8 g/L), et qu'au-delà de cette valeur, la réabsorption du glucose ne permet pas de compenser la filtration, ce qui aboutit à une glucosurie.



La glycosurie se mesure facilement à l'aide d'une bandelette urinaire. Pour conclure à un diabète, la glucosurie doit être associée à une hyperglycémie (dans le cas d'une glucosurie sans hyperglycémie, une tubulopathie est présente).

b. Mettre en évidence les complications

Les complications à rechercher sont celles citées ci-dessus : l'infection du tractus urinaire, la cataracte, la crise acido-cétosique, le diabète hyperosmolaire, les néphropathies, l'hypertension artérielle, l'insuffisance pancréatique exocrine et les pancréatites.

- *Infection du tractus urinaire*

Comme évoqué précédemment, une infection du tractus urinaire peut-être suspectée à la lecture d'un culot urinaire après centrifugation en cas d'observation d'une leucocyturie et d'une bactériurie. Une culture bactériologique avec antibiogramme sur des urines prélevées par cystocentèse est cependant conseillée pour confirmation.

Les chiens diabétiques présentant régulièrement une bactériurie sub-clinique, une analyse d'urine complète est donc recommandée au moment du diagnostic de diabète sucré mais aussi à chaque épisode de déstabilisation au cours du suivi.

- *Les complications ophtalmologiques*

Afin de rechercher les lésions oculaires secondaires de l'évolution d'un diabète sucré chez le chien, il convient de réaliser un examen ophtalmologique complet, incluant une observation approfondie et attentive du fond d'œil. Néanmoins, la présence d'une cataracte hypermature peut gêner l'observation précise de la rétine comme pour 7 des 17 chiens de l'étude de Herring *et al.*, 2014.

La cataracte diabétique est le plus souvent bilatérale, rapide d'installation et hypermature laissant visualiser les lignes de suture du cristallin.

Les lésions caractéristiques d'une rétinopathie hypertensive incluent des hémorragies rétiniennes et des micro-anévrismes (Figure 39).

- *Crise acido-cétosique*

Dans le cas d'une présentation clinique évocatrice de DAC, une démarche spécifique de confirmation doit être engagée.

Dans la grande majorité chez le chien, le diagnostic s'établit par la détection d'une cétonurie. Les bandelettes urinaires permettent la détection de l'acétone et de l'acéto-acétate. En revanche, la recherche d'une cétonémie se limite à la mesure quantitative de la concentration plasmatique du β -hydroxybutyrate.

Une étude a évalué la sensibilité, spécificité, et les rapports de vraisemblance de la bandelette urinaire et du dosage de la cétonémie par un kétomètre, en fonction de différentes valeurs seuil (Tommaso *et al.*, 2009). Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont ensuite été tracées, et ont permis de calculer la précision des deux méthodes. Il apparaît dans cette étude que la mesure de la cétonémie est significativement plus précise que celle de la cétonurie. Ainsi, cette étude conclut que la prise en charge du patient devra être la même que celle d'un patient en crise acido-cétosique à partir d'une cétonémie de 3,5 mmol/L, puisqu'au-delà de ce seuil, les patients ont plus de chance de développer une crise acido-cétosique clinique. En revanche, en dessous de 2,8 mmol/L, la présence d'une acido-cétose est très peu vraisemblable.

Désormais, en médecine canine, la mesure de la cétonémie est considérée comme plus précoce et plus fiable qu'une évaluation de la cétonurie. Après objectivation d'une cétonémie anormale ou d'une cétonurie, il est nécessaire de mesurer les gaz sanguins veineux afin de rechercher une acidémie

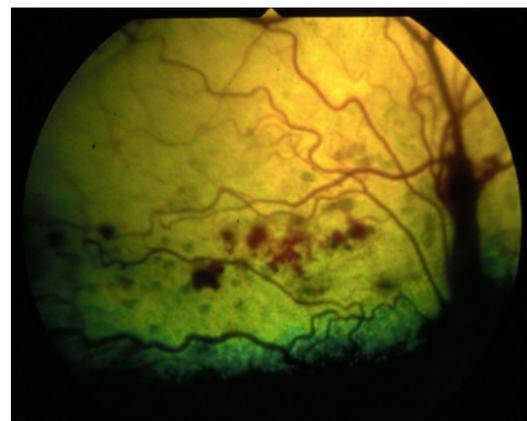


Figure 39 : Image d'hémorragie rétinienne chez un chien atteint de diabète sucré hypertensif (Miller et Brines, 2018).

secondaire ; de même un bilan électrolytique reste incontournable pour dépister les modifications conséquentes (hypokaliémie notamment).

- **Diabète hyperosmolaire**

Le diabète hyperosmolaire est très probable dans un contexte d'hyperglycémie sévère dépassant 6 g/L ; dans ce contexte, les signes cliniques neurologiques sont fréquents. L'osmolarité est mesurée à l'aide de la formule suivante : $\text{osmolarité} = 2 \times [\text{Na}^+] + \text{glycémie} / 18$. Si le résultat est supérieur à 350 mOsm/kg, la présence d'un diabète hyperosmolaire est établie.

- **Néphropathies secondaires au diabète sucré**

La recherche des lésions rénales se fait par plusieurs moyens :

- une mesure des paramètres biochimiques rénaux permet de mettre en évidence une diminution de la fonction rénale
- une mesure quantitative de la protéinurie permet de mettre en évidence plus spécifiquement une glomérulopathie. On réalise alors un rapport protéines/créatinine urinaire.

- **Hypertension artérielle systémique**

La mesure de la pression artérielle systémique est particulièrement pertinente dans un contexte de néphropathie ou de lésions rétinienne de type hémorragique (Herring *et al.*, 2014). Elle peut être réalisée de manière non invasive à l'aide d'un brassard gonflable et d'un appareil Doppler positionné sur les artères palmaires ou plantaires. On peut également obtenir des valeurs de pression artérielle de manière invasive à l'aide d'un cathéter artériel relié à un appareil de monitoring.



Figure 40 : Mesure de la pression artérielle à l'aide d'un brassard

- **Insuffisance pancréatique exocrine**

Le diagnostic de l'IPE repose sur le dosage de la trypsine et du trypsinogène sériques à jeun à l'aide du test cTLI. Une concentration inférieure à 2,5 ug/L après une mise à jeun de 12h permet de confirmer la suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine. Une valeur entre 2,5 et 5 ug/L peut laisser suspecter une IPE débutante. Dans ce cas, un nouveau dosage deux mois plus tard est pertinent pour confirmer définitivement une IPE.

c. Recherche des affections intercurrentes

- **Pancréatites aigüe et chronique**

La présence d'une pancréatite aigüe ou chronique est régulièrement observée parmi les chiens diabétiques (Watson, 2012 ; Davison, 2015). Bien que la relation exacte de causalité ne soit pas encore complètement élucidée, il n'y a pas de doute sur l'association de ces deux entités. Une étude a en effet montré que les chiens diabétiques, notamment lors de crise acido-cétosique, présentaient également une pancréatite aigüe pour 13% d'entre eux (R. S. Hess *et al.*, 2000a ; Lem *et al.*, 2008). D'autres études affichent même des proportions allant jusqu'à 35%. D'une part, une pancréatite aigüe peut constituer un facteur d'insulino-résistance favorisant alors une déstabilisation diabétique avec la survenue d'une crise d'acido-cétose. A l'inverse, l'acidémie caractérisant une crise d'acido-cétose peut tout autant être à l'origine de l'activation exacerbée de la trypsine, favorisant ainsi l'apparition

d'une pancréatite (Bhoomagoud *et al.*, 2009). Le tableau d'une pancréatite aiguë est relativement proche d'une crise acido-cétosique ; toutefois, l'observation d'une douleur abdominale ou d'une hyperthermie sera à relier spécifiquement à un épisode de pancréatite aiguë.

Le diagnostic d'une pancréatite a été précédemment détaillé dans la partie I. C.

□ Hyperadrénocorticisme

Dans une étude incluant 235 chiens atteints du syndrome de Cushing, environ 13% présentaient concomitamment un diabète sucré (Miceli *et al.*, 2017). D'après cette publication, les chiens atteints des deux affections endocriniennes avaient une moyenne de survie significativement plus courte que ceux atteints d'hyperadrénocorticisme isolé. Dans une autre étude portant sur 221 chiens diabétiques, un hyperadrénocorticisme a été diagnostiqué pour 23% d'entre eux (R. S. Hess *et al.*, 2000a).

Les signes cliniques d'appel d'un syndrome de Cushing incluent une distension abdominale et des signes cutanés comme une alopecie tronculaire symétrique et non prurigineuse, des comédons, une peau fine et hypotonique, et plus rarement une calcinose cutanée. Les signes systémiques sont fréquents et incluent quant à eux une polyurie-polydipsie, une polyphagie et plus occasionnellement une léthargie ou fatigabilité. Ces signes généraux sont communs avec ceux retrouvés lors de diabète sucré, rendant alors plus délicate la suspicion d'un hyperadrénocorticisme concomitant (Nichols, 1997 ; R. S. Hess *et al.*, 2000a ; Miceli *et al.*, 2017).

Pour confirmer la présence concomitante d'un hyperadrénocorticisme, des tests hormonaux dynamiques sont indispensables et incluent le test de stimulation à l'ACTH et le test de freinage à la dexaméthasone à dose faible. Cependant, un diabète sucré mal stabilisé peut être source de résultats faussement positifs ; il est donc conseillé d'investiguer un possible syndrome de Cushing après avoir obtenu un certain équilibre glycémique.

□ Hypothyroïdie

Dans l'étude de Hess *et al.* de 2000, 4% des chiens diabétiques présentaient également une hypothyroïdie. Le lien entre l'hypothyroïdie et le diabète sucré n'est pas encore compris, mais une origine auto-immune commune est suspectée (destruction de deux glandes endocrines par un phénomène à médiation immunitaire) (Greco et Harpold, 1994 ; Elie et Hoenig, 1995 ; R. S. Hess *et al.*, 2000a).

L'hypothyroïdie est une affection délicate à confirmer ; les signes d'appel incluent en particulier une alopecie tronculaire symétrique non prurigineuse, une queue alopecique dite en « queue de rat », une tendance à l'hyperpigmentation cutanée, aux comédons et plus rarement une mucinose faciale peut être observée. Une prise de poids sans polyphagie et une léthargie sont les deux signes cliniques généraux les plus fréquents.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie repose sur le dosage de la thyroxine totale basale. La présence de nombreuses entités impactent la thyroxinémie et pour plus de spécificité, le dosage de la cTSH ou la réalisation d'un test de stimulation à la TSH peut être conseillé selon le contexte.

□ Acromégalie

L'acromégalie reste une affection rare chez la chienne. Elle est due à un excès de production en hormone de croissance par le tissu mammaire sous l'effet de la progestérone (diestrus ou gestation).

□ Pyomètre

Les chiennes diabétiques non stérilisées sont susceptibles de développer un pyomètre ; les signes évocateurs regroupent une polyurie-polydipsie, un écoulement vaginal purulent, une distension abdominale, des vomissements, et un abattement. L'échographie abdominale et le frottis vaginal sont requis pour confirmer cette affection.

F. Prise en charge du diabète sucré

Les objectifs du traitement sont de normaliser le statut pondéral et de résoudre les signes cliniques comprenant la polyurie-polydipsie et la polyphagie (Horn et Mitten, 2000 ; Behrend *et al.*, 2018). Les trois piliers essentiels du traitement regroupent l'insulinothérapie, l'exercice physique et l'alimentation. Les autres objectifs du traitement sont d'éviter les phases d'hypoglycémie clinique et de prévenir ou de retarder l'apparition de complications telles que la crise acido-cétosique (Behrend *et al.*, 2018).

a. Insulinothérapie

• *Les différents types d'insuline*

Il existe de nombreux types d'insulines différents, qui peuvent être classifiés en fonction de leur origine : animale ou humaine. L'intérêt de disposer de ces différents types d'insuline est leurs différences dans l'apparition du nadir (glycémie la plus basse entre deux injections) et la durée d'action. Néanmoins, pour une même insuline, le délai d'apparition du nadir et la durée d'action varient largement d'un chien diabétique à l'autre ; tout protocole d'insulinothérapie est donc spécifiquement adapté à chaque individu (Horn et Mitten, 2000).

□ Insuline animale : Caninsulin®

Le Caninsulin® est une insuline d'origine porcine. C'est la seule insuline d'origine animale disponible en France sur le marché vétérinaire. Selon le principe de la cascade, elle doit donc être considérée en première lors de l'initiation du traitement du diabète sucré chez le chien. Le Caninsulin® est une solution aqueuse d'insuline porcine, dont 30% est sous forme amorphe, et 70% sous forme cristalline, dosée à 40 UI/mL, et elle doit être administrée par voie sous-cutanée (Horn et Mitten, 2000).

La durée d'action et le pic d'activité diffèrent selon la forme de l'insuline : amorphe ou cristalline. Ainsi, l'insuline amorphe atteint rapidement son pic d'action (en seulement 3h) et a une durée d'action courte (8h) tandis que l'insuline cristalline atteint son pic d'action au bout de 8 à 14h et a une durée d'action plus longue (environ 24h) (Horn et Mitten, 2000).

Malgré cette dernière caractéristique, quasiment tous les chiens diabétiques requièrent deux administrations quotidiennes.

□ Insuline humaine

Il existe plusieurs spécialités contenant de l'insuline humaine. Elles ne possèdent pas toutes une AMM vétérinaire, et peuvent donc être utilisées chez le chien en respectant le principe de la cascade.

Insuline Prozinc®

L'insuline Prozinc® est une insuline humaine recombinante en solution avec l'adjonction de la protamine et du zinc, favorisant ainsi une longue durée d'action (Ward *et al.*, 2021). En effet, le complexe insuline-protamine-zinc est résorbé plus lentement depuis le tissu sous-cutané. Elle possède une AMM pour le chat depuis 2016 et pour le chien depuis 2019.

D'après certaines études, une injection de 0,8 UI/kg une fois par jour conduit chez le chien à un délai d'action de l'insuline de 3,5h, un nadir obtenu à 14h post injection, et une durée d'action de 16 à 24h (Clark *et al.*, 2012 ; Maggiore *et al.*, 2012).

Une étude récente a évalué l'efficacité et la sécurité d'administration de l'insuline Prozinc® chez le chien (Ward *et al.*, 2021). L'efficacité a été définie selon l'évolution des signes cliniques et des paramètres sanguins (fructosaminémie, glycémie moyenne et minimale obtenue d'après une courbe de 9h). Une amélioration des signes cliniques ou de la qualité de vie était rapportée chez 80 à 90% des chiens de l'étude et la glycémie semblait correctement stabilisée pour 72% des chiens. Chez certains chiens, la stabilisation de la glycémie était optimale après une période d'ajustement sur 2 mois.

Insuline glargine (Lantus®)

L'insuline glargine est une insuline recombinante analogue de l'insuline humaine. Le nom de la spécialité disponible en France est la Lantus®.

L'insuline glargine forme de microprécipités dans le tissu sous-cutané, permettant une libération lente, progressive et relativement constante de l'insuline dans l'organisme, et donc une action longue (Hess et Drobotz, 2013). L'insuline glargine est donc une insuline sans réel pic d'action avec une glycémie relativement stable au cours d'une journée. Ainsi, les chiens diabétiques ayant reçu de l'insuline glargine ne montrent pas de nadir évident, contrairement à ceux ayant reçu tout autre type d'insuline. Le risque d'hypoglycémie est donc sensiblement plus faible en utilisant de l'insuline glargine.

Une étude suggère de commencer le traitement d'un diabète sucré avec de l'insuline glargine à la dose de 0,3 UI/kg par voie sous cutanée deux fois par jour. Ce dosage devra sûrement être revu à la hausse pour beaucoup de chiens, mais il permettra de limiter le nombre d'hypoglycémies induites, principale complication observée dans cette étude (Hess et Drobotz, 2013).

Une autre étude a cherché à objectiver l'efficacité et la sécurité d'administration de l'insuline glargine chez 12 chiens diabétiques. Des suivis clinique et paraclinique similaires à l'étude de Ward *et al.*, 2021, ont été réalisés, montrant une baisse de la glycémie après 2 semaines, et son maintien à un faible niveau pour le reste de l'étude, et une amélioration de la polyurie-polydipsie chez 91% des chiens en 24 semaines. Au final, l'étude considère que le traitement biquotidien à l'aide d'insuline glargine a conduit à un contrôle de la glycémie estimé bon, médiocre ou mauvais chez 58, 33 et 8% des chiens respectivement, après 24 semaines de traitement (Fracassi *et al.*, 2012).

Insuline detemir (Levemir®)

L'insuline detemir est, comme l'insuline glargine un analogue de synthèse de l'insuline humaine, d'action longue. Dans une étude portant sur 10 chiens et cherchant à objectiver l'efficacité et la sécurité d'administration de l'insuline detemir chez le chien diabétique, une amélioration de la glycémie ou de la fructosaminémie était significative chez 8 chiens. Selon les cas, l'efficacité a été estimée bonne à moyenne, sur la base de l'évolution des signes cliniques, du poids corporel, et de la glycémie. Peu de complications ont été rapportées, à part l'hypoglycémie (Fracassi *et al.*, 2015).

Parmi les 45 chiens de l'étude, 10 chiens (22%) ont présenté une hypoglycémie subclinique (diagnostiquée par des courbes de glycémie). Un total de 6 épisodes d'hypoglycémie clinique ont été répertoriés, répartis chez 4 chiens différents.

Le tableau 6 est une synthèse des différentes insulines utilisables, de leurs durées d'actions et nadir respectifs, et des doses à utiliser à l'initiation du traitement.

Tableau 6 : : Les différentes préparations d'insuline utilisables chez le chien et le chat et leurs caractéristiques (Behrend *et al.*, 2018).

Préparations d'insuline fréquemment utilisées chez le chien ou le chat

Insuline	Description	Nom commercial	Espèces ciblées par l'AMM	Pic d'activité (Nadir) et durée d'effet	Dose de départ	Concentration	Commentaires
Lente : action intermédiaire	Suspension de Zinc et d'insuline porcine	Vetsulin (Merck Animal Health)	Chiens, chats	Chats : Nadir entre 2h et 8h Effet pendant 8 à 14h Chiens : Nadir entre 1 et 10h Effet pendant 10 à 24h	Chats : 0,25 à 0,5 UI/kg toutes les 12h (ne pas dépasser 3 UI par chat) Chiens : 0,25 à 0,5 UI/kg toutes les 12h	40 UI/mL	Utilisation fréquente chez le chien ; stylos injectables (graduations toutes les 0,5 ou 1 UI) utilisables chez le chat et le chien. Bien agiter avant d'injecter. Chez le chien, le fabricant préconise une dose de départ de 0,5 UI/kg toutes les 24h.
Glargine : action longue	Insuline recombinante d'origine humaine	Lantus (Sanofi)	Pas d'AMM vétérinaire	Chats : Nadir entre 12h et 14h Effet pendant 12 à 24h Chiens : Nadir entre 6 et 10h Effet pendant 12 à 20h	Chats : 0,5 UI/kg toutes les 12h si glycémie > 3,6 g/L et 0,25 UI/kg toutes les 12h sinon Chiens : 0,3 UI/kg toutes les 12h	100 ou 300 UI/mL	Utilisation fréquente chez le chat ; utiliser uniquement à la concentration 100 UI/mL ; option potentielle chez le chien.
ProZinc : action longue	Insuline recombinante d'origine humaine	Prozinc (Boehringer Ingelheim Animal Health)	Chats	Chats : Nadir entre 5h et 7h Effet pendant 8 à 24h Chiens : Nadir entre 8 et 12h	Chats : 1 à 2 UI par chat toutes les 12h Chiens : 0,25 à 0,5 UI/kg toutes les 12h	40 UI/mL	Utilisation fréquente chez le chat, pas chez le chien. Selon certains cliniciens, une dose initiale de 0,25 UI/kg devrait être utilisée, et la dose de 0,5 UI/kg devrait être réservée aux diabètes difficiles à contrôler.
Neutral Protamine Hagedom : action intermédiaire	Insuline recombinante d'origine humaine	Novolin (Novo Nordisk) Humulin (Lilly)	Pas d'AMM vétérinaire	Chiens : Nadir entre 0,5 et 8,5h Effet pendant 4 à 10h	Chiens : 0,25 à 0,5 UI/kg toutes les 12h	100 UI/mL	Option valable pour les chiens ; rarement recommandé chez le chat à cause de sa durée d'action courte. Utiliser la dose initiale recommandée la plus faible pour un grand chien, et la plus élevée chez un petit chien.
Detemir : action intermédiaire	Insuline recombinante d'origine humaine	Levemir (Novo Nordisk)	Pas d'AMM vétérinaire	Chats : Nadir entre 12 et 14h Effet pendant 12 à 24h	Chats : 0,5 UI/kg toutes les 12h si glycémie > 3,6 g/L et 0,25 UI/kg toutes les 12h sinon Chiens : 0,1 UI/kg toutes les 12h	100 UI/mL	Très puissant chez le chien (à utiliser avec précaution) ; utilisé chez le chien et le chat ; utilisable chez le chien pour qui la NPH et la lente ont une durée d'action trop courte.

- *Voie d'administration, posologie initiale et ajustements*

L'insuline, quelle que soit la préparation, s'injecte par voie sous-cutanée.

L'insuline à utiliser en première intention selon le principe de la cascade est l'insuline porcine Caninsulin®. La posologie initiale recommandée est de 0,5 à 1 UI/kg deux fois par jour (Hess et Drobatz, 2013 ; Ward *et al.*, 2021), à calculer en fonction du poids idéal de l'animal (Behrend *et al.*, 2018).

Le contrôle régulier de l'efficacité de l'insulinothérapie est essentiel dans la prise en charge du diabète.

Dans ce cadre, le suivi d'un chien diabétique comprend en premier l'évaluation des signes cliniques initiaux : évolution pondérale, volume d'abreuvement et niveau d'appétit. Le propriétaire devra également être attentif à la survenue de signes cliniques indiquant une hypoglycémie.

Le suivi biologique est également incontournable et repose idéalement sur la réalisation d'une courbe de glycémie et l'évaluation de la fructosaminémie 2 semaines après l'initiation de l'insuline.

- L'intérêt de doser la fructosaminémie est de comparer les valeurs d'une visite de suivi à l'autre. Une baisse de la valeur indiquera une chute globale de la glycémie, et inversement. Si la valeur de fructosamines est en dessous de l'intervalle de référence, cela suggère une hypoglycémie chronique. Dans ce cas, il est fortement recommandé de réaliser une courbe de glycémie pour adapter l'insulinothérapie (Behrend *et al.*, 2018).
- Les courbes de glycémie sont particulièrement importantes dans le suivi. Un patient présentant à première vue un diabète sucré correctement équilibré pourra malgré tout présenter des hypo- et hyperglycémies subcliniques, détectables uniquement en réalisant des courbes de glycémie, et qui nécessitent un ajustement de l'insulinothérapie. Par ailleurs, la réalisation de courbes de glycémie est la seule façon de savoir comment ajuster l'insulinothérapie, autant en dose qu'en fréquence. Pour ces raisons, une courbe de glycémie est conseillée tous les 3 mois environ chez un chien diabétique stabilisé, et entre 7 et 14 jours après le changement de la dose ou du type d'insuline (Behrend *et al.*, 2018). La glycémie est ainsi mesurée idéalement toutes les heures, durant 12 à 36h. Les paramètres évalués comprennent le nadir et son heure de survenue, et la durée d'action de l'insuline.

Le nadir doit être compris entre 0,8 et 1,2 g/L, et survenir entre 5 et 8h après l'injection d'insuline (Figure 41). La valeur du nadir permet d'adapter la dose d'insuline comme suit :

- Nadir > 150 mg/dL :
 - Si des signes cliniques de diabète sont présents, augmenter la dose de 10 à 25% en fonction de la taille du chien et de la valeur du nadir.
 - Si l'animal ne présente pas de signes cliniques, il faut écarter la possibilité d'une hyperglycémie de stress avant d'augmenter la dose d'insuline. Il est alors important que le clinicien soit attentif aux signes de stress au cours de la réalisation des prélèvements. Si l'animal ne semblait pas stressé, une faible augmentation de la dose peut être réalisée.
 - On considérera que le chien présente une résistance à l'insuline si une injection de plus de 1,5 UI/kg ne suffit pas à baisser la glycémie sous 300 mg/dL, ou si une dose de 1 UI/kg ne montre pas de réponse.
- Nadir < 80 mg/dL : arrêter les administrations d'insuline et apporter du sucre ou miel par voie orale si l'animal présente des signes cliniques d'hypoglycémie. On ne pourra recommencer les administrations qu'une fois que la glycémie dépassera 250 mg/dL. La réalisation d'une nouvelle courbe de glycémie est alors conseillée, une fois la dose ajustée.
 - Si l'animal n'a pas présenté de signes cliniques, diminuer la dose de 10 à 25% selon la taille de l'animal et la valeur du nadir
 - Si l'animal a présenté des signes cliniques, diminuer la dose de 50%.
- Nadir compris entre 80 et 150 mg/dL :
 - Si l'animal ne présente pas de signes cliniques, conserver cette dose d'insuline.
 - Si l'animal présente des signes cliniques de diabète, on considérera d'autres anomalies du protocole d'insulinothérapie : la durée d'action peut être inadaptée.

La durée d'action est définie comme la période pendant laquelle la glycémie se trouve entre 0,8 et 2,5 g/L après l'injection (Figure 41). Si l'insuline est administrée deux fois par jour ou une fois par jour, la durée d'action devra être le plus proche possible de 12h ou de 24h respectivement. En cas de durée d'action éloignée de ces valeurs, il faudra changer d'insuline.

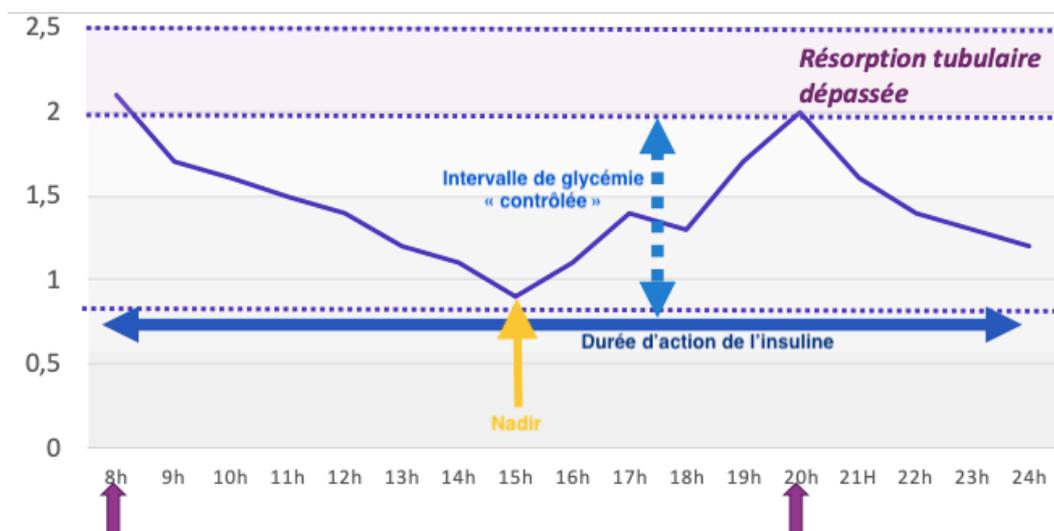


Figure 41 : Courbe de glycémie d'un chien traité par une insulinothérapie biquotidienne. L'insuline est injectée à 8h et 20h (flèches violettes). Le nadir survient à 15h, soit 7h après l'injection du matin, et sa valeur est de 0,9 g/L (flèche jaune). La glycémie est contrôlée sur toute la période de la courbe de glycémie.

Il est fréquent de devoir ajuster jusqu'à trois fois la dose d'insuline initialement prescrite. Ainsi, il n'est pas rare d'attendre au moins un mois avant de stabiliser un chien diabétique.

De nouveaux appareils permettent de réaliser facilement des courbes de glycémie, et même de suivre la glycémie en permanence. Il s'agit de dispositifs électroniques (FreeStyle Libre) placés en permanence sur l'animal et permettant de mesurer la concentration en glucose dans le tissu interstitiel sous-cutané. Ce sont des technologies répandues dans le milieu de la médecine humaine mais qui restent encore rares en médecine vétérinaire malgré des résultats prometteurs, et une très bonne corrélation entre la glycémie et la concentration de glucose dans le tissu interstitiel sous-cutané mesurée (Corradini *et al.*, 2016 ; Malerba *et al.*, 2020).

- *Insulinothérapie à la maison*

L'observance du traitement par les propriétaires est un aspect capital de la prise en charge du diabète sucré. Il est d'autant plus important que le traitement est difficile à mettre en œuvre pour le propriétaire. Pour permettre une bonne observance du traitement, le clinicien devra conseiller le propriétaire sur différents aspects de l'insulinothérapie.

D'après le résumé des caractéristiques du produit du Caninsulin®, le flacon neuf doit être stocké au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Un flacon entamé doit être stocké à une température inférieure à 25°C. On pourra donc conserver les flacons, entamés ou non dans un réfrigérateur classique. Un flacon entamé peut être conservé 28 jours, et un flacon non entamé peut être conservé 2 ans. Le produit ne doit jamais être congelé.

Le produit doit être administré une fois que le flacon est ramené à température ambiante, et pas immédiatement en sortant du réfrigérateur. Il doit être administré après agitation du flacon, de manière à homogénéiser la solution (Behrend *et al.*, 2018).

Il faut ensuite montrer aux propriétaires comment réaliser correctement l'injection. Il faut veiller à ce que les seringues utilisées correspondent à la spécialité, puisque les insulines ne sont pas concentrées de la même façon en fonction des spécialités : les insulines vétérinaires sont dosées à 40 UI/mL et les insulines humaines à 100 UI/mL.

Enfin, le propriétaire devra assurer une bonne surveillance clinique de son animal afin de détecter les signes d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie le plus précocement possible. Toute dégradation de l'état général d'un chien diabétique (hypoglycémie, acido-cétose) devra conduire à une consultation auprès d'un vétérinaire en urgence.

b. Alimentation

L'objectif thérapeutique de l'alimentation est de rétablir une note d'état corporel idéale, à savoir corriger l'obésité ou faire reprendre du poids aux chiens amaigris en minimisant également les fluctuations post-prandiales de la glycémie. On recommande donc une alimentation riche en fibres insolubles, et en glucides complexes (Nelson, 1996).

Plusieurs points clefs sont ainsi proposés par Behrend *et al.* (2018) :

- Calculer l'apport calorique nécessaire pour le chien en établissant une mesure de sa masse maigre
- Peser fréquemment et réaliser des notes d'état corporel fréquentes (au moins une à deux fois par mois)
- Chez les chiens obèses, l'objectif est une réduction du poids de l'animal de 1 à 2% par semaine
- Contrôler l'ingestion des protéines et de glucides complexes pour limiter les hyperglycémies postprandiales

Il faut également pouvoir prévoir la quantité ingérée par le chien à chaque repas pour ne pas sur-doser ou sous-doser l'insuline. Pour cela, il est conseillé de donner des repas appétants, en quantité constante, et distribués à heures fixes. Une ration riche en fibres solubles et insolubles, sont conseillées : le bol alimentaire forme alors une pâte dans le tube digestif, et le glucose est plus lentement absorbé par les micro-villosités, permettant des fluctuations plus lentes de la glycémie en période postprandiale. Certains aliments riches en fibres solubles et insolubles ont été formulés pour faire perdre du poids : ce sont des aliments pauvres en calories qui devront être utilisés pour faire maigrir les chiens diabétiques obèses. Les aliments riches en fibres solubles et insolubles mais non destinés à faire perdre du poids seront à utiliser chez les chiens diabétiques maigres pour faire reprendre de la masse musculaire et grasseuse (Behrend *et al.*, 2018).

On conseille de donner deux repas par jour si le chien reçoit de l'insuline deux fois par jour. Si le chien ne reçoit qu'une injection d'insuline par jour, le propriétaire peut quand même donner deux repas dans la journée, mais ils devront être espacés de 8h environ, temps avant le second pic d'activité de l'insuline.

Certaines complications fréquentes du diabète sucré nécessiteront une adaptation de l'alimentation (Ihle, 1995):

- Lors de pancréatite aiguë, l'alimentation idéale est très limitée en graisses.
- Lors d'IPE, l'alimentation devra aussi être riche en glucides complexes et pauvre en graisses. Il faudra également une faible teneur en fibres et une alimentation globalement hyperdigestible. Malgré une complémentation adaptée en enzymes pancréatiques, l'absorption ne sera jamais aussi optimale que chez un chien sain.

- Lors de néphropathies, une alimentation pauvre en protéines sera conseillée.

c. Exercice physique

Le troisième pilier du traitement du diabète est l'exercice physique. Il permet de rétablir progressivement une masse musculaire chez les chiens amyotrophiés, et de réduire la masse grasseuse chez les chiens obèses. Cependant, pour ne pas être délétère, l'exercice physique doit être contrôlé afin d'éviter toute hypoglycémie. Il devra être le plus constant et routinier d'un jour à l'autre, autant en intensité qu'en durée, ou même en horaire de réalisation.

d. Stérilisation

Les progestagènes sont responsables d'induire ou de contribuer à une insulino-résistance ; il est donc fortement conseillé de stériliser les chiennes entières. En cas de pyomètre, il faudra réaliser une ovario-hystérectomie.

e. Traitement des complications

Parmi les affections intercurrentes et les complications du diabète, celles susceptibles de jouer un rôle dans la résistance à l'insuline devront être traitées en priorité. Il s'agit de l'obésité, de l'hyperadrénocorticisme, de l'hypothyroïdie et de la pancréatite.

G. Pronostic du diabète sucré

Le pronostic du diabète sucré, source d'appréhension pour les propriétaires, est très variable d'un chien diabétique à l'autre et dépend de nombreux facteurs.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de sa prise en charge. Il dépend également des éventuelles affections intercurrentes et des complications rendant souvent plus complexe sa stabilisation. Enfin, il dépend de l'implication des propriétaires pour la réalisation du traitement et du suivi de l'animal : le respect des posologies de l'insulinothérapie, des horaires d'administration, de distribution des repas, et même de l'exercice physique, afin d'éviter le plus possible des hypoglycémies ou des crises acidocétosiques.

Dans une étude de 2019, la médiane de survie de chiens diabétiques diagnostiqués dans un hôpital vétérinaire était d'environ 2 ans et 8 mois (Tardo *et al.*, 2019). Cependant, sur les 68 chiens inclus dans l'étude, l'intervalle de survie était extrêmement large et allait de 22 à 3140 jours (soit 8 ans et 7 mois environ).

Une autre étude a montré une médiane de survie de 17 mois après le diagnostic du diabète. D'après cette étude, les chiens présentant une pancréatite, ou une cétonurie lors du diagnostic du diabète sucré présentaient un risque supérieur de décès en comparaison aux autres chiens diabétiques (Mattin *et al.*, 2014). Cependant, la méthode de diagnostic de la pancréatite, et son caractère aigu ou chronique ne sont pas précisés dans cette étude. Ainsi, la survenue d'une pancréatite et d'une crise acido-cétosique au diagnostic du diabète semble assombrir le pronostic.

Enfin, une étude de 2007 portant sur 182 087 chiens assurés, a montré qu'en excluant 223 chiens euthanasiés suite au diagnostic, la médiane de survie des chiens diabétiques était de 2 ans (Fall *et al.*, 2007).

Deuxième partie : étude expérimentale

I. Objectifs de l'étude

Il n'existe dans la littérature que peu d'études comparant les chiens atteints de diabète sucré et ceux atteints de diabète sucré et de pancréatite, malgré la fréquente association de ces deux pathologies. En effet, l'étude de Yoon *et al.*, (2020) souligne que les chiens atteints de diabète sucré ont 10 fois plus de chance de présenter une pancréatite que les chiens sains. Par ailleurs, l'étude de Tardo *et al.* (2019) montre que la survenue d'une pancréatite au cours du suivi d'un chien diabétique n'impacte pas le temps de survie de l'animal. Cette étude multivariée a été réalisée en comparant la survie de chiens diabétiques avec celle de chiens diabétiques ayant présenté une pancréatite a cours de leur suivi.

Ainsi, les objectifs de l'étude étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et échographiques d'une population de chiens atteints de diabète sucré et de les comparer à celles d'un groupe de chiens atteints simultanément de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique, en se servant du groupe de chiens uniquement diabétiques comme d'un groupe contrôle. Dans ce contexte, ce travail vient compléter une thèse de 2018 s'intéressant à la pancréatite et au diabète sucré chez le chat ((Cristofini, 2018)). Cette thèse décrit les caractéristiques épidémiologiques, biochimiques et échographiques des chats atteints simultanément d'une pancréatite aigüe ou chronique et de diabète sucré.

II. Matériels et méthodes

A. Animaux de l'étude

Les chiens inclus dans cette étude ont été sélectionnés à l'aide du logiciel de données informatiques du CHUVA, Clovis. Les chiens inclus dans l'étude devaient vérifier les critères d'inclusion suivants :

- être présentés au CHUVA entre le 1er Janvier 2015 et le 31 Décembre 2021
- avoir au moins une fois au cours de leur suivi présenté un dosage des fructosamines augmenté (donc supérieur à 386 $\mu\text{mol/L}$)
- avoir au moins un compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation contenant, soit dans le corps du compte-rendu, soit dans la conclusion, un des termes suivants : « diabète », « diabete », « diabétique », « diabetique ».

Tous les chiens répondant à ces critères ont donc été recrutés, et considérés comme atteints de diabète sucré. Parmi ces chiens, certains ont été inclus dans le sous-groupe de chiens présentant un diabète sucré et une pancréatite, selon le résultat du dosage de la lipase spécifique canine, et de l'examen échographique abdominal, comme décrit dans l'arbre décisionnel en figure 42.

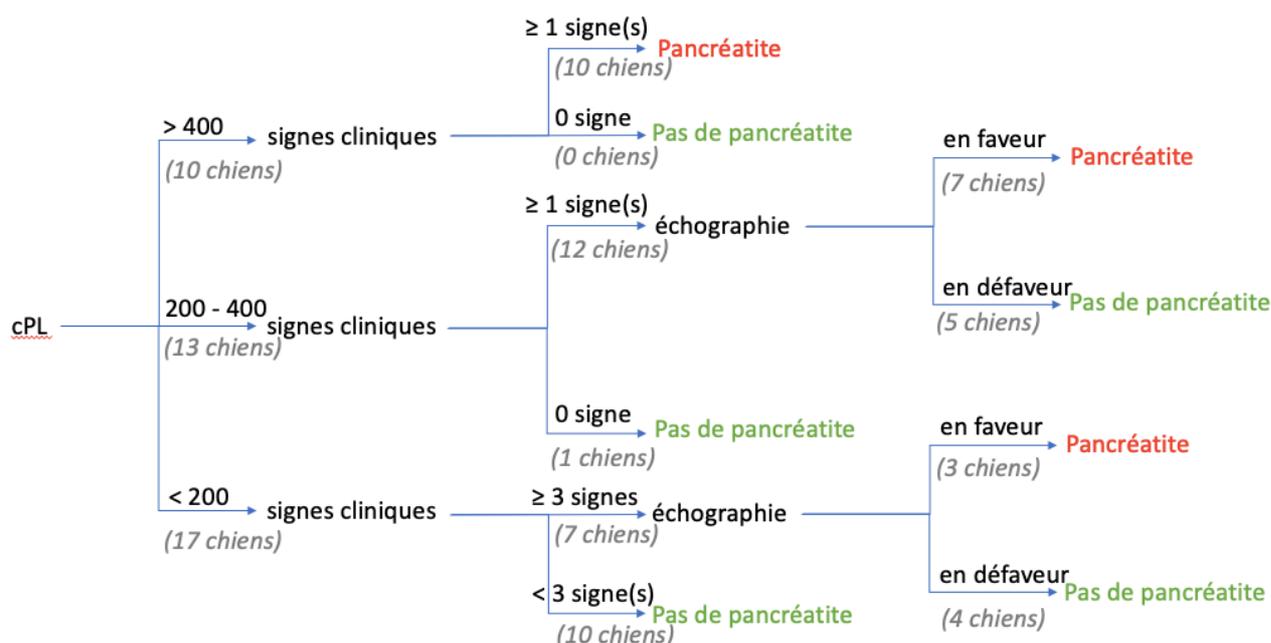


Figure 42 : Arbre décisionnel d'inclusion des chiens dans le groupe atteint de diabète sucré et de pancréatite aiguë ou chronique.

Dans les cas douteux (cPL normales mais plus de 3 signes cliniques compatibles avec une pancréatite, ou cPL douteux et plus d'un signe clinique compatible avec une pancréatite), l'examen échographique de l'abdomen a été utilisé pour classer les chiens avec plus de spécificité et de sensibilité dans un groupe ou dans l'autre. Pour que l'échographie soit en faveur d'une pancréatite, les lésions observées à l'échographie abdominale devaient être au nombre de 3 minimum parmi les lésions suivantes :

- un pancréas hypoéchogène
- un pancréas hyperéchogène
- un pancréas hétérogène
- une taille anormale d'une partie au moins du pancréas
- la présence d'une stéatite péripancréatique
- la présence de nodules ou de masses pancréatiques
- la présence d'épanchement abdominal
- une dilatation du conduit pancréatique

B. Données recueillies

Les dossiers médicaux des chiens sélectionnés ont été consultés à l'aide du logiciel Clovis. Les données d'intérêt recueillies étaient :

- Le signalement de l'animal (race, âge, sexe, caractère stérilisé ou entier)
- Les données de l'examen clinique de l'animal
- Les données biologiques présentant un intérêt dans le diagnostic ou le suivi du diabète sucré et de la pancréatite
- Les données de l'examen échographique du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas, afin de rechercher des complications du diabète sucré ou de la pancréatite (hépatopathie de surcharge, mucocèle biliaire, cholangiohépatite, cholécystite bactérienne...)

Les données cliniques et paracliniques recueillies étaient celles de la première consultation de diagnostic du diabète sucré, ou lors de l'hospitalisation qui a suivi, le cas échéant. Si un épisode de pancréatite ou de crise acidocétosique a eu lieu au cours du suivi de l'animal, les données cliniques et paracliniques relatives à ces pathologies et présentées au cours de ces événements ont remplacé celles répertoriées lors de la première consultation diagnostique de diabète sucré.

a. Anamnèse et examen clinique

L'anamnèse et les données de l'examen clinique ont été recueillies puis décrites sur Clovis par un étudiant, et enfin validées par un clinicien. Dans le cadre de cette étude, les données anamnésico-cliniques ont été relevées sous forme binaire si possible, conformément au tableau suivant :

Tableau 7 : données recueillies pour chaque cas de l'étude.

Anamnèse	1	0
Amyotrophie	Oui	Non
Obésité		
Amaigrissement		
PUPD		
Faiblesse		
Coma		
Dysorexie/anorexie		
Vomissements		
Diarrhée		
Récurrence de signes de pancréatite aigüe		

Examen clinique	1	0
Hépatomégalie à la palpation abdominale Tachypnée Déshydratation Choc hypovolémique	Oui	Non

Par ailleurs, dans le but de relever plus d'informations, certains critères n'ont pas été recueillis sous forme binaire :

- L'appétit de l'animal a été relevé selon les modalités suivantes : inchangé, perte d'appétit, polyphagie
- La valeur du pourcentage de déshydratation a été recueillie (en plus du critère binaire « déshydratation »)
- Le résultat de la palpation abdominale a été recueilli sous la forme « normale », « tendue » et « douloureuse »
- La température rectale de l'animal a été relevée selon les modalités suivantes : hypothermie (inférieure à 38°C), normale (entre 38°C et 39,2°C), et hyperthermie (supérieure à 39,2°C).

Parmi les critères de l'anamnèse et de l'examen clinique recueillis, certains permettaient d'orienter vers une pancréatite chronique : la récurrence au cours du suivi d'épisodes de pancréatite aiguë, et l'amaigrissement.

b. Examens biologiques

La majorité des chiens de l'étude ont eu un examen biochimique comprenant la mesure de l'activité des PAL, ALAT, la concentration sérique des protéines totales, de l'albumine, des globulines, de l'urée, de la créatinine, et de la glycémie. Ces analyses étaient soit envoyées au laboratoire de l'ENVA (le Biopôle), soit ont été effectuées au CHUVA même par le service des urgences, avec un appareil de mesure du même modèle. Un ionogramme est également souvent disponible, comprenant la kaliémie, la chlorémie, la natrémie, et la calcémie. Pour tous ces éléments, deux données ont été recueillies : l'augmentation (caractère binaire) du paramètre mesuré par rapport à l'intervalle de référence, et la valeur chiffrée donnée par l'analyste.

Une numération formule sanguine ainsi qu'une analyse urinaire (a minima bandelette et densité urinaire, et fréquemment un examen cytobactériologique urinaire également) étaient aussi très fréquemment disponibles. Les anomalies de la numération formule sanguine ont été enregistrées sous forme binaire. Concernant l'analyse urinaire, les valeurs de la densité urinaire et du pH ont été relevées, et le nombre de « + » affiché par la bandelette concernant le glucose, les corps cétoniques, le sang et la bilirubine.

L'analyse permettant d'inclure les chiens dans l'étude était la mesure de la fructosaminémie. La cétonémie, si elle était disponible, était également relevée.

Concernant le diagnostic de la pancréatite, qu'elle soit aiguë ou chronique, la concentration de la lipase sérique était relevée, de façon qualitative ou quantitative via différentes méthodes : dosage de la spec cPL (Idexx), résultat d'un dosage semi quantitatif rapide (snap test cPL Idexx), ou dosage de la DGGR.

Enfin, pour évaluer la concomitance d'un syndrome de Cushing, ou d'une hypothyroïdie, les tests correspondants et leurs résultats ont été recueillis : dosage du cortisol basal, test de freinage à la dexaméthasone à dose faible, test de stimulation à l'ACTH, et dosage de la T4 libre ou totale et de la TSH.

c. Échographie

Tous les examens échographiques de l'abdomen ont été relus, et les données concernant le foie et le pancréas ont été recueillies, dans le but de mettre en évidence une pathologie concomitante (hépatopathie de surcharge, mucocèle biliaire, cholangiohépatite, cholécystite bactérienne...). Ainsi, l'échogénicité, l'hétérogénéité et la taille des organes ont été répertoriées. Concernant le pancréas, la présence d'une stéatite péripancréatique, de masses ou de nodules sur le pancréas, d'une dilatation du conduit pancréatique ou d'un épanchement abdominal ont été répertoriés. Pour la vésicule et l'arbre biliaire, la présence de boue biliaire, d'un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire, d'une dilatation de la vésicule biliaire, et d'une dilatation du canal cholédoque ont été notés. Tous ces éléments correspondaient à l'examen échographique réalisé au moment du diagnostic de la pancréatite.

d. Évaluations des maladies intercurrentes

L'étude des dossiers complets a conduit à identifier la présence de maladies intercurrentes chez certains chiens comme : l'hypothyroïdie, le pyomètre, les lactations de pseudo-gestation, un mucocèle biliaire et une cholécystite bactérienne. Le syndrome de Cushing a été évalué et enregistré selon 3 possibilités : syndrome de Cushing confirmé, suspecté par la clinique et les examens biochimiques mais non confirmé, ou non suspecté. De même, la présence d'une infection du tractus urinaire a été relevée selon 3 possibilités : suspectée par la clinique et confirmée par culture, subclinique mais confirmée par culture, ou non confirmée par culture.

Pour les chiens seulement diabétiques, les données de l'anamnèse et de l'examen clinique et les données biochimiques rapportées étaient celles de la consultation pendant laquelle le diagnostic de diabète sucré a été posé.

Pour les chiens ayant présenté au moins un épisode de pancréatite, les données rapportées relatives à la pancréatite (amaigrissement, faiblesse, dysorexie / anorexie, diarrhée, vomissements, récurrence de signes de pancréatite aigüe, tachypnée, déshydratation, choc hypovolémique, examen biochimique, ionogramme, NFS, examen échographique abdominal) étaient celles correspondant à la consultation pendant laquelle le diagnostic de pancréatite a été posé.

C. Étude statistique

Les données descriptives de cette étude ont été analysées sous la forme suivante :

- Des pourcentages associés à un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives (race, sexe avec prise en compte du statut reproducteur)
- Les données binaires (sexe et statut reproducteur traités séparément, anomalies de l'examen clinique, augmentation de l'activité des enzymes dosées, des fructosamines, des cPL, anomalie du ionogramme ou de la numération formule sanguine et bactériurie) ont été analysées à l'aide de deux tests : à l'aide d'un test de Chi2 et à l'aide du calcul d'un Odds Ratio (OR). Le but de ces tests était de comparer si le caractère est plus souvent présent chez

les chiens atteints de diabète et de pancréatite aigüe ou chronique que chez ceux atteints seulement de diabète. Ces deux tests ont été effectués pour chaque caractère testé.

- Le test de Chi2 compare les effectifs réels à ceux attendus dans l'hypothèse où le caractère étudié n'influe pas sur le diagnostic. Il nécessite plusieurs conditions pour être valable : il faut que les individus soient indépendants (c'est bien le cas ici), et il faut que les effectifs attendus calculés soient tous supérieurs à 5. Cette dernière condition n'était pas systématiquement vérifiée, ce qui justifiait le calcul d'un OR, afin de s'affranchir de cette condition. Le test de Chi2 est associé à une « p value », et l'association entre le caractère étudié et la maladie (ici diabète sucré ou diabète sucré et pancréatite) est significative si $p < 0,05$.
- Chaque OR est associé à son intervalle de confiance et à une « p value » (p) indiquant si les chiens présentant le caractère étudié avaient significativement plus de chances d'être atteints de diabète et de pancréatite que ceux ne présentant pas le caractère. L'association entre le caractère étudié et la maladie (ici diabète sucré et pancréatite) est significative si $p < 0,05$ et si l'intervalle de confiance de l'OR ne recoupe pas la valeur 1.
- De médianes associées aux quartiles Q1 et Q3, et au calcul de l'espace interquartile pour les données quantitatives.

La réalisation des analyses a été faite sur Excel pour le calcul des pourcentages et de leurs intervalles de confiance, ainsi que les médianes et les quartiles. Les OR et les Chi2 ont été calculés sur le site BioStat GV à l'aide de tableaux croisés dynamiques réalisés sur Excel.

D. Résultats

a. Population étudiée

La population étudiée était constituée de 74 chiens répondant aux critères d'inclusion sur la période donnée. Le tableau 8 récapitule les données générales de la population étudiée :

Tableau 8 : Caractéristiques générales de la population de chiens de l'étude.

	Résultats
Nombre de chiens	74
Age	Médiane = 9 ans ; [6 mois ; 16 ans]
Sexe	42 femelles (57 %) ; 32 mâles (43 %)
Statut reproducteur	42 stérilisés (57 %) ; 32 intacts (43 %)
Race	Croisés : 9/74 (12,2 %) West highland white terrier : 6/74 (8,1 %) Yorkshire terrier : 6/74 (8,1 %) Caniche : 4/74 (5,4 %) Pinscher : 4/74 (5,4 %) Autres races (1 à 3 individus) : 45/74 (60,8 %)

Toutes les races représentées dans l'étude sont répertoriées dans le diagramme en figure 43 :

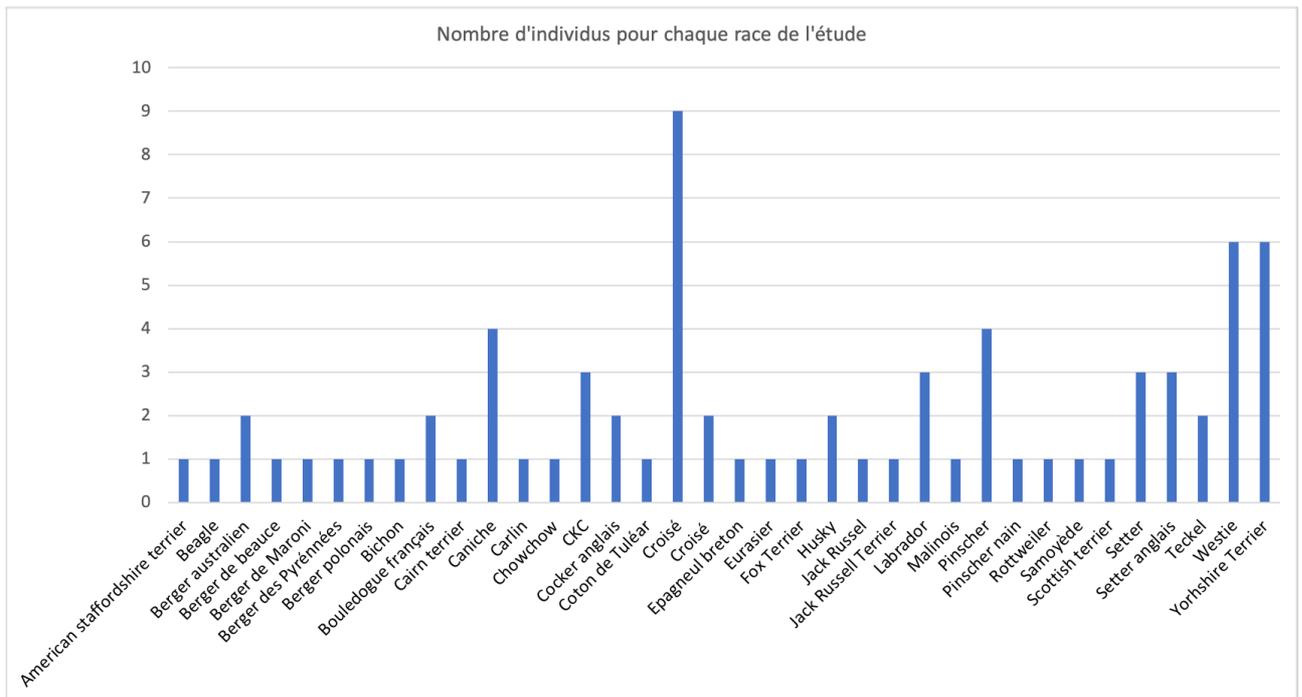


Figure 43 : Graphique indiquant le nombre d'individus pour chaque race représentée.

La répartition des âges au diagnostic est représentée sur le diagramme suivant :

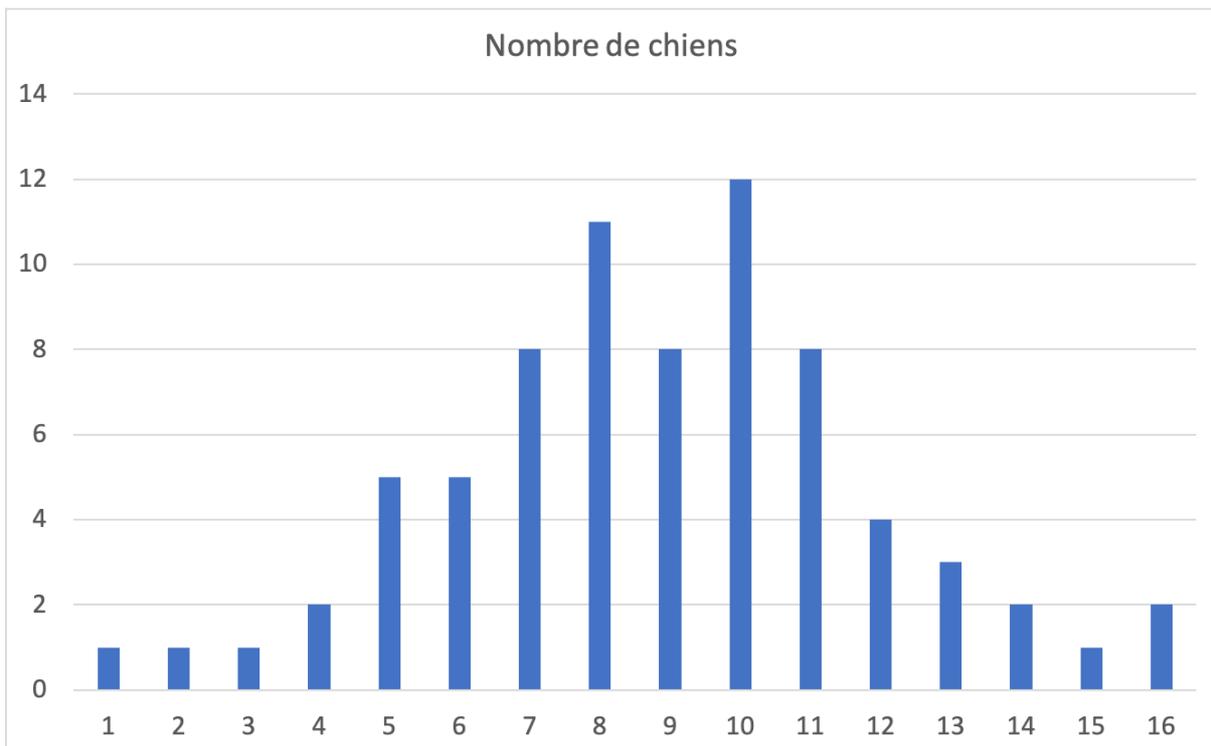


Figure 44 : Graphique indiquant la répartition des âges des chiens de l'étude.

b. Données cliniques

L'amyotrophie n'était que très rarement mentionnée pour les chiens de cette étude. Quand elle était présente, elle était systématiquement associée à une maigreur marquée (cachexie).

Parmi les 20 chiens atteints de diabète et de pancréatite, 7 présentaient de l'amaigrissement et une récurrence des signes de pancréatite aiguë au cours du suivi. Ainsi, il est probable que ces 7 chiens étaient en fait atteints de pancréatite chronique.

Les signes cliniques sont présentés dans le tableau 9 par ordre de fréquence chez les chiens seulement diabétiques :

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des deux groupes de chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés dans chaque groupe.

Signes cliniques	Prévalence parmi les chiens diabétiques	Prévalence parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aiguë
PUPD	94,4% [88,3 ; 100] ; (51/54)	95% [85,4 ; 100] ; (19/20)
Amaigrissement	55,6% [42,3 ; 68,8] ; (30/54)	80% [62,5 ; 97,5] ; (16/20)
Faiblesse / abattement	40,7% [27,6 ; 53,8] ; (22/54)	85% [69,4 ; 100] ; (17/20)
Polyphagie	29,6% [17,5 ; 41,8] ; (16/54)	20% [2,5 ; 37,5] ; (4/20)
Déshydratation	20,4% [9,6 ; 31,1] ; (11/54)	55% [28,1 ; 71,9] ; (11/20)
Vomissements	18,5% [8,2 ; 28,9] ; (10/54)	70% [38,5 ; 81,5] ; (14/20)
Perte d'appétit	16,7% [6,7 ; 26,6] ; (9/54)	55% [33,2 ; 76,8] ; (11/20)
Diarrhée	14,8% [5,3 ; 24,3] ; (8/54)	65% [44,1 ; 85,9] ; (13/20)
Obésité	14,8% [5,3 ; 24,3] ; (8/54)	15% [0 ; 30,6] ; (3/20)
Hépatomégalie à la palpation abdominale	9,3% [1,5 ; 17] ; (5/54)	25% [16,5 ; 33,5] ; (5/20)
Coma	9,3% [1,5 ; 17] ; (5/54)	15% [0 ; 30,6] ; (3/20)
Fièvre	5,6% [0 ; 11,7] ; (3/54)	20% [2,5 ; 37,5] ; (4/20)
Hypothermie	5,6% [0 ; 11,7] ; (3/54)	20% [2,5 ; 37,5] ; (4/20)
Choc hypovolémique	5,6% [0 ; 11,7] ; (3/54)	15% [0 ; 30,6] ; (3/20)

Parmi les caractéristiques les plus fréquemment rencontrées chez les chiens de l'étude, on retrouve la triade de présentation classique du diabète sucré : l'association PUPD, amaigrissement et

polyphagie. D'autres signes cliniques sont fréquents, comme l'abattement, les vomissements, la déshydratation et la diarrhée.

De nombreux chiens présentés au CHUVA ont été référés par leur vétérinaire traitant. Pour ces chiens, le suivi n'a pas toujours été réalisé au CHUVA, donc la récurrence des signes clinique de pancréatite aigüe est rarement mise en évidence.

Tableau 10 : Comparaison des signes cliniques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète. Les signes cliniques significativement plus fréquents chez les chiens atteints de diabète et de pancréatite que chez les chiens atteints de diabète sont en gras.

Signes cliniques	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
PUPD	0,748 ; [0,036 ; 46,2]	1	0,82	-
Amaigrissement	3,02 ; [0,822 ; 14,1]	0,102	7,4	0,0648
Abattement	8,013 ; [1,98 ; 47,7]	-	-	-
Vomissements	6,39 ; [1,86 ; 23,7]	-	-	-
Déshydratation	3,83 ; [1,13 ; 13,4]	0,0194	5,68	0,012
Diarrhée	10,2 ; [2,82 ; 41,5]	-	-	-
Polyphagie	1,39 ; [0,24 ; 7,54]	0,715	3,4	-
Perte d'appétit	6,55 ; [1,59 ; 31,3]	-	-	-
Obésité	1,04 ; [0,155 ; 4,90]	1	2,97	-
Hépatomégalie à la palpation abdominale	3,21 ; [0,64 ; 16,1]	0,122	2,70	-
Coma	3,35 ; [0,40 ; 25,2]	0,163	1,52	-
Fièvre	5,16 ; [0,76 ; 40,1]	0,0501	1,67	-
Hypothermie	5,16 ; [0,76 ; 40,1]	0,0501	1,67	-
Choc hypovolémique	2,95 ; [0,36 ; 24,2]	0,334	1,62	-

Parmi tous les critères cliniques répertoriés, l'abattement, les vomissements, la déshydratation, la diarrhée, et la perte d'appétit étaient plus fréquents chez les chiens atteints de diabète et de pancréatite aigüe ou chronique que chez les chiens atteints de diabète seulement.

Pour les signes cliniques spécifiques de la pancréatite et non décrits chez les chiens diabétiques seulement, les p value et les chi2 n'ont pas été calculés, car l'occurrence de ces signes

cliniques faisait partie des critères d'inclusion dans le groupe de chiens atteints de pancréatite. Il s'agit de l'abatement, des vomissements, de la diarrhée, et de la perte d'appétit.

c. Données biologiques

- Données biochimiques

Le tableau 11 indique les caractéristiques biochimiques des chiens de l'étude.

Tableau 11 : Caractéristiques biochimiques des chiens de l'étude : le pourcentage de chiens présentant des paramètres augmentés et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Paramètres	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aiguë
	Activité augmentée	Activité augmentée
ALAT [20 ; 133] UI/L	30,4% (14/46) ; [17,1 ; 43,7]	20% (4/20) ; [2,5 ; 37,5]
PAL [29 ; 153] UI/L	84% (42/50) ; [73,8 ; 94,2]	73,7% (14/19) ; [53,9 ; 93,5]
GGT [0 ; 13] UI/L	45,5% (5/11) ; [16 ; 74,9]	25% (1/4) ; [0 ; 67,4]
Bilirubine totale [0 ; 9] mg/L	15,4% (4/19) ; [0 ; 35]	33,3% (2/6) ; [0 ; 71,1]
Protéines totales [60 ; 81] g/L	27,7% (13/47) ; [14,9 ; 40,4]	10,5% (2/19) ; [0 ; 24,3]
Albumine [28 ; 43] g/L	6,7% (4/45) ; [0 ; 14]	0% (0/16) ; [0 ; 0]
Globulines [24 ; 43] g/L	40% (16/45) ; [25,7 ; 54,3]	43,8% (7/16) ; [19,4 ; 68,1]
Urée [0,2 ; 0,6] g/L	12,8% (6/47) ; [3,2 ; 22,3]	27,8% (5/18) ; [7,1 ; 48,5]
Créatinine [4 ; 14] mg/L	6,4% (3/47) ; [0 ; 13,4]	11,1% (2/18) ; [0 ; 25,6]
Glycémie [0,8 ; 1,2] g/L	92,6% (50/54) ; [85,6 ; 99,6]	100% (20/20) ; [100 ; 100]
Fructosamines [229 ; 386] μ mol/L	86,3% (44/51) ; [76,8 ; 95,7]	82,4% (14/17) ; [64,2 ; 100]

Parmi les chiens de l'étude, les paramètres biochimiques les plus fréquemment augmentés étaient l'activité des PAL (84% des chiens diabétiques et 73,7% des chiens ayant présenté au moins

un épisode de pancréatite), la glycémie (92,6% des chiens diabétiques et 100% des chiens ayant présenté un épisode de pancréatite), et les fructosamines (86,3% des chiens diabétiques et 82,4% des chiens ayant présenté un épisode de pancréatite).

Tableau 12 : Comparaison des paramètres biochimiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.

Paramètres	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
ALAT	0,633 ; [0,130 ; 2,496]	0,554	5,18	0,471
PAL	0,539 ; [0,129 ; 2,451]	0,326	3,58	-
GGT	0,424 ; [0,006 ; 7,47]	0,604	1,6	-
Bilirubine totale	2,591 ; [0,143 ; 48,0]	0,557	1,26	-
Protéines totales	0,312 ; [0,031 ; 1,634]	0,198	4,32	-
Albumine	Incalculable	0,560	0,787	-
Globuline	1,249 ; [0,332 ; 4,561]	0,772	4,98	-
Urée	2,58 ; [0,531 ; 12,2]	0,162	3,05	-
Créatinine	1,81 ; [0,14 ; 17,41]	0,611	1,39	-
Glycémie	Incalculable	0,569	1,08	-
Fructosamines	1,341 ; [0,198 ; 6,929]	0,702	2,5	-

Le tableau 12 indique que parmi les paramètres biochimiques recueillis dans le cadre de cette étude, aucun n'était significativement plus élevé chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique que chez les chiens atteints de diabète sucré seulement.

Par ailleurs, les médianes dans chaque groupe ont été calculées pour tous les paramètres. Un test de Mann-Whitney a également été réalisé pour comparer les médianes des deux groupes. Les résultats de ces tests sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Comparaison des médianes des paramètres biochimiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.

Paramètres	Médiane parmi les chiens diabétiques	Médiane parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe	Test de Mann-Whitney
	Médiane ; [Q1 ; Q3]	Médiane ; [Q1 ; Q3]	p value
ALAT	94 UI/L ; [50 ; 142]	95 UI/L ; [65 ; 127]	0,557
PAL	473 UI/L ; [208 ; 1033]	397 UI/L ; [157 ; 563]	0,251
GGT	6,2 UI/L ; [4 ; 19]	9,3 UI/L ; [2 ; 50,7]	1
Bilirubine totale	2,2 mg/L ; [1,5 ; 3,1]	3,3 mg/L ; [1,6 ; 16,6]	0,34
Protéines totales	73 g/L ; [66 ; 82]	70 g/L ; [62 ; 76]	0,117
Albumine	33 g/L ; [31 ; 36]	31 g/L ; [28 ; 34]	0,015
Globuline	39 g/L ; [33 ; 45]	40 g/L ; [34 ; 44]	0,675
Urée	0,34 g/L ; [0,26 ; 0,49]	0,34 g/L ; [0,29 ; 0,62]	0,628
Créatinine	6,0 mg/L ; [4,9 ; 7]	5,9 mg/L ; [3,5 ; 9,3]	0,912
Glycémie	4,26 g/L ; [2,75 ; 4,85]	4,65 g/L ; [3,23 ; 5,25]	0,26
Fructosamines	575 µmol/L ; [454 ; 662]	568 µmol/L ; [401 ; 698]	0,745

Ce test a révélé que la médiane d'albuminémie était significativement plus faible chez les chiens atteints de diabète et de pancréatite que chez les chiens atteints de diabète seulement.

- *Données électrolytiques*

Le tableau 13 indique les caractéristiques du ionogramme des chiens de l'étude.

Tableau 14 : Caractéristiques électrolytiques des chiens de l'étude : le pourcentage de chiens présentant des paramètres diminués ou augmentés et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Paramètres	Résultats parmi les chiens diabétiques		Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe	
	Diminué	Augmenté	Diminué	Augmenté
Sodium (Na ⁺) [144 ; 160] mmol/L	35,1% (13/37) ; [19,8 ; 50,5]	0% (0/55) ; [0 ; 0]	50% (9/18) ; [26,9 ; 73,1]	0% (0/55) ; [0 ; 0]
Potassium (K ⁺) [3,9 ; 5,3] mmol/L	21,6% (8/37) ; [8,4 ; 34,9]	13,5% (5/37) ; [2,5 ; 24,5]	38,9% (7/18) ; [16,4 ; 61,4]	11,1% (2/18) ; [0 ; 25,6]
Chlorures (Cl ⁻) [102 ; 117] mmol/L	12,5% (3/24) ; [0 ; 25,7]	12,5% (3/24) ; [0 ; 25,7]	17,6% (3/17) ; [0 ; 35,8]	5,9% (1/17) ; [0 ; 17,1]
Calcium ionisé [1,12 ; 1,42] mmol/L	7,1% (2/28) ; [0 ; 16,7]	3,6% (1/28) ; [0 ; 10,4]	30% (3/10) ; [1,6 ; 58,4]	10% (1/10) ; [0 ; 28,6]

Parmi les chiens de l'étude, l'anomalie du ionogramme la plus fréquemment rencontrée était l'hyponatrémie (35,1% des chiens diabétiques et 50% des chiens diabétiques ayant présenté un épisode de pancréatite).

De même que pour les paramètres biochimiques ou pour les signes cliniques, les paramètres électrolytiques ont été comparés selon les deux groupes de chiens (tableau 15).

Tableau 15 : Comparaison des paramètres électrolytiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.

Paramètres		Test exact de Fisher		Test de Chi2	
		OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
Sodium (Na ⁺) [144 ; 160] mmol/L	Diminué	1,825 ; [0,503 ; 6,727]	0,382	7,2	0,291
	Augmenté	Incalculable	1	0	Incalculable
Potassium (K ⁺) [3,9 ; 5,3] mmol/L	Diminué	2,290 ; [0,537 ; 9,914]	0,206	5	0,186
	Augmenté	1,041 ; [0,139 ; 12,65]	1	2,049	-
Chlorures (Cl ⁻) [102 ; 117] mmol/L	Diminué	1,372 ; [0,158 ; 11,97]	1	2,59	-
	Augmenté	0,471 ; [0,008 ; 6,657]	0,635	1,6	-
Calcium ionisé [1,12 ; 1,42] mmol/L	Diminué	5,844 ; [0,545 ; 84,78]	0,087	1,25	-
	Augmenté	3,934 ; [0,046 ; 338,7]	0,384	0,424	-

Parmi les données électrolytiques recueillies, aucune n'était significativement différente entre les deux groupes de chiens, que ce soit en comparant les augmentations ou les diminutions ioniques (test de Chi2 et test exact de Fisher).

Par ailleurs, les médianes de chaque paramètre ont été calculées pour les deux groupes, et comparées avec un test de Mann-Whitney. Les résultats sont présentés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Comparaison des médianes des paramètres électrolytiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.

Paramètres	Médiane parmi les chiens diabétiques	Médiane parmi les chiens diabétiques ayant présenté un épisode de pancréatite	Test de Mann-Whitney
	Médiane ; [Q1 ; Q3]	Médiane ; [Q1 ; Q3]	p value
Sodium (Na ⁺) [144 ; 160] mmol/L	146 mmol/L ; [141 ; 150]	144 mmol/L ; [138 ; 153]	0,989
Potassium (K ⁺) [3,9 ; 5,3] mmol/L	4,7 mmol/L ; [4,26 ; 5,2]	4,3 mmol/L ; [3,6 ; 4,7]	0,449
Chlorures (Cl ⁻) [102 ; 117] mmol/L	108 mmol/L ; [106 ; 114]	112 mmol/L ; [108 ; 113]	0,093
Calcium ionisé [1,12 ; 1,42] mmol/L	1,19 mg/L ; [1,15 ; 1,25]	1,15 mg/L ; [1,1 ; 1,3]	0,958

Aucune médiane n'était significativement différente entre les deux groupes.

- *Données hématologiques*

Les données hématologiques de la population étudiée sont indiquées dans le tableau 17.

Tableau 17 : Caractéristiques hématologiques des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Paramètres	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe
Anémie	17,1% [4,7 ; 29,6] ; (6/35)	22,2% [3 ; 41,4] ; (4/18)
Leucocytose	20% [6,7 ; 33,3] ; (7/35)	33,3% [11,6 ; 55,1] ; (6/18)
Neutrophilie	14,3% [2,7 ; 25,9] ; (5/35)	44,4% [21,5 ; 67,4] ; (8/18)
Eosinophilie	2,9% [0 ; 8,4] ; (1/35)	5,6% [0 ; 16,1] ; (1/18)
Lymphopénie	0% [0 ; 0] ; (0/35)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Leucopénie	2,9% [0 ; 8,4] ; (1/35)	0% [0 ; 0] ; (0/18)

La leucocytose et la neutrophilie sont les deux caractéristiques hématologiques les plus fréquentes chez les chiens de l'étude.

Le tableau 18 compare les deux groupes de chiens pour les paramètres évalués.

Tableau 18 : Comparaison des paramètres hématologiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète.

Paramètres	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
Anémie	1,372 ; [0,244 ; 6,931]	0,719	3,40	-
Leucocytose	1,972 ; [0,446 ; 8,618]	0,326	4,42	-
Neutrophilie	4,64 ; [1,06 ; 22,7]	0,022	4,42	-
Eosinophilie	1,97 ; [0,024 ; 161,3]	1	0,68	-
Lymphopénie	Incalculable	0,00298	1,698	-
Leucopénie	Incalculable	1	0,34	-

D'après le test exact de Fisher, la neutrophilie est significativement plus fréquente chez les chiens atteints de pancréatite aiguë ou chronique et de diabète sucré que chez les chiens atteints de diabète sucré seulement.

- *Données urinaires*

Le tableau 19 présente les caractéristiques des analyses urinaires des chiens de l'étude.

Tableau 19: Caractéristiques urinaires des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés. Pour les valeurs quantitatives, la médiane et les quartiles Q1 et Q3 sont indiqués dans la colonne de droite.

Paramètres	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aiguë
DU < 1,015	6% [0,6 ; 12,6] ; (3/50)	5,3% [0 ; 15,3] ; (1/19)
pH < 5,5	8% [0,5 ; 15,5] ; (4/50)	15,8% [0 ; 32,2] ; (3/19)
Glucosurie ≥ 3+	49% [35,3 ; 62,7] ; (25/51)	63,2% [41,5 ; 84,8] ; (12/19)
Hématurie ≥ 2+	19,6% [8,7 ; 30,5] ; (10/51)	21,1% [2,7 ; 39,4] ; (4/19)
Bilirubinurie ≥ 1+	11,8% [2,9 ; 20,6] ; (6/51)	15,8% [0 ; 32,2] ; (3/19)
Cétonurie ≥ 1+	29,4% [16,9 ; 41,9] ; (15/51)	68,4% [47,5 ; 89,3] ; (13/19)

Parmi les chiens de l'étude, l'anomalie de l'analyse urinaire la plus fréquemment rencontrée était une glycosurie importante.

Le tableau 20 compare les paramètres urinaires binaires entre les deux groupes de chiens de l'étude.

Tableau 20 : Comparaison des paramètres urinaires quantitatifs et qualitatifs entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.

Paramètres	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
DU < 1,015	1,355 ; [0,021 ; 27,53]	1	0,814	-
pH < 5,5	1,376 ; [0,115 ; 10,64]	0,660	1,629	-
Glucosurie ≥ 3+	1,768 ; [0,537 ; 6,230]	0,42	8,957	0,292
Hématurie ≥ 2+	1,176 ; [0,175 ; 5,976]	1	2,714	-
Bilirubinurie ≥ 1+	1,864 ; [0,144 ; 17,77]	0,608	1,357	-
Cétonurie ≥ 1+	5,411 ; [1,463 ; 20,40]	0,00383	6,514	0,00189

Parmi les paramètres urinaires binaires, seule la cétonurie était significativement différente entre les deux groupes de chiens. Comme indiqué dans le tableau 19, parmi les chiens de l'étude atteints de diabète sucré et de pancréatite, 68,4% ont présenté un épisode d'acidocétose caractérisée par une cétonurie.

Les chiens ont été considérés comme ayant fait une crise acidocétosique si au moins une analyse d'urine au cours du suivi du diabète sucré a présenté une cétonurie supérieure ou égale à 1+. Ainsi, un total de 24 chiens ont été en crise acido cétosique au cours du suivi, dont 50% d'entre eux (12 chiens) étaient dans le groupe de chiens atteints simultanément de diabète sucré et de pancréatite.

Le tableau 21 compare les valeurs médianes de la densité et du pH urinaires des chiens des deux groupes à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Tableau 20 : Comparaison des médianes des paramètres urinaires quantitatifs entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

Paramètres	Test de Mann-Whitney		
	Médiane [Q1 ; Q3]		p value
	Chiens diabétiques	Chiens diabétiques avec pancréatite	
DU	1,040 [1,028 ; 1,049]	1,029 [1,024 ; 1,040]	0,0816
pH	6,0 [6,0 ; 7,0]	6,0 [6,0 ; 6,5]	0,796

La comparaison des valeurs médianes de la densité et du pH urinaires à l'aide du test de Mann-Whitney ne montrait pas de différence significative.

d. Données échographiques

Le tableau 22 présente les données échographiques des chiens de l'étude.

Tableau 21 : Caractéristiques hématologiques des chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Signes échographiques	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe
Pancréas		
Pancréas hypoéchogène	9,4% [0 ; 19,5] ; (3/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Pancréas normoéchogène	56,3% [39,1 ; 73,4] ; (18/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Pancréas hyperéchogène	15,6% [3 ; 28,2] ; (5/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Pancréas hétérogène	15,6% [3 ; 28,2] ; (5/32)	44,4% [21,5 ; 67,4] ; (8/18)
Augmentation de la taille d'une partie du pancréas	3,1% [0 ; 9,2] ; (1/32)	33,3% [11,6 ; 55,1] ; (6/18)
Stéatite péripancréatique	3,1% [0 ; 9,2] ; (1/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Nodule pancréatique	0% [0 ; 0] ; (0/32)	0% [0 ; 0] ; (0/18)
Masse pancréatique	0% [0 ; 0] ; (0/32)	0% [0 ; 0] ; (0/18)
Épanchement abdominal	9,4% [0 ; 19,5] ; (3/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Dilatation du conduit pancréatique	3,1% [0 ; 9,2] ; (1/32)	0% [0 ; 0] ; (0/18)
Foie		
Hépatomégalie	68,8% [52,7 ; 84,8] ; (22/32)	94,4% [83,9 ; 100] ; (17/18)
Foie hypoéchogène	3,1% [0 ; 9,2] ; (1/32)	0% [0 ; 0] ; (0/18)
Foie normoéchogène	25% [10 ; 40] ; (8/32)	16,7% [0 ; 33,9] ; (3/18)
Foie hyperéchogène	68,8% [52,7 ; 84,8] ; (22/32)	88,9% [74,4 ; 100] ; (16/18)
Foie hétérogène	31,3% [15,2 ; 47,3] ; (10/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)

Boue biliaire	59,4% [42,4 ; 76,4] ; (19/32)	55,6 % [32,6 ; 78,5] ; (10/18)
Dilatation des voies biliaires	15,6% [3 ; 28,2] ; (5/32)	27,8% [7,1 ; 48,5] ; (5/18)
Épaississement des parois de la vésicule biliaire	0% [0 ; 0] ; (0/32)	16,7% [0 ; 33,9] ; (3/18)
Élargissement du canal cholédoque	0% [0 ; 0] ; (0/32)	0% [0 ; 0] ; (0/18)

Parmi les critères échographiques recueillis, les plus fréquemment rencontrés étaient la présence d'une hépatomégalie et d'un foie hyperéchogène.

Le tableau 23 compare les caractéristiques échographiques des deux groupes de chiens de l'étude.

Tableau 22 : Comparaison des paramètres échographiques entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.

Signes échographiques	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
Pancréas hypoéchogène	3,612 ; [0,600 ; 26,82]	0,118	2,88	-
Pancréas normoéchogène	0,307 ; [0,0683 ; 1,195]	0,0773	8,28	0,0525
Pancréas hyperéchogène	2,045 ; [0,394 ; 10,70]	0,463	3,6	-
Pancréas hétérogène	4,179 ; [0,947 ; 20,59]	0,0428	4,68	-
Augmentation de la taille d'une partie du pancréas	14,60 ; [1,534 ; 731,9]	0,00627	2,52	-
Stéatite péripancréatique	11,31 ; [1,114 ; 579,5]	0,0184	2,16	-
Nodule pancréatique	Non réalisé, aucun chien ne présentait de nodule dans cette étude			
Masse pancréatique	Non réalisé, aucun chien ne présentait de masse dans cette étude			
Épanchement abdominal	3,612 ; [0,599 ; 26,82]	0,118	2,88	-
Dilatation du conduit pancréatique	Non réalisé, aucun chien atteint de pancréatite ne présentait de dilatation du conduit pancréatique			
Hépatomégalie	3,773 ; [0,670 ; 39,93]	0,171	4,47	-

Foie hypoéchogène	Non réalisé, aucun chien avec pancréatite ne présentait de masse			
Foie normoéchogène	0,569 ; [0,084 ; 2,851]	0,505	4,10	-
Foie hyperéchogène	2,385 ; [0,501 ; 15,66]	0,323	4,84	-
Foie hétérogène	0,789 ; [0,173 ; 3,225]	0,761	5,59	0,708
Boue biliaire	0,858 ; [0,230 ; 3,249]	1	7,56	0,793
Dilatation des voies biliaires	2,045 ; [0,394 ; 10,70]	0,463	3,6	-
Épaississement des parois de la vésicule biliaire	Non réalisé, aucun chien avec un diabète seul ne présentait d'épaississement des parois de la vésicule biliaire			
Élargissement du canal cholédoque	Non réalisé, aucun chien ne présentait d'élargissement du canal cholédoque dans cette étude			

La comparaison des groupes de chiens diabétiques et de chiens atteints de pancréatite aiguë ou chronique et de diabète a permis de montrer que les chiens atteints de pancréatite présentaient significativement plus souvent un pancréas hétérogène ou de taille augmentée, et une stéatite péripancréatique, que les chiens atteints de diabète seulement. Cependant, les anomalies échographiques faisaient partie des critères d'inclusion dans le groupe de chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite. Ainsi, il est attendu de retrouver ces anomalies plus fréquemment dans le groupe de chiens atteints de pancréatite et de diabète sucré. Ceci sera rediscuté dans la partie concernant les limites de l'étude.

e. Complications et comorbidités fréquentes du diabète sucré

Le tableau 24 rapporte les différentes complications rencontrées chez les chiens de l'étude.

Tableau 23 : Complications étudiées parmi les chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Complications fréquentes	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe
Infection du tractus urinaire clinique	20,4% [9,6 ; 31,1] ; (11/54)	25% [13,5 ; 36,5] ; (5/20)
Infection du tractus urinaire subclinique confirmée par culture	3,7% [0 ; 8,7] ; (4/54)	15% [5,5 ; 24,5] ; (3/20)
Pyomètre	3,7% [0 ; 8,7] ; (4/54)	5% [0 ; 10,8] ; (1/20)
Mucocoele biliaire	1,9% [0 ; 5,4] ; (1/54)	0% [0 ; 0] ; (0/20)
Cholécystite bactérienne	0% [0 ; 0] ; (0/54)	0% [0 ; 0] ; (0/20)

Parmi les complications les plus fréquemment rencontrées dans l'étude, l'infection du tractus urinaire était fortement représentée (plus d'un chien diabétique sur 5 était clinique, et plus d'un chien sur 4 parmi les chiens diabétiques ayant présenté un épisode de pancréatite aigüe).

Le tableau 25 rapporte les différentes comorbidités rencontrées chez les chiens de l'étude.

Tableau 24 : Comorbidités étudiées parmi les chiens de l'étude : le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95% sont rapportés, ainsi que le nombre d'individus concernés.

Comorbidités fréquentes du diabète sucré	Résultats parmi les chiens diabétiques	Résultats parmi les chiens diabétiques ayant eu au moins un épisode de pancréatite aigüe
Syndrome de Cushing confirmé par un test de freinage à la dexaméthasone à dose faible ou un test de stimulation à l'ACTH	5,6% [0 ; 11,7] ; (3/54)	25% [13,5 ; 36,5] ; (5/20)
Syndrome de Cushing suspecté et non confirmé	11,1% [2,7 ; 19,5] ; (6/54)	20% [9,3 ; 30,7] ; (4/20)
Hypothyroïdie	7,4% [0,4 ; 14,4] ; (4/54)	20% [9,3 ; 30,7] ; (4/20)
Lactation de pseudogestation	3,7% [0 ; 8,7] ; (4/54)	5% [0 ; 10,8] ; (1/20)

Parmi les comorbidités étudiées, le syndrome de Cushing était fréquemment confirmé chez les chiens diabétiques ayant présenté un épisode de pancréatite aigüe.

Le tableau 26 compare les complications rencontrées chez les chiens des deux groupes.

Tableau 25 : Comparaison des complications entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.

Complications	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
Infection du tractus urinaire clinique	1,505 ; [0,341 ; 5,965]	0,523	4	-
Infection du tractus urinaire subclinique confirmée par culture	4,826 ; [0,494 ; 64,19]	0,108	1,316	-
Pyomètre	1,362 ; [0,022 ; 27,60]	1	0,811	-
Mucocèle biliaire	Incalculable car aucun chien atteint de pancréatite ne présentait de mucocèle biliaire			

Le tableau 27 compare les comorbidités rencontrées chez les chiens des deux groupes.

Tableau 26 : Comparaison des comorbidités entre les chiens atteints de diabète et ceux atteints de pancréatite et de diabète, à l'aide du test du Chi2 et du test exact de Fisher.

Comorbidités	Test exact de Fisher		Test de Chi2	
	OR ; [IC 95%]	p value	Effectif min	p value
Syndrome de Cushing confirmé par un test de freinage à la dexaméthasone à dose faible ou un test de stimulation à l'ACTH	6,696 ; [1,114 ; 49,92]	0,018	1,969	-
Syndrome de Cushing suspecté	2,737 ; [0,483 ; 14,05]	0,213	2,24	-
Hypothyroïdie	3,069 ; [0,510 ; 18,55]	0,200	2,162	-
Lactation de pseudogestation	1,362 ; [0,022 ; 27,60]	1	0,811	-

Parmi les complications ou les comorbidités étudiées, seul le syndrome de Cushing confirmé était significativement plus fréquent dans le groupe des individus atteints de diabète et de pancréatite aigüe ou chronique que dans le groupe des individus atteints seulement de diabète.

E. Discussion des résultats

L'objectif de cette étude était d'établir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et paracliniques des chiens atteints de diabète et des chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite, à l'aide d'une étude rétrospective sur les chiens présentés au CHUVA entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 31 Décembre 2021. Un objectif secondaire était de comparer ces caractéristiques entre les deux groupes, ainsi que la fréquence de différentes complications et comorbidités.

a. Epidémiologie

Les chiens inclus dans cette étude avaient entre 6 mois et 16,5 ans, avec une médiane de 9 ans. Ces chiffres correspondent très bien à ceux retrouvés dans la littérature, comme dans l'étude de Davison *et al.*, (2005) indiquant une médiane de survie à 9 ans pour des âges de diagnostic variant de 1 mois à 17 ans.

Par ailleurs, parmi les chiens de l'étude, une petite majorité (57%) étaient des femelles. Cette prédominance était également retrouvée dans l'étude de Guptill *et al.*, (2003) et probablement en lien avec l'impact du diœstrus et de la gestation sur la régulation de la glycémie.

Les races de chiens représentées étaient variées, et les races les plus fréquentes étaient le west highland white terrier et le yorkshire. Le caniche et le pinscher était aussi fortement représentés. Parmi ces races, seul le yorkshire est retrouvé comme race prédisposée, dans l'étude de Mattin *et al.*, (2014), et le caniche dans l'étude de (R. S. Hess *et al.*, 2000a).

b. Signes anamnétiques et cliniques

- *Description des chiens de l'étude*

Parmi les caractéristiques cliniques recueillies des chiens de l'étude, on retrouve les signes cliniques de la triade évoquée dans le paragraphe sur la présentation clinique des chiens diabétiques : le signe clinique le plus fréquent est la PUPD, suivi par l'amaigrissement. La polyphagie est moins souvent rapportée. Cela peut s'expliquer par le fait qu'elle ne semble pas importante pour les propriétaires, ou parce que les étudiants qui décrivent les cas oublient de la mentionner dans le recueil de l'anamnèse.

D'autres signes apparaissent également fréquemment, comme les vomissements, l'abattement, la déshydratation, la diarrhée et la perte d'appétit. Ce sont des signes généraux peu spécifiques qui orientent plus vers une atteinte digestive en principe. En revanche, l'association de ces signes et de la PUPD doit alerter le clinicien et l'orienter vers la recherche d'un diabète sucré.

Par ailleurs, parmi les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aiguë ou chronique, 7 chiens présentaient de l'amaigrissement et une récurrence des signes de pancréatite aiguë au cours du suivi, orientant vers un diagnostic de pancréatite chronique. Cependant, beaucoup de chiens n'ont pas été suivis au CHUVA suite au diagnostic de la pancréatite. Pour ces chiens non suivis, le paramètre binaire « récurrence des signes cliniques de pancréatite aiguë », était noté « 0 ». La proportion de pancréatites chroniques dans le groupe est donc probablement sous-estimée. C'est l'une des raisons pour lesquelles nous n'avons pas différencier les pancréatites aiguës des pancréatites chroniques.

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite*

Par ailleurs, l'abattement, les vomissements la déshydratation, la diarrhée et la perte d'appétit étaient significativement plus fréquents chez les chiens atteints de pancréatite et de diabète sucré que chez les chiens atteints seulement de diabète sucré. Ainsi, dans le cadre de la consultation d'un chien diabétique, ces éléments de l'anamnèse et de l'examen clinique doivent orienter le clinicien vers la recherche d'une pancréatite.

Ce sont des signes cliniques compatibles avec ceux décrits chez les chiens atteints de pancréatite aiguë dans les études de Hess *et al.*, (1998) et de Steiner, (2018). En effet, selon ces études, l'abattement, les vomissements, la déshydratation, la diarrhée et la perte d'appétit étaient respectivement présents chez 32 à 79%, 90%, 46 à 97%, 33% et 91% des chiens atteints de pancréatite aiguë. Tous les signes fréquents de ces deux études sont également fréquemment rapportés parmi les chiens de notre étude.

L'hyperthermie et l'hypothermie n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes de chiens. Cependant, la p value était proche de 0,05, et il est probable que nous ayons manqué de puissance statistique pour mettre en évidence cette association. En effet, il semble probable que la pancréatite favorise l'apparition d'une hyperthermie suite à l'inflammation, ou d'une hypothermie lors d'état de choc.

c. Données biochimiques

- *Description des chiens de l'étude*

Parmi les paramètres biochimiques étudiés, les plus fréquemment anormaux étaient la glycémie et les fructosamines. Cependant, la glycémie et la fructosaminémie faisaient partie des critères de recrutement des chiens de l'étude, il est donc attendu que ces critères soient souvent augmentés. Les autres paramètres les plus fréquemment augmentés sont les PAL et les globulines.

Par ailleurs, l'urée et la créatinine étaient assez rarement augmentées (12,3 et 7,7% des chiens respectivement). Ceci indique que les néphropathies étaient assez rares parmi les chiens de l'étude, bien qu'elles fassent partie des complications fréquentes du diabète sucré présentées en partie II. E. b.

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aiguë ou chronique*

Dans notre étude, aucune anomalie biochimique n'était plus fréquente chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite que chez les chiens atteints de diabète sucré seulement. Il est étonnant que les chiens atteints de pancréatite et de diabète sucré ne présentent pas plus souvent des protéines totales et des globulines augmentées que les chiens atteints de diabète sucré seulement.

Par ailleurs, les paramètres rénaux n'étaient pas significativement plus souvent augmentés chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite que chez les chiens atteints de diabète sucré. D'après Hess *et al.*, 1998 et Xenoulis, 2015, les chiens atteints de pancréatite aiguë ou chronique peuvent présenter une augmentation des paramètres rénaux suite à la déshydratation engendrée par les vomissements, ou à la baisse de fonction rénale consécutive à un MODS ou un SIRS. Ces anomalies ne sont pas retrouvées chez les chiens de notre étude.

De même, la glycémie et la fructosaminémie n'étaient pas significativement plus élevées chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique. Ceci est un premier élément semblant indiquer que la pancréatite ne cause pas d'hyperglycémie significative chez le chien diabétique, et qu'elle ne semble pas causer de moins bonne stabilisation du diabète. Une étude complémentaire est cependant nécessaire pour comparer les temps de survie et de stabilisation du diabète de ces deux groupes.

d. Ionogramme

- *Description des chiens de l'étude*

Parmi les chiens de l'étude, les anomalies électrolytiques les plus fréquentes étaient l'hyponatrémie (38,2 %), suivie par l'hypokaliémie (25,5 %). Ces deux anomalies ne sont pas décrites dans la littérature comme des anomalies fréquentes chez le chien diabétique.

L'hyponatrémie est presque systématiquement consécutive à une augmentation du volume totale d'eau dans l'organisme, par apport d'eau ou par rétention, et pas à une perte de sodium. Une hypothèse pour expliquer l'hyponatrémie chez les chiens diabétiques de l'étude est la suivante : il est probable que cette hyponatrémie soit consécutive à l'augmentation de la glycémie, qui joue également un rôle dans l'osmolarité sanguine (Burton et Hopper, 2019). Pour maintenir une osmolarité sanguine constante malgré l'hyperglycémie, l'organisme fait de la rétention d'eau, ou demande un apport d'eau important (polydipsie).

L'hypokaliémie en revanche est plus fréquemment liée à une perte de potassium par voie rénale ou par voie digestive. Les hypothèses suivantes tentent d'expliquer la cause de cette hypokaliémie, et sont inspirées de (Kogika et de Morais, 2017). Les pertes par voie digestive semblent probables chez les chiens de l'étude, qui présentent fréquemment des vomissements (30%) et de la diarrhée (28%). Par ailleurs, une baisse de fonction rénale consécutive à la déshydratation ou à un MODS cause une baisse de la réabsorption de potassium, et donc une hypokaliémie. Cependant, la fonction rénale n'était que rarement altérée chez les chiens de notre étude. Une autre hypothèse est que l'hypokaliémie soit due à la perte de potassium dans les urines, aggravée en cas de polyurie (95% des chiens de l'étude).

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aigüe ou chronique*

Les anomalies électrolytiques n'étaient pas significativement différentes entre les chiens des deux groupes, ce qui indique que la pancréatite ne semble pas altérer le ionogramme des chiens diabétiques. Une thèse réalisée en 2018 a montré que les chats atteints de pancréatite présentaient une hypernatrémie et une hypokaliémie. Il est possible que ces anomalies ne soient pas retrouvées chez le chien d'une part, et par ailleurs, il est possible que l'hypokaliémie, déjà présente en cas de diabète, ne soit pas aggravée par la pancréatite. L'hypernatrémie des chiens atteints de pancréatite, quant à elle, pourrait être « effacée » par l'hyponatrémie importante induite par le diabète.

e. Numération formule sanguine

- *Description des chiens de l'étude*

Les deux anomalies les plus fréquentes de la numération formule sanguine parmi les chiens de l'étude étaient la leucocytose et le neutrophilie. Il n'est pas étonnant de retrouver ces deux anomalies compte-tenu des états inflammatoires multiples que le diabète sucré peut engendrer (infection du tractus urinaire, pancréatite, pyomètre notamment).

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aigüe ou chronique*

La seule anomalie significativement plus fréquente chez les chiens atteints de pancréatite aigüe ou chronique et de diabète sucré était la neutrophilie. C'est une modification de l'hémogramme attendue dans le cadre d'une pancréatite (Hess *et al.*, 1998), et qui doit orienter le clinicien vers la recherche de cette pathologie si la situation se présente au cours du suivi d'un patient diabétique.

f. Analyse d'urine

- *Description des chiens de l'étude*

Parmi les chiens de l'étude, 52,9% présentait une glucosurie très marquée (3+ de glucose à la bandelette urinaire ou plus). C'est un paramètre fréquemment mesuré pour poser le diagnostic de diabète, qui repose sur la mise en évidence d'une hyperglycémie et d'une glucosurie persistantes. Il n'est donc pas surprenant de remarquer que plus de la moitié des chiens de l'étude présentait une glucosurie majeure.

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aigüe ou chronique*

Les chiens atteints de pancréatite aigüe ou chronique et de diabète sucré présentaient une cétonurie significativement plus souvent que les chiens atteints de diabète sucré seulement. Ceci peut indiquer que les chiens du premier groupe sont plus à risques de développer un diabète acido-cétosique, complication majeure du diabète sucré. Cependant pour confirmer cette hypothèse, il aurait fallu montrer que la cétonémie et l'acidose métabolique étaient également plus fréquentes chez les chiens de ce groupe. Ceci n'a pas pu être démontré, car trop peu de chiens ont eu un dosage de la cétonémie, ou une analyse des gaz du sang.

g. Données échographiques

- *Description des chiens de l'étude*

Parmi les chiens de l'étude, les anomalies les plus fréquentes à l'échographie du pancréas étaient un pancréas hétérogène (26%), hyperéchogène (20%) ou hypoéchogène (16%). De l'épanchement abdominal était aussi assez fréquemment observé (16%).

Concernant l'échographie du foie, l'anomalie la plus fréquente était l'hépatomégalie (76,5%). Le foie était par ailleurs très souvent hyperéchogène (74,5%), et de la boue biliaire était notée chez 58% des chiens de l'étude. L'hépatomégalie très fréquente ainsi que l'hyperéchogénicité hépatique peuvent s'expliquer par la surcharge glucosidique du foie, consécutive à l'hyperglycémie persistante.

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aigüe ou chronique*

Certaines anomalies de l'examen échographique du pancréas étaient plus fréquentes chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique. Ainsi, le pancréas était plus souvent hétérogène, de taille augmentée, et une stéatite péripancréatique était plus fréquente chez les chiens de ce groupe. Cependant, il est à noter que la présence de 3 anomalies échographiques du pancréas faisait partie des critères d'inclusion des chiens de l'étude dans le groupe de chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique. Ainsi, il est normal de trouver des anomalies échographiques de l'examen du pancréas plus fréquemment chez ces chiens. Cependant, les autres anomalies de l'examen échographique du pancréas, pouvant aussi conduire à classer les chiens dans

le groupe atteint de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique, n'ont pas été plus fréquemment observées chez les chiens de ce groupe. On peut donc légitimement penser que l'hétérogénéité, l'augmentation de taille du pancréas et la stéatite péripancréatique sont significativement plus fréquentes chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique. Ce sont par ailleurs des anomalies échographiques fréquentes chez les chiens atteints de pancréatite (Hecht et Henry, 2007 ; Mansfield, 2012 ; Xenoulis, 2015). Cependant, une obstruction biliaire, une dilatation duodénale et un iléus gastrique sont rapportées fréquemment en cas de pancréatite aigüe ou chronique (Hecht et Henry, 2007), et n'ont pas été mis en évidence dans notre étude.

Dans une étude réalisée en 2018 sur 36 chats atteints simultanément de pancréatite et de diabète sucré, il a été montré que la survie des chats était significativement plus courte s'ils présentaient des signes d'atteinte des voies biliaires, comme la présence de boue biliaire, d'une dilatation des voies biliaires, d'un épaissement des parois de la vésicule biliaire ou du canal cholédoque (Cristofini, 2018). En revanche, des signes échographiques d'atteinte pancréatique compatibles avec un épisode de pancréatite aigüe ne semblaient pas impacter le temps de survie des chiens. Concernant les anomalies échographiques rencontrées, le pancréas était plus souvent hypoéchogène chez le chat (42% dans les chats de l'étude de 2018, contre 27% chez les chiens de notre étude). Les nodules pancréatiques étaient aussi bien plus fréquents chez le chat (22%) que chez le chien (0%). La dilatation des conduits pancréatiques était aussi plus fréquente chez le chat (22%) que chez le chien (0%). L'hyperéchogénéité était environ aussi fréquente chez les chats (22%) que chez les chiens (27,8%), de même que la stéatite péripancréatique (28% chez le chat, 27,8% chez le chien). Ainsi, chez le chat, les pancréatites semblent causer plus souvent des anomalies visibles à l'échographie que chez le chien.

h. Complications et comorbidités fréquentes du diabète sucré

- *Description des chiens de l'étude*

La complication la plus fréquente du diabète sucré était l'infection du tractus urinaire (21,9%). Cette proportion est par ailleurs similaire à celle de l'étude de (McGuire *et al.*, 2002) qui rapportait que 24% des chiens diabétiques présentaient une infection du tractus urinaire au moment du diagnostic de diabète sucré. L'infection du tractus urinaire était le plus souvent clinique, cependant, il faut noter que 6,8% des chiens présentaient une infection subclinique, confirmée par la culture. Ceci porte le taux de chiens présentant une infection du tractus urinaire à 28,7%. Ce dernier point confirme que l'analyse d'urine fait partie des examens complémentaires à réaliser absolument suite au diagnostic d'un diabète sucré chez un chien. En effet, sans réaliser l'analyse d'urine, un chien sur 4 présentant une infection du tractus urinaire ne sera pas diagnostiqué comme tel, et ne sera pas traité pour cette infection.

Par ailleurs, le syndrome de Cushing était une comorbidité assez fréquente : suspecté chez 13,5% des chiens, et confirmé par un test de freinage à la dexaméthasone à faible dose ou par un test de stimulation à l'ACTH chez 10,8% des chiens. Cette proportion est bien moins importante que dans l'étude de (R. S. Hess *et al.*, 2000a) (23%).

Parmi les chiens de l'étude, 10,8% d'entre eux présentaient une hypothyroïdie, ce qui est une proportion plus importante que les 4% rapportés dans l'étude de (R. S. Hess *et al.*, 2000a).

Les autres complications et comorbidités étaient moins fréquentes (pyomètre, acromégalie, lactation de pseudogestation, mucocœle biliaire et cholécystite bactérienne), et ne sont donc à explorer que dans un second temps, et en cas de forte suspicion.

- *Comparaison des chiens diabétiques et des chiens diabétiques atteints de pancréatite aigüe ou chronique*

La seule comorbidité plus fréquente chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique était le syndrome de Cushing confirmé par un test de freinage à la dexaméthasone à dose faible ou un test de stimulation à l'ACTH. Il est donc probable que la survenue d'un syndrome de Cushing augmente les chances pour un chien diabétique d'avoir une pancréatite. Il est possible que la pancréatite soit la conséquence du syndrome de Cushing, plutôt que du diabète.

Dans cette étude, seul un seul chien présentait un mucocœle biliaire. C'était un chien atteint de diabète sucré uniquement, et il ne présentait aucune autre comorbidité ou complication. Cette complication n'était donc pas fréquente parmi les chiens de l'étude, et aucun lien d'association n'a pu être mis en évidence entre les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite et les chiens atteints de mucocœle biliaire.

F. Discussion du recrutement et des biais

Dans notre étude, les chiens ont été classés dans la catégorie des chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aigüe ou chronique sur la base de critères anamnésiques et cliniques, biologiques et d'imagerie médicale. Dans les cas douteux, l'examen échographique de l'abdomen a été utilisé pour classer les chiens avec plus de certitude dans un groupe ou dans l'autre. En effet, l'utilisation seule des signes cliniques ou de l'augmentation de l'activité de la lipase pancréatique manquait de spécificité et de sensibilité pour classer avec certitude les chiens dans un groupe ou dans l'autre. Ainsi, le seuil de 3 signes échographiques compatibles avec une pancréatite a été utilisé, ce qui permettait d'améliorer nettement la spécificité et la précision du classement. Par exemple, pour les chiens présentant une mesure douteuse de la lipase et au moins un signe clinique compatible avec une pancréatite, l'examen échographique a permis d'établir avec plus de rigueur le diagnostic de pancréatite.

a. Biais de classement

- *Biais de classement non différentiel*

Le gold standard pour le diagnostic d'une pancréatite est l'analyse histologique du pancréas. Les chiens de cette étude ont été classés dans le groupe de chiens atteints de pancréatite et de diabète sucré sur la base de critères cliniques, biochimiques et échographiques. Il existe donc un biais de classement non différentiel dans cette étude. Cependant, l'examen histologique du pancréas est un examen complémentaire très peu réalisé du vivant de l'animal. Ainsi, si l'étude s'était limitée aux chiens ayant reçu cette analyse histologique, le recrutement aurait été négligeable.

Il est également possible que des erreurs aient été commises lors du recueil de l'anamnèse et de l'examen clinique ou de leur report dans le dossier médical de l'animal. De même, des erreurs ont pu être commises sur les analyses biochimiques (par les automates) ou les images échographiques. Ces erreurs conduisent à du biais de classement non différentiel, car elles sont indépendantes de l'appartenance des chiens à l'un ou l'autre groupe.

Le biais de classement non différentiel ne remet pas en cause l'inférence statistique, mais il peut être à l'origine de la diminution de la puissance d'une association statistique, et ainsi expliquer dans certains cas l'absence de certaines associations pourtant décrites dans la littérature.

- *Biais de classement différentiel*

Il n'y a a priori pas de biais de classement différentiel dans cette étude, puisque les erreurs commises ne sont pas dépendantes de l'appartenance des chiens à l'un ou l'autre groupe.

b. Biais de recrutement

Les chiens de l'étude ont été recrutés parmi les chiens présentés au CHUVA, qui est un centre de référentiel en médecine vétérinaire. Il est donc probable que les chiens de l'étude ne soient pas représentatifs de la population de chiens de France. En effet, les chiens inclus ont probablement des atteintes plus complexes que la moyenne des chiens de France, puisque la majorité ont été référés par leur vétérinaire traitant pour la prise en charge d'un diabète que lui-même n'arrivait pas à stabiliser. Ce biais de recrutement a très probablement pour effet d'augmenter la proportion de chiens diabétiques atteints de comorbidités déstabilisant le diabète.

G. Limites de l'étude

Notre étude a permis de mettre en évidence une association significative entre la survenue d'une pancréatite au cours du suivi d'un chien diabétique, et l'association d'un syndrome de Cushing à ces affections. Cependant, notre étude ne permet pas de mettre en évidence de lien causal entre la pancréatite et le syndrome de Cushing. Une étude comparant la prévalence de la pancréatite aiguë ou chronique entre un groupe de chiens diabétiques et un groupe de chiens diabétiques atteints du syndrome de Cushing pourrait être intéressante pour savoir si les chiens atteints du syndrome de Cushing sont plus fréquemment atteints de pancréatite que les chiens seulement diabétiques. Les résultats de cette étude devront alors s'affranchir de l'éventuel biais d'association avec le diabète sucré. Par ailleurs, pour établir un lien causal entre le syndrome de Cushing et le diabète sucré, ou entre le syndrome de Cushing et la pancréatite, il serait nécessaire de prendre en compte certains facteurs de confusion, comme la race et l'âge notamment. En effet, certaines races comme les caniches ou les Yorkshire sont surreprésentées parmi les chiens diabétiques et parmi les chiens atteints de syndrome de Cushing. Ainsi, cela aura pour effet d'augmenter la proportion de chiens atteints de pancréatite parmi les chiens diabétiques d'une étude.

Par ailleurs, une étude comparant la survie des chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite aiguë ou chronique avec celles des chiens atteints de diabète sucré seulement serait intéressante pour évaluer l'impact d'une pancréatite sur l'équilibre du diabète, et sur la survie des chiens à long terme. En effet, l'impact d'une pancréatite sur l'équilibre des chiens diabétiques n'a que peu été étudié. Seule l'étude de Tardo *et al.* (2019) a montré que la survie des chiens diabétiques ayant présenté une pancréatite au cours de leur suivi n'était pas significativement différente de celle des chiens diabétiques n'en ayant pas présenté. Cependant, cette étude s'appuie sur une population de 68 chiens diabétiques, dont seulement 13 ont présenté un épisode de pancréatite. D'autres études sur de plus grands effectifs sont donc nécessaires pour confirmer ceci. Dans cet objectif, une étude de plus large envergure et portant sur tous les chiens présentés dans plusieurs centres hospitaliers français serait intéressante. En effet, les chiens diabétiques ayant présenté un épisode de pancréatite ne sont pas nombreux, puisque seulement 20 chiens dans ce cas ont été présentés au CHUVA entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 31 Décembre 2021.

Par ailleurs, une étude permettant de dégager des facteurs pronostiques du diabète, sans se limiter à la survenue ou non d'une pancréatite serait intéressante. Toutes les complications et comorbidités fréquentes pourraient être étudiées : la survenue d'une pancréatite, d'une crise acido-cétosique, d'une infection du tractus urinaire et d'un syndrome de Cushing. Une comparaison des

temps de survie en fonction du temps écoulé entre le diagnostic du diabète et le jour de stabilisation définitive du diabète serait également intéressante.

De même, une étude mesurant les temps nécessaires à la stabilisation du diabète serait utile, afin de savoir si l'occurrence des mêmes complications et comorbidités après le diagnostic du diabète rend le diabète plus difficile à stabiliser, voire peut le déstabiliser.

H. Conclusion

Cette étude a permis de mieux caractériser les chiens atteints de diabète sucré, et de décrire leur profil épidémiologique, et leurs anomalies anamnestiques, cliniques et paracliniques. Par ailleurs, de nombreux paramètres ont pu être comparés entre ces deux groupes, dans le but d'orienter le clinicien vers la recherche d'une pancréatite si nécessaire.

Ainsi, suite au diagnostic du diabète sucré chez un chien, les éléments suivants doivent orienter le clinicien vers la recherche d'une pancréatite concomitante :

- Si une déshydratation est objectivée à l'examen clinique
- Si une neutrophilie est mise en évidence à la numération formule sanguine
- Si une cétonurie est mise en évidence à l'analyse d'urine (dans ce cas, il est recommandé d'effectuer également un dosage de la cétonémie pour mettre en évidence une crise acido-cétosique
- Si l'examen échographique du pancréas montre un pancréas hétérogène hypo- ou hyperéchogène, de taille augmentée, ou une stéatite péripancréatique

Dans le cas où une pancréatite est diagnostiquée dans le cadre du suivi d'un diabète chez un chien, on recommandera de tester également la présence d'un syndrome de Cushing, plus fréquent chez les chiens atteints de ces deux maladies simultanément. Dans l'étude de (Yoon *et al.*, (2020), les chiens présentant un diabète sucré avaient plus de chances de développer une pancréatite (OR = 10,58 ; IC = [5,17 ; 22,78]) et un hyperadrénocorticisme (OR = 6,21 ; IC = [3,29 ; 11,88]) que les chiens sains. Par ailleurs, selon une étude (Peterson *et al.*, 1981), la survenue d'un syndrome de Cushing rend plus difficile le contrôle du diabète sucré. En effet, chez les chiens présentant de façon concomitante un diabète sucré et un syndrome de Cushing, une résistance à l'insuline (caractérisée par des besoins en insuline plus importants) se développait plus fréquemment chez les chiens dont le syndrome de Cushing n'était pas traité. Chez ces chiens, la mise en place d'une thérapie à base d'o,p'-DDD était suivie d'une baisse des doses d'insuline nécessaires. Le contrôle du syndrome de Cushing concomitant permettait donc une meilleure stabilisation du diabète sucré (Peterson *et al.*, 1981).

Bien que cette étude ait permis de décrire les profils épidémiologiques, et les anomalies anamnestiques, cliniques et paracliniques des chiens diabétiques et de les comparer aux chiens atteints de pancréatite aigüe ou chronique de façon concomitante, d'autres études seraient nécessaires afin de réaliser une analyse de survie des chiens diabétiques et de déterminer des facteurs pronostiques pour cette maladie. Il serait intéressant de savoir si la pancréatite est un facteur pronostique négatif chez les chiens diabétiques. Une étude de 2019 semble montrer que la pancréatite n'influence pas la survie des chiens diabétiques (Tardo *et al.*, 2019), mais d'autres études sont nécessaires pour le confirmer. Cette partie de l'étude n'a pas pu être réalisée, car les chiens inclus dans l'étude étaient souvent référés au CHUVA pour la prise en charge ou le diagnostic de l'affection, et le suivi a été fait chez le vétérinaire traitant. Les courbes de survie n'ont donc pas pu être réalisées, car nous ne connaissions pas la date de décès de la majorité des chiens. Ainsi, une étude dans plusieurs centres hospitaliers vétérinaires français, ou plusieurs cliniques permettrait de recruter plus de chiens et de réaliser une

étude de survie des chiens atteints de diabète sucré seulement et des chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite.

Par ailleurs, une autre étude déterminant si certains facteurs influencent négativement le temps de stabilisation du diabète serait intéressante. Dans cet objectif, la valeur initiale de fructosaminémie, la présence de maladie intercurrente au diagnostic du diabète ou la survenue de complications au cours du suivi, la durée d'évolution des symptômes de diabète au moment du diagnostic sont des pistes qu'il semble intéressant d'explorer.

Enfin, une étude pourrait être réalisée afin de savoir si le score applicable aux pancréatites aiguës et mis en place par (Fabrès *et al.*, 2019) s'applique également chez les chiens atteints de pancréatite aiguë et de diabète sucré. Cependant, ceci implique de pouvoir différencier les pancréatites aiguës et chroniques, et donc de faire des analyses histologiques sur tous les chiens de l'étude. Par ailleurs, cela implique également de mesurer systématiquement la calcémie et les temps de coagulation, ce qui n'est pas réalisé en pratique.

Liste des références bibliographiques

- ANNANE D., PASTORES S.M., ARLT W., *et al.* (2017) Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI): A Narrative Review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit. Care Med.* 45(12), 2089-2098
- ARESPACOCCHAGA A.G., HITTMAIR K.M., SCHWENDENWEIN I. (2006) Comparison of Lipase Activity in Peritoneal Fluid of Dogs with Different Pathologies - A Complementary Diagnostic Tool in Acute Pancreatitis? *J. Vet. Med. Ser. A* 53(3), 119-122
- ARMSTRONG J.A., CASH N., SOARES P.M.G., *et al.* (2013) Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? *Free Radic. Res.* 47(11), 917-933
- BARONE R. (1984) Anatomie comparée des mammifères domestiques. Tome troisième. Splanchnologie I. Appareil digestif. Appareil Respiratoire., 2ème. ed. Paris, Vigot
- BAZELLE J., WATSON P. (2014) Pancreatitis in cats: Is it acute, is it chronic, is it significant? *J. Feline Med. Surg.* 16(5), 395-406
- BEHREND E., HOLFORD A., LATHAN P., RUCINSKY R., SCHULMAN R. (2018) Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 54(1), 1-21
- BERRY C.R. (2018) Small Animal Abdominal Ultrasonography. In *Today's Veterinary Practice*. [<https://blog.naver.com/arkanimal/221812784991>] (consulté le 14/09/2021).
- BHATTACHARYA S.K., LUTHER R.W., PATE J.W., *et al.* (1985) Soft tissue calcium and magnesium content in acute pancreatitis in the dog: Calcium accumulation, a mechanism for hypocalcemia in acute pancreatitis. *J. Lab. Clin. Med.* 105(4), 417-421
- BHOOMAGOUD M., JUNG T., ATLADOTTIR J., *et al.* (2009) Reducing Extracellular pH Sensitizes the Acinar Cell to Secretagogue-Induced Pancreatitis Responses in Rats. *Gastroenterology* 137(3), 1083-1092
- BJORNEBY J.M., KARI S. (2002) Cytology of the pancreas. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 32(6), 1293-1312
- BLUESTONE J.A., HEROLD K., EISENBARTH G. (2010) Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464(7293), 1293-1300
- BOSTROM B.M., XENOULIS P.G., NEWMAN S.J., *et al.* (2013) Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *Vet. J.* 195(1), 73-79
- BURTON A.G., HOPPER K. (2019) Hyponatremia in dogs and cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 29(5), 461-471

- CATCHPOLE B., KENNEDY L.J., DAVISON L.J., OLLIER W.E.R. (2008) Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *J. Small Anim. Pract.* 49(1), 4-10
- CATCHPOLE B., ADAMS J.P., HOLDER A.L., *et al.* (2013) Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *Vet. J.* 195(2), 139-147
- CHUNG W.-S., LIN C.-L. (2020) Association between venous thromboembolism and acute pancreatitis: An analysis from the nationwide inpatient sample. *Clin. Respir. J.* 14(4), 320-327
- CLARK M., THOMASETH K., HEIT M., HOENIG M. (2012) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of protamine zinc recombinant human insulin in healthy dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 35(4), 342-350
- COOK A.K., BREITSCHWERDT E.B., LEVINE J.F., BUNCH S.E., LINN L.O. (1993) Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 203(5), 673-679
- CORRADINI S., PILOSIO B., DONDI F., *et al.* (2016) Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 30(4), 983-988
- CRISTOFINI E. (2018) Contribution à l'étude des pancréatites félines dans un contexte de diabète sucré : étude rétrospective sur 36 cas à l'ENVA (entre le 01/01/2008 et le 30/06/2017). Thèse de médecine vétérinaire. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- CUNNINGHAM J.G., KLEIN B.G. (Éd.) (2007) Textbook of veterinary physiology, 4th ed. ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc
- DAVISON L.J., HERRTAGE M.E., CATCHPOLE B. (2005) Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Vet. Rec.* 156(15), 467-471
- DAVISON L.J., WALDING B., HERRTAGE M.E., CATCHPOLE B. (2008) Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations. *J. Vet. Intern. Med.* 22(6), 1317-1325
- DAVISON L.J. (2015) Diabetes mellitus and pancreatitis--cause or effect? *J. Small Anim. Pract.* 56(1), 50-59
- DE COCK H.E.V., FORMAN M.A., FARVER T.B., MARKS S.L. (2007) Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet. Pathol.* 44(1), 39-49
- DE SOUSA SHANNON P. (s. d.) Spectres de la lumière : cours Ex Seconde - Physique-chimie.
- DELLMANN H.-D., EURELL J.A.C., FRAPPIER B.L. (2006) Dellmann's textbook of veterinary histology, 6th ed. ed. Ames, Blackwell
- DESCHODT-LANCKMAN M., ROBBERECHT P., CAMUS J., CHRISTOPHE J. (1971) Short-term adaptation of pancreatic hydrolases to nutritional and physiological stimuli in adult rats. *Biochimie* 53(6-7), 789-796
- ELIE M., HOENIG M. (1995) Canine immune-mediated diabetes mellitus: a case report. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 31(4), 295-299

- ETEMAD B., WHITCOMB D.C. (2001) Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 120(3), 682-707
- EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS (2003) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 26(Supplement 1), S5-S20
- FABRÈS V., DOSSIN O., REIF C., *et al.* (2019) Development and validation of a novel clinical scoring system for short-term prediction of death in dogs with acute pancreatitis. *J. Vet. Intern. Med.* 33(2), 499-507
- FALL T., HAMLIN H.H., HEDHAMMAR Å., KÄMPE O., EGENVALL A. (2007) Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 Insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *J. Vet. Intern. Med.* 21(6), 1209-1216
- FRACASSI F., BORETTI F.S., SIEBER-RUCKSTUHL N.S., REUSCH C.E. (2012) Use of insulin glargine in dogs with diabetes mellitus. *Vet. Rec.* 170(2), 52
- FRACASSI F., CORRADINI S., HAFNER M., *et al.* (2015) Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 247(1), 73-78
- FRENCH J.M., TWEDT D.C., RAO S., MAROLF A.J. (2019) Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 33(1), 79-88
- FRENCH J.M., TWEDT D.C., RAO S., MAROLF A.J. (2020) CT angiographic changes in dogs with acute pancreatitis: A prospective longitudinal study. *Vet. Radiol. Ultrasound* 61(1), 33-39
- GEPTS W., TOUSSAINT D. (1967) Spontaneous diabetes in dogs and cats: A pathological study. *Diabetologia* 3(2), 249-265
- GIBBS C., DENNY H.R., MINTER H.M., PEARSON H. (1972) Radiological features of inflammatory conditions of the canine pancreas. *J. Small Anim. Pract.* 13(9), 531-544
- GILOR C., NIESSEN S.J.M., FURROW E., DIBARTOLA S.P. (2016) What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *J. Vet. Intern. Med.* 30(4), 927-940
- GOMMEREN K., DESMAS I., GARCIA A., *et al.* (2018) Inflammatory cytokine and C-reactive protein concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 28(1), 9-19
- GOODBAND E.L., SERRANO G., CONSTANTINO-CASAS F., *et al.* (2018) Validation of a commercial 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase assay for diagnosis of canine pancreatitis. *Vet. Rec. Open* 5(1), e000270
- GORI E., LIPPI I., GUIDI G., *et al.* (2019) Acute pancreatitis and acute kidney injury in dogs. *Vet. J.* 245, 77-81
- GORI E., PIERINI A., CECCHERINI G., *et al.* (2020) Pulmonary complications in dogs with acute presentation of pancreatitis. *BMC Vet. Res.* 16(1), 209

- GRECO D.S., HARPOLD L.M. (1994) Immunity and the endocrine system. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 24(4), 765-782
- GUPTILL L., GLICKMAN L., GLICKMAN N. (2003) Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970–1999). *Vet. J.* 165(3), 240-247
- HALL J.E., HALL M.E., GUYTON A.C. (2021) Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th ed. Philadelphia, PA, Elsevier
- HARRIS J.P., PARNELL N.K., GRIFFITH E.H., SAKER K.E. (2017) Retrospective evaluation of the impact of early enteral nutrition on clinical outcomes in dogs with pancreatitis: 34 cases (2010-2013): Enteral nutrition on outcomes of dogs with pancreatitis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 27(4), 425-433
- HECHT S., HENRY G. (2007) Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 22(3), 115-121
- HERRING I.P., PANCIERA D.L., WERRE S.R. (2014) Longitudinal Prevalence of Hypertension, Proteinuria, and Retinopathy in Dogs with Spontaneous Diabetes Mellitus. *J. Vet. Intern. Med.* 28(2), 488-495
- HESS R.S., SAUNDERS H.M., VAN WINKLE T.J., SHOFRER F.S., WASHABAU R.J. (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
- HESS R. S., SAUNDERS H.M., VAN WINKLE T.J., WARD C.R. (2000a) Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217(8), 1166-1173
- HESS R. S., KASS P.H., WARD C.R. (2000b) Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216(9), 1414-1417
- HESS Rebecka S., SAUNDERS H.M., WINKLE T.J.V., WARD C.R. (2000) Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217(8), 1166-1173
- HESS R.S., DROBATZ K.J. (2013) Glargine insulin for treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243(8), 1154-1161
- HILL R.C., VAN WINKLE T.J. (1993) Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976-1989). *J. Vet. Intern. Med.* 7(1), 25-33
- HOENIG M. (2002) Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 197(1-2), 221-229
- HORN B., MITTEN R.W. (2000) Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Aust. Vet. J.* 78(12), 831-834
- HUME D.Z., DROBATZ K.J., HESS R.S. (2006) Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J. Vet. Intern. Med.* 20(3), 547-555
- HUTH S.P., RELFORD R., STEINER J.M., STRONG-TOWNSEND M.I., WILLIAMS D.A. (2010) Analytical validation of an ELISA for measurement of canine pancreas-specific lipase. *Vet. Clin.*

Pathol. 39(3), 346-353

IHLE S.L. (1995) Nutritional therapy for diabetes mellitus. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25(3), 585-597

JENSEN A.L. (1992) Serum fructosamine in canine diabetes mellitus. An initial study. *Vet. Res. Commun.* 16(1), 1-9

JONES C.E., POLK H.C., FULTON R.L. (1975) Pancreatic abscess. *Am. J. Surg.* 129(1), 44-47

KALAITZAKIS E., WEBSTER G.J.M. (2011) Review article: autoimmune pancreatitis – management of an emerging disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 33(3), 291-303

KARANJIA N.D., LUTRIN F.J., CHANG Y.-B., REBER H.A. (1990) Low dose dopamine protects against hemorrhagic pancreatitis in cats. *J. Surg. Res.* 48(5), 440-443

KENNEDY L.J., DAVISON L.J., BARNES A., *et al.* (2006) Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 68(6), 467-476

KIMMEL S.E., WASHABAU R.J., DROBATZ K.J. (2001) Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219(8), 1105-1109

KOGIKA M.M., DE MORAIS H.A. (2017) A Quick Reference on Hypokalemia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 47(2), 229-234

KUZI S., MAZOR R., SEGEV G., *et al.* (2020) Prognostic markers and assessment of a previously published clinical severity index in 109 hospitalised dogs with acute presentation of pancreatitis. *Vet. Rec.* 187(2), e13

LAMB C.R., SIMPSON K.W., BOSWOOD A., MATTHEWMAN L.A. (1995) Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Rec.* 137(3), 65-68

LAMB C.R. (1999) Pancreatic edema in dogs with hypoalbuminemia or portal hypertension. *J. Vet. Intern. Med.* 13(5), 498-500

LANDRY M.P., HERRING I.P., PANCIERA D.L. (2004) Fundoscopic findings following cataract extraction by means of phacoemulsification in diabetic dogs: 52 cases (1993-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225(5), 709-716

LEESE T., HOLLIDAY M., WATKINS M., *et al.* (1991) A multicentre controlled clinical trial of high-volume fresh frozen plasma therapy in prognostically severe acute pancreatitis. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 73(4), 207-214

LEM K.Y., FOSGATE G.T., NORBY B., STEINER J.M. (2008) Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233(9), 1425-1431

LIM S.Y., NAKAMURA K., MORISHITA K., *et al.* (2015) Quantitative Contrast-enhanced Ultrasonographic Assessment of Naturally Occurring Pancreatitis in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 29(1), 71-78

- LINDSAY S., ENTENMAN C., CHAIKOFF I.L. (1948) Pancreatitis accompanying hepatic disease in dogs fed a high fat, low protein diet. *Arch Pathol* 45, 635-638
- LOGAN J.C., CALLAN M.B., DREW K., *et al.* (2001) Clinical indications for use of fresh frozen plasma in dogs: 74 dogs (October through December 1999). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218(9), 1449-1455
- MAGGIORE A.D., NELSON R.W., DENNIS J., JOHNSON E., KASS P.H. (2012) Efficacy of Protamine Zinc Recombinant Human Insulin for Controlling Hyperglycemia in Dogs with Diabetes Mellitus. *J. Vet. Intern. Med.* 26(1), 109-115
- MAGNAN C., KTORZA A. (2005) Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol.* 2(4), 241-264
- MAKHIJA R., KINGSNORTH A.N. (2002) Cytokine storm in acute pancreatitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 9(4), 401-410
- MALERBA E., CATTANI C., DEL BALDO F., *et al.* (2020) Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 34(1), 83-91
- MANSFIELD C.S., JAMES F.E., ROBERTSON I.D. (2008) Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 233(6), 936-944
- MANSFIELD C. (2012) Acute Pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Top. Companion Anim. Med.* 27(3), 123-132
- MANSFIELD C.S., ANDERSON G.A., O'HARA A.J. (2012) Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24(2), 312-318
- MAROLF A.J., KRAFT S.L., DUNPHY T.R., TWEDT D.C. (2013) Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *J. Feline Med. Surg.* 15(4), 285-294
- MATTHIESEN D.T., ROSIN E. (1986) Common bile duct obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis: treatment by use of cholecystoduodenostomy in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 189(11), 1443-1446
- MATTIN M., O'NEILL D., CHURCH D., *et al.* (2014) An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Vet. Rec.* 174(14), 349-349
- MCGUIRE N.C., SCHULMAN R., RIDGWAY M.D., BOLLERO G. (2002) Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 38(6), 541-544
- MEHLER S.J., MAYHEW P.D., DROBATZ K.J., HOLT D.E. (2004) Variables Associated with Outcome in Dogs Undergoing Extrahepatic Biliary Surgery: 60 Cases (1988–2002). *Vet. Surg.* 33(6), 644-649
- MICELI D.D., PIGNATARO O.P., CASTILLO V.A. (2017) Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res. Vet. Sci.* 115, 425-431
- MITHOFER K., WARSHAW A.L., FRICK T.W., *et al.* (1995) Calcium Administration Augments

- Pancreatic Injury and Ectopic Trypsinogen Activation after Temporary Systemic Hypotension in Rats. *Anesthesiology* 83(6), 1266-1273
- MURTAUGH R.J., JACOBS R.M. (1985) Serum antiprotease concentrations in dogs with spontaneous and experimentally induced acute pancreatitis. *Am. J. Vet. Res.* 46(1), 80-83
- NEILSON-CARLEY S.C., ROBERTSON J.E., NEWMAN S.J., *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
- NELSON R.W. (1996) Treatment of diabetes mellitus in dogs and cats. *Vet. Q.* 18(sup1), 27-29
- NEWMAN S., STEINER J., WOOSLEY K., *et al.* (2004) Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 18(4), 488-493
- NEWMAN S.J., STEINER J.M., WOOSLEY K., WILLIAMS D.A., BARTON L. (2006) Histologic Assessment and Grading of the Exocrine Pancreas in the Dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18(1), 115-118
- NICHOLS R. (1997) Complications and Concurrent Disease Associated With Canine Hyperadrenocorticism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 27(2), 309-320
- OKANISHI H., NAGATA T., NAKANE S., WATARI T. (2019) Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 60(5), 298-304
- PÁPA K., MÁTHÉ A., ABONYI-TÓTH Z., *et al.* (2011) Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Vet. Hung.* 59(1), 37-52
- PEREDA J., SABATER L., APARISI L., *et al.* (2006) Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Curr. Med. Chem.* 13(23), 2775-2787
- PETERSON M.E., NESBITT G.H., SCHAER M. (1981) Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178(1), 66-69
- PROBST A., KNEISSL S. (2001) Computed tomographic anatomy of the canine pancreas. *Vet. Radiol. Ultrasound* 42(3), 226-230
- QIN H.-L., SU Z.-D., HU L.-G., DING Z.-X., LIN Q.-TI. (2002) Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clin. Nutr.* 21(6), 469-473
- RADEMACHER N., SCHUR D., GASCHEN F., KEARNEY M., GASCHEN L. (2016) Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and in dogs with acute pancreatitis: Contrast-Enhanced Ultrasound in Canine Pancreatitis. *Vet. Radiol. Ultrasound* 57(1), 58-64
- RICHTER M., GUSCETTI F., SPIESS B. (2002) Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs and cats. *Am. J. Vet. Res.* 63(11), 1591-1597
- RINDERKNECHT H. (1986) Activation of pancreatic zymogens: Normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Dig. Dis. Sci.* 31(3), 314-321

- ROSSO E., ALEXAKIS N., GHANEH P., *et al.* (2003) Pancreatic Pseudocyst in Chronic Pancreatitis: Endoscopic and Surgical Treatment. *Dig. Surg.* 20(5), 397-406
- RUAUX C. (2000) Pathophysiology of Organ Failure in Severe Acute Pancreatitis in Dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 22(6), 531-542
- RUAUX C.G., ATWELL R.B. (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
- RUBIO-TAPIA A., GARCÍA-LEIVA J., ASENSIO-LAFUENTE E., ROBLES-DÍAZ G., VARGAS-VORÁCKOVÁ F. (2005) Electrocardiographic abnormalities in patients with acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 39(9), 815-818
- SAKO T., MORI A., LEE P., *et al.* (2008) Diagnostic Significance of Serum Glycated Albumin in Diabetic Dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20(5), 634-638
- SALUJA A., DUDEJA V., DAWRA R., SAH R.P. (2019) Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology* 156(7), 1979-1993
- SASIKALA M., TALUKDAR R., PAVAN KUMAR P., *et al.* (2012) β -Cell dysfunction in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 57(7), 1764-1772
- SATO T., OHNO K., TAMAMOTO T., *et al.* (2017) Assessment of severity and changes in C-reactive protein concentration and various biomarkers in dogs with pancreatitis. *J. Vet. Med. Sci.* 79(1), 35-40
- SHERWOOD L., KLANDORF H., YANCEY P.H. (2013) Animal physiology: from genes to organisms, 2nd edition. ed. Belmont, CA, Brooks/Cole
- SHORT A.D., CATCHPOLE B., KENNEDY L.J., *et al.* (2007) Analysis of candidate susceptibility genes in canine diabetes. *J. Hered.* 98(5), 518-525
- STEINER J. (2002) Purification of classical pancreatic lipase from dog pancreas. *Biochimie* 84(12), 1243-1251
- STEINER J.M., TEAGUE S.R., WILLIAMS D.A. (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
- STEINER J.M., NEWMAN S., XENOULIS P., *et al.* (2008) Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet. Ther.* 9(4), 263-273
- STEINER J.M. (2018) Diagnosis of canine and feline pancreatitis - Enough with lipases already. *In VetBloom Blog*. [<http://blog.vetbloom.com/internal-medicine/pancreatitis/>] (consulté le 30/11/2020).
- STRUBLE A.L., FELDMAN E.C., NELSON R.W., KASS P.H. (1998) Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213(6), 822-825
- SUTER P.F., LOWE R. (1972) Acute pancreatitis in the dog. A clinical study with emphasis on radiographic diagnosis. *Acta Radiol. Suppl.* 319, 195-208

- TARDO A.M., DEL BALDO F., DONDI F., *et al.* (2019) Survival estimates and outcome predictors in dogs with newly diagnosed diabetes mellitus treated in a veterinary teaching hospital. *Vet. Rec.* 185(22), 692-692
- TOMMASO M.D., ASTE G., ROCCONI F., GUGLIELMINI C., BOARI A. (2009) Evaluation of a Portable Meter to Measure Ketonemia and Comparison with Ketonuria for the Diagnosis of Canine Diabetic Ketoacidosis. *J. Vet. Intern. Med.* 23(3), 466-471
- TRIVEDI S., MARKS S.L., KASS P.H., *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
- TROTMAN T.K., DROBATZ K.J., HESS R.S. (2013) Retrospective evaluation of hyperosmolar hyperglycemia in 66 dogs (1993-2008): Hyperosmolar hyperglycemia in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 23(5), 557-564
- VERKEST K.R., RAND J.S., FLEEMAN L.M., *et al.* (2011) Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domest. Anim. Endocrinol.* 41(2), 67-73
- VERKEST K.R., RAND J.S., FLEEMAN L.M., MORTON J.M. (2012) Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 42(2), 103-112
- WARD J.B., JENKINS S.A., SUTTON R., PETERSEN O.H. (1995) Is an elevated concentration of acinar cytosolic free ionised calcium the trigger for acute pancreatitis? *The Lancet* 346(8981), 1016-1019
- WARD C.R., CHRISTIANSEN K., LI J., *et al.* (2021) Field efficacy and safety of protamine zinc recombinant human insulin in 276 dogs with diabetes mellitus. *Domest. Anim. Endocrinol.* 75, 106575
- WARNDORF M.G., KURTZMAN J.T., BARTEL M.J., *et al.* (2011) Early Fluid Resuscitation Reduces Morbidity Among Patients With Acute Pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 9(8), 705-709
- WATSON P. (2004) Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. *In Pract.* 26(2), 64-77
- WATSON P.J., ROULOIS A.J.A., SCASE T., *et al.* (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 P.J., ARCHER J., ROULOIS A.J., SCASE T.J., HERRTAGE M.E. (2010) Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet. Rec.* 167(25), 968-976
- WATSON P. (2012) Chronic Pancreatitis in Dogs. *Top. Companion Anim. Med.* 27(3), 133-139
- WATSON P. (2015) Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *J. Small Anim. Pract.* 56(1), 3-12
- WEATHERTON L.K., STREETER E.M. (2009) Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995–2005): Pancreatitis and fresh frozen plasma transfusion. *J.*

Vet. Emerg. Crit. Care 19(6), 617-622

WEISS D.J., GAGNE J.M., ARMSTRONG P.J. (1996) Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209(6), 1114-1116

WESTERMARCK E., WIBERG M. (2012) Exocrine Pancreatic Insufficiency in the Dog: Historical Background, Diagnosis, and Treatment. *Top. Companion Anim. Med.* 27(3), 96-103

XENOULIS P.G., SUCHODOLSKI J.S., STEINER J.M. (2008) Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 30(3), 166-180; quiz 180-181

XENOULIS P.G. (2015) Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *J. Small Anim. Pract.* 56(1), 13-26

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

YOON S., FLEEMAN L.M., WILSON B.J., MANSFIELD C.S., MCGREEVY P. (2020) Epidemiological study of dogs with diabetes mellitus attending primary care veterinary clinics in Australia. *Vet. Rec.* 187(3), e22

ZIMMERMANN E., HITTMAIR K.M., SUCHODOLSKI J.S., *et al.* (2013) Serum feline-specific pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and abdominal ultrasonographic findings in cats with trauma resulting from high-rise syndrome. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242(9), 1238-1243

PANCRÉATITE ET DIABÈTE SUCRÉ CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 74 CHIENS PRÉSENTÉS AU CHUVA ENTRE LE 1^{ER} JANVIER 2010 ET LE 31 DÉCEMBRE 2021

AUTEUR : Olivier BOUCHARD

RÉSUMÉ :

La pancréatite et le diabète sucré sont deux affections, respectivement du pancréas exocrine et du pancréas endocrine. Le diabète sucré est une comorbidité fréquente de la pancréatite, qu'elle soit aigüe ou chronique (Watson, 2012 ; Davison, 2015).

L'objectif de cette thèse était donc de comparer les chiens diabétiques des chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite simultanément. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et les examens d'imagerie de ces chiens ont donc été comparés. Dans ce but, les 74 chiens diabétiques présentés au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort entre le 1er Janvier 2010 et le 31 Décembre 2021 ont été recrutés. Les critères anamnestiques, cliniques et paracliniques, les comorbidités et complications de ces chiens ont été répertoriés.

Parmi les critères cliniques étudiés, l'abattement, les vomissements, la déshydratation, la diarrhée et la perte d'appétit étaient significativement plus fréquents chez les chiens atteints simultanément de diabète sucré et de pancréatite. Parmi les critères paracliniques, les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite présentaient plus souvent une neutrophilie et une cétonurie. Les critères d'imagerie montraient que les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite présentaient plus souvent un pancréas hétérogène, dont au moins une partie était de taille augmentée, et une stéatite péripancréatique. Enfin, parmi les comorbidités, les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite présentaient plus fréquemment un syndrome de Cushing confirmé par un test de freinage à la dexaméthasone à dose faible, ou par un test de stimulation à l'ACTH.

Les critères cliniques plus fréquents chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite sont des signes cliniques de pancréatite classiques retrouvés dans différentes études, et ils ont servi à l'inclusion des chiens dans le groupe atteint de diabète sucré et de pancréatite. Il n'est donc pas surprenant de les trouver plus fréquemment dans ce groupe. La neutrophilie, signe d'inflammation, et les critères échographiques étaient également des signes attendus chez ces chiens. En revanche, la cétonurie, plus fréquente chez les chiens atteints de diabète sucré et de pancréatite suggère que ces chiens sont plus à risque de développer un diabète acidocétosique. Enfin, il est probable que la survenue d'un syndrome de Cushing augmente les chances pour un chien diabétique d'avoir une pancréatite. Il est même possible que la pancréatite soit la conséquence du syndrome de Cushing, plutôt que du diabète. Pour vérifier cela, d'autres études sont nécessaires pour comparer la prévalence des pancréatites aigües ou chroniques chez les chiens diabétiques et chez les chiens atteints de diabète sucré et de syndrome de Cushing.

MOTS CLÉS : CHIENS, PANCRÉATITE, DIABÈTE SUCRÉ, DIABÈTE ACIDOCÉTOSIQUE, SYNDROME DE CUSHING.

JURY :

Président : Dr Matthias KOHLHAUER

Directrice de thèse : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Examinatrice : Dr Guillemette CREPEAUX

PANCREATITIS AND DIABETES MELLITUS IN DOGS : A RETROSPECTIVE STUDY OF 74 DOGS PRESENTED IN THE VETERINARY HOSPITAL OF ALFORT BETWEEN THE 1ST OF JANUARY 2010 AND THE 31ST OF DECEMBRE 2021

AUTHOR: Olivier BOUCHARD

SUMMARY:

Pancreatitis and diabetes mellitus are two affections, concerning respectively the exocrine pancreas and the endocrine pancreas. Diabetes mellitus is a common comorbidity of chronic and acute pancreatitis (Watson, 2012 ; Davison, 2015).

The objective of this study was to compare diabetic dogs with diabetic dogs that also suffered pancreatitis. Epidemiology, clinical, biological and ultrasound imaging findings of these dogs were compared. The 74 diabetic dogs presented between January 1st 2010 and December 31st 2021 in the veterinary hospital of Alfort were recruited. Their medical records were consulted and anamnestic, clinical, biological, ultrasound imaging findings, and complications and comorbidities were studied.

For the clinical criteria, tiredness, vomiting, dehydration, diarrhea and appetite loss were significantly more frequent in dogs with diabetes mellitus and pancreatitis. For the biological criteria, dogs with diabetes mellitus and pancreatitis more frequently had neutrophilia and ketonuria. Ultrasound findings showed that dogs with diabetes mellitus and pancreatitis more frequently had heterogeneous, swollen pancreas and peripancreatic fat inflammation. For the complications and comorbidities, dogs with diabetes mellitus and pancreatitis more frequently had Cushing's syndrome either confirmed by low dose dexamethasone test, or by stimulation with ACTH test.

The clinical criteria that were more frequent in dogs with diabetes mellitus and pancreatitis were usual clinical signs of pancreatitis. Moreover, they were part of the inclusion criteria in the groups of dogs with diabetes mellitus and pancreatitis, so it was expected to find these clinical signs more frequently in these dogs. Neutrophilia, which is a sign of inflammation, and ultrasound findings were also expected in these dogs. However, ketonuria which was more frequent in dogs with diabetes mellitus and pancreatitis, could mean that these dogs have a higher risk of developing diabetic ketoacidosis. Finally, Cushing's syndrome may increase chances for a diabetic dog to also suffer a pancreatitis. Pancreatitis may even be a consequence of Cushing's syndrome rather than diabetes mellitus. To confirm this, more studies are necessary to compare the prevalence of acute and chronic pancreatitis in diabetic dogs and in diabetic dogs also suffering from Cushing's syndrome.

KEYWORDS: DOGS, PANCREATITIS, DIABETES MELLITUS, DIABETIC KETOACIDOSIS, CUSHING'S SYNDROME

JURY:

Chairperson : Dr Matthias KOHLHAUER

Thesis director : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Reviewer : Dr Guillemette CREPEAUX