



HAL
open science

Mise en évidence de facteurs pronostiques de la pancréatite aiguë du chien par apprentissage automatique : une étude pilote sur 215 chiens

Coralie Benoit

► To cite this version:

Coralie Benoit. Mise en évidence de facteurs pronostiques de la pancréatite aiguë du chien par apprentissage automatique : une étude pilote sur 215 chiens. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04300929

HAL Id: dumas-04300929

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04300929>

Submitted on 22 Nov 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.

Copyright

Année 2023

**MISE EN ÉVIDENCE DE FACTEURS PRONOSTIQUES
DE LA PANCRÉATITE AIGÜE DU CHIEN
PAR APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE :
UNE ÉTUDE PILOTE SUR 215 CHIENS**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 29 septembre 2023

par

Coralie, Eloïse, Lou BENOIT

sous la direction de

Morgane CANONNE-GUIBERT

JURY

Président du jury :	M. Loïc DESQUILBET	Professeur à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Morgane CANONNE-GUIBERT	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Jérémy MORTIER	Maître de Conférences associé à l'EnvA

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



Version juillet 2023

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

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audiglé	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Professeur	DSBP
M	Blot	Stéphane	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-Dencix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoux	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	Federighi	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	Professeur	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences HDR	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guénec	Christelle	Professeur	DEPEC
M	Millermann	Yves	Professeur	DPASP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences HDR	DSBP
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	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	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	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagré	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
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	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérandère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, M Loïc Desquilbet, Professeur à l'EnvA,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Hommages respectueux.

A Mme Morgane Canonne-Guibert, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour avoir accepté d'encadrer ce projet, pour son enthousiasme, son soutien et sa disponibilité tout au long de ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

A M. Mortier, Maitre de conférences à l'EnvA,

Pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour la participation de son équipe à la collection des données nécessaires. Sincères remerciements.

A ma famille, à mes amis,

Pour le bonheur qu'ils m'apportent au quotidien et pour leur soutien indéfectible depuis toujours. Avec toute mon affection, merci.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures	5
Liste des tableaux	11
Liste des abréviations	13
Introduction	17
Revue des connaissances sur la pancréatite aiguë du chien	19
1. Anatomie et physiologie du pancréas.....	19
A. Anatomie du pancréas	19
a. Structure anatomique générale, rapports anatomiques et moyens de fixité.....	19
b. Vascularisation : artérielle, veineuse et lymphatique.....	21
c. Innervation	22
B. Histologie du pancréas.....	22
a. Pancréas exocrine	22
b. Conduits du pancréas exocrine.....	23
c. Pancréas endocrine	23
C. Physiologie du pancréas exocrine	23
a. Rôles de la sécrétion pancréatique exocrine	23
b. Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine	24
c. Mécanismes protecteurs contre l'autodigestion du pancréas.....	25
2. Physiopathologie de la pancréatite aiguë chez le chien.....	26
A. Etiologie et facteurs de risque.....	26
a. Origine génétique.....	26
b. Sexe.....	26
c. Origine ischémique	26
d. Origine obstructive	27
e. Origine infectieuse	27
f. Origine médicamenteuse	28
g. Origine toxique.....	28
h. Origine traumatique.....	29
i. Origine métabolique.....	29
j. Origine néoplasique	30
k. Origine auto-immune.....	30
l. Maladies systémiques intercurrentes	31
m. Origine idiopathique	31
B. Lésions anatomopathologiques : bases communes et variations	31
a. Lésions macroscopiques.....	31
b. Lésions histologiques.....	32
C. Physiopathogénie.....	33
a. Initiation.....	33
b. Cascade d'activation à l'échelle de la cellule	34
c. Cascade d'activation et progression à l'échelle du tissu	35
d. Entretien de la maladie	36
D. Complications locales	37
E. Complications systémiques	37
a. SIRS et MODS.....	37
b. Complications hématologiques	38
c. Complications électrolytiques.....	38
F. Relation entre pancréatites aiguë et chronique	38
a. Liens de cause à effet entre pancréatites aiguë et chronique	38
b. Conséquences fonctionnelles	39
3. Présentation clinique	39
A. Signes cliniques	39

a.	En lien direct avec la pancréatite aiguë.....	39
b.	En lien avec les complications	40
c.	En lien avec les comorbidités.....	40
B.	<i>Diagnostic différentiel</i>	40
4.	Diagnostic	43
A.	<i>Examens de routine</i>	43
a.	Numération Formule Sanguine	44
b.	Examen biochimique.....	44
c.	Ionogramme.....	44
d.	Analyse d'urine	45
B.	<i>Enzymologie</i>	45
a.	Méthodes catalytiques	45
b.	Méthodes immunologiques	46
c.	Correspondance entre les tests	47
C.	<i>Imagerie médicale</i>	48
a.	Radiographie.....	48
b.	Echographie abdominale	49
c.	Examen tomodensitométrique de l'abdomen	51
d.	Examen IRM de l'abdomen.....	52
e.	Endoscopie	53
D.	<i>Laparotomie exploratrice et laparoscopie</i>	54
E.	<i>Examen cytologique</i>	54
a.	Cytoponction du tissu pancréatique	54
b.	Cytoponction de l'épanchement péri-pancréatique	55
F.	<i>Examen histologique</i>	55
G.	<i>Autres biomarqueurs</i>	55
a.	Micro-ARN	55
b.	Inhibiteurs des protéases et marqueurs de l'inflammation	56
H.	<i>Bilan de la démarche diagnostique</i>	56
5.	Traitement	56
A.	<i>Traitement étiologique</i>	56
B.	<i>Traitement symptomatique</i>	57
a.	Fluidothérapie et correction des désordres électrolytiques	57
b.	Analgésie	57
c.	Anti-émétiques	60
d.	Réalimentation	60
e.	Anti-acides et protecteurs gastriques.....	61
f.	Corticoïdes.....	62
C.	<i>Traitement des complications</i>	62
a.	Antibiotiques	63
b.	Chirurgie	63
c.	Antithrombotiques	63
d.	Transfusion de plasma frais congelé, de sang total frais ou d'albumine humaine sérique.....	64
e.	Supplémentation en enzymes pancréatiques	64
D.	<i>Perspectives thérapeutiques</i>	65
a.	Fluzapadib	65
b.	Inhibiteurs des protéases.....	65
c.	Autres.....	65
6.	Pronostic	66
A.	<i>Pronostic attendu</i>	66
B.	<i>Éléments pronostiques identifiés en médecine vétérinaire</i>	66
a.	Dysfonctions organiques.....	66
b.	Troubles électrolytiques	68
c.	Imagerie	69
d.	Biochimie	69
e.	Numération formule sanguine	69

f. Enzymologie	71
g. Marqueurs de l'inflammation	72
h. Hospitalisation et traitements	74
C. Scores pronostiques	77
a. « Score d'organes » (Ruaux et Atwell, 1998)	77
b. « Index de sévérité clinique » (Mansfield et al., 2008)	78
c. CAPS et sCAPS scores (Fabrès et al., 2019)	80
d. SOFA, qSOFA et LqSOFA scores	81
D. Eléments pronostiques identifiés en médecine humaine et non explorés chez le chien.....	81
a. Principaux scores utilisés en médecine humaine.....	81
b. Facteurs pronostiques d'intérêt.....	83
Etude des facteurs pronostiques par apprentissage automatique chez 215 chiens diagnostiqués de pancréatite aiguë.....	97
1. Introduction	97
2. Matériels et méthodes	98
A. Objectifs de l'étude.....	98
a. Objectif médical	98
b. Objectif méthodologique	98
B. Population source et population cible	99
C. Critères d'inclusion et de non-inclusion	99
D. Recueil des données.....	100
a. Données relatives aux patients	100
b. Examen clinique.....	103
c. Analyses sanguines	103
d. Analyses d'urine.....	104
e. Echographie abdominale	105
f. Radiographie thoracique	106
g. POCUS thoracique et abdominal	106
h. Dysendocrinie	106
E. Choix des paramètres étudiés	106
F. Analyse statistique des données	108
a. Etude descriptive.....	108
b. Etude analytique : matrices de corrélation	108
c. Etude analytique : apprentissage automatique	109
3. Résultats	114
A. Description de la population.....	114
a. Caractéristiques épidémiologiques	114
b. Catégories étiopathogéniques et comorbidités	117
c. Critères diagnostiques	118
B. Description des données médicales	119
a. Mesures de Doppler rénal.....	119
b. Expositions binaires	124
c. Expositions semi-quantitatives.....	125
d. Expositions quantitatives.....	126
C. Analyse des données médicales	128
a. Matrices de corrélation.....	128
b. Machine à vecteurs de support à base radiale.....	134
4. Discussion.....	149
A. Description de la population.....	149
a. Caractéristiques épidémiologiques	149
b. Catégories étiopathogéniques et comorbidités	150
c. Critères diagnostiques	151
B. Description et analyse des données médicales.....	152
a. Mesures de Doppler rénal.....	152
b. Données médicales.....	154
C. Analyse du procédé méthodologique.....	166

a. Intérêts de l'apprentissage automatique	166	
b. Discussion autour du choix de la méthode d'apprentissage automatique choisie.....	167	
c. Limites de l'apprentissage automatique	168	
d. Perspectives	171	
Conclusion.....	175	
Liste des références bibliographiques	177	
Annexe 1 : Codes pour les SVM, les matrices de corrélation et la Random Forest	213	
1. Mise en place initiale	213	
2. SVM	214	
A. Code pour un SVM à deux expositions (SVM2)	214	
B. Code pour l'évaluation de toutes les combinaisons de deux expositions quantitatives grâce au SVM2	218	
C. Code pour l'évaluation de toutes les combinaisons de maximum 6 expositions d'intérêt par un SVM	à plus de deux expositions (SVM+)	220
D. Code du SVM+ pour les deux modèles de prédiction globaux.....	223	
3. Matrice de corrélation.....	225	
A. Conception et représentation graphique de la matrice de corrélation	225	
B. Détermination des coefficients de corrélation pertinents et significatifs	226	
4. Random Forest	227	
Annexe 2 : Matrices de corrélation	229	
Annexe 3 : Fonctions explicites des modèles globaux	245	
1. Fonction explicite du modèle global pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support à base radiale	245	
2. Fonction explicite du modèle global pour la prédiction de la durée d'hospitalisation en soins intensifs par machine à vecteurs de support à base radiale	249	

Liste des figures

Figure 1 : Le pancréas et ses rapports avec les autres viscères abdominaux en vue ventrale (Hermanson et al., 2020).....	19
Figure 2 : Schéma de la disposition des lobes pancréatiques dans le péritoine : (A) section transversale au niveau du foramen épiploïque, (B) section transversale au niveau de la racine du mésentère, (C) section sagittale (Hermanson et al., 2020)	21
Figure 3 : Acini pancréatiques et leur structure canalaire : (A) schéma (B) photomicrographie (Ross et Pawlina, 2020).....	23
Figure 4 : Lésions histologiques majeures retrouvées en cas de pancréatite : (1) localisation des coupes histologiques effectuées le long du pancréas ; (2) inflammation neutrophilique ; (3) inflammation lymphocytaire associée à une fibrose, une atrophie lobulaire et un œdème moyen ; (4) nécrose ; (5) nécrose péri-pancréatique ; (6) œdème ; (7) fibrose ; (8) fibrose associée à une atrophie ; (9) nodules hyperplasiques (Newman <i>et al.</i> , 2006).	33
Figure 5 : Illustration de la théorie de la colocalisation (Mansfield, 2012a)	34
Figure 6 : Représentation graphique d'une position du prieur chez un chien atteint de pancréatite aiguë (« Position du prieur », s. d.) (https://www.pdsa.org.uk/pet-help-and-advice/pet-health-hub/conditions/pancreatitis-in-dogs)	39
Figure 7 : Diagnostic différentiel d'un abdomen aigu chez le chien d'après (Nelson et Couto, 2020)	41
Figure 8 : Diagnostic différentiel des vomissements aigus chez le chien d'après (Nelson et Couto, 2020).....	43
Figure 9 : Légère diminution du contraste radiographique en région abdominale crâniale sur une radiographie abdominale latérale d'un chien atteint de pancréatite aiguë (Nelson et Couto, 2020).....	48
Figure 10 : Image échographique du pancréas d'un chien souffrant de pancréatite aiguë : sont visibles un élargissement du lobe droit du pancréas, une hypo-échogénicité du parenchyme pancréatique, une hyper-échogénicité de la graisse péri-pancréatique et une altérations de la structure en couches de la paroi du duodénum (Hecht et Henry, 2007)	49
Figure 11 : Images d'échographie de contraste de la vue transverse du lobe pancréatique droit (p) et de la muqueuse du duodénum descendant adjacent (d) chez deux chiens souffrant de pancréatite aiguë : (A) pancréas élargi présentant des zones de contraste hétérogènes et des limites irrégulières, (B) pancréas présentant deux zones non contrastées au sein du parenchyme (Lim <i>et al.</i> , 2015)	50
Figure 12 : Image d'angioscanner après administration intra-veineuse de produit de contraste du pancréas (flèche), du foie (L) et de l'estomac (S) d'un chien sain (Marolf, 2016).....	51
Figure 13 : Images d'angioscanners de trois chiens atteints de pancréatite aiguë avant injection de produit de contraste (A, C, E) et après une phase de délai (B, D, F) : le rehaussement du pancréas peut être homogène (B), hétérogène (D) ou avec un motif en anneau (F) (Adrian <i>et al.</i> , 2015).	52

Figure 14 : Images IRM en coupe transversale pondérées en mode T1 : (a) du pancréas (P), du foie (L) et d'un cystadénome biliaire (flèche) d'un chat atteint de PA ; (b) du pancréas (flèche) et du foie (L) d'un chat sain (Marolf et al., 2013)	53
Figure 15 : Images IRM en coupe transversale pondérées en mode T2 avec suppression du signal des graisses : (a) du pancréas (P) et du foie (L) chez un chat atteint de pancréatite aiguë ; (b) du pancréas (flèche) et du foie (L) d'un chat sain (Marolf et al., 2013)	53
Figure 16 : Examens cytologiques de pancréas de chiens atteints de pancréatite aiguë : (A) figures de cellules pancréatiques exocrines matures, d'hématies et de neutrophiles non dégénérés dans un milieu acino-protéique granuleux, (B) figures d'hématies, de neutrophiles, de macrophages vacuolaires et de matériel minéralisé dans un milieu granulaire compatible avec du gel échographique (Cridge et al., 2021)	55
Figure 17 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la prédiction du risque de décès dans les 14 jours suivant l'admission de l'indice de distribution des globules rouges (IDR), du ratio indice de distribution des globules rouges sur calcium ionisé (IDR/Ca), de l'urée et de la numération globulaire (RBC) chez 70 chiens atteints de pancréatite aiguë (Guglielmini et al., 2022).....	70
Figure 18 : Evolution des valeurs de cPLi au cours de l'hospitalisation chez 13 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Keany et al., 2021). Les lignes pleines représentent les survivants, les lignes pointillées les non survivants	71
Figure 19 : Evolution de la concentration sanguine de la protéine C réactive au cours de l'hospitalisation chez 13 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Keany et al., 2021). Les lignes pleines représentent les survivants, les lignes pointillées les non survivants.....	72
Figure 20 : Valeurs des ratios de la concentration sanguine de Protéine C réactive sur l'albuminémie (CRP/Alb) mesurés à l'admission chez 71 chiens atteints de pancréatite aiguë décédant dans les deux jours (NS ₂), décédant après 2 jours mais avant la sortie (NS ₂₊) ou survivant (S) dans l'étude (E. Gori et al., 2020)	73
Figure 21 : Comparaison de la concentration en protéine "high mobility group box-1" (HMGB1) entre les survivants et les non survivants chez 19 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Lee et al., 2021)	74
Figure 22 : Prévalence et pourcentage de mortalité des chiens atteints de pancréatite aiguë en fonction de leur « score d'organe » dans l'étude (Ruaux et Atwell, 1998).	77
Figure 23 : Durée d'hospitalisation des chiens atteints de pancréatite aiguë avant l'issue en fonction de leur « score d'organes » dans l'étude (Ruaux et Atwell, 1998).....	78
Figure 24 : Prévalence des survivants (barres noires) et des non survivants (barres grises) chez des chiens atteints de pancréatite aiguë en fonction de « l'index de sévérité clinique » (A) et du « score d'organes » (B) dans l'étude (Mansfield et al., 2008)	79
Figure 25 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la mortalité du score APACHE II et des ratios concentration sanguine en protéine C réactive/albuminémie (CRP/Alb) à l'admission, créatininémie/albuminémie (Cr/Alb) à l'admission et créatininémie/albuminémie en conditions préopératoires chez 140 patients humains atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Zhao et al., 2020).....	83

Figure 26 : Relation entre la valeur du score albumine-bilirubine (ALBI) et la mortalité dans l'hôpital chez 284 patients humains atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Shi <i>et al.</i> , 2020).....	85
Figure 27 : Comparaison des valeurs de l'index triglycérides glucose (TyG) chez 373 patients humains atteints de pancréatite aiguë admis au service de soins intensifs ou non et décédés ou non dans l'étude (Park <i>et al.</i> , 2020).....	86
Figure 28 : Echographie Doppler rénale chez un chien sain : (A) image obtenue en mode Doppler couleur au niveau de vaisseaux interlobaires (*) ; (B) image obtenue en mode Doppler couleur au niveau de vaisseaux rénaux (flèche) ; (C) image obtenue en mode Doppler pulsé au niveau des vaisseaux interlobaires ; (D) image obtenue en mode Doppler pulsé au niveau des vaisseaux interlobaires (Terukina <i>et al.</i> , 2023).....	88
Figure 29 : Mesures de Doppler rénal chez un chien : (a) marquage du pic de vitesse systolique et de la vitesse en fin de diastole nécessaires à la détermination de l'indice de résistivité (IR) et (b) délimitation de la vitesse moyenne nécessaire à la détermination de l'indice de pulsatilité (IP) (Bragato <i>et al.</i> , 2017).....	89
Figure 30 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) des concentrations sanguines en procalcitonine (PCT), en protéine C-réactive (CRP), en D-Dimères et du modèle paramétrique reliant ces trois éléments pour la prédiction de la survenue d'une forme clinique modérément sévère ou sévère chez 238 patients atteints de pancréatite aiguë (He <i>et al.</i> , 2022).....	91
Figure 31 : Valeurs des concentrations sanguines en procalcitonine (PCT) (A) et en protéine C réactive (CRP) (B) au cours des 21 premiers jours post-admission chez des patients atteints de pancréatite aiguë, survivants et non survivants (Rau <i>et al.</i> , 2007).....	93
Figure 32 : Exemples de mesures de Doppler rénal incluses dans l'étude	105
Figure 33 : Exemples de mesures de Doppler rénal non incluses dans l'étude	106
Figure 34 : Etapes du pré-traitement des données pour la réalisation de la machine à vecteurs de support à base radiale	109
Figure 35 : Etapes d'entraînement et de validation de la machine à vecteurs de support à base radiale	110
Figure 36 : Démarche générale de l'étude : étapes de la sélection des expositions d'intérêt pour la prédiction de chaque maladie par machine à vecteurs de support à base radiale	112
Figure 37 : Démarche générale de l'étude : étapes de la détermination de la combinaison optimale d'expositions pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale	114
Figure 38 : Âge des chiens inclus dans l'étude	115
Figure 39 : Sexe et statut de stérilisation des chiens inclus dans l'étude	115
Figure 40 : Poids des chiens inclus dans l'étude	117
Figure 41 : Catégories étiopathogéniques des chiens inclus dans l'étude	117
Figure 42 : Comorbidités des chiens inclus dans l'étude	118

Figure 43 : Exemples de mesures de Doppler rénal reproductibles au sein d'une même prise....	120
Figure 44 : Exemple de mesures de Doppler rénal reproductibles entre les prises sur un même rein	120
Figure 45 : Exemple de mesures de Doppler rénal reproductibles entre des ondes relevées sur les reins gauche et droit d'un même individu	121
Figure 46 : Exemple de supériorité de la variabilité de l'indice de pulsatilité (IP) par rapport à l'indice de résistivité (IR)	121
Figure 47 : Mesures de Doppler rénal représentées dans le cas des trois maladies.....	122
Figure 48 : Indices de pulsatilité (IP) chez les chiens survivants et non survivants dans l'étude ..	122
Figure 49 : Indices de pulsatilité (IP) chez les chiens restant hospitalisés en service de soins intensifs plus de trois jours ou non dans l'étude	123
Figure 50 : Indices de résistivité (IR) chez les chiens survivants et non survivants dans l'étude ..	123
Figure 51 : Indices de résistivité (IR) chez les chiens restant hospitalisés en service de soins intensifs plus de trois jours ou non dans l'étude	124
Figure 52 : Matrices de corrélation relatives aux mesures de Doppler rénal dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$).....	131
Figure 53 : Matrice de corrélation relative aux scores dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$)	132
Figure 54 : Matrice de corrélation relative aux ratios dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$)	133
Figure 56 : Illustrations du caractère discriminant des expositions estimées d'intérêt pour la prédiction de la mortalité par machine à vecteurs de support : (A) créatininémie et bilirubinémie totale ; (B) kaliémie et concentration sanguine en lymphocytes ; (C) activité des phosphatases alcalines et lactatémie.	136
Figure 55 : Illustrations du caractère discriminant des expositions estimées d'intérêt pour la prédiction de la mortalité par machine à vecteurs de support : (A) calcémie ionisée et bicarbonatémie ; (B) chlorémie et glycémie ; (C) bilirubinémie totale et pression partielle veineuse en CO ₂ ; (D) fibrinogénémie et glycémie ; (E) ratio natrémie/kaliémie (Na/K) et concentration sanguine en lipase spécifique canine ; (F) concentration en réticulocytes et pression partielle veineuse en CO ₂ ; (G) ratio temps de quick avec la borne supérieure de l'intervalle de référence et pH sanguin ; (H) urémie et pression partielle veineuse en CO ₂ ; (I) score albumine-bilirubine (ALBI) et lactatémie ; (J) concentrations sanguines en protéine C-réactive et en lipase pancréatique spécifique canine ; (K) trou anionique et concentration sanguine en lipase pancréatique spécifique canine ; (L) ratio concentration sanguine en protéine C réactive/albuminémie (CRP/Alb) et pression partielle veineuse en CO ₂ ; (M) protéinémie totale et concentration sanguine en lipase spécifique pancréatique canine ; (N) température rectale et glycémie.....	144

Figure 57 : Moyennes et écarts types des aires sous la courbe obtenues pour toutes les combinaisons pour chaque exposition d'intérêt pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support	146
Figure 58 : Courbe ROC du modèle global de la prédiction de la mortalité en soins intensifs par machine vecteurs de support incluant la kaliémie, la concentration sanguine en lymphocytes, la bilirubinémie totale, la lactatémie et la créatininémie	147
Figure 59 : Moyennes et écarts types des aires sous la courbe obtenues pour toutes les combinaisons pour chaque exposition d'intérêt pour la prédiction de la durée d'hospitalisation par machine à vecteurs de support.....	148
Figure 60 : Courbe ROC du modèle global de la prédiction de la durée d'hospitalisation en soins intensifs par machine vecteurs de support incluant la concentration sanguine en lipase pancréatique canine spécifique, la température rectale, la lactatémie, la glycémie et la concentration sanguine en protéine C réactive.	149
Figure 61 : Illustration du risque de surapprentissage par une machine à vecteurs de support à base radiale	169
Figure 62 : Illustration de l'impact possible du manque de données sur les performances évaluées par l'algorithme d'apprentissage automatique pour une exposition a priori discriminante pour le pronostic	170
Figure 63 : Illustration de l'impact possible du manque de données sur les performances évaluées par l'algorithme d'apprentissage automatique pour une exposition a priori non discriminante pour le pronostic	170
Figure 64 : Perspective de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire : exemple d'un arbre de décision pour la prédiction du décès grâce à la kaliémie, à la concentration sanguine en lymphocytes, à la créatininémie, à la lactatémie et à la bilirubinémie totale par algorithme de forêt aléatoire	172
Figure 65 : Perspective de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire : exemple d'un arbre de décision pour la prédiction de la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs grâce aux lactates, à la protéine C réactive, à la glycémie, à l'immunoréactivité de la lipase spécifique pancréatique canine et à la température par algorithme de forêt aléatoire	173

Liste des tableaux

Tableau 1 : Lésions histologiques pancréatiques répertoriées chez 101 chiens présentant des signes cliniques compatibles avec une pancréatite aiguë de leur vivant ou non (Newman <i>et al.</i> , 2006)....	32
Tableau 2 : Valeurs des paramètres mesurés à l'admission chez des chiens atteints de pancréatite aiguë survivants ou non dans l'étude (E. Gori <i>et al.</i> , 2019).....	66
Tableau 3 : Signes cliniques et radiographiques de complications pulmonaires chez des chiens atteints de pancréatite aiguë survivant et non survivant dans l'étude (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020b)	67
Tableau 4 : Gazométrie artérielle chez de chiens atteints de pancréatite aiguë survivant et non survivant dans l'étude (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020b)	68
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs pronostiques de pancréatite aiguë identifiés chez le chien	74
Tableau 6 : Performances des scores CAPS et sCAPS dans la cohorte de validation de l'étude recrutant des chiens atteints de pancréatite aiguë (Fabrès <i>et al.</i> , 2019).	80
Tableau 7 : Critères pris en considération dans les scores de Ranson, APACHE II et BISAP (Ashraf <i>et al.</i> , 2021).	82
Tableau 8 : Critères de sévérité d'une pancréatite aiguë selon la classification Atlanta révisée (Banks <i>et al.</i> , 2013)	83
Tableau 9 : Intérêt prédictif d'une glycémie supérieure ou égale à 8.3 mmol/L à l'admission dans la mortalité, la nécessité d'une admission en service de soins intensifs et le développement de complications locales chez 184 patients atteints de pancréatite aiguë (Rajaratnam <i>et al.</i> , 2006).	86
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs pronostiques de pancréatite aiguë identifiés chez l'homme d'intérêt potentiel pour le chien	93
Tableau 11 : Prévalence de chaque race des chiens inclus dans l'étude.....	116
Tableau 12 : Critères diagnostiques des chiens inclus dans l'étude	118
Tableau 13 : Valeurs et nombre de mesures pour chaque exposition binaire dans l'étude	124
Tableau 14 : Nombre de mesures pour chaque exposition semi-quantitative dans l'étude	125
Tableau 15 : Moyenne, minimum, maximum et nombre de mesures prises pour chaque exposition quantitative dans l'étude.....	126
Tableau 16 : Expositions significativement corrélées au décès dans l'étude	128
Tableau 17 : Expositions significativement corrélées à la durée d'hospitalisation en soins intensifs dans l'étude.....	128
Tableau 18 : Expositions significativement corrélées au retour en soins intensifs dans l'étude....	129

Tableau 19 : Combinaisons d'expositions d'intérêt dont le modèle pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support avait une aire sous la courbe supérieure ou égale à 0.80 dans l'étude	145
Tableau 20 : Combinaisons d'expositions d'intérêt dont le modèle pour la prédiction de la durée d'hospitalisation par machine à vecteurs de support avait une aire sous la courbe supérieure ou égale à 0.89 dans l'étude	147
Tableau 21 : Tableau récapitulatif des expositions linéaires d'intérêt dans la prédiction de la maladie identifiées par matrice de corrélation de Pearson	154
Tableau 22 : Tableau récapitulatif des expositions linéaires d'intérêt dans la prédiction de la maladie identifiées par matrice de corrélation de Pearson	159

Liste des abréviations

1,2 DiG : 1,2 Diglycérade
25-(OH) D : 25-Hydroxyvitamin D
ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine
ADMA : Asymmetric Dimethylarginin
ALAT : Alanine Aminotransférase
ALBI : score Albumine-Bilirubine
ALI : Acute Lung Injury
ANN : Réseau de neurones artificiels (Artificial Neurone Network)
Anti-COX 2 : inhibiteur des Cyclo-Oxygénases 2
AP : simple Acute Pancreatitis (catégorie histopathologique)
AP2 : α 2-Antiplasmine
APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APN : Acute Pancreatic Necrosis
ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome
ASAT : Aspartate Aminotransférase
AUC : Area Under the Curve
BISAP : Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis
CAPS : Canine Acute Pancreatic Severity
CARS : Réponse Anti-inflammatoire Compensatoire
CCK : Cholécystokinine
CD : Cluster of Differentiation
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHUVA : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort
CIRCI : Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
cPL : Lipase Pancréatique Canine
cPLi : Immunoréactivité de la Lipase Pancréatique Canine
Cr/Alb : ratio Créatinine sur Albumine
CRP : Protéine C-Réactive
CRP/Alb : ratio CRP sur Albumine
CV : Coefficient de Variation
DBIL : Bilirubine Directe
DGGR : 1,2-o-Dilauryl-Rac-Glycero Glutaric acid –(6'-methylresofurin) ester
ECG : Electrocardiogramme
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
GGT : Gamma-Glutamyl Transférase
GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HMGB1 : High-Mobility Group Box-1
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1
ICC : Coefficient de Corrélation Intraclasse
IDR : Indice de Distribution des globules Rouges
IDR/Ca : Ratio Indice de distribution des globules Rouges sur Calcium
IIV : Indice d'Impédance Veineuse
IL : Interleukine
IP : Indice de Pulsatilité
IPE : Insuffisance Pancréatique Exocrine
IR : Indice de Résistivité

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCR : Lymphocytes to CRP Ratio
LFA-1 : Leukocyte Function-Associated Antigen-1
LqSOFA : Lactates quick Sequential Organ Failure Assessment
MCP : Monocyte Chemoattractant Protein
MPA : Pancréatite Aiguë Moyenne
MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrome
MRC : Maladie Rénale Chronique
MSPA : Pancréatite Aiguë Modérément Sévère
NFκB : Nuclear Factor κ B
NFS : Numération Formule Sanguine
NK : Neurokinine
NLR : Neutrophils to Lymphocytes Ratio
NO : Oxyde Nitrique
NT-proBNP : N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
OR : Odds Ratio
PA : Pancréatite Aiguë
PAF : Platelet Activating Factor
PAL : Phosphatase Alcaline
PAP : Pancreatitis-Associated Protein
PC : Pancréatite Chronique
PCT : Procalcitonine
PI : α1-Proteinase Inhibitor
PLR : Platelets to Lymphocytes Ratio
POCUS : Point-Of-Care UltraSound
PRSS1 : Serine Protease 1
PSTI : Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor
PTH : Parathormone
qSOFA : quick Sequential Organ Failure Assessment
RAGE : Receptor for Advanced Glycation Endproducts
RBC : Numération globulaire (Red Blood Count)
ROS : Reactive Oxygen Species
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RPCU : Ratio Protéines Urinaires sur Créatinine urinaire
sCAPS : simplified Canine Acute Pancreatic Severity
SCF : Stem Cell Factor
SDMA : Serum symmetric Dimethylarginine
SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SPA : Pancréatite Aiguë Sévère
SPINK 1 : Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1
SVM : Machine à vecteurs de support (Support Machine Vector)
SVM RBF : Machine à vecteurs de support à base radiale
SVM 2 : Machine à vecteurs de support à base radiale admettant deux expositions en entrée
SVM + : Machine à vecteurs de support à base radiale admettant plus de deux expositions en entrée
TBIL : Bilirubine Totale

TLI : Enzyme Trypsine-Like Immunoreactivity
TNF α : Tumor Necrosis Factor- α
TnIH : High sensitivity troponin I
TyG : index Triglycérade Glucose
V-LIP-P : Fuji DRI-CHEM v-LIP-P
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VetALI : Veterinary Acute Lung Injury
VPN : Valeur Prédicative Négative
VPP : Valeur Prédicative Positive

Introduction

Une pancréatite se définit comme une inflammation du pancréas exocrine. Il s'agit d'une affection fréquente, et probablement sous-diagnostiquée, aux répercussions potentiellement graves chez le chien.

La distinction entre pancréatite aiguë et pancréatite chronique est avant tout histologique et fonctionnelle – elle n'est, en pratique, pas toujours évidente. Une pancréatite aiguë (PA) se définit par de l'inflammation neutrophilique, de l'œdème, une nécrose des acini et de la graisse péri-pancréatique potentiellement complètement réversibles histologiquement et fonctionnellement.

La PA est une affection complexe qui reste aujourd'hui encore mal comprise. Si de nombreux facteurs de risque ont été mis en évidence – génétique, ischémique, infectieux, toxique, médicamenteux, traumatique, métabolique, auto-immun ... - elle demeure dans la majorité des cas idiopathique. Quelle qu'en soit l'origine, des complications de la PA peuvent rapidement se développer et entraîner des répercussions systémiques et multi-organiques importantes : cela est particulièrement vérifié en cas de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), de syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (MODS) et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les signes cliniques associés à une PA non compliquée incluent une anorexie, une déshydratation voire une hypovolémie, des troubles gastro-intestinaux et une douleur abdominale sévères d'apparition aiguë. L'état général et le confort de l'animal sont souvent très dégradés et nécessitent une prise en charge d'urgence efficace et agressive.

Le traitement de la PA repose ainsi principalement sur une approche symptomatique - et en particulier sur les trois piliers que sont la fluidothérapie, l'analgésie et la réalimentation – et sur des mesures de prévention et de gestion des complications.

Du fait des lacunes dans la compréhension de ses causes et de ses mécanismes, de la fréquence élevée d'apparition de complications graves à répercussions systémiques, et de l'absence de traitement étiologique spécifique, la PA constitue, en médecine vétérinaire comme en médecine humaine, un motif fréquent d'hospitalisation de longue durée en service de soins intensifs et même de mortalité. Chez le chien, son taux de mortalité est estimé entre 0,20 et 0,58 selon les études.

Dans ce contexte, la mise en évidence de facteurs pronostiques de cette affection prend toute son importance dans l'optimisation de la prise en charge médicale mais aussi de la préparation émotionnelle et financière du propriétaire. Si l'intérêt pronostique de quelques indicateurs cliniques et biologiques, comme l'urémie et la créatininémie, fait l'objet d'une forme de consensus en médecine vétérinaire, la majorité des indicateurs proposés dans la littérature n'a pas été validée par une preuve scientifique en quantité et en qualité suffisantes. Sont par exemple concernés les manifestations cliniques et paracliniques de complications respiratoires, les concentrations sériques de la lipase pancréatique spécifique canine et de la protéine C réactive, la natrémie et les ratios plaquettes/lymphocytes et neutrophiles/lymphocytes. Quelques scores pronostiques, comme « le score d'organes », « l'index de sévérité clinique », le « (s)CAPS » et le « (L)qSOFA », de performances variables, ont été en outre développés récemment chez le chien, mais pas toujours validés.

La recherche de facteurs pronostiques de la PA constitue également un sujet d'actualité en médecine humaine. De nombreux indicateurs prometteurs ont été récemment mis en évidence et pourraient présenter un intérêt en médecine vétérinaire. C'est le cas notamment de l'index triglycérides – glucose, de l'indice de résistivité en échographie Doppler rénale, de la concentration sanguine en procalcitonine sérique ou du score albumine – bilirubine. De plus, l'utilisation croissante d'outils d'apprentissage automatique a permis une amélioration significative de la prédiction de la sévérité et de la survenue de complications systémiques en cas de pancréatite aiguë chez l'homme. Il n'existe actuellement pas de modèle équivalent pour le chien, mais ce type de méthode pourrait trouver un intérêt certain en médecine vétérinaire.

La détermination du pronostic de la PA du chien, une affection complexe à la mortalité encore élevée, s'avère donc cruciale mais ne fait à ce jour pas l'objet d'un consensus au sein de la communauté scientifique.

Néanmoins, la littérature humaine et vétérinaire sur le sujet est en pleines expansion et évolution, et de nombreuses études récemment publiées pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour le futur proche.

Ce manuscrit propose en première partie une revue des connaissances sur la PA du chien, et plus spécifiquement sur ses indicateurs pronostiques, connus ou suspectés, en s'appuyant sur les données disponibles chez le chien et chez l'homme.

Dans une démarche d'approfondissement des connaissances sur le sujet, 95 paramètres ont été sélectionnés pour leur pertinence en accord avec la littérature et pour leur disponibilité en centres hospitaliers et en cliniques généralistes vétérinaires. Chez des chiens atteints de PA présentés au centre hospitalier universitaire vétérinaire d'Alfort (CHUVA) du 01/09/2015 au 01/05/2023, la corrélation entre la mesure de ces paramètres et la survie, la survenue d'un transfert des soins intensifs vers un service d'hospitalisation standard et la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs a été étudiée de façon à la fois rétrospective et prospective. L'intérêt clinique dans la prédiction de l'issue de la PA chez le chien de ces différents paramètres sera alors discuté.

Revue des connaissances sur la pancréatite aiguë du chien

1. Anatomie et physiologie du pancréas

A. Anatomie du pancréas

Le pancréas est une **glande exocrine et endocrine** située dans l'**abdomen crânial**.

a. Structure anatomique générale, rapports anatomiques et moyens de fixité

- Présentation générale du pancréas

Le pancréas est un **organe allongé et lobulé** de couleur gris rosé. Il a une **forme de V** d'environ 45 degrés dont la pointe est dirigée crânialement et vers la droite. Il pèse en moyenne 31,3 g et mesure en moyenne 25 cm sur un chien de 13,8 kg (Hermanson *et al.*, 2020).

Il est localisé dans les zones **dorsales** des **régions crâniale et latérale droite** de l'abdomen, caudalement au foie (Hermanson *et al.*, 2020) (Figure 1).

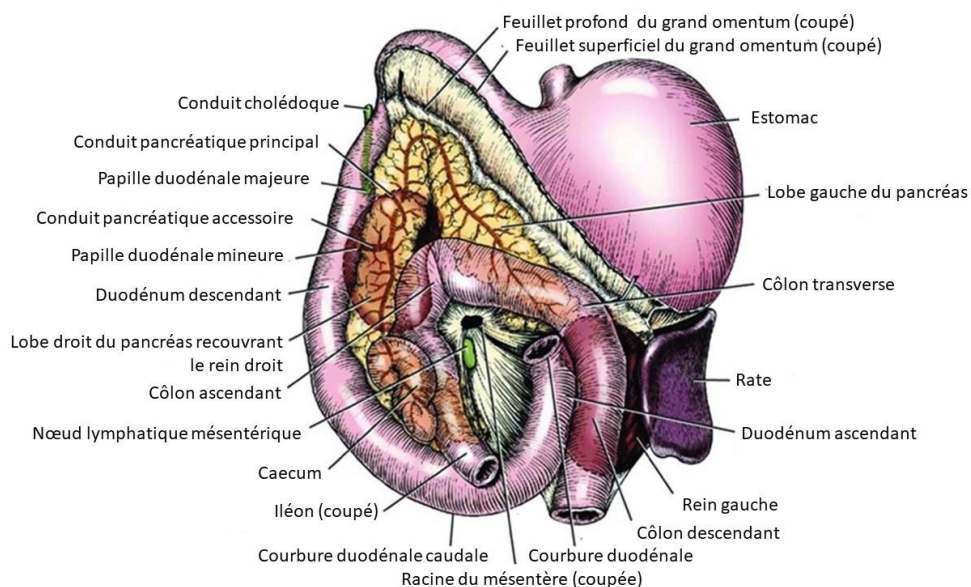
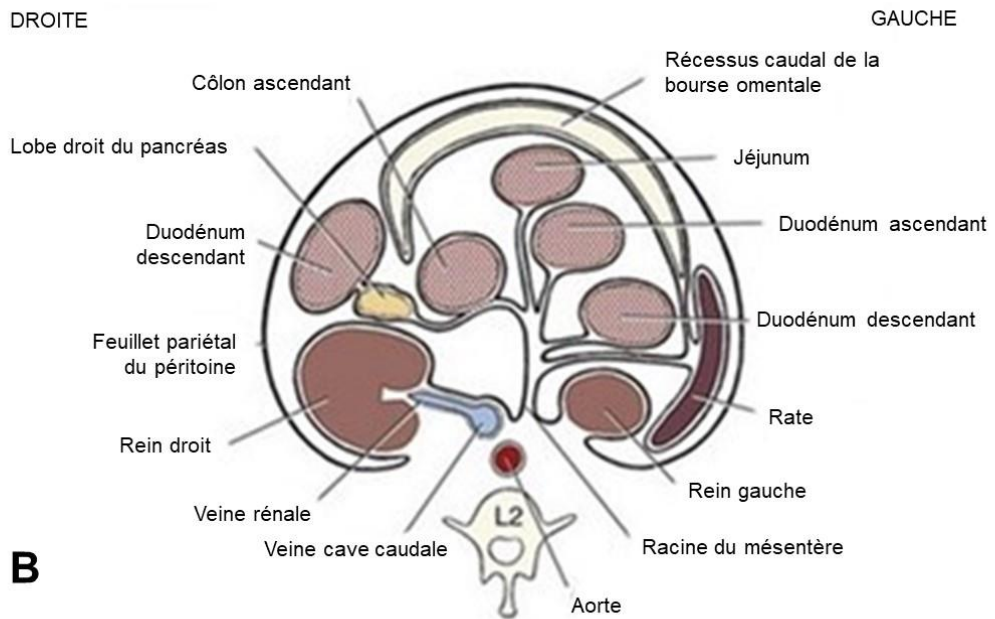
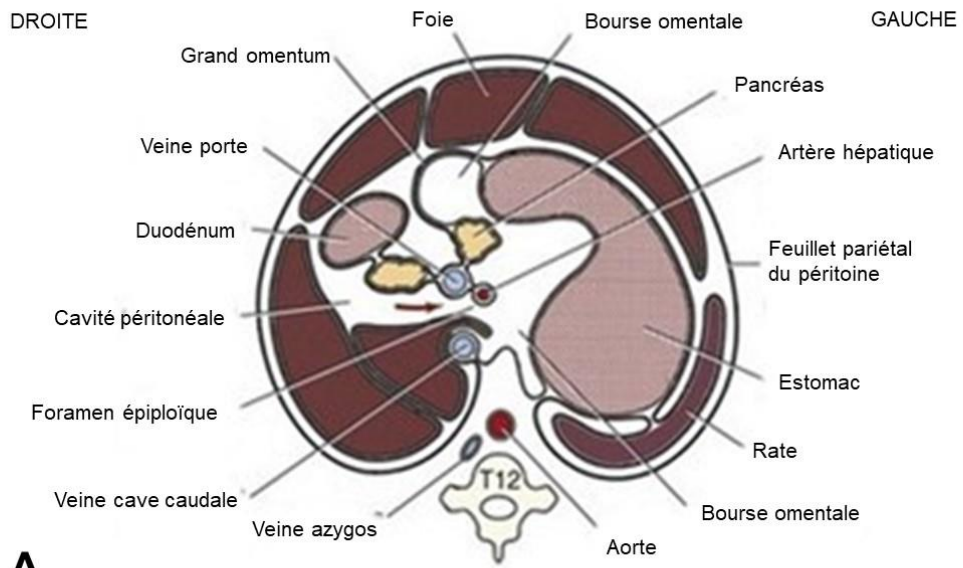


Figure 1 : Le pancréas et ses rapports avec les autres viscères abdominaux en vue ventrale (Hermanson *et al.*, 2020)

- Les lobes

Le pancréas est composé d'un lobe gauche, d'un lobe droit, plus fin et long, et d'un corps reliant ces deux lobes. Le **lobe gauche** loge dans le grand omentum. Sa face ventrale est en rapport avec la grande courbure de l'estomac et la partie crâniale du côlon transverse, sa face dorsale avec le processus caudé du lobe caudé du foie, la veine porte, la veine cave caudale et l'aorte. Le **lobe droit** loge dans le mésoduodénum, situé médialement au duodénum proximal, à proximité de la fosse paralombaire. Le **corps** est en contact avec la région pylorique crânialement, et avec la veine porte dorsalement (Hermanson *et al.*, 2020 ; Saunders, 1991) (Figure 2).



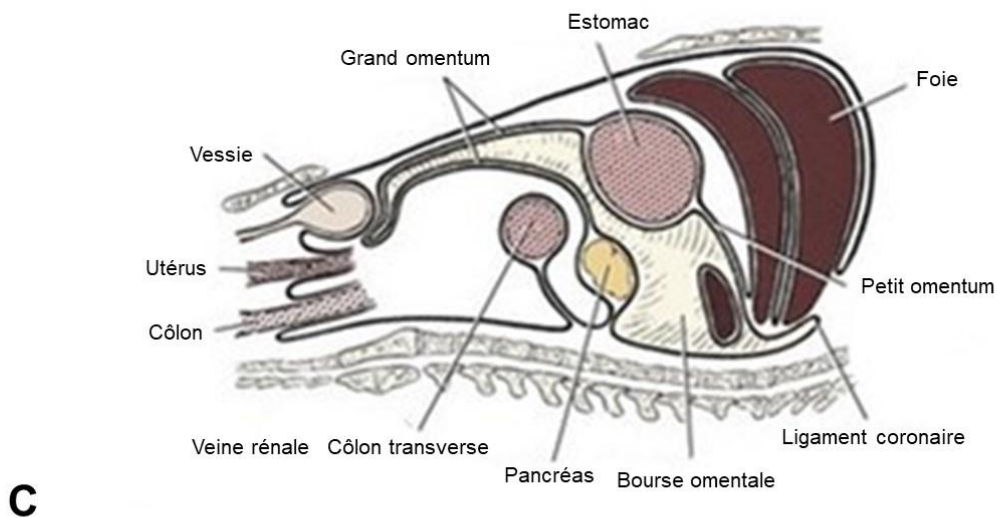


Figure 2 : Schéma de la disposition des lobes pancréatiques dans le péritoine : (A) section transversale au niveau du foramen épiploïque, (B) section transversale au niveau de la racine du mésentère, (C) section sagittale (Hermanson et al., 2020)

- Les conduits pancréatiques

Deux **conduits pancréatiques** établissent une continuité entre les cellules pancréatiques exocrines, les acini, et la lumière du duodénum. Au sein de l'organe, ces deux conduits communiquent généralement, bien qu'il existe une certaine diversité entre les espèces et au sein de l'espèce canine.

Le conduit **pancréatique accessoire** (aussi appelé canal de Santorini), le plus large, rejoint le duodénum au niveau de la **papille duodénale mineure**.

Le **conduit pancréatique principal** (aussi nommé canal de Wirsung), le plus petit, s'abouche au niveau de la **papille duodénale majeure**, située en moyenne à 28 mm de l'abouchement du conduit biliaire et à 8 cm du sphincter pylorique.

Dans certains cas rares, le conduit pancréatique accessoire n'existe pas. Dans d'autres cas, le conduit pancréatique principal rejoint le conduit biliaire avant de s'aboucher au duodénum, comme chez le chat. Ces deux situations restent néanmoins minoritaires (Hermanson *et al.*, 2020).

b. Vascularisation : artérielle, veineuse et lymphatique

Le lobe droit est majoritairement irrigué par les branches pancréatiques des **artères pancréaticoduodénales crâniale et caudale** qui s'anastomosent dans la glande. Le lobe gauche reçoit quant à lui une ou deux branches de l'**artère gastroduodénale**. Son extrémité est irriguée par la branche pancréatique de l'**artère splénique** et éventuellement par de fines branches de l'**artère hépatique** et de l'**artère cœliaque** (Hermanson *et al.*, 2020).

Le lobe droit est majoritairement drainé par la **veine pancréaticoduodénale caudale**, satellite de l'artère pancréaticoduodénale caudale, qui rejoint la veine mésentérique. Le lobe gauche est drainé par la **veine pancréaticoduodénale crâniale**, satellite de l'artère du même nom, ainsi que par deux veines qui rejoignent la **veine splénique** (Hermanson *et al.*, 2020).

Le circuit du drainage lymphatique du pancréas inclut les **nœuds lymphatiques duodénaux, hépatiques, spléniques et jéjunaux** (Hermanson *et al.*, 2020).

c. Innervation

L'innervation **sympathique** du pancréas s'effectue majoritairement à partir du **plexus cœliaque**. Les rameaux suivent les trajets des artères pancréaticoduodénale crâniale et cœliaque. Certains rameaux innervant la partie caudale du lobe droit pourraient également provenir du **plexus mésentérique crânial** et suivraient l'artère pancréaticoduodénale caudale (Hermanson *et al.*, 2020).

L'innervation **parasymphatique** s'effectue par de fines branches suivant les **trajets des artères cœliaque et mésentérique crâniale** (Hermanson *et al.*, 2020).

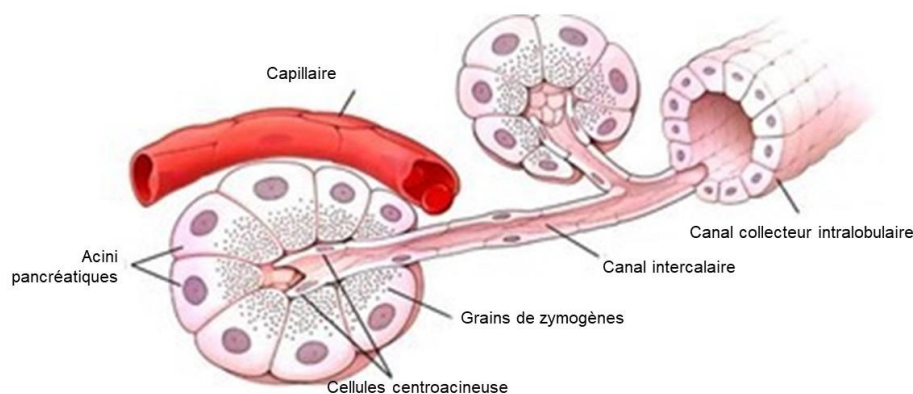
B. Histologie du pancréas

Le pancréas possède des **fonctions exocrines**, comprenant l'élaboration et le relargage d'enzymes digestives dans le duodénum, et des **fonctions endocrines**, telle que la synthèse d'insuline, de glucagon et de somatostatine majoritairement. Ces deux fonctions sont supportées par des **structures histologiques différentes**.

a. Pancréas exocrine

Le tissu exocrine est majoritaire et se retrouve dans l'ensemble de l'organe. Les unités sécrétoires sont de **formes acineuse ou tubulo-acineuse**. Elles sont constituées d'**acini pancréatiques** et de leurs **canaux excréteurs** : les canaux intercalaires qui confluent en canaux collecteurs intralobaires puis interlobaires.

Les acini sont formés d'un **simple épithélium de cellules pyramidales**, à la base large et à l'apex étroit, en continuité avec la lumière : elles sont appelées cellules acineuses. Celles-ci contiennent un cytoplasme basal très basophile et de nombreux **grains de zymogène acidophiles à l'apex** (Ross et Pawlina, 2020) (Figure 3).



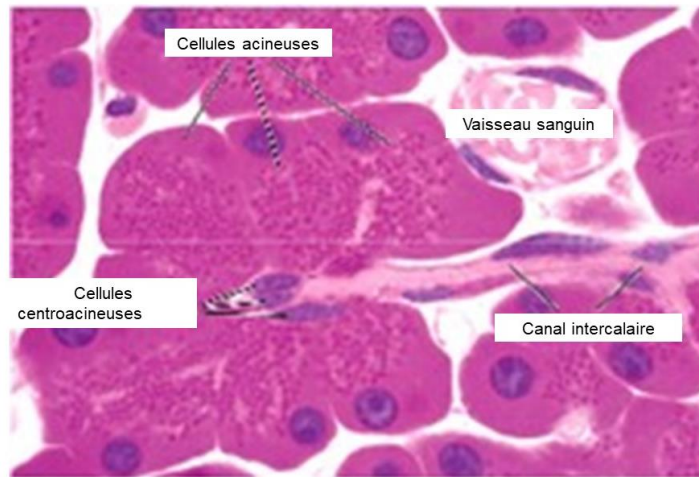


Figure 3 : Acini pancréatiques et leur structure canalaire : (A) schéma (B) photomicrographie (Ross et Pawlina, 2020)

b. Conduits du pancréas exocrine

Les **canaux intercalaires** ont pour particularité de commencer dans les acini. Ils sont constitués de cellules squameuses particulières dénommées **cellules centroacineuses**. Celles-ci ne contiennent ni ergastoplasme ni grains de zymogène.

Les **canaux intercalaires** se rejoignent pour former des **canaux intralobaires**, formés d'une épithélium simple cubique, non sécrétant, puis **interlobaires**. Ces derniers sont constitués d'un épithélium cylindrique comprenant, entre autres, des cellules entéro-endocrines et des « cellules en gobelet ». Ils confluent à leur tour pour former les **conduits pancréatiques principal et accessoire** (Ross et Pawlina, 2020).

c. Pancréas endocrine

Le tissu endocrine du pancréas est disséminé sous forme d'îlots, les **îlots de Langerhans**, dans le tissu exocrine. Chaque îlot est composé de quelques à plusieurs centaines de **cellules polygonales** richement vascularisées par un réseau de **capillaires fenestrés**. On distingue parmi elles les cellules **Alpha**, qui sécrètent le glucagon, les cellules **Bêta**, qui sécrètent l'insuline, et les cellules **Delta**, qui sécrètent la somatostatine. D'autres cellules minoritaires ont été identifiées dans les îlots de Langerhans : les cellules PP, D1 et Epsilon, responsables respectivement de la synthèse du Pancréatic Peptid (PP) et du Vasoactive Intestinal Peptid (VIP), de sécrétine motiline et substance P, et de ghréline (Ross et Pawlina, 2020).

C. Physiologie du pancréas exocrine

a. Rôles de la sécrétion pancréatique exocrine

Le pancréas possède quatre fonctions majeures (Washabau et Day, 2013) :

- Initier la **digestion des protéines, des carbohydrates et des lipides** via la sécrétion d'enzymes digestives ;
- Neutraliser le **pH du duodénum** via la sécrétion de bicarbonates, de chlore et d'eau ;
- Favoriser l'**absorption de la vitamine B12** dans l'iléum distal via la sécrétion du facteur intrinsèque ;
- Réguler la **flore de l'intestin grêle** par la sécrétion de facteurs antibactériens.

- *Digestion des protéines, des carbohydrates et des lipides*

Les enzymes présentes dans le suc pancréatique ont une fonction majeure dans la digestion. Elles sont produites par les cellules acineuses dans lesquelles elles sont stockées sous forme inactive : on parle de

proenzymes ou de **zymogènes**. Les **endopeptidases** (trypsinogène, chymotrypsinogène, proélastase) et **exo-peptidases** (procarboxypeptidase A et B, proamino-peptidase) protéolytiques permettent la digestion des protéines par clivage de leurs liaisons peptidiques internes ou de leurs acides aminés C ou N terminaux, respectivement. Les enzymes **amylolytiques** (alpha-amylase) permettent la digestion des carbohydrates en clivant les liaisons glycosidiques entre les polymères de glucose et aboutissent à la formation d'acides gras libres. Les **lipases** et **prophospholipases** permettent la digestion des lipides en clivant les liaisons ester des triglycérides. Les enzymes **nucléolytiques** (désoxyribonucléase et ribonucléase) permettent la digestion des acides nucléiques et aboutissent à la formation de mononucléotides (Ross et Pawlina, 2020).

Les proenzymes sont relarguées par **exocytose** au pôle apical des cellules acineuses (Ross et Pawlina, 2020). Leur **activation** s'effectue dans la lumière de l'intestin grêle. Les **entérokinases**, des enzymes protéolytiques présentes dans le glycocalyx des microvillosités intestinales, assurent la conversion du **trypsinogène en trypsine** par clivage d'un peptide, le **trypsin activation peptid** (TAP). Celle-ci active grâce à son activité protéolytique les autres proenzymes contenues dans le suc pancréatique et réalise une première digestion des protéines du chyme. D'autres enzymes du suc pancréatique, une fois activées par la trypsine, pourraient à leur tour cliver le TAP : c'est par exemple le cas de la **chymotripsine** qui, curieusement, active ou au contraire désactive la trypsine en fonction de la concentration en calcium du milieu (Ross et Pawlina, 2020 ; Szabó et Sahin-Tóth, 2012).

- Neutralisation du pH duodéal

Les cellules des canaux intercalaires sécrètent un certain volume de fluide riche en cations (notamment Na^+ et K^+) et anions (notamment HCO_3^- et Cl^-). Les **bicarbonates** permettent de neutraliser l'acidité du chyme provenant de l'estomac et d'établir des conditions de pH optimales pour le **fonctionnement des enzymes** du suc pancréatique, en particulier les lipases.

Lors de la **phase prandiale**, la sécrétion de ce fluide isotonique au plasma et riche en bicarbonates est stimulée. Lors de ces pics de production, la concentration respective des différents cations reste constante, tandis que celle des **bicarbonates augmente** jusqu'à 150 mEq/L au détriment de celle du chlore (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013).

- Synthèse du facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12

Chez le chien, le **facteur intrinsèque** est sécrété minoritairement par des cellules de l'estomac et majoritairement par les **cellules canalaire**s du pancréas. Celui-ci permet la **liaison de la cobalamine à son récepteur** cible dans l'iléon et constitue donc un acteur indispensable dans son absorption (Washabau et Day, 2013).

- Régulation de la flore endogène

Les cellules des canaux pancréatiques sécrètent des **protéines antibactériennes** qui permettent la régulation de la flore endogène. Celle-ci intervient dans la digestion et l'**absorption de nutriments**, notamment des vitamines liposolubles, et dans la **régulation du pH** (Washabau et Day, 2013).

b. Contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine

La sécrétion pancréatique exocrine est régulée par des **mécanismes hormonaux, neurologiques et paracrines**. On scinde habituellement cette sécrétion en phases céphalique, gastrique et intestinale.

- Phase céphalique

Lors de la phase céphalique, la libération d'**acétylcholine** par les neurones postganglionnaires stimule la sécrétion de **H^+** par les cellules pariétales. Cette diminution du pH est détectée au niveau duodéal et provoque la libération de **sécrétine**. Cette dernière est une hormone polypeptidique de 27 acides aminés qui stimule la production d'un **fluide concentré en bicarbonates** par les cellules canalaire

du pancréas (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013). La **stimulation vagale** provoque également la libération de **gastrine** par les cellules G, une hormone qui stimule la production de **H^+** par les cellules pariétales et d'**enzymes digestives** par les cellules acineuses (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013).

- Phase gastrique

La phase gastrique fait intervenir les mêmes mécanismes que la phase céphalique. Les **produits de la digestion des protéines** induisent une libération de **gastrine**, elle-même à l'origine de la production d'enzymes digestives par le pancréas et d'H⁺ par l'estomac.

De plus, la **distension de l'estomac** détectée par des mécanorécepteurs aboutit, via une boucle de réflexes **vagaux**, à une production d'H⁺ par les cellules pariétales.

L'ensemble contribue à une **diminution du pH** dans le duodénum et donc à une libération de **sécrétine**, donc de fluide riche en bicarbonates (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013).

- Phase intestinale

La phase intestinale, majeure, repose sur la **cholécystokinine (CCK)**, une hormone polypeptidique de 33 acides aminés, libérée en réponse à **l'arrivée des acides aminés et des acides gras** dans le duodénum. Elle stimule la **sécrétion des proenzymes** par les cellules acineuses.

Comme dans les phases précédentes, la **sécrétine** est l'acteur majeur de la régulation de la sécrétion par les cellules canalaies (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013).

c. Mécanismes protecteurs contre l'autodigestion du pancréas

Le rôle du pancréas est la sécrétion de nombreuses enzymes hautement destructrices. Des **mécanismes protecteurs** sont donc nécessaires pour éviter son autodigestion.

- Des précurseurs inactifs

Comme vu-ci-dessus, les enzymes digestives sont sécrétées dans le réticulum endoplasmique sous forme de précurseurs inactifs, les **zymogènes**. L'activation de ces zymogènes en enzymes digestives actives peut être provoquée par de nombreuses enzymes. Toutefois, *in vivo* et en situation physiologique, celle-ci a lieu **uniquement dans le duodénum** grâce à l'action de **l'entérokinase** et de la **trypsine** (Ross et Pawlina, 2020 ; Washabau et Day, 2013).

- Une faible quantité de stockage

Les cellules acineuses possèdent une **forte capacité de synthèse** de zymogènes. Cela permet de minimiser au maximum le stockage de substances potentiellement dangereuses (Washabau et Day, 2013).

- Une compartimentation permanente des zymogènes

Les zymogènes sont synthétisés dans le réticulum endoplasmique. Ils subissent ensuite une glycosylation sélective dans l'appareil de Golgi. Leur stockage final s'effectue dans des grains de zymogènes matures. Ils sont donc **constamment détenus dans des structures les isolant** du reste du contenu cellulaire. La sécrétion des grains de zymogène, en réponse à une stimulation, fait intervenir des processus **de fusion de membranes et d'exocytose** garantissant l'isolement des substances potentiellement destructrices (Washabau et Day, 2013).

- Un isolement des hydrolases lysosomales

Dans l'appareil de Golgi, sont également présentes les futures **hydrolases lysosomales**. Là, ces dernières sont phosphorylées au niveau d'un site particulier. Cette phosphorylation génère une affinité pour les récepteurs au mannose 6-phosphate, des **récepteurs spécifiques** qui permettent le transport des protéines jusqu'aux lysosomes. Dans le lysosome, le pH acide permet la dissociation des protéines et du récepteur.

Les zymogènes ne possédant pas de mannose 6-phosphate, ils sont conduits dans un compartiment différent des hydrolases. Ils ne se trouvent donc jamais en situation physiologique en contact avec les hydrolases lysosomales ou avec le pH lysosomal acide qui pourrait provoquer leur transformation en forme active (Washabau et Day, 2013).

- Le SPINK 1

Dans les grains de zymogène matures, se trouve en particulier le serine protease inhibitor Kazal type 1 (**SPINK 1**), dénommé précédemment dans la littérature Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (PSTI), un

facteur inactivateur de la trypsine. Il permet de prévenir les effets d'une transformation trop précoce du trypsinogène en trypsine, alors qu'il est encore présent dans la cellule acineuse. Des études récentes montrent qu'il est exprimé en bien plus grande quantité en cas de contexte inflammatoire (LaRusch et Whitcomb, 2011 ; Washabau et Day, 2013 ; Watson, 2015).

2. Physiopathologie de la pancréatite aiguë chez le chien

A. Etiologie et facteurs de risque

Une pancréatite aiguë correspond à une inflammation neutrophilique du pancréas, éventuellement associée à de l'œdème et à une nécrose des acini et de la graisse péri-pancréatique, potentiellement réversibles.

L'étiologie de cette inflammation du pancréas est **rarement identifiée**. Néanmoins, de nombreux **facteurs de risque**, ou à défaut des associations statistiques, ont été mis en évidence dans la littérature chez le chien. Même si le lien de cause à effet n'est pas toujours démontré, la présence de ces comorbidités en clinique peut aider le clinicien dans sa démarche.

a. Origine génétique

- Races prédisposées

De nombreuses **rac**es semblent être prédisposées à la PA : les Schnauzers Miniatures, les Terriers de façon générale – avec un nette prédominance des Yorkshire Terriers, les Teckels, les Caniches, les Cocker Spaniels et les Malamutes (Cook *et al.*, 1993 ; Cridge *et al.*, 2022b ; Hess *et al.*, 1999 ; Pápa *et al.*, 2011 ; Xenoulis *et al.*, 2011). Ces prédispositions raciales peuvent refléter des **causes génétiques** de PA ou alors une **prédisposition à d'autres maladies** – comme l'hypertriglycéridémie familiale du Schnauzer Miniature – qui favorisent la survenue de PA.

Certaines races, comme les Cavaliers King Charles Spaniels, les Colleys ou les Boxers, sont quant à elles plutôt **prédisposées aux PC**. Du fait de l'existence d'épisodes aigus fréquemment rapportés dans cette affection, ces races peuvent être observées avec une forte prévalence lors de diagnostics de PA (Watson *et al.*, 2007).

- Pancréatites héréditaires

Une association entre la survenue des PA et la présence des gènes PRSS1 (Serine Protease 1), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) et SPINK1 a été démontrée en médecine humaine. A ce jour, bien que recherchée, **aucune association entre PRSS1 et CFTR** (Bishop *et al.*, 2004 ; Spadafora *et al.*, 2010) n'a été montrée chez le chien. Chez le **Schnauzer Miniature**, ont été identifiés (Bishop *et al.*, 2010) **trois variants du gène SPINK1** associés à la survenue de PA. Cette donnée reste néanmoins **controversée** (Furrow *et al.*, 2012).

b. Sexe

Une association avec le sexe de l'animal est proposée par certaines études mais reste controversée. Les **chiens stérilisés** (mâles et femelles) et les **mâles** seraient ainsi plus à risque de développer une PA. Aucune association entre le sexe et la présentation clinique ou le devenir de l'animal n'a été démontrée (Cook *et al.*, 1993 ; Cridge *et al.*, 2022b ; Hess *et al.*, 1999 ; Lem *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011).

c. Origine ischémique

L'**ischémie** joue un rôle majeur dans la pathogénie des PA, en tant que cause primaire ou facteur aggravant (Ettinger *et al.*, 2017 ; Mansfield, 2012a ; Mushtaq *et al.*, 2017 ; Washabau et Day, 2013). Elle peut résulter d'une anémie sévère, d'un choc hypovolémique, d'une thrombo-embolie, d'une occlusion veineuse, d'un acte chirurgical (ligature, compression ou rupture d'un vaisseau), d'une hypotension (notamment du fait d'une anesthésie), d'une vascularite ... dont les causes sont elles-mêmes variées. L'implication de **plusieurs**

mécanismes au niveau de la microcirculation a été proposée : la perte de volume sanguin, une vasoconstriction réflexe notamment des vaisseaux pancréatiques suite à une libération de catécholamines, la formation de lésions de la paroi des vaisseaux, des phénomènes de coagulation intravasculaire et une perturbation de la perméabilité des vaisseaux à l'origine de l'œdème pancréatique (Cuthbertson et Christophi, 2006 ; Klar *et al.*, 1990 ; Yoshimura *et al.*, 2022).

Néanmoins, ces phénomènes vasculaires peuvent également être la **conséquence de la PA**, ou du moins être aggravés par l'inflammation et la fibrose qui lui sont associées. L'étude des liens de causes à effets les régissant n'est pas toujours évidente.

d. Origine obstructive

L'**obstruction du duodénum ou du conduit pancréatique** (par une tumeur, des lithiases, une anomalie congénitale ...) est une cause possible de PA bien décrite chez le chat et l'homme (Wang *et al.*, 2009). Chez le chien, la question a été peu étudiée, mais des phénomènes équivalents sont suspectés (Washabau et Day, 2013).

e. Origine infectieuse

- Origine parasitaire

La PA est une complication fréquente de l'infection par **Babesia canis spp.** – jusqu'à 33% d'après une étude rétrospective portant sur 63 chiens (Máthé *et al.*, 2006 ; Möhr *et al.*, 2000). Cette complication a été identifiée comme facteur pronostique négatif, le pourcentage de mortalité s'élevant à 40 % contre seulement 12 % en moyenne (Ayoob *et al.*, 2010 ; Jacobson, 2006 ; Strobl *et al.*, 2020). Des cas de PA ont été décrits en cas d'infection par de nombreuses *Babesia canis*, et en particulier **Babesia canis subsp. rossi** (Köster *et al.*, 2015) et, de façon moins fréquente, par *Babesia gibsoni* (Masuda *et al.*, 2019). Les mécanismes proposés dans la littérature pour expliquer cette observation sont l'hypotension, une anémie hémolytique à médiation immune, l'hémoconcentration et une altération dans le métabolisme des lipides (Möhr *et al.*, 2000).

Des PA provoquées par une infection à **Leishmania infantum** sont rapportées (Carrasco *et al.*, 1997). Des amastigotes ont ainsi été mis en évidence dans les pancréas de 22/143 (15,4 %) chiens testés positifs (Kost *et al.*, 2021).

Les examens nécropsiques de chiens infectés par **Heterobilharzia americana** ont révélé une forte prévalence d'infiltration parasitaire du pancréas (Corapi *et al.*, 2011 ; Rodriguez *et al.*, 2014). De plus, un cas de schistosomiase associée à des signes de PA mis en évidence par laparotomie exploratrice est rapporté dans la littérature (Graham *et al.*, 2021).

- Origine bactérienne

Un cas de PA déclarée conjointement à une **ehrlichiose** est décrit (Arsenault et Messick, 2005). Toutefois, dans une étude prospective, aucun des 10 chiens infectés expérimentalement et des 20 chiens infectés naturellement par *Ehrlichia canis* n'ont développé de PA. Environ 20 % des chiens infectés naturellement présentaient une élévation de la cPLi compatible avec un diagnostic de pancréatite, sans signe clinique associé (Mylonakis *et al.*, 2014).

Des chiens atteints de **leptospirose** présentaient des élévations des concentrations de l'amylase et de la lipase. Cela pourrait suggérer une atteinte pancréatique des bactéries *Leptospira*, bien que la remise en question actuelle de l'utilisation de l'amylase et de la lipase dans le diagnostic des PA modère cette suspicion (Prescott *et al.*, 2002).

Toute surinfection d'un **kyste** ou d'un **abcès stérile** peut potentiellement aboutir à une PA infectieuse. Des études expérimentales suggèrent que des **translocations bactériennes** affectant le pancréas seraient également possibles (Qin *et al.*, 2002a).

- Origine virale

Dans une étude portant sur 35 chiots infectés par le **Parvovirus canin**, 48,6 % des chiots présentaient une élévation de la Spec cPLi®, et 82,9 % de la lipase non spécifique. Néanmoins, aucun retentissement sur

la présentation clinique, la durée d'hospitalisation ou le devenir de ces chiots n'a été observé, suggérant plus une limite du test diagnostique qu'un réel effet du virus sur le pancréas (Kalli *et al.*, 2017).

- *Origine fongique*

Pneumocystis carinii a été mis en évidence dans le pancréas dans un cas de pneumocystose disséminée chez un Caniche toy, sans signe clinique associé (Sakashita *et al.*, 2020).

f. Origine médicamenteuse

La littérature rapporte de nombreux cas de PA induites par des **traitements médicamenteux** chez le chien. Néanmoins, une **relation causale** entre une administration médicamenteuse et le développement de l'affection reste **difficile à établir**, et la responsabilité de la molécule dans le processus reste mal démontrée dans la grande majorité des cas. S'il est conseillé de rester précautionneux et de rechercher une PA en cas d'apparition de signes gastro-intestinaux ou d'inconfort abdominal lors de l'administration de ces traitements, ceux-ci ne devraient pas systématiquement être incriminés et occulter la recherche exhaustive d'autres facteurs (Cridge *et al.*, 2022a).

Plusieurs cas de PA provoquées par un traitement contenant de la **L-asparaginase** sont répertoriés (Schleis *et al.*, 2011 ; Teske *et al.*, 1990). Néanmoins, une étude prospective contenant 52 chiens ne montre aucune différence clinique ou enzymologique (cPLi) significative après l'administration de L-asparaginase seule. Une augmentation de la cPLi était mesurée après l'administration de L-asparaginase et de vincristine, sans corrélation clinique *a priori* (Wright *et al.*, 2009). Une étude avec une cohorte plus large serait nécessaire pour conclure quant à l'impact réel de la L-asparaginase sur le développement de PA chez le chien.

De même, des cas de PA induites par l'**antimonate de méglumine** (autrement appelée N-méthylglucamine) sont consignés (Aste *et al.*, 2005 ; Moritz *et al.*, 1998). En revanche, dans une étude prospective de 30 chiens, ni élévations de la cPLi ni manifestations cliniques n'ont été observées par rapport au groupe contrôle suite à l'administration d'antimonate de méglumine (Xenoulis *et al.*, 2014).

Certains traitements **anticonvulsivants** sont connus comme des potentiels inducteurs de PA (Jörg M. Steiner *et al.*, 2008). Dans une étude rétrospective, 0,3 % des chiens recevant du **bromure de potassium** et 10 % de ceux recevant une **combinaison de bromure de potassium et de phénobarbital** avaient déclaré une PA (Gaskill et Cribb, 2000). Dans une autre étude, seulement 0,6 % ont déclaré une pancréatite clinique suite à l'administration d'un traitement anticonvulsivant, mais 6,8 % présentaient une élévation des activités des phosphatases alcalines et des alanines aminotransférases et une élévation des concentrations de la cPLi et des triglycérides - mais pas de la Protéine C-Réactive (CRP) (Albarracín *et al.*, 2015). Il a été démontré qu'un traitement à base de **phénobarbital seul ou associé** avec du bromure de potassium, sans lien avec le dosage, augmentait les risques d'hypertriglycémie. Celle-ci étant un facteur de risque de survenue de PA, cela pourrait expliquer les cas de cette maladie survenant après un traitement anticonvulsivant (Kluger *et al.*, 2008).

Les **glucocorticoïdes** ont longtemps été présentés comme des agents possiblement inducteurs de PA. Aujourd'hui, cette affirmation est largement remise en question, au profit d'une élévation de l'activité des enzymes pancréatiques sans corrélation clinique (Cocker *et al.*, 2022 ; Fittschen et Bellamy, 1984 ; Lucena *et al.*, 1999 ; Parent, 1982).

Des cas de PA sont en outre rapportés suite à l'administration de nombreux médicaments : **l'association d'azathioprine et de prednisone** (Moriello *et al.*, 1987), **l'azathioprine seule** (Houston et Taylor, 1991), la **clomipramine** (Kook *et al.*, 2009), l'atovaquone proguanil (**malarone**) (Choi *et al.*, 2019), les **sulfamides potentialisés** (Trepanier, 2004 ; Trepanier *et al.*, 2003) et le **furosémide** (Cook *et al.*, 1993).

De nombreuses études, notamment des processus physiopathologiques, nécessitent l'induction de pancréatites expérimentalement. La **cholécystokinine-8**, qui permet l'activation du trypsinogène (Simpson *et al.*, 1995) et la **cérulétide** (Lim *et al.*, 2014 ; Morita *et al.*, 1998) peuvent être utilisées.

g. Origine toxique

La cause toxique de PA chez le chien la plus documentée est l'**intoxication au zinc** (Blundell et Adam, 2013 ; Hammond *et al.*, 2004 ; Mikszewski *et al.*, 2003 ; Weingart et Kohn, 2009).

Un chien parmi les 16 victimes d'envenimation par la **vipère *xanthina palestinae*** recensées depuis 14 ans a développé une PA (Aroch *et al.*, 2004). De même, il semble que le venin du **scorpion *Buthus quinquestriatus*** pourrait induire une PA (Pantoja *et al.*, 1983).

Bien que cette cause soit bien connue chez l'homme, un seul cas de PA suite à une **piqûre d'abeille** est rapporté (Groover *et al.*, 2020).

L'intoxication aux **organophosphorés**, des insecticides à activité anticholinestérasique, peut provoquer des PA chez le chien. Celle-ci causerait une hypersécrétion et une obstruction pancréatiques (Dressel *et al.*, 1979). Par ailleurs, les organophosphorés semblent augmenter la sensibilité in vitro du pancréas à certaines substances, notamment l'acétylcholine et la cholécystokinine, suggérant un possible effet sur le pancréas d'une intoxication à cette substance (Liu *et al.*, 1990).

h. Origine traumatique

Des **traumatismes abdominaux** peuvent causer des PA (Washabau et Day, 2013). Un cas de PA survenant dans le cadre de complications d'une chute de dix mètres est ainsi rapporté (Hoe et Sakals, 2020).

De plus, la PA est une complication fréquente de **manipulations chirurgicales** pancréatiques ou extra-pancréatiques (Washabau et Day, 2013). Ainsi, le fait d'avoir subi une chirurgie autre que la stérilisation est significativement associé avec la survenue d'une PA (Cook *et al.*, 1993 ; Lem *et al.*, 2008). La **surrénalectomie** semble être une chirurgie particulièrement à risque (Anderson *et al.*, 2001 ; Schwartz *et al.*, 2008).

Il est suggéré que la **cholangiopancréatographie** pourrait induire des PA, révélées notamment par l'élévation de l'activité d'enzymes pancréatiques (amylase, lipase, cPL) (Spillmann *et al.*, 2004), mais cela reste peu rapporté (Berent *et al.*, 2015 ; Spillmann *et al.*, 2005).

i. Origine métabolique

- ***Obésité***

La relation entre **obésité** et PA est bien connue en médecine humaine, quoique encore mal comprise, et de nombreuses hypothèses sont à l'étude (Frossard *et al.*, 2009). Dans une étude rétrospective comprenant 198 chiens atteints de PA et 187 chiens dans un groupe contrôle, l'obésité et le surpoids ont été identifiés comme des facteurs de risque (Lem *et al.*, 2008).

La **leptine**, une hormone clef dans la régulation de la prise alimentaire et des masses graisseuses de l'organisme, et donc dans l'obésité, posséderait aussi un rôle dans la régulation de processus inflammatoires. De plus en plus de chercheurs lui suspectent un rôle dans la survenue mais aussi dans la sévérité et le pronostic de la PA chez le chien (Cortese *et al.*, 2019 ; Karpavicius *et al.*, 2012 ; Konturek *et al.*, 2002, 2001 ; Paek *et al.*, 2014 ; Warzecha *et al.*, 2002).

- ***Régime alimentaire***

Au-delà du statut métabolique, il semble que le régime alimentaire soit également un facteur intervenant dans la pathogénie de la maladie. Il a ainsi été montré que **l'ingestion de nourriture inhabituelle**, la consommation de **restes de table** le week-end précédent l'étude ou toute la vie et un **accès à la poubelle** augmentent le risque de survenue de PA (Cridge *et al.*, 2022b ; Lem *et al.*, 2008). Bien qu'une potentielle relation entre un épisode d'indiscrétion alimentaire et la survenue d'une PA soit bien connue du vétérinaire praticien, seule une étude dans la littérature fait réellement état d'une chienne croisée ayant développé une PA suite à un tel épisode (Shukla, 2010).

- ***Hyperlipidémie***

Si l'association entre l'hypertriglycéridémie et la PA a bien été démontrée, le fait qu'elle en soit **une cause ou une conséquence** reste non consensuel (Bauer, 2004 ; Chikamune *et al.*, 1998 ; Kim *et al.*, 2019 ; Whitney *et al.*, 1987 ; Xenoulis et Steiner, 2010). Les études les plus récentes tendent à suggérer néanmoins que l'hypertriglycéridémie serait **plutôt un facteur prédisposant** qu'une conséquence de la PA (Cridge *et al.*, 2022a ; Xenoulis *et al.*, 2020).

Des chercheurs se sont intéressés à l'**hypertriglycéridémie post-prandiale** et son impact sur la concentration de la cPLi et la survenue de PA dans les quatre ans chez des chiens obèses ou en surpoids. Les concentrations de la cPLi étaient 16,7 fois plus élevées chez les chiens ayant eu un pic de triglycérides postprandial ≥ 442 mg/dL. Aucune association avec la survenue de PA clinique n'a été montrée (Verkest *et al.*, 2012).

Dans une étude plus récente, il a été montré que la concentration en **cholestérol** sérique de chiens atteints de PA n'était pas significativement différente de celle de chiens sains, et que si celle des **triglycérides** y était plus élevée, elle restait dans les intervalles de référence et était peu interprétable en clinique. En revanche, la **modification du profil lipoprotéique**, beaucoup plus marquée, avec une augmentation des LDL et une diminution des HDL et des chylomicrons chez les chiens malades, pourrait présenter plus d'intérêt clinique (Xenoulis *et al.*, 2020).

Néanmoins, tous les chiens possédant une hyperlipémie ne développent une PA, et certains auteurs suspectent l'**existence d'autres facteurs de risque reliés à l'hyperlipémie**, comme par exemple le niveau de graisse intra-pancréatique ou viscérale ou la composition des lipides du régime alimentaire (Cridge *et al.*, 2022a). De tels mécanismes sont encore mal connus chez le chien.

- Hyperlipidémie secondaire

L'hyperlipidémie chez le chien peut être primaire ou secondaire. La forme secondaire est la plus commune et peut découler de **dysendocrinies**, de **régimes riches en graisse**, d'un état d'**obésité**, d'une **pancréatite**, d'une **cholestase** et d'une **néphropathie avec perte de protéines** (pour le cholestérol uniquement) (Brian Haig, 1970 ; Lindsay *et al.*, 1948 ; Xenoulis et Steiner, 2010).

- Hyperlipidémie primaire

Les formes primaires les mieux décrites sont l'**hypercholestérolémie familiale du Briard** et l'**hypertriglycéridémie familiale du Schnauzer Miniature**, une race également prédisposée à la PA (Xenoulis et Steiner, 2010). L'association entre l'hyperlipidémie et la présence d'une PA a été plusieurs fois démontrée dans cette race (Xenoulis *et al.*, 2011, 2010).

• Dysendocrinies

Plusieurs études font état d'une association significative entre l'**hypercorticisme**, l'**hypothyroïdie** et/ou le **diabète sucré**, et la survenue d'une PA (Cook *et al.*, 1993 ; Kim *et al.*, 2019 ; Pápa *et al.*, 2011). Si l'association entre ces différentes dysendocrinies et la PA est bien connue, le processus physiopathologique causal les reliant reste peu clair. Un rôle de la **proximité anatomique** et de la perturbation du **métabolisme des lipides** est suspecté, sans que cette hypothèse soit vérifiée et même applicable pour toutes les dysendocrinies (Davison, 2015 ; Kim *et al.*, 2019 ; Mawby *et al.*, 2014).

De plus, le risque de développer une PA fatale est plus important chez des chiens atteints d'une de ces trois dysendocrinies, suggérant que cette comorbidité hormonale pourrait avoir **une influence sur le pronostic** (Hess *et al.*, 1999 ; Mattin *et al.*, 2014).

j. Origine néoplasique

Il semble que les **néoplasies** soient des comorbidités fréquentes des PA chez le chien (Cook *et al.*, 1993). Les tumeurs **pancréatiques ou biliaires**, primaires ou secondaires, pourraient être à l'origine d'un phénomène obstructif et/ou d'une inflammation locale à l'origine de la PA.

Des PA sont fréquemment rapportées chez l'homme en cas de tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (IPMN), d'adénocarcinome pancréatique, de cystadénomes séreux et mucineux, de cystadénocarcinome mucineux, d'adénome ou d'adénocarcinome de l'ampoule de Vater ... (Del Vecchio Blanco *et al.*, 2019). Les données sont néanmoins manquantes à ce sujet chez le chien.

k. Origine auto-immune

Contrairement à l'homme, les pancréatites auto-immunes sont peu décrites chez le chien. Néanmoins, une étude a récemment mis en évidence une **maladie inflammatoire chronique touchant le foie, le pancréas et les glandes salivaires** médiées par les **IgG4**, ayant a priori une plus forte prévalence chez les

Cockers Anglais. La présentation clinique et le mécanisme sous-jacent ressemblent à ceux de la pancréatite auto-immune de type 1 documentée chez l'homme (Coddou *et al.*, 2020). D'autres études restent nécessaires pour mieux caractériser cette forme de pancréatite chez le chien.

I. Maladies systémiques intercurrentes

Une **maladie gastrointestinale intercurrente** est considérée comme un facteur de risque de PA (Hess *et al.*, 1999). Par ailleurs, 30 % des chiens ayant une **Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI)** recrutés dans une étude avaient leurs mesures de la cPLI augmentées. Ils présentaient une moins bonne réponse au traitement glucocorticoïde et ont été en moyenne plus fréquemment euthanasiés que le groupe contrôle de malades avec des mesures de la cPLI dans les normes (Kathrani *et al.*, 2009). Plusieurs mécanismes sont proposés pour établir un lien entre ces deux entités pathologiques : infiltration inflammatoire du pancréas par proximité, sténose inflammatoire du conduit pancréatique, reflux duodéno-pancréatique lors de vomissements ...

De plus, une étude a mis en évidence une prévalence élevée (28 %) de PA chez des chiens atteints de **cholécystite**. La relation de cause à effet liant ces deux affections reste encore mal comprise (Peters *et al.*, 2016).

Plusieurs études révèlent une augmentation de la concentration sanguine en lipases pancréatiques en cas **d'affection cardiaque**, de **dilatation torsion gastrique**, de **disco-spondylite** ou de **corps étranger digestif** (Cridge *et al.*, 2022a ; Haworth *et al.*, 2014 ; Israeli *et al.*, 2012 ; Park *et al.*, 2019 ; Schueler *et al.*, 2018 ; Spinella *et al.*, 2018). Pour certains auteurs, cette observation paraclinique reflèterait en priorité la présence d'une PA réactionnelle, dont l'importance clinique reste doit être définie au cas par cas (Cridge *et al.*, 2022a).

Un **statut épileptique** a été associé significativement avec la survenue de PA (Hess *et al.*, 1999). Néanmoins, il n'était pas déclaré dans l'étude si les animaux considérés recevaient un traitement anticonvulsivant, suspecté comme à risque pour les PA, ou non.

m. Origine idiopathique

La grande majorité des PA chez le chien sont **idiopathiques** (Ettinger *et al.*, 2017). Certains auteurs, suspectant plus un manque d'investigation qu'un réel mécanisme idiopathique, proposent d'utiliser plutôt le terme de « **cryptogénique** » pour les PA dont l'étiologie n'a pas été explorée ou élucidée (Cridge *et al.*, 2022a).

B. Lésions anatomopathologiques : bases communes et variations

La PA est une inflammation des tissus pancréatiques considérée complètement **réversible**. Elle ne présente par définition pas de lésion de fibrose ou d'atrophie du parenchyme exocrine, contrairement à la PC. De plus, la PA est généralement reliée à une **inflammation neutrophilique** et la PC à une inflammation lymphoplasmocytaire. Néanmoins, des épisodes de PA peuvent survenir sur un tableau de PC et la répartition des lésions macroscopiques et microscopiques associées n'est pas toujours aussi évidente (Mansfield, 2012a ; Watson, 2015).

a. Lésions macroscopiques

La plupart du temps, au sein du terme de pancréatite aiguë (PA) au sens large, sont distinguées en anatomopathologie la **pancréatite aiguë simple (AP)** et la **nécrose pancréatique aiguë (APN)**. En pratique, la réalisation de biopsie ante-mortem est peu conduite et la distinction entre AP, APN et AP récurrentes est rarement effectuée en clinique. Leur induction répondrait aux mêmes stimuli mais leur **progression et leur issue finale** seraient différentes (Mansfield, 2012a). La présence de nécrose infectieuse et l'étendue des lésions de nécrose sont, chez les humains, des facteurs prévisionnels de l'issue de la maladie ; cette donnée n'a jamais été démontrée chez le chien (Windsor et Hammodat, 2000 ; Mansfield, 2012).

Dans une étude rétrospective incluant 293 chiens diagnostiqués de PA, 41 (14 %) présentaient des lésions visibles à l'échographie sur le lobe gauche, 105 (36 %) sur le lobe droit et 147 (50%) de façon diffuse. Aucune association entre la localisation de ces lésions et le sexe, la race ou l'âge n'a pu être mise en évidence. Des associations statistiques ont en revanche pu être mises en évidence entre la localisation droite et de la dysorexie, et entre une localisation diffuse et de la douleur, de la dysorexie, des diarrhées et des vomissements. Un **impact de la localisation** de la lésion sur le tractus gastro-intestinal par proximité est proposé (Berman *et al.*, 2020).

b. Lésions histologiques

Il semble que les lésions histologiques d'inflammation et/ou de nécrose du pancréas soient plus importantes que ne pourraient le laisser suspecter la présentation clinique ou les lésions macroscopiques de l'organe.

Chez 101 chiens autopsiés présentant de leur vivant des signes compatibles avec une PA ou non, les lésions pancréatiques ont été répertoriées (Tableau 1) (Newman *et al.*, 2006).

Tableau 1 : Lésions histologiques pancréatiques répertoriées chez 101 chiens présentant des signes cliniques compatibles avec une pancréatite aiguë de leur vivant ou non (Newman *et al.*, 2006)

Lésion anatomopathologique	Caractéristiques histologiques	Proportion*
Nodules hyperplasiques pancréatiques	Régions au nombre augmenté de cellules épithéliales pancréatiques bien différenciées, à la taille, à la démarcation et à l'encapsulation variables	80.2 %
Inflammation lymphocytaire	Présence de lymphocytes et/ou de plasmocytomes en nombre variable dans le parenchyme pancréatique, l'interstitium ou les deux	52.5 %
Fibrose	Quantité accrue de fibres conjonctives matures dans l'interstitium ou en remplacement de portions du tissu acineux	49,5 %
Atrophie	Réduction de la taille des lobules ou lobes pancréatiques associée à des cellules moins nombreuses et plus petites	46,5 %
Inflammation neutrophilique	Présence de neutrophiles dans le parenchyme pancréatique, le tissu adipeux péri-pancréatique ou les deux	31,7 %
Nécrose de la graisse pancréatique	Présence de foyers de saponification dans le tissu adipeux péri-pancréatique	25,7 %
Nécrose pancréatique	Nécrose de coagulation du parenchyme pancréatique	16,8 %
Oedème	Expansion interstitielle de liquide légèrement éosinophilique	9,9 %

(* Proportion des individus présentant ladite lésion histologique pancréatique)

La plupart des chiens présentait une **association de 3-4 lésions**. L'inflammation neutrophilique était souvent associée aux lésions de nécrose du parenchyme et de la graisse pancréatique. La fibrose, l'atrophie, l'inflammation lymphoplasmocytaire et les nodules étaient fréquemment retrouvés de façon conjointe et associés à un tableau plus chronique. Enfin, les nodules hyperplasiques ne semblent pas associés ni à une pathologie clinique actuelle ni à une évolution néoplasique future. Leur prévalence augmente avec l'âge (Newman *et al.*, 2006). Ces lésions ne semblent pas localisées dans des régions particulières du pancréas. En revanche, elles apparaissent plutôt discrètes et non pas diffuses (Newman *et al.*, 2004) (Figure 4).

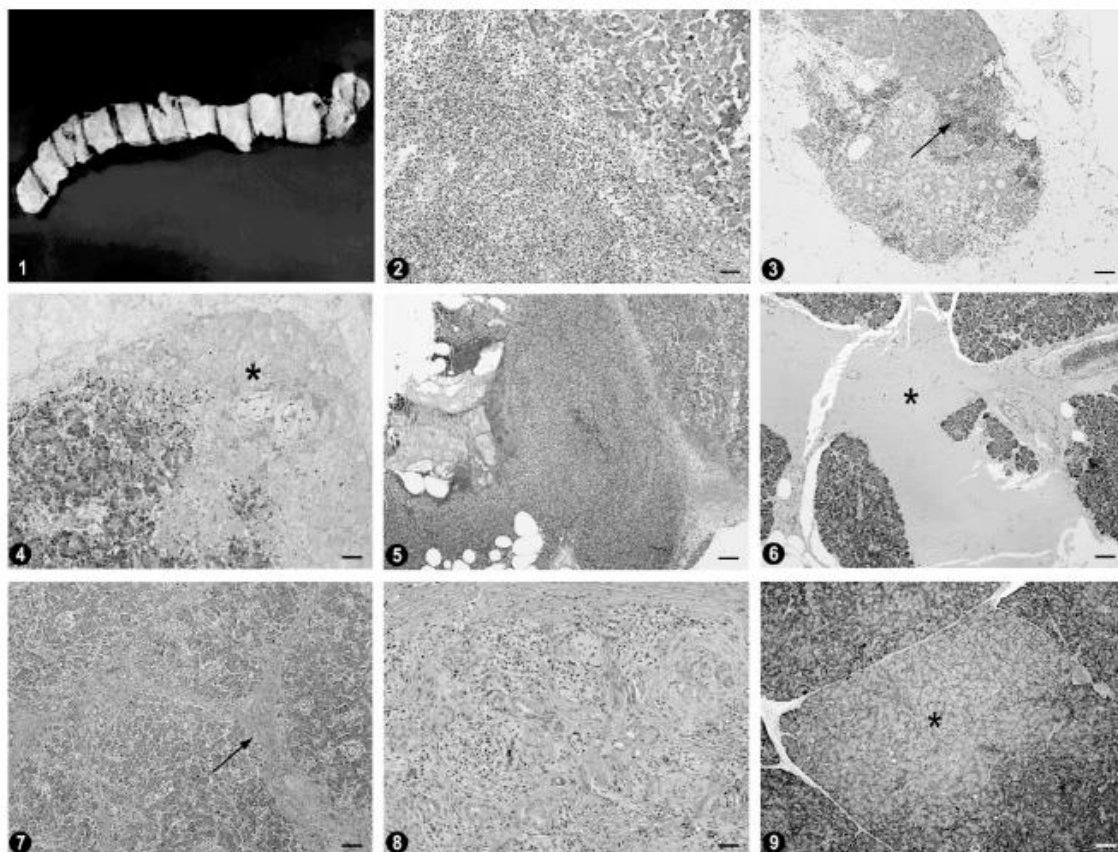


Figure 4 : Lésions histologiques majeures retrouvées en cas de pancréatite : (1) localisation des coupes histologiques effectuées le long du pancréas ; (2) inflammation neutrophilique ; (3) inflammation lymphocytaire associée à une fibrose, une atrophie lobulaire et un œdème moyen ; (4) nécrose ; (5) nécrose péri-pancréatique ; (6) œdème ; (7) fibrose ; (8) fibrose associée à une atrophie ; (9) nodules hyperplasiques (Newman *et al.*, 2006).

Un **grading histologique** des pancréatites chez le chien a été proposé sur la base des lésions histologiques retrouvées sur différentes sections du pancréas. Les grades 0, 1, 2 et 3 correspondent respectivement à aucune lésion sur la section, lésion occupant moins de 10 % de la surface totale, entre 10 et 40 % et plus de 40 % de la section affectée (Newman *et al.*, 2006). Ce grading a depuis été utilisé par diverses études mais n'a jamais été validé à large échelle (Watson, 2015).

C. Physiopathogénie

La physiopathologie de la PA chez le chien, malgré de nombreuses études, reste encore aujourd'hui mal comprise. La plupart des données que nous possédons proviennent d'une **extrapolation de modèles humains ou expérimentaux**.

La genèse de la PA repose sur une **combinaison de facteurs environnementaux et génétiques** aboutissant, semble-t-il, à un mécanisme physiopathologique de base commun. Celui-ci est fondé sur la rétention et l'activation anormale des pro-enzymes de la digestion, à l'origine d'une auto-digestion du pancréas et d'une inflammation d'abord locale puis systémique médiée par des cytokines.

a. Initiation

- Activation de la trypsine

Le facteur clé de l'initiation de l'inflammation du pancréas semble être **l'activation de la trypsine**. Trois phénomènes peuvent expliquer cette activation : le **stress oxydatif**, **l'hypotension** et **la colocalisation**, c'est-à-dire la fusion des zymogènes et des granules lysosomales suite à un blocage de l'apex de la cellule

acineuse (Mansfield, 2012a, 2012b ; Windsor et Hammodat, 2000). Cette voie initiatrice est favorisée par **l'échec des systèmes protecteurs**, notamment le SPINK1, soit par dépassement (Mansfield, 2012b, 2012a ; Nelson et Couto, 2020), soit par inefficacité initiale par mutation du gène codant pour le trypsinogène cationique (Nelson et Couto, 2020 ; Whitcomb *et al.*, 1996) (Figure 5).

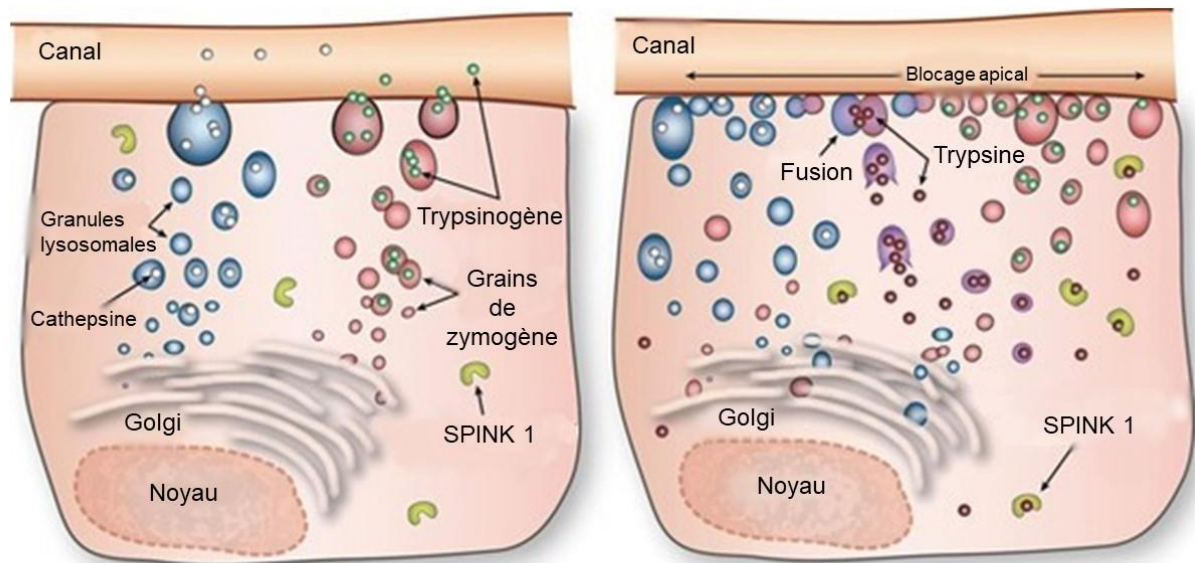


Figure 5 : Illustration de la théorie de la colocalisation (Mansfield, 2012a)

- Rôle du calcium

A l'état physiologique, le Ca^{2+} est relargué dans le cadre de la voie de la CCK depuis le réticulum endoplasmique pour initier **l'exocytose de zymogènes**. Cette élévation n'est normalement que **transitoire** (Lee et Papachristou, 2019). Certains stimuli pathologiques (comme l'alcool, les acides biliaires ...) pourraient être responsables d'une **augmentation permanente de la concentration en calcium cytosolique** via le récepteur de l'inositol triphosphate, et donc d'une **exocytose massive** néfaste des zymogènes (Criddle *et al.*, 2007 ; Lee et Papachristou, 2019). Il a également été démontré qu'une concentration calcique cytosolique élevée pourrait **favoriser la colocalisation** et donc l'initiation de PA (Mansfield, 2012b ; Mithöfer *et al.*, 1995).

En outre, l'augmentation de la concentration calcique induit une perte du potentiel de membrane nécessaire à la **production d'ATP**. La diminution de la quantité d'ATP induit des dysfonctionnements dans de nombreux **systèmes cytoprotecteurs ATP-dépendants** aboutissant à une nécrose de la cellule acineuse et à terme à l'initiation, de façon indirecte cette fois, d'une PA. Le système de contrôle de la concentration du Ca^{2+} étant lui-même ATP-dépendant, un **cercle vicieux** s'installe et un emballement du système se produit (Biczó *et al.*, 2018 ; Criddle *et al.*, 2007 ; Lee et Papachristou, 2019).

b. Cascade d'activation à l'échelle de la cellule

- Activation des enzymes digestives intracellulaires

La trypsine, une fois activée, **active à son tour d'autres proenzymes jusque-là stockées** dans les grains de zymogènes. Certaines de ces enzymes **agissent directement sur la cellule acineuse** dont elles sont originaires, provoquant notamment une hydrolyse des lipides et des phospholipides de la membrane cellulaire, la production d'espèces oxydantes ... De façon équivalente, l'élastase est à l'origine d'une dégradation de l'élastine, constituant majeur de la **paroi des vaisseaux sanguins** (Mansfield, 2012b).

- Stress oxydatif

Comme vu précédemment, des **substances oxydantes** sont produits par l'**autodigestion** des tissus. Cela concourt à augmenter l'inflammation (Mansfield, 2012b, 2012a).

L'**oxyde nitrique (NO)**, en particulier, est une petite molécule inorganique qui jouerait un rôle dans la régulation de la sécrétion pancréatique exocrine, dans le maintien de l'intégrité capillaire et dans les processus inflammatoires (Ang *et al.*, 2009 ; DiMagno, 2007 ; Dobosz *et al.*, 2005). En cas de forte accumulation intracellulaire de NO, celui-ci se transforme en **ion peroxynitrite**, un oxydant responsable, entre autres, d'une nécrose cellulaire (Szabó, 2003). Le rôle du NO dans la genèse de la pancréatite in vivo reste cependant pas complètement élucidé.

Cet ion peroxynitrite appartient à un groupe plus large de molécules provenant de l'activation par l'oxygène moléculaire appelées **Reactive Oxygène Species (ROS)**. Il inclut notamment les ions superoxydes (O_2^-), peroxydes d'hydrogène (H_2O_2) et hyperoxydes (OH^-). Ces ROS participent à l'entretien du stress oxydatif et de la réponse inflammatoire lors de PA (Szabó, 2003).

- Induction de la nécrose

Un **passage de l'apoptose à la nécrose** est attribué à une action des neutrophiles avec le concours de l'endothéline-1 et de la phospholipase A2. Or, les cellules nécrotiques relâchent de nombreux composants cytosoliques responsables d'une **amplification de la réaction inflammatoire** alors que les cellules apoptotiques sont rapidement phagocytées par les macrophages sans beaucoup d'effet sur l'état inflammatoire. La proportion d'apoptose par rapport à la nécrose pourrait conditionner la sévérité de la PA (Mansfield, 2012a, 2012b).

- Autres événements cellulaires

En plus de ceux précédemment cités, les éléments cellulaires clefs dans la physiopathologie de la PA incluent des **anomalies dans les voies de signalisation du calcium**, un **dysfonctionnement des mitochondries**, un **stress des réticulums endoplasmiques**, une perturbation du **fonctionnement des système cyto-protecteurs et de l'autophagocytose** (Lee et Papachristou, 2019).

c. **Cascade d'activation et progression à l'échelle du tissu**

- Diffusion des enzymes activées

A l'échelle cellulaire, une **interruption de la barrière paracellulaire** et une **redirection de la sécrétion** des enzymes du pôle apical vers le pôle basolatéral ont été mises en évidence. Ces anomalies génèrent des fuites d'enzymes activées vers respectivement l'**espace paracellulaire** et l'**interstitium** et donc participent à l'extension du processus inflammatoire (Washabau et Day, 2013).

- Perturbation de la microcirculation pancréatique

Le phénomène inflammatoire s'accompagne d'une **perturbation de la microcirculation pancréatique** : elle génère en effet une vasodilatation locale, parfois au détriment d'autres vaisseaux, et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces dernières sont responsables de la formation d'**œdèmes** et d'une **ischémie** de tissus voisins. A terme, de nouvelles lésions de **nécrose** sont créées. Elles entretiennent à leur tour le phénomène inflammatoire (Cuthbertson et Christophi, 2006 ; Keck *et al.*, 2005 ; Mansfield, 2012b).

De plus, l'inflammation génère un état d'**hypercoagulabilité** qui favorise la formation de microthrombi eux aussi néfastes pour une perfusion optimale des tissus (Cuthbertson et Christophi, 2006 ; Keck *et al.*, 2005 ; Mansfield, 2012b).

- Migration et infiltration de cellules inflammatoires

La libération d'enzymes digestives actives initie la **migration de neutrophiles** (Bhatia *et al.*, 2000a ; Makhija et Kingsnorth, 2002). Les neutrophiles activés suivent un **gradient chimiotactique** dans le tissu

pancréatique. D'abord en localisation périvasculaire, ils profitent de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'œdème pour rejoindre le **corps du pancréas** où ils perpétuent l'inflammation (Pezzilli, 2009).

Les neutrophiles contiennent des **ROS**. Ces substances très oxydantes sont directement toxiques pour les cellules et génèrent la libération de nouveaux médiateurs chimiques responsables d'une **amplification** de l'inflammation (Mansfield, 2012b).

- La « tempête cytokinique »

De plus, la progression de l'inflammation à l'échelle locale et plus généralement aux autres tissus de l'organisme fait intervenir une combinaison de plusieurs voies inflammatoires. De nombreux **médiateurs de l'inflammation** sont produits avant, pendant et après l'afflux des cellules inflammatoires : on parle de « **tempête cytokinique** ». Beaucoup sont produites par les **lymphocytes T** afin de moduler les réponses Th1, l'immunité cellulaire, et Th2, l'immunité humorale (Bhatia *et al.*, 2000b ; Makhija et Kingsnorth, 2002 ; Mansfield, 2012a).

Chez l'homme, de nombreuses études se sont intéressées aux acteurs moléculaires de cette « tempête cytokinique ». Plusieurs études récentes se sont intéressées plus spécifiquement aux cytokines associées à la survenue d'une PA chez le chien mais leurs résultats ne concordent pas toujours et il s'avère difficile de conclure (Choi *et al.*, 2021 ; Kuzi *et al.*, 2020a).

- Le système kinine-kallicréine

Il semble que le **système kinine-kallicréine** participe également à l'extension du phénomène. La kallicréine pancréatique clive le kininogène en kallidine et bradykinine, les deux types principaux de kinines. Ces dernières favorisent l'**œdème** par vasodilatation des artères et augmentent la **perméabilité capillaire**. Elles activent également des **récepteurs nociceptifs**. Par ailleurs, elles attirent des **facteurs cytotoxiques** et facilitent la production de **prostaglandines** (Griesbacher, 2000 ; Mansfield, 2012a).

- Le système du complément

En médecine humaine, l'**activation du système du complément** intervient de façon précoce chez les individus atteints de PA et de façon d'autant plus importante que la maladie est sévère. En son sein, les médiateurs C5a et C3a seraient particulièrement importants, bien que leurs rôles précis restent peu élucidés et discordants entre les études (Mansfield, 2012b).

- Le système rénine-angiotensine-aldostérone

L'action du **système rénine-angiotensine-aldostérone** est peu étudiée mais quelques auteurs suggèrent qu'elle pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la PA. En effet, des **récepteurs à l'angiotensine 2** ont été mis en évidence sur l'endothélium des vaisseaux et des canaux sécréteurs de pancréas de rongeurs. Il a été montré que les gènes codant ces récepteurs étaient **surexprimés** en cas de PA. Les conséquences d'une telle surexpression n'ont pas été clairement identifiées, mais on peut supposer qu'elles comprennent une vasoconstriction à l'origine d'une ischémie pancréatique (Leung *et al.*, 1999 ; Pezzilli, 2009).

d. Entretien de la maladie

- Choc hypovolémique

Les vomissements, la diarrhée, l'anorexie et la formation d'un troisième secteur concourent à générer une **hypovolémie**. Celle-ci aboutit au **sacrifice de la circulation splanchnique** au profit du reste de l'organisme, et donc à un maintien voire une amplification de l'**ischémie** du pancréas (Windsor et Hammodat, 2000).

Par ailleurs, une **extraction massive du dioxygène par les autres tissus** de l'organisme s'effectue une fois de plus au détriment des organes de la sphère digestive, concourant à la formation de zones d'ischémie régionales (Rowell *et al.*, 1984).

- Ischémie de l'intestin

L'**ischémie de l'intestin** cause l'apoptose des entérocytes et donc une **diminution de l'apport de nutriments** délétère pour l'organisme (Fink, 1991 ; Flint et Windsor, 2003 ; Mansfield, 2012a).

En outre, elle génère une augmentation de la perméabilité intestinale à l'origine **d'une translocation bactérienne** et de la libération de **nouvelles cytokines** participant à l'état inflammatoire (Ge *et al.*, 2020 ; Liang *et al.*, 2021 ; Qin *et al.*, 2002a ; Wilmore *et al.*, 1988).

D. Complications locales

Les complications locales de PA sont chez le chien **majoritairement stériles**, contrairement à l'homme. On distingue les **collections aiguës de fluide**, qui correspondent à des poches de fluide avec très peu de débris, des **collection nécrotiques aiguës**, qui contiennent des débris nécrotiques provenant de la nécrose pancréatique ou péri-pancréatique. Elles se forment dans le parenchyme dans les six semaines suivant l'initiation de la PA. Lorsque celles-ci persistent plus de quatre semaines, le terme de « **pseudokystes** » est utilisé si la structure est organisée ou de « **nécrose pancréatique emmurée** » si elle est encapsulée. Des **abcès pancréatiques** sont aussi rapportés (Banks *et al.*, 2013 ; Lee et Papachristou, 2019 ; Mansfield, 2012b). Lorsqu'elles sont volumineuses, ces formations peuvent être à l'origine d'une **cholestase** par obstruction de canaux biliaires majeurs (Marchevsky *et al.*, 2000). De plus, la PA est souvent à l'origine d'une **péritonite stérile focale ou diffuse** (Watson, 2015).

En médecine humaine, il est suggéré qu'un excès d'action du système CARS aboutisse à une légère immunosuppression et prédispose à des **infections bactériennes et fongiques** (Kylänpää *et al.*, 2012 ; Talukdar et Swaroop Vege, 2011 ; Watson, 2015). Des **nécroses infectieuses** du pancréas sont documentées chez les chiens mais restent très rares (Marchevsky *et al.*, 2000).

E. Complications systémiques

a. SIRS et MODS

De façon simple, la PA conduit à un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (**SIRS**) qui lui-même cause un Multiple Organ Dysfunction Syndrome (**MODS**) (Bhatia, 2009 ; Ettinger *et al.*, 2017 ; Mansfield, 2012b). Les mécanismes associés majeurs sont le stress oxydatif, l'hypoxie, l'activation de phospholipases, la déstabilisation des membranes et les anomalies de la coagulation (Vlasov *et al.*, 2021).

Les défaillances d'organes bien documentées chez le chien. Elles incluent une défaillance pulmonaire aiguë (« Acute Lung Injury » (**ALI**)), une insuffisance rénale aiguë (**IRA**) et des **arythmies cardiaques** (Ettinger *et al.*, 2017 ; Mansfield, 2012b). Comme vu précédemment, une altération de la **barrière intestinale** est également fréquente. Ces complications systémiques sont très souvent associées à un pronostic dégradé.

- Lésions rénales

L'IRA peut être secondaire à l'**hypovolémie**, l'ischémie et la Coagulation Intravasculaire Disséminée (**CIVD**). Certains auteurs suggèrent qu'une **endotoxine d'origine intestinale** avec une affinité particulière pour l'artère rénale cause une vasoconstriction rénale. Une **inflammation directe** due à la péritonite et une accumulation de neutrophiles dans les glomérules suite à l'action du NFκB sont également suspectées (Mansfield, 2012b ; Satoh *et al.*, 2003 ; Windsor *et al.*, 1993 ; Zhang *et al.*, 2008).

- Lésions pulmonaires

Les **lésions pulmonaires** décrites dans la littérature incluent une inflammation neutrophilique, de l'œdème interstitiel, des hémorragies intra-alvéolaires, des altérations des cellules endothéliales, une altération du surfactant et une apoptose des pneumocytes II (Gómez-Cambronero *et al.*, 2002 ; López *et al.*, 1995 ; Mansfield, 2012b). Certains auteurs argumentent que les PAMPs bactériens et les endotoxines résultant de la défaillance intestinale joueraient un rôle primordial dans la pathogénie de la défaillance pulmonaire selon une voie dénommée « **pancreas-intestine-inflammation/endotoxine-lung pathway** » (Ge *et al.*, 2020 ; Liang *et al.*, 2021).

- Lésions cardiaques

Chez l'homme, les manifestations cardiaques incluent des anomalies dans le **rythme** et la **contractilité** cardiaques et dans le **tonus des vaisseaux périphériques**. Les modifications visibles à l'**électrocardiogramme** (ECG) sont majoritairement un aplatissement de l'onde T et une diminution du segment S-T. Il est suspecté qu'elles soient causées par une hypovolémie et des perturbations métaboliques telles que l'hyperkaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphatémie (Yegneswaran *et al.*, 2011).

En médecine vétérinaire, une étude très récente a mis en évidence que, parmi les 60 chiens atteints de PA, 68 % présentaient une **concentration sanguine en TnIH** (High sensitivity troponin I) **élevée** – dont 58 % avec des valeurs supérieures au seuil défini pour le diagnostic des affections myocardiques. En outre, 22 % d'entre eux possédaient également une **concentration sanguine en NT-proBNP** (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) **élevée** (Cridge *et al.*, 2023). Le monitoring Holter de 12 chiens atteints de PA a permis de révéler plusieurs **épisodes d'arythmie**, incluant des blocs atrio-ventriculaires et des extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires. A l'échocardiographie, 33 % présentaient des signes de dégénérescence de la valve mitrale, 17 % des signes de réduction de la fonction systolique et 8 % des signes d'hypertension artérielle pulmonaire (Cridge *et al.*, 2023). **L'impact clinique et pronostique** de ces observations reste à ce jour **non démontré** (Cridge *et al.*, 2023) et d'autres études sont nécessaires en médecine vétérinaire pour évaluer les complications cardiaques de la PA chez le chien.

- Autres

En médecine humaine, une **rhabdomyolyse** (Oikonomou *et al.*, 2017), une **encéphalopathie pancréatique** (Lv *et al.*, 2020) et une **pseudo-rétinopathie de Purtscher** (Yao et Wang, 2019) sont rapportées dans de rares cas.

b. Complications hématologiques

La **CIVD** fait partie des complications les plus fréquentes de la PA chez le chien (Ettinger *et al.*, 2017 ; Mansfield, 2012b). Les animaux présentés en clinique sont généralement encore au **stade d'hypercoagulabilité** (Nielsen *et al.*, 2019). Les chiens atteints de PA sont ainsi considérés comme une population à risque de thrombose par le Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) par l'American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) (deLaforcade *et al.*, 2019).

En particulier, la **thrombose de la veine porte** à la suite d'une PA est très fréquente. La réalisation de scanners abdominaux sur 223 chiens a montré que la population de chiens atteints de PA était celle qui présentait la plus forte prévalence (42 %) de thrombose de la veine porte (von Stade *et al.*, 2021).

c. Complications électrolytiques

L'**hypocalcémie**, l'**hypomagnésémie**, l'**hypokaliémie**, l'**hyponatrémie** et l'**hypophosphatémie** sont les désordres électrolytiques les plus décrits chez l'homme (Holowaychuk, 2013 ; Marchetti *et al.*, 2017 ; Ryzen et Rude, 1990, 1990 ; Tong et Rude, 2005 ; Yegneswaran *et al.*, 2011). Les désordres électrolytiques les plus fréquemment rencontrés chez le chien seront précisés dans la partie Diagnostic.

F. Relation entre pancréatites aiguë et chronique

a. Liens de cause à effet entre pancréatites aiguë et chronique

Il est aujourd'hui admis qu'une PC constitue soit une **complication tardive d'une PA** - ou plus fréquemment d'épisodes récurrents de PA - soit la conséquence d'un **phénomène inflammatoire chronique à médiation immune**. La distinction entre ces deux situations n'est en pratique pas toujours évidente. Le passage à un état chronique et la formation d'une PC *de novo* sont tous deux conditionnés par **une balance de facteurs génétiques et environnementaux** encore mal comprise (Mansfield, 2012b ; Watson, 2015 ; Watson *et al.*, 2011, 2011).

Inversement, les PC sont des **facteurs favorisant de PA**. Il est ainsi fréquent que la PC s'exprime de façon subclinique avec des pics cliniques récurrents correspondant à des épisodes de PA. Ces épisodes cliniques sont associés à des tableaux histologiques particuliers mêlant des lésions de pancréatites aiguës et chroniques (Newman *et al.*, 2004, 2006). La physiopathologie de ce phénomène n'est pas parfaitement élucidée, mais il semble qu'une **augmentation de la pression dans les canaux pancréatiques** soit un facteur favorisant les épisodes aigus (Ettinger *et al.*, 2017).

La PC chronique a longtemps été considérée moins fréquente que la PA chez le chien. Certaines études histologiques systématiques de pancréas de chiens remettent néanmoins en cause cette considération (Newman *et al.*, 2004).

b. Conséquences fonctionnelles

La perte de tissu associée à la fibrose peut mener à une **Insuffisance Pancréatique Exocrine (IPE)** et/ou à un **diabète sucré**. La PC ne constitue cependant pas la cause la plus fréquente de ces deux affections (Davison, 2015 ; Watson, 2015, 2012, 2003 ; Watson *et al.*, 2010). La fréquence de ces complications est difficile à estimer en médecine vétérinaire en raison du sous-diagnostic des PC. En médecine humaine, le taux d'apparition de diabète sucré dans les 5 ans suite à des épisodes de PA est estimé à 1/3, le taux d'IPE à 24-40% (Lee et Papachristou, 2019).

3. Présentation clinique

Pour rappel, les chiens atteints de PA peuvent être de tout âge, de tout sexe et de toute race. Il s'agit néanmoins plus fréquemment de mâles stérilisés de petit format. Les races Schnauzer Miniature, Terrier, Caniche et Cocker Spaniel sont particulièrement représentées.

A. Signes cliniques

La présentation clinique des PA peut être **très variable** en fonction de la sévérité de l'affection. Il n'existe pas de signe clinique pathognomonique et la suspicion clinique repose le plus souvent sur une **combinaison variable des différents symptômes** évoqués ci-dessous, le plus souvent **d'apparition aiguë**.

a. En lien direct avec la pancréatite aiguë

Les signes cliniques de PA les plus communs chez le chien incluent une **faiblesse**, une **anorexie** et une **douleur abdominale crâniale** moyenne à sévère (58 %). Celle-ci peut s'exprimer cliniquement par une « position du prieur » : les antérieurs sont étendus sur le sol tandis que les postérieurs sont maintenus tendus (Figure 6) (Hess *et al.*, 1999 ; Nelson et Couto, 2020).



Figure 6 : Représentation graphique d'une position du prieur chez un chien atteint de pancréatite aiguë (People's Dispensary for Sick Animals, 2018) (<https://www.pdsa.org.uk/pet-help-and-advice/pet-health-hub/conditions/pancreatitis-in-dogs>)

Des épisodes de **vomissements** aigus et sévères sont fréquents. Ceux-ci contiennent généralement initialement de la nourriture non digérée, suggérant un ralentissement de la vidange gastrique, avant d'évoluer vers une composition presque exclusivement liquide. De l'hématémèse est également possible (Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020).

Des signes de **déshydratation** (97 %), voire d'**hypovolémie** ou de choc, sont régulièrement retrouvés en cas de PA. De la **fièvre** (32 %) ou au contraire une **hypothermie** peuvent être mises en évidence. De la **diarrhée** ou un **ictère** (26 %) sont également possibles (Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020 ; Xenoulis, 2015).

b. En lien avec les complications

Comme évoqué précédemment, la PA peut être à l'origine de **désordres électrolytiques**, de **troubles de l'équilibre acido-basique** et d'une **CIVD**, qui pourra notamment se matérialiser par des pétéchies et des ecchymoses (Nelson et Couto, 2020) .

Des signes évocateurs d'un **MODS** peuvent également être constatés : **syndrome de détresse respiratoire aiguë** (augmentation de la fréquence cardiaque, dyspnée ...), épanchement pleural, **ascite**, **arythmies cardiaques**, **IRA** (polyuro-polydypsie, oligoanurie ...), troubles **neurologiques**, **insuffisance hépatique**, **cholestase** (ictère ...) ... (Cridge *et al.*, 2021 ; Ettinger *et al.*, 2017 ; Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020).

Plus rarement, la présentation clinique contient des **troubles gastro-intestinaux évocateurs d'une localisation colique** : ténesme, hématochézie ... Ils pourraient résulter d'une péritonite localisée au côlon transverse (Nelson et Couto, 2020).

c. En lien avec les comorbidités

Tous les symptômes de maladies connues pour être des **comorbidités** de la PA chez le chien peuvent être observés. Sont majoritairement concernées les affections endocriniennes, endocriniennes, néoplasiques et toxiques.

B. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la PA est très large. Il comprend toutes les affections à l'origine d'une **douleur abdominale crâniale** et d'un signe du prieur. On retiendra en particulier les affections **hépatiques, biliaires, gastriques et duodénales** (Nelson et Couto, 2020) (Figure 7).

Inflammation septique	Inflammation non septique	Distension ou obstruction d'organe
<ul style="list-style-type: none"> • Péritonite septique (<i>commun et important</i>) • Ulcère gastrique perforant (<i>important</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Tumeur • Perforation intestinale (<i>commun et important</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur • Déhiscence post-opératoire • Corps étranger linéaire • Inflammation sévère • Dévitailisation des intestins <ul style="list-style-type: none"> • Intussusception • Thrombose/infarctus • Rupture de la vésicule biliaire (<i>rare mais important</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Cholécystite septique • Mucocèle • Abcès/infection <ul style="list-style-type: none"> • Splénique • Hépatique • Biliaire • Prostatique • Rénal • Pyomètre (rupture) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite (<i>commun et important</i>) • Uroabdomen (<i>important</i>) • Stéatite généralisée • Mucocèle 	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation ou torsion gastrique (<i>commun et important</i>) • Obstruction intestinale (toute cause) (<i>commun et important</i>) • Intvagination (<i>important surtout chez les jeunes animaux</i>) • Dystocie • Volvulus méésentérique (<i>rare</i>) • Obstruction incarcerated (<i>rare</i>) • Mucocèle

Ischémie	Autres causes
<ul style="list-style-type: none"> • Torsion d'un organe abdominal (<i>rare</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Rate • Foie • Testicule • Autre organe • Thrombo-embolie d'un organe abdominal (<i>rare</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie abdominale <ul style="list-style-type: none"> • Néoplasie abdominale (<i>commun et important</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Hémangiosarcome • Carcinome hépatocellulaire • Traumatisme • Coagulopathie (<i>important</i>) • Néoplasie abdominale

Figure 7 : Diagnostic différentiel d'un abdomen aigu chez le chien d'après (Nelson et Couto, 2020)

Par ailleurs, toutes les affections à l'origine de **vomissements aigus** doivent être considérées. Dans ce cadre, les **causes obstructives**, comme la présence d'un corps étranger obstructif dans l'intestin, occupent une place prépondérante dans le diagnostic différentiel (Nelson et Couto, 2020) (Figure 8).

Régime alimentaire (important)	Substance émétogène (important)	Obstruction du tractus gastro-intestinal (important)
<ul style="list-style-type: none"> • Indiscretion alimentaire • Intolérance alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament <ul style="list-style-type: none"> • Digoxine • Agents de chimiothérapie • Antibiotiques • Pénicillamine • Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Apomorphine • Xylazine • Toxique <ul style="list-style-type: none"> • Strychnine • Métaux lourds 	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction gastrique <ul style="list-style-type: none"> • Sténose pylorique bénigne (<i>rare</i>) • Corps étranger (<i>commun</i>) • Sténose hypertrophique du pylore • Néoplasie • Maladie infiltrante non néoplasique • Malposition gastrique (dilatation et volvulus gastriques) • Obstruction intestinale <ul style="list-style-type: none"> • Corps étranger (<i>très commun</i>) : linéaire et non linéaire • Néoplasie • Intussusception • Cicatrix (<i>rare</i>) • Torsion / volvulus (<i>très rare</i>)

Inflammation gastro-intestinale et abdominale (<i>important</i>)	Affection extra-digestive (<i>important</i>)	Causes diverses
<ul style="list-style-type: none"> • Gastrite (<i>commun</i>) <ul style="list-style-type: none"> • Non ulcérate / érosive • Ulcérate / érosive • Corps étranger non obstructif • Parasitaire • Entérite <ul style="list-style-type: none"> • Parvovirus (<i>commun</i>) • Syndrome de diarrhée hémorragique aiguë (<i>commun</i>) • Parasitaire • Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (<i>plus fréquent chez le chat</i>) • Pancréatite (<i>commun et très important chez le chien</i>) • Péritonite <ul style="list-style-type: none"> • Septique • Non septique • Colite • Splénite 	<ul style="list-style-type: none"> • Urémie (<i>commun</i>) • Insuffisance surrénalienne (<i>rare mais important</i>) • Hypercalcémie • Affection ou insuffisance hépatiques (<i>important</i>) • Cholécystite • Diabète acido-cétosique • Pyomètre • Endotoxémie / sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysautonomie • Nausée et iléus post-opératoires (<i>rare</i>) • Suralimentation • Hypomotilité idiopathique • Affection du système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur • Méningite • Augmentation de la pression intra-crânienne • Syndrome vestibulaire • Sialoadénite / sialoadénose • Comportemental • Physiologique (vomissements épimélétiques de la chienne)

Figure 8 : Diagnostic différentiel des vomissements aigus chez le chien d'après (Nelson et Couto, 2020)

4. Diagnostic

Il est souvent considéré que l'examen histologique constitue le seul moyen de diagnostiquer avec certitude une pancréatite et d'effectuer une distinction entre PA et PC. Cependant, les biopsies représentent un acte invasif et les animaux souffrant de PA ne sont pas toujours de bons candidats pour l'anesthésie. Par ailleurs, l'expression clinique n'étant pas toujours corrélée aux lésions histologiques, l'utilité d'un tel examen peut être discutée dans certains cas. Pour l'ensemble de ces raisons, un diagnostic fondé sur un **faisceau concordant de plusieurs examens dans un contexte anamnestique et clinique évocateur** est souvent préféré en pratique. La démarche prend généralement en compte les éléments d'intérêt de l'anamnèse, des commémoratifs et de l'examen clinique, la valeur d'une mesure de la lipase pancréatique spécifique et les images évocatrices d'un examen échographique ou d'imagerie avancée. Il n'existe néanmoins **pas à ce jour de consensus établi** pour le diagnostic de la PA (Cridge *et al.*, 2021 ; Lidbury et Suchodolski, 2016 ; Xenoulis, 2015).

A. Examens de routine

Les **examens sanguins et urinaires de routine** présentent souvent des paramètres modifiés en cas de PA. Néanmoins, les résultats observés sont plutôt révélateurs d'une modification de l'**état systémique** du patient et de la présence d'éventuelles **complications**. Si ces examens peuvent orienter la suspicion du clinicien, ils ne constituent en aucun cas un moyen de confirmation de la présence d'une PA (Ettinger *et al.*, 2017).

a. Numération Formule Sanguine

La Numération Formule Sanguine (NFS) peut être utile pour objectiver ou confirmer une **déshydratation** (Hess *et al.*, 1998 ; Cridge *et al.*, 2021). Une **anémie** liée à l'inflammation chronique ou à des ulcérations gastro-intestinales peut toutefois être mise en évidence dans environ 20 % des cas (Nelson et Couto, 2020). Une **hypoprotéïnémie** peut de même être observée. Celle-ci s'explique par plusieurs mécanismes éventuellement concomitants : le phénomène inflammatoire aigu – et en particulier la perte de protéines dans un troisième secteur, une perte d'albumine intestinale ou rénale, une insuffisance hépatique et la malnutrition. Elle peut également être secondaire à une fluidothérapie (Cridge *et al.*, 2021 ; Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020).

Une **thrombopénie** de consommation liée à l'inflammation peut être mise en évidence. Si elle est marquée, elle sera évocatrice de CIVD (Hess *et al.*, 1998 ; Cridge *et al.*, 2021).

Enfin, la NFS révèle une **neutrophilie** en lien avec la réponse inflammatoire dans 55 à 60 % des cas (Nelson et Couto, 2020). Un « **virage à gauche** » dans la population neutrophilique est assez fréquemment observé (Cridge *et al.*, 2021 ; Hess *et al.*, 1998).

b. Examen biochimique

L'examen biochimique complet révèle une **azotémie** dans 50 à 65 % des cas. Celle-ci peut traduire une composante pré-rénale, en lien avec l'hypovolémie, ou rénale, en cas de complications rénales par sepsis ou dépôt d'immuns complexes (E. Gori *et al.*, 2019 ; Eleonora Gori *et al.*, 2020b ; Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020 ; Sato *et al.*, 2017). Certaines études suggèrent que la concentration sérique en serum symmetric dimethylarginine (SDMA) pourrait être plus sensible que celle de la créatinine pour diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire à une PA (Eleonora Gori *et al.*, 2020b).

Une augmentation de l'activité des **enzymes de cytolysé hépatique** - alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) – et de **cholestase hépatique** - phosphatase alcaline (PAL) et gamma-glutamyl transférase (GGT) – est mise en évidence dans respectivement 61 % et 79 % des cas. De même, une **hyperbilirubinémie** est observée dans 53 % des cas. Ces résultats peuvent être expliqués par une hépatite réactionnelle secondaire ou une cholestase post-hépatique provoquée par la compression du canal cholédoque par l'inflammation pancréatique. Plus rarement, une cholestase hépatique secondaire à la tempête cytokinique, dite fonctionnelle, ou à une surcharge lipidique peut être responsable de cette élévation des paramètres hépatiques. Notons par ailleurs qu'un stress corticoïde peut être responsable d'une augmentation de l'activité des PAL chez le chien (Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020 ; A. R. Wilkinson *et al.*, 2020).

Une **hyperphosphatémie** secondaire à une IRA est mise en évidence dans 55 % des cas (Nelson et Couto, 2020).

Une **hypoglycémie**, secondaire à l'anorexie ou à un sepsis, est mise en évidence dans jusqu'à 40 % des cas. Cependant, une diminution de la sécrétion d'insuline et une augmentation de la sécrétion de glucagon, de cortisol et de catécholamines pourraient aussi aboutir à une **hyperglycémie** souvent transitoire dans 30 à 88 % des cas selon les études (Nelson et Couto, 2020).

Une **hypercholestérolémie** et une **hypertriglycéridémie** sont fréquemment observées. Il n'est pas encore complètement établi si l'élévation de ces paramètres découle directement de la PA ou si elle est liée à une maladie concomitante prédisposante (Nelson et Couto, 2020).

Une élévation de la **CRP** en cas de PA est souvent rapportée dans la littérature, avec une moyenne de 56 mg/L chez les chiens malades (Chan *et al.*, 2009 ; Covin et Steiner, 2022 ; Holm *et al.*, 2004 ; Sato *et al.*, 2017).

c. Ionogramme

Comme évoqué précédemment, une **hypocalcémie ionisée** est parfois observée, bien que ce phénomène reste beaucoup plus rare chez le chien (3 %) que chez le chat (40 %). Plusieurs mécanismes sont proposés : une chélation du calcium par les acides gras libres - qui augmentent en cas de PA - et une séquestration du calcium dans les tissus mous et dans les graisses péri-pancréatiques suite à leur saponification (Hess *et al.*, 1998 ; Holowaychuk, 2013). Une **hypercalcémie** pourrait également être retrouvée dans certains cas, mais la littérature manque de données à ce sujet (Cridge *et al.*, 2021 ; Nelson et Couto, 2020).

Les vomissements sont à l'origine de nombreuses pertes ioniques. On note ainsi une **diminution du potassium** dans 20 % des cas, du **sodium** dans 33 % des cas et du **chlore** dans 81 % des cas. L'anorexie et la sécrétion d'aldostérone en réponse à l'hypovolémie pourraient être des facteurs supplémentaires d'hypokaliémie (Nelson et Couto, 2020).

Une **hypernatrémie** liée à la déshydratation peut être mise en évidence dans 12 % des cas (Nelson et Couto, 2020).

d. Analyse d'urine

L'analyse d'urine peut révéler une **cylindrurie** secondaire à l'IRA, une **bilirubinurie** et une **protéinurie** (Eleonora Gori *et al.*, 2019).

B. Enzymologie

L'**enzymologie** est une méthode de diagnostic de la PA communément utilisée en pratique courante. La mesure de l'activité des enzymes d'intérêt repose sur deux techniques : la **méthode catalytique** et la **méthode immunologique**. La première consiste à déterminer l'**activité d'une enzyme** dans un échantillon en évaluant l'utilisation d'un de ses substrats ou l'accumulation d'un de ses produits, le plus souvent via des réactions colorimétriques. La seconde, elle, repose sur l'utilisation d'**anticorps spécifiques** de l'enzyme pour en déterminer sa concentration (Cridge *et al.*, 2021 ; Nelson et Couto, 2020).

a. Méthodes catalytiques

Plusieurs enzymes, dont les activités sont reliées au pancréas, sont ciblées par la méthode catalytique : l'**amylase**, la 1,2 diglycéride (1,2 DiG) lipase – dite « **lipase non spécifique** », la 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid –(6'-methylresofurin) ester (**DGGR**) lipase et la **trioléine lipase**.

- Activité de l'amylase

L'**amylase** a longtemps été utilisée comme biomarqueur de PA chez le chien. Aujourd'hui, de nombreuses études remettent **en question son utilité** (Brobst *et al.*, 1970 ; Cridge *et al.*, 2021).

Tout d'abord, **son origine multiple**, aujourd'hui communément admise, **nuît à sa spécificité** (McCord *et al.*, 2012 ; Simpson *et al.*, 1991 ; Yuki *et al.*, 2015). De plus, sa **sensibilité** a été démontrée **inférieure à celles d'autres méthodes** diagnostiques, telles que les tests Spec cPL® et Snap cPL® (McCord *et al.*, 2012 ; Jorg M. Steiner *et al.*, 2008).

La détermination de l'activité de l'amylase dans le sérum ne fait par conséquent **plus partie de la démarche diagnostique de base** en cas de suspicion de PA. Néanmoins, certains auteurs suggèrent qu'une augmentation importante de l'ordre de **3 à 5 fois la borne supérieure** de l'intervalle de référence, dans un contexte clinique approprié, devrait amener à considérer plus sérieusement l'hypothèse d'une PA (Cridge *et al.*, 2021).

- Activité de la lipase non spécifique

La méthode traditionnelle de dosage de la **lipase** repose sur la réaction d'hydrolyse du 1,2 DiG, à l'origine d'un changement de couleur. Si cette méthode a longtemps été utilisée, la communauté scientifique reconnaît aujourd'hui son **manque de spécificité** (Bellah et Bell, 1989 ; Cridge *et al.*, 2021 ; Polzin *et al.*, 1983). Son utilisation dans la pratique courante est aujourd'hui largement en diminution, **au profit de l'utilisation de la DGGR et de la trioléine lipase**, plus spécifiques (Graca *et al.*, 2005).

- Activité de la DGGR lipase

Un test utilisant le DGGR comme substrat a été développé et validé il y a une vingtaine d'année (Goodband *et al.*, 2018 ; Graca *et al.*, 2005 ; Panteghini *et al.*, 2001).

En établissant une valeur seuil de **120 U/L**, la sensibilité de ce test a été mesurée à **93%**, la spécificité à **53 %**. Dans le cas d'une valeur seuil de **180 U/L**, la spécificité augmentait à **66 %**, au détriment d'une sensibilité diminuée à **73 %** (Graca *et al.*, 2005). Dans une autre étude utilisant cette fois une valeur seuil de **216 U/L**, les résultats étaient étonnamment meilleurs avec une sensibilité de **90,9 %** et une spécificité de **74,3 %** (Cridge *et al.*, 2018a). Enfin, une étude plus récente a mis en évidence que pour une valeur seuil de **42.15 U/L**, la sensibilité et la spécificité s'élevaient à respectivement **81,0 %** et **92,1 %** (Hope *et al.*, 2021). La mesure

de l'activité de la DGGR lipase semble donc être un test présentant de **bons résultats**. Un **manque de spécificité** a néanmoins été souligné par l'étude de chiens atteints d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) (Cridge *et al.*, 2021) et par celle de chiens ayant reçu une injection d'héparine, sans affection pancréatique concomitante (Lim *et al.*, 2020). La **variabilité** des valeurs mesurées en fonction des études et le **manque d'homogénéité dans la valeur seuil** optimale constituent par ailleurs des limites à l'utilisation de cette technique.

- Activité de la trioléine lipase

Une nouvelle méthode de mesure utilisant la **trioléine** comme substrat a été conçue par le laboratoire Fujifilm Corporation de Tokyo : le **Fuji DRI-CHEM v-LIP-P assay® (V-LIP-P)**. Ce test est commercialisé avec une valeur seuil recommandée de **160 U/L**. La linéarité de ce test a été estimée à 0,99 et les variabilités inter-tests et intra-tests inférieures à 3 % (Escribano *et al.*, 2018). L'étude restant néanmoins peu accessible, ces résultats nécessiteraient une validation supplémentaire.

La littérature ne dispose à ce jour que **d'une seule étude** traitant de la performance clinique de ce test. Avec la valeur seuil recommandée de 160 U/L, la sensibilité a été estimée à **100 %** et la spécificité à **89,5 %** (Yuki *et al.*, 2016). Ainsi, si les résultats annoncés semblent **excellents** au premier abord, **davantage d'études** seraient souhaitables pour confirmer ces données. En outre, l'étude de chiens atteints d'IPE a, cette fois encore, remis en question la spécificité de ce test (Steiner *et al.*, 2017).

b. Méthodes immunologiques

La méthode immunologique permet notamment de doser l'**enzyme trypsine-like (TLI)**. De même, une méthode permettant d'évaluer l'**immuno-réactivité de la lipase pancréatique canine (cPLi)** a été développée par le Texas A&M University Gastrointestinal Laborator. Il s'agit d'un test enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) basé sur l'utilisation de deux anticorps monoclonaux reconnaissant chacun un épitope spécifique de la lipase pancréatique canine (cPL) (Cridge *et al.*, 2021 ; Nelson et Couto, 2020).

En pratique, la méthode de dosage de la cPLi a été reprise par le laboratoire Idexx et deux tests d'utilisation courante ont été mis au point ces dernières années : le test **Spec cPL®**, qui permet un dosage **quantitatif** de la concentration de la cPLi, et le test **Snap cPL®**, qui offre un résultat **semi-quantitatif** de la de la cPLi (Beall *et al.*, 2007 ; IDEXX Laboratories, 2016). Plus récemment, les tests **VetScan cPL®** et **Vcheck cPL®** ont été respectivement mis au point par les laboratoires Axis et Bionote selon la même méthode immunologique.

- Le test Spec cPL®

Les études de développement et de validation du dosage de la cPLi ont permis de définir un **intervalle de référence compris entre 0 et 200 µg/L**, avec une **zone équivoque entre 201 et 399 µg/L** (Texas A&M University, 2023). Ces valeurs seuil, appliquées au test Spec cPL®, ont été vérifiées par de **nombreuses études** (Cridge *et al.*, 2018a ; Haworth *et al.*, 2014 ; Hulsebosch *et al.*, 2016 ; Trivedi *et al.*, 2011).

De très nombreuses études se sont intéressées aux caractéristiques de ce test dans un cadre clinique. Pour une valeur seuil de **400 µg/L**, la sensibilité a ainsi été estimée à **21 %** (Trivedi *et al.*, 2011) en cas de pancréatite modérée, et à **63,4 %** (Jorg M. Steiner *et al.*, 2008) et **71 %** (Trivedi *et al.*, 2011) en cas de pancréatite sévère. Pour une valeur seuil de **200 µg/L**, elle s'élevait respectivement à **43 %** (Trivedi *et al.*, 2011), et **72,3 %** (Jorg M. Steiner *et al.*, 2008) et **71 %** (Trivedi *et al.*, 2011).

Pour une valeur seuil de **400 µg/L**, la spécificité a quant à elle été mesurée à **100 %** (Trivedi *et al.*, 2011), **97,5 %** (Neilson-Carley *et al.*, 2011) et **90 %** (Mansfield *et al.*, 2012), tandis que pour une valeur seuil de **200 µg/L**, elle était réduite à **86 %** (Trivedi *et al.*, 2011) et **80 %** (Mansfield *et al.*, 2012).

Le test Spec cPL® présente donc de **bons résultats**, et en particulier une **bonne spécificité**, dans les cas de **PA sévères**. Le **choix du seuil** permet d'adapter le test aux attentes du clinicien en termes de sensibilité et de spécificité.

- Le test Snap cPL®

Le **test Snap cPL®** est un **test rapide au chevet du patient** mis au point par le laboratoire Idexx reposant sur le même principe de dosage que le test Spec cPL®. Le test est conçu pour présenter un **résultat positif lorsque la cPLi est supérieure à 200 µg/L** (IDEXX Laboratories, 2016). Leur **correspondance** a initialement été évaluée **entre 96 et 100 %** lorsque la cPLi était dans l'intervalle de référence, et **entre 88 et 92 %** lorsque la cPLi était supérieure aux limites hautes. Les mesures de la cPL associées à un test Snap cPL® normal et un test Spec cPL® anormal se trouvaient dans la zone équivoque (Beall *et al.*, 2011). D'autres études plus récentes ont permis de quantifier cette correspondance par un score κ de **0,78** (Haworth *et al.*, 2014) et par un coefficient de corrélation intraclass (ICC) de **0,92** (Cridge *et al.*, 2018a).

En fonction des études, la **sensibilité** de ce test a été estimée à **91,5 – 94,1 %** (McCord *et al.*, 2012), à **82 %** (Haworth *et al.*, 2014) et à **73,9 % - 100 %** (Cridge *et al.*, 2018a). Sa **spécificité** a quant à elle été mesurée à **71,1 – 77,5 %** (McCord *et al.*, 2012), à **59 %** (Haworth *et al.*, 2014) et à **71,1 – 77,8 %** (Cridge *et al.*, 2018a). En raison de cette **faible spécificité**, il est conseillé par le commerçant de **confirmer un résultat positif du test Snap cPL®** par un dosage quantitatif par le test Spec cPL® (IDEXX Laboratories, 2016).

- Le VetScan cPL Rapid Test®

Le **VetScan cPL Rapid Test®** est un test réalisable au chevet du patient offrant une **mesure semi-quantitative** de la cPLi. La **répétabilité** de ce test, quantifiée par un CV moyen de 17,0 % mais supérieur à 20 % sur certains échantillons, a été questionnée par certains auteurs (Cridge *et al.*, 2020a). Une étude suggère que les valeurs mesurées par le VetScan cPL Rapid Test® pourraient être inférieures à celles mesurées par le test Spec cPL®, et que **l'intervalle de référence** établi pour le second, dont l'utilisation est actuellement recommandée par le commerçant, ne serait pas approprié pour le VetScan cPL Rapid Test® (Cridge *et al.*, 2020a).

Il n'existe **qu'une seule étude** à ce jour s'intéressant aux caractéristiques du VetScan cPL Rapid Test® dans un contexte clinique. Cette étude prospective incluant 50 chiens a comparé les performances du test à un diagnostic de référence établi sur des données cliniques et échographiques. La sensibilité du test était dans cette étude de **73,9 - 83,3 %** ; la spécificité de **76,9-83,8 %** (Cridge *et al.*, 2018).

- Le test Vcheck canine pancreas-specific lipase®

Le **test Vcheck cPL®** est un **test quantitatif** réalisable au chevet du patient mis au point par le laboratoire Bionote. Son fonctionnement repose lui aussi sur l'utilisation d'anticorps spécifiques de la lipase pancréatique. L'intervalle de référence a été défini par le fabricant entre **50 et 2 000 µg/L** (Bionote, 2020). La **répétabilité de ce test est variable** entre les études, avec des CV de 23,7 % (Cridge *et al.*, 2020a) et 12.1 % (Jakus *et al.*, 2023) rapportés. De plus, la linéarité semble acceptable lors des basses concentrations mais elle serait **insuffisante en cas de concentrations élevées** (Jakus *et al.*, 2023).

Une seule étude dans la littérature permet à ce jour d'estimer les performances cliniques du test Vcheck cPL®. Si les tests Vcheck cPL® et Spec cPL® ont permis d'aboutir à une classification identique de chiens atteints de PA dans la majorité (86 %) des cas, il semblerait que ces deux tests ne soient **pas interchangeables** et que les **valeurs de l'intervalle de référence** du test Vcheck cPL® nécessitent encore d'être ajustées. Par ailleurs, si les concentrations en cPL mesurées par le test Vcheck cPL® étaient significativement différentes entre les groupes malades et sains, des **recouvrements importants** étaient rapportés et questionnent encore son utilisation clinique en routine (Jakus *et al.*, 2023).

- La TLI

Le dosage de la **TLI** permet une **mesure du trypsinogène et de la trypsine**, supposés relargués en plus grande quantité en cas de PA. En pratique, cette technique n'est **pas jugée suffisamment sensible** pour le diagnostic de PA et est **réservée au diagnostic d'IPE** (Mansfield et Jones, 2000 ; Trivedi *et al.*, 2011 ; Williams et Batt, 1988).

c. Correspondance entre les tests

La **correspondance entre une mesure de l'activité de la DGGR lipase et le test Spec cPL®** (valeur seuil de 400 µg/L) a été mesurée dans plusieurs études : ont été estimées des valeurs de coefficient

k de Cohen à **0,679** (valeur seuil de 245 U/L) (Goodband *et al.*, 2018), à **0,89** (valeur seuil de 216 U/L) (Cridge *et al.*, 2018a), à **0,751** (valeur seuil de 42,15 U/L) (Hope *et al.*, 2021) et entre **0,55** (valeur seuil de 108 U/L) et **0,80** (valeur seuil de 216 U/L) (Kook *et al.*, 2014). Ces valeurs sont jugées élevées et suffisantes par certains auteurs ; pour d'autres, elles devraient atteindre 0,9 pour être considérées satisfaisantes (Cridge *et al.*, 2021).

La **corrélation entre le test V-LIP-P® et le test Spec cPL®** (valeur seuil de 400 µg/L.) a été mesurée par un coefficient de corrélation élevé de **0,91** (Ishioka *et al.*, 2011).

La **concordance entre le VetScan cPL Rapid Test® et la technique Spec cPL®** a été évaluée grâce à un ICC de **0,96**. Dans cette étude, la corrélation ainsi mesurée était **meilleure que celle du Snap Test cPL®** avec le test Spec cPL® (Cridge *et al.*, 2018a).

C. Imagerie médicale

Lors de PA chez le chien, les **examens d'imagerie** possèdent une importance non négligeable dans la démarche diagnostique et pronostique.

a. Radiographie

• Radiographie abdominale

Les **clichés radiographiques abdominaux** sont en général en cas de PA, même sévère, **peu modifiés**. Dans certains cas, ils peuvent mettre en évidence une **diminution de contraste focale** dans l'aire abdominale crâniale, liée à un phénomène de péritonite locale, un **effet de masse** entre l'angle pyloro-duodénal et le côlon et un **épaississement de la paroi duodénale**. Plusieurs organes peuvent apparaître **dilatés et déplacés**, probablement de fait de la nécrose des graisses pancréatiques : le duodénum latéralement, le côlon transverse caudalement, l'estomac latéralement. Un **épanchement abdominal** peut également être observé (Hess *et al.*, 1998 ; Kleine et Hornbuckle, 2005 ; Nelson et Couto, 2020) (Figure 9). Peu sensible (24 %), la radiographie permet avant tout **d'exclure d'autres affections** du diagnostic différentiel (Hess *et al.*, 1998 ; Nelson et Couto, 2020).



Figure 9 : Légère diminution du contraste radiographique en région abdominale crâniale sur une radiographie abdominale latérale d'un chien atteint de pancréatite aiguë (Nelson et Couto, 2020)

• Radiographie thoracique

La pertinence de la radiographie thoracique dans le cadre de la **recherche des complications** de la PA est de plus en plus soutenue. Dans une étude prospective récente, 81 % des chiens possédaient des images pulmonaires modifiées : dans 52 % des cas l'opacification était **alvéolaire**, dans 48 % des cas **interstitielle**. Par ailleurs, 12 % des chiens présentaient une **bronchopneumonie par aspiration** (Eleonora Gori *et al.*, 2020a).

De plus, des images **d'épanchement thoracique** ont été rapportées lors de cas graves (Hess *et al.*, 1998 ; Kleine et Hornbuckle, 2005 ; Steyn et Wittum, 1993).

Enfin, l'existence de **thrombo-embolies pulmonaires** secondaires à une PA est fortement suspectée, et bien démontrée chez le chat et l'homme (Goggs *et al.*, 2009 ; Schermerhorn *et al.*, 2004).

b. Echographie abdominale

- Echographie abdominale sans contraste

L'échographie abdominale constitue un élément fondamental de la démarche diagnostique en cas de suspicion de PA. Parmi les images évocatrices de cette affection en mode B, un **élargissement du pancréas**, une **hypo-échogénéicité focale ou diffuse du parenchyme**, une **hyper-échogénéicité de la graisse mésentérique péri-pancréatique**, la présence de **fluide péri-pancréatique**, une **obstruction du canal cholédoque**, l' et un **iléus gastrique et duodénal** peuvent être relevés (Anderson *et al.*, 2008 ; Hecht et Henry, 2007 ; Hess *et al.*, 1998 ; Murakami *et al.*, 2019 ; Nyland *et al.*, 1983 ; Palermo *et al.*, 2020 ; A. R. Wilkinson *et al.*, 2020) (Figure 10). Ces images sont le plus souvent rapportées au niveau du **lobe droit** ; il est cependant difficile de savoir si cela est dû à une localisation préférentielle des lésions ou à un accès plus facile pour l'opérateur (Hess *et al.*, 1999). Une **douleur** au passage de la sonde échographique est également souvent rapportée (Nelson et Couto, 2020).

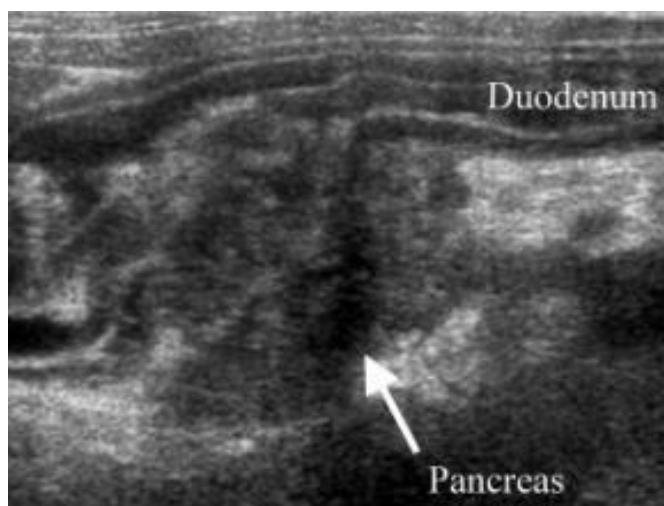


Figure 10 : Image échographique du pancréas d'un chien souffrant de pancréatite aiguë : sont visibles un élargissement du lobe droit du pancréas, une hypo-échogénéicité du parenchyme pancréatique, une hyper-échogénéicité de la graisse péri-pancréatique et une altérations de la structure en couches de la paroi du duodénum (Hecht et Henry, 2007)

Cependant, toutes les **causes d'œdème pancréatique**, telles que l'hypoalbuminémie et l'hypertension portale, peuvent être responsables d'images similaires d'augmentation de la taille et d'hypo-échogénéicité du pancréas (Cridge *et al.*, 2020b ; R. Wilkinson *et al.*, 2020). Par ailleurs, la performance de cet examen est conditionnée par la **présence de gaz** dans l'estomac et le duodénum, l'**expérience** de l'imageur et l'**inconfort** du patient (Cridge *et al.*, 2021).

La **sensibilité et la spécificité** de l'examen échographique ont fait l'objet de nombreuses études avec des résultats **très variables**. Cette diversité reflète probablement les compétences de l'imageur et les critères de référence utilisés. En particulier, au sein d'une même étude, lorsqu'un seul critère était jugé suffisant pour diagnostiquer une PA, la sensibilité était de 89 % et la spécificité de 43 %, alors que quand le seuil était fixé à trois critères, elles étaient respectivement de 43 % et 92 % (Cridge *et al.*, 2020c). Cette étude a néanmoins fait l'objet de critiques (Cridge *et al.*, 2020b ; R. Wilkinson *et al.*, 2020). Une étude plus ancienne rapporte une sensibilité de 68 % (Hess *et al.*, 1998).

L'échographie peut également être utile pour **suivre l'évolution** de la PA. En effet, une étude a montré que des signes échographiques de PA pouvaient apparaître **entre 40 et 52 heures après l'admission** de patients présentant des symptômes évocateurs. Les auteurs soulignent l'importance de réaliser plusieurs examens échographiques au moins pendant les 52 premières heures (Puccini Leoni *et al.*, 2020).

Enfin, l'échographie permet d'identifier des **comorbidités** et des **complications** de la PA.

- Echographie abdominale de contraste

L'**échographie de contraste** consiste à réaliser une échographie classique **après injection veineuse d'un produit de contraste ultrasonore**. Cette technique permet de mieux visualiser la **perfusion** de certains organes et de mieux caractériser certaines lésions focales (D'Onofrio *et al.*, 2007).

Cette méthode, bien décrite en médecine humaine, permettrait de **quantifier et distinguer les zones inflammatoires** – au niveau desquelles le contraste est augmenté – des **zones nécrotiques, avasculaires** – au niveau desquelles le contraste est absent. Elle permettrait également d'identifier et délimiter des affections concomitantes, telles une pancréatite chronique ou une lésion tumorale (Badea *et al.*, 2009 ; D'Onofrio *et al.*, 2007 ; Golea *et al.*, 2010 ; Lim *et al.*, 2015) (Figure 11).

Chez le chien, des élévations de **la valeur du pic d'intensité au niveau du pancréas** et du **temps nécessaire pour atteindre ce pic** seraient associées à la présence d'une PA (Lim *et al.*, 2015 ; Rademacher *et al.*, 2016). Ces données ne sont néanmoins pas constantes entre les études (Avante *et al.*, 2020).

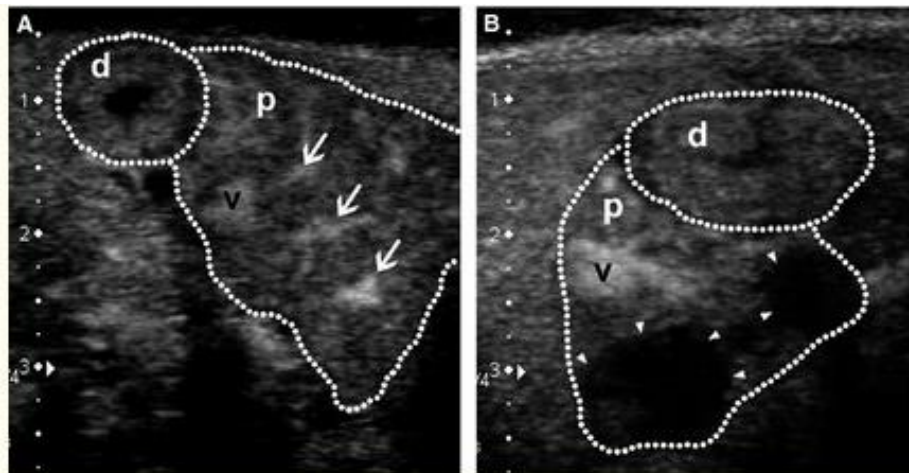


Figure 11 : Images d'échographie de contraste de la vue transverse du lobe pancréatique droit (p) et de la muqueuse du duodénum descendant adjacent (d) chez deux chiens souffrant de pancréatite aiguë : (A) pancréas élargi présentant des zones de contraste hétérogènes et des limites irrégulières, (B) pancréas présentant deux zones non contrastées au sein du parenchyme (Lim *et al.*, 2015)

L'échographie abdominale de contraste constitue donc un outil diagnostique prometteur pour la PA chez le chien, mais reste à ce jour **peu accessible** dans le milieu vétérinaire.

- Elastographie

L'**élastographie** est une technique qui consiste à analyser la **déformation des tissus à la suite de la propagation d'une contrainte** - mécanique, vibratoire ou de cisaillement. Elle permet d'évaluer la dureté et l'élasticité d'un tissu. Ces propriétés peuvent en effet être altérées dans certaines affections (R. M. S. Sigrist *et al.*, 2017).

Deux études ont montré que la **vitesse de l'onde de cisaillement** était significativement **plus élevée chez les chiens atteints** de PA que chez les chiens sains lors d'élastographie par onde de cisaillement à deux dimensions (« two-dimensional shear wave elastography ») (Avante *et al.*, 2020 ; Cho *et al.*, 2022). En outre, il semblerait qu'il existe une **corrélation entre cette technique d'imagerie et la concentration sanguine en Spec cPL ®** (Cho *et al.*, 2022). Plus d'investigations restent néanmoins nécessaires pour

conclure quant à l'intérêt pratique de l'élastographie pour la PA du chien, encore très peu disponible en médecine vétérinaire.

c. Examen tomодensitométrique de l'abdomen

Le **scanner**, ou examen tomодensitométrique, est une technique d'imagerie médicale consistant à analyser l'absorption des rayons X de différents tissus pour en reconstituer une image en deux ou trois dimensions. L'injection intraveineuse d'un produit de contraste iodé permet de mieux visualiser l'irrigation des organes et des tissus adjacents et est, à ce titre, souvent utilisée en pratique : on parle dans ce cas d'**angioscanner**. Bien étudié en médecine humaine, cet examen ne faisait jusqu'à récemment pas partie de l'exercice courant en médecine vétérinaire. Sa disponibilité ayant réellement augmenté dans les hôpitaux et cliniques vétérinaires, son intérêt clinique a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années (Seeram, 2018).

L'**atténuation d'un pancréas normal** au scanner est équivalente ou diminuée à celle du foie et de la rate. Son rehaussement à la suite de l'injection intraveineuse de produit de contraste est uniforme (Marolf, 2016) (Figure 12).

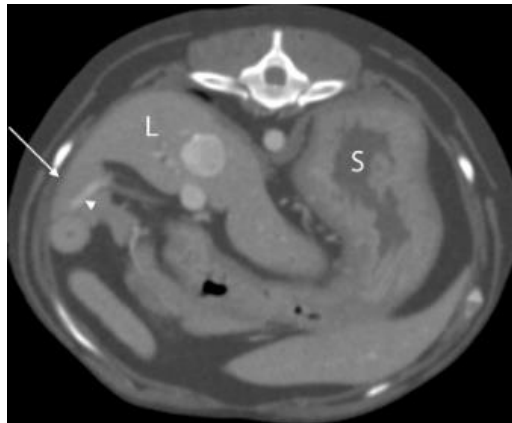


Figure 12 : Image d'angioscanner après administration intra-veineuse de produit de contraste du pancréas (flèche), du foie (L) et de l'estomac (S) d'un chien sain (Marolf, 2016)

En cas de PA, le pancréas apparaît **élargi, hypo-atténuant et mal délimité**. Son rehaussement est dans la grande majorité des cas **hétérogène**, avec des figures en anneaux ou en patchs possibles, mais pas systématiques. Les **tissus mésentériques péri-pancréatiques** peuvent être hyper-atténuants et de l'**épanchement** peut être observé (Adrian *et al.*, 2015 ; French *et al.*, 2019). L'angioscanner permet également de détecter la présence de **kystes**, d'**abcès** et de **pseudo-kystes** pancréatiques ainsi que de **thromboses de la veine porte** (Marolf, 2016) (Figure 13).

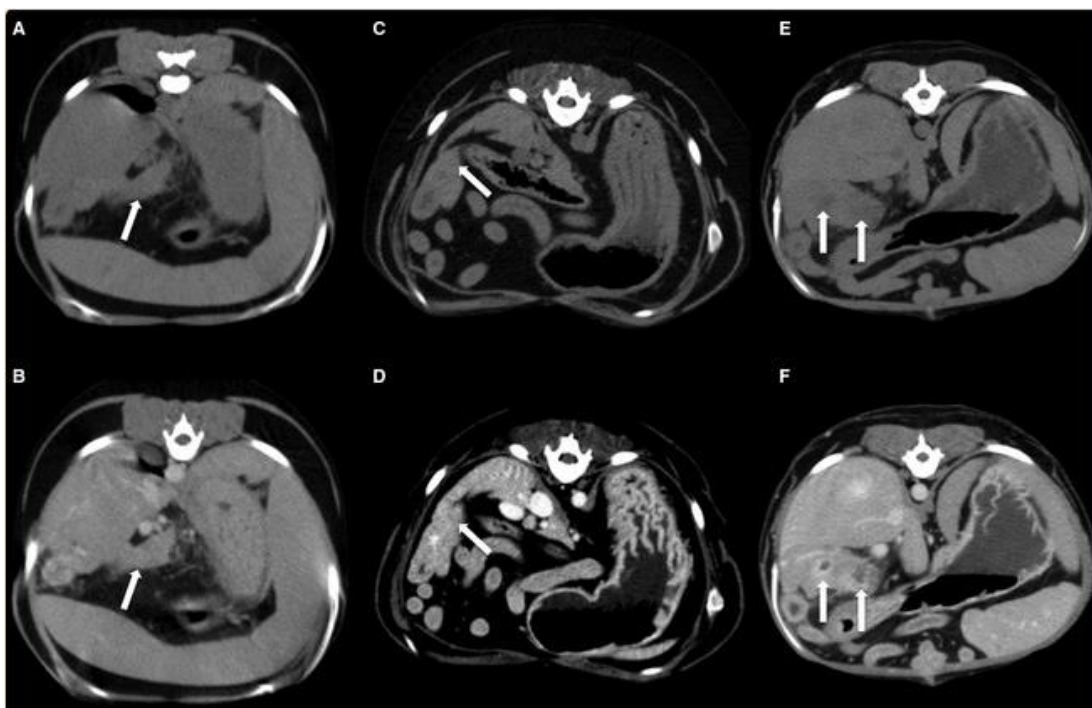


Figure 13 : Images d'angioscanners de trois chiens atteints de pancréatite aiguë avant injection de produit de contraste (A, C, E) et après une phase de délai (B, D, F) : le rehaussement du pancréas peut être homogène (B), hétérogène (D) ou avec un motif en anneau (F) (Adrian *et al.*, 2015).

Le scanner est largement utilisé en médecine humaine pour le diagnostic de PA et est considéré hautement sensible et spécifique. Sa réalisation permet par ailleurs de détecter d'éventuelles comorbidités digestives ou endocriniennes (Adrian *et al.*, 2015). Une étude a montré que l'angioscanner était chez le chien un **meilleur moyen diagnostique de PA sévère et de thrombose de la veine porte** que l'échographie. En revanche, aucune de ces deux techniques n'apparaissait supérieure dans sa **détection des stades moins évolués** (French *et al.*, 2019 ; von Stade *et al.*, 2021). La répétition d'angioscanners chez un patient atteint de PA ne présente a priori pas d'intérêt (French *et al.*, 2020).

d. Examen IRM de l'abdomen

L'**examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM)** repose sur le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN). Il permet d'obtenir une visualisation des tissus mous à l'intérieur du corps en deux ou trois dimensions. Grâce à une modification des paramètres d'acquisition, **deux pondérations** de l'image peuvent être obtenues : T1 et T2. Les fluides apparaissent ainsi hypo-intenses en pondération T1 et hyper-intenses en pondération T2. L'IRM est un examen **coûteux** et nécessite l'**anesthésie** du patient. Bien que **de plus en plus disponible**, son utilisation en médecine vétérinaire reste rare (Marolf, 2016).

L'image du **pancréas normal** pondérée en **T1** est **uniformément hyper-intense** comparée au foie, et **iso à hypo-intense** quand l'image est pondérée en **T2** avec suppression du signal des graisses. Chez l'humain et le chat, une PA se caractérise par un élargissement de l'organe, une hypo-intensité du parenchyme sur les images pondérées en T1 et une hyper-intensité sur celles pondérées en T2 avec suppression du signal des graisses, un rehaussement du contraste, une dilatation du conduit pancréatique et une hyper-intensité de la graisse péri-pancréatique en T2. De l'œdème au sein de pancréas peut être mis en évidence. Des abcès, kystes et pseudo-kystes pancréatiques peuvent aussi être observés (Balci *et al.*, 2009 ; Briola, 2022 ; Marolf, 2016 ; Marolf *et al.*, 2013) (Figures 14 et 15). A ce jour, il n'existe **pas d'étude** portant sur l'utilisation de l'examen IRM en cas de PA chez le chien.

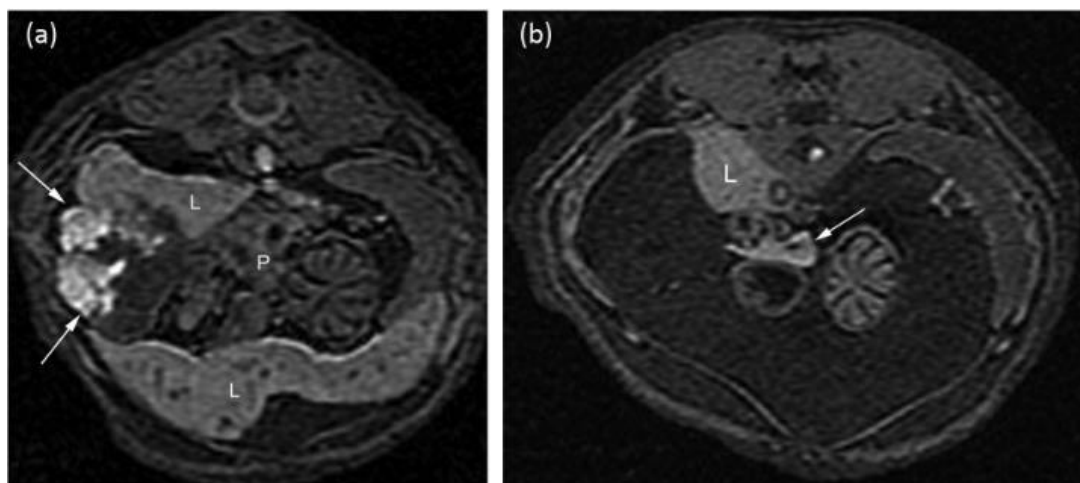


Figure 14 : Images IRM en coupe transversale pondérées en mode T1 : (a) du pancréas (P), du foie (L) et d'un cystadénome biliaire (flèche) d'un chat atteint de PA ; (b) du pancréas (flèche) et du foie (L) d'un chat sain (Marolf et al., 2013)

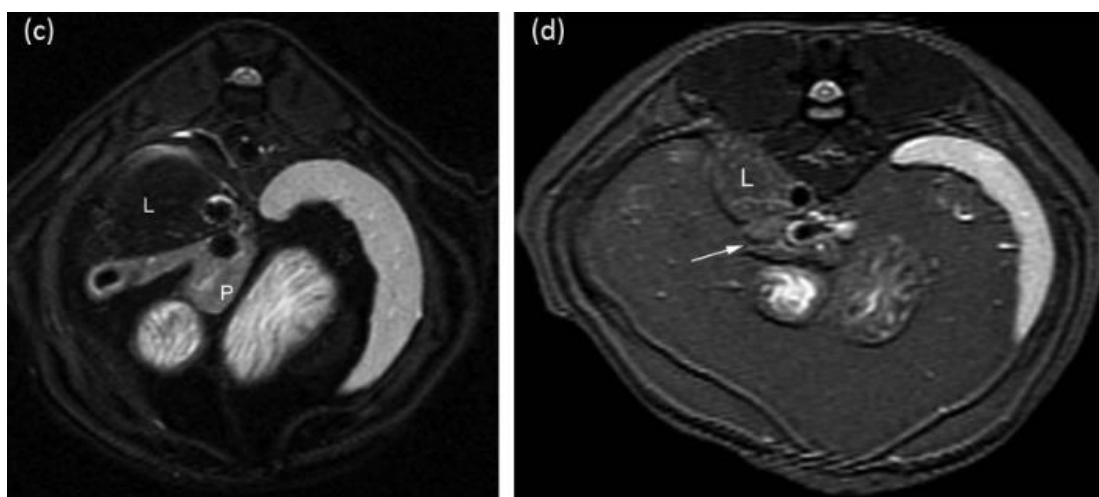


Figure 15 : Images IRM en coupe transversale pondérées en mode T2 avec suppression du signal des graisses : (a) du pancréas (P) et du foie (L) chez un chat atteint de pancréatite aiguë ; (b) du pancréas (flèche) et du foie (L) d'un chat sain (Marolf et al., 2013)

e. Endoscopie

- Echographie endoscopique

L'**échographie endoscopique**, ou écho-endoscopique, est un examen qui repose sur l'envoi d'**ultrasons** à l'extrémité d'un endoscope et leur analyse par un échographe relié. Cette technique permet **de visualiser certains tissus** d'un point de vue interne mais aussi de prélever des **biopsies** (Nelson et Couto, 2020).

Elle fait partie des **examens les plus sensibles**, avec le scanner et l'IRM, en médecine humaine pour la détection de PA (Jenssen et Dietrich, 2009). Une étude s'est intéressée à son utilisation chez le chien : tout le pancréas pouvait être visualisé à l'exception du tiers distal du lobe droit. Des **aspirations à l'aiguille** pouvaient être réalisées. **Aucune complication** n'a été rapportée suite à la procédure (Kook et al., 2012). L'utilité diagnostique de cet examen reste encore à investiguer.

- Cholangio-pancréatographie endoscopique rétrograde

Dans le cas de la **cholangio-pancréatographie endoscopique rétrograde**, l'endoscopie est associée à une utilisation des **rayons X** pour visualiser les conduits pancréatiques et biliaire. Elle est utilisée en médecine humaine dans un contexte de PA pour **visualiser** le conduit pancréatique et réaliser des **biopsies** pancréatiques (Nelson et Couto, 2020).

Chez le chien, son utilisation a été rapportée chez des patients atteints d'**affections gastro-intestinales chroniques** (Spillmann *et al.*, 2005, 2004). Toutefois, cette technique invasive est fréquemment rapportée comme la **cause de PA** et est même utilisée comme moyen expérimental d'induction de PA pour la recherche (J. M. Buscaglia *et al.*, 2008). Son emploi est donc discutable.

L'utilisation de l'endoscopie dans un contexte de PA chez le chien fait donc l'objet de très peu de données dans la littérature. En outre, elle nécessite un recours à l'anesthésie, facteur de risque connu de PA. Son usage dans la pratique courante à terme semble donc à ce jour peu justifié (Nelson et Couto, 2020).

D. Laparotomie exploratrice et laparoscopie

La **laparotomie exploratrice** permet d'évaluer l'**aspect macroscopique du pancréas** et des organes adjacents, ainsi que de rechercher des signes d'éventuelles **complications**. En cas de PA, celui-ci apparaît mou, œdémateux et hémorragique. Des adhérences fibrineuses, des abcès ou des pseudo-kystes peuvent être observés. Des zones de nécrose ou de cytotéatonecrose ainsi qu'un épanchement peuvent également être présents. Toutefois, un pancréas inflammé peut présenter un aspect macroscopique tout à fait normal (Newman *et al.*, 2004). Des auteurs ont évalué l'intérêt de la laparoscopie chez des chiens atteints de PA induites expérimentalement. Si l'étude de l'aspect macroscopique montrait un certain intérêt diagnostique, la qualité des biopsies réalisées était plus **questionnable** (Kim *et al.*, 2014).

La laparotomie et la laparoscopie sont des actes chirurgicaux **hautement invasifs** nécessitant une **anesthésie**. Il a été montré en médecine humaine qu'une intervention chirurgicale précoce sur le pancréas augmentait le **risque de mortalité** associé à cette affection (Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). Il n'existe pas de telles preuves en médecine vétérinaire, mais, le plus souvent, ces examens ne sont pas recommandés en raison de la balance bénéfices-risques.

La laparotomie exploratrice et la laparoscopie sont également des étapes nécessaires à la réalisation de **biopsies du pancréas et des organes adjacents**. L'acte de biopsie, en revanche, ne serait associé qu'à un risque faible d'induction de pancréatites post-opératoires tant que la vascularisation du pancréas est maintenue (Cordner *et al.*, 2010), aussi celles-ci semblent raisonnablement **envisageables si le patient doit subir une chirurgie** pour une autre raison que sa possible atteinte pancréatique (Nelson et Couto, 2020).

E. Examen cytologique

a. Cytoponction du tissu pancréatique

Une **cytoponction échoguidée** du pancréas peut être réalisée en cas de suspicion de PA chez le chien. Celle-ci révèle le plus souvent des **neutrophiles** dégénérés ou non dégénérés, des **débris cellulaires et nécrotiques**, des **minéralisations lipidiques** et/ou des groupes de **cellules pancréatiques exocrines** normaux ou hyperplasiques (Cridge *et al.*, 2021) (Figure 16).

Une étude a évalué la performance diagnostique de l'examen cytologique à **73,5 %** (Cordner *et al.*, 2015). Par ailleurs, cet examen pourrait être particulièrement intéressant en cas de **suspicion de tumeur pancréatique** (Cridge *et al.*, 2021).

En pratique, cet examen est rarement réalisé, probablement par crainte des complications. Néanmoins, la fréquence de survenue de **complications** dans la littérature s'avère **très bas** – 8 % des chiens selon une étude (Cordner *et al.*, 2015). Les complications rapportées incluent de la fièvre, des convulsions, un hémio-abdomen et un arrêt cardiaque entre trois heures et quatre jours. Toutefois, le rôle réel de la cytoponction dans la survenue de ces événements est à relativiser avec la présence initiale de comorbidités (Cordner *et al.*, 2015, 2010).

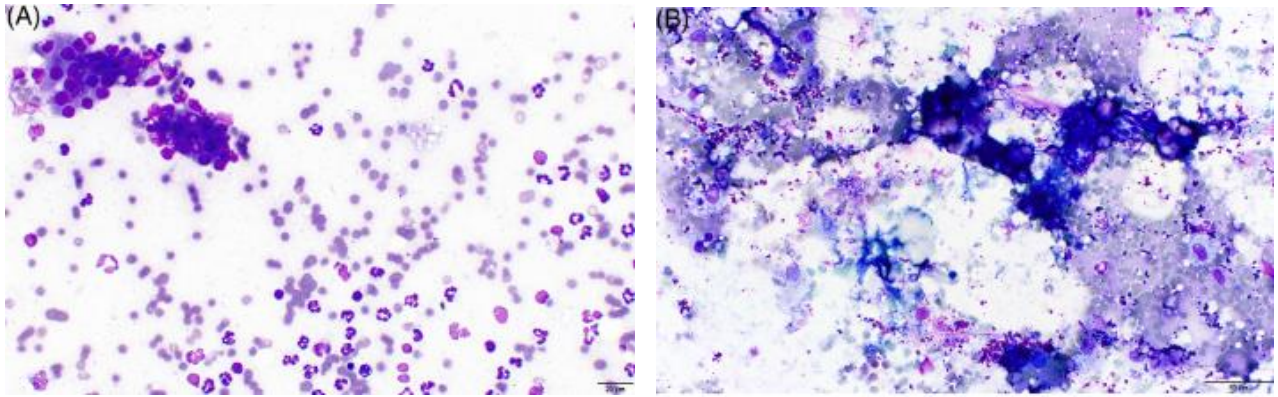


Figure 16 : Examens cytologiques de pancréas de chiens atteints de pancréatite aiguë : (A) figures de cellules pancréatiques exocrines matures, d'hématies et de neutrophiles non dégénérés dans un milieu acino-protéique granuleux, (B) figures d'hématies, de neutrophiles, de macrophages vacuolaires et de matériel minéralisé dans un milieu granulaire compatible avec du gel échographique (Cridge *et al.*, 2021)

b. Cytoponction de l'épanchement péri-pancréatique

L'analyse de l'épanchement associé aux PA du chien révèle généralement un **exsudat séro-hémorragique stérile**, bien que des transsudats modifiés et des épanchements chyleux soient également rapportés (Nelson et Couto, 2020). Les concentrations de l'amylase et de la lipase peuvent être plus élevées dans l'épanchement que dans le sérum. Une **concentration de la lipase dans l'épanchement élevée** pourrait même s'avérer diagnostique – notamment par rapport à un traumatisme abdominal, une néoplasie abdominale, une maladie cardiaque ou hépatique - d'après certains auteurs (Guija de Arespachaga *et al.*, 2006).

F. Examen histologique

Comme vu précédemment, l'**examen histologique** constitue le **moyen diagnostique de référence** pour la PA du chien (Newman *et al.*, 2006). La **spécificité** de cet examen est considérée excellente. Néanmoins, les lésions inflammatoires sont parfois localisées et cet examen peut souffrir d'un **manque de sensibilité** : un résultat négatif ne doit pas conduire de façon systématique à une exclusion de l'affection. De plus, la gravité des lésions histologiques ne semble **par corrélée à la gravité** des signes cliniques (Newman *et al.*, 2004).

En pratique, celle-ci est **rarement réalisée**. Elle reste néanmoins indiquée si le chien doit subir une laparotomie exploratrice pour une autre raison ou si une néoplasie pancréatique est suspectée (Aupperle-Lellbach *et al.*, 2020, 2019 ; Cridge *et al.*, 2020b). Plus d'études sur l'intérêt clinique en routine de cet examen restent nécessaires.

G. Autres biomarqueurs

a. Micro-ARN

Les **micro-ARN** sont des régulateurs de l'expression de gènes et jouent ainsi un rôle majeur dans les processus physiologiques et pathologiques. Les **nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques** qu'ils offrent dans un contexte de PA ont suscité un certain intérêt chez les chercheurs en médecine humaine ces dernières années (Yang *et al.*, 2020).

En médecine vétérinaire, des études ont montré qu'une augmentation de la concentration des micro-ARN **miR-148a, miR-216a, miR-216b, miR-217 et miR-375** (Rouse *et al.*, 2017) et **miR-126a et miR-375** (Lee *et al.*, 2018) en particulier était corrélée à la présence et l'**étendue de lésions histopathologiques** compatibles avec une pancréatite sur des modèles de PA expérimentales. Une étude récente sur des modèles de PA spontanée suggère un intérêt pour le **diagnostic et l'évaluation de la réponse au traitement** du cfa-

miR-375 sérique (Lee *et al.*, 2023). Plus d'investigations restent nécessaires avant de pouvoir intégrer les micro-ARN dans une démarche clinique de routine.

b. Inhibiteurs des protéases et marqueurs de l'inflammation

L'activation de nombreux inhibiteurs de protéases et marqueurs d'inflammation en cas de PA chez le chien sont aujourd'hui à l'étude. Une corrélation entre les concentrations sanguines de **l'anti-thrombine**, de **IL-6** et du **TNF α** et la présence de PA a par exemple été démontrée (Kuzi *et al.*, 2020a). De même, une protéine homologue de la protéine REG3A, connue en médecine humaine pour être surexprimée en cas de PA, a été mise en évidence chez le chien. Cette protéine, nommée **REG3E** (Regenerating island-derived protein 3E), serait présente en quantité plus importante dans les tissus pancréatiques canins en cas de PA (Peters *et al.*, 2022). Ce type de résultats est principalement d'utilité pour la recherche fondamentale, et, à ce stade, ne connaît pas encore d'application clinique.

H. Bilan de la démarche diagnostique

Il n'existe donc à ce jour pas de test 100 % sensible et 100 % spécifique pour diagnostiquer une PA chez le chien. Si l'histopathologie est considérée comme l'examen de référence, elle est généralement réservée à la recherche ou à l'examen post-mortem. En pratique, le diagnostic d'une PA chez le chien est fondé sur un faisceau convergent d'éléments cliniques et paracliniques évocateurs. La démarche clinique inclut le plus souvent des examens biochimiques et hématologiques de routine, un examen enzymologique – le plus souvent le test Spec cPL[®] ou la mesure de la DGGR lipase – et un examen échographique de l'abdomen. Néanmoins, de nombreuses techniques, telles que l'angioscanner ou les micro-ARN, sont aujourd'hui à l'étude et constituent des nouvelles perspectives diagnostiques prometteuses.

5. Traitement

A. Traitement étiologique

Dans les cas où une **cause** ou des **facteurs de risque** de l'épisode de PA ont été identifiés, il convient de les traiter, les réduire et/ou les prévenir dans la mesure du possible. Une prise en charge optimale de PA nécessite donc une anamnèse complète et orientée (Ettinger *et al.*, 2017).

En particulier, il est recommandé de bien évaluer la balance bénéfices risques relative à **l'administration de certains médicaments** - tels que le bromure de potassium, le phénobarbital ou la L-asparaginase (Gaskill et Cribb, 2000 ; Schleis *et al.*, 2011) – ou à la **réalisation d'un acte chirurgical** (Matthiesen et Mullen, 1990) ; une prise en charge alternative, lorsque celle-ci est envisageable, devrait être privilégiée. La prise en charge d'une PA inclut également le traitement d'une éventuelle **maladie infectieuse sous-jacente**, comme la babésiose ou la leishmaniose (Carrasco *et al.*, 1997 ; Möhr *et al.*, 2000). Une attention particulière devrait être portée à l'alimentation, avec notamment la gestion d'une éventuelle **hypertriglycéridémie** (Xenoulis *et al.*, 2020, 2010) et la prévention d'épisodes d'**indiscretion alimentaire** (Lem *et al.*, 2008). Certaines **dysendocrinies**, telles que l'hypothyroïdie, l'hypercorticisme et le diabète sucré, constituent des facteurs de risque avérés de PA et doivent à ce titre être considérées dans la démarche thérapeutique globale. Enfin, il est conseillé de prévenir au maximum les **contextes traumatiques** (Ettinger *et al.*, 2017).

B. Traitement symptomatique

Dans la majorité des cas, aucune cause ne peut être identifiée et le traitement de la PA repose exclusivement sur une approche symptomatique. Celle-ci comprend principalement et de façon presque systématique une fluidothérapie, une gestion de l'analgésie, une prise en charge antiémétique et un plan de réalimentation.

a. Fluidothérapie et correction des désordres électrolytiques

Le traitement d'un épisode de PA inclut systématiquement une **fluidothérapie agressive adaptée**. Celle-ci permet en effet de corriger l'état de déshydratation, de corriger les éventuels désordres électrolytiques et acido-basiques identifiés, de limiter l'hypoperfusion du pancréas et de participer à la prévention du SIRS et du MODS en maintenant la perfusion de l'ensemble des organes (Ettinger *et al.*, 2017 ; Nelson et Couto, 2020). Le **débit** doit être adapté au statut clinique de chaque patient (Ettinger *et al.*, 2017 ; Nelson et Couto, 2020).

D'un point de vue théorique, l'utilisation de **fluides alcalinisants**, tels que le Ringer Lactate, pourrait permettre de prévenir l'activation de nouvelles trypsines, et donc l'emballement du système, par augmentation du pH (Bhoomagoud *et al.*, 2009). En pratique, un réel effet protecteur du Ringer Lactate par rapport aux solutions salines a été démontré chez l'homme (Wu *et al.*, 2011) mais pas chez les rats (Kellum, 2002). Il n'existe à ce jour aucune étude chez le chien.

Les effets bénéfiques des **solutions hypertoniques combinant du dextran et du chlorure de sodium** ont été bien démontrés dans le cas de PA induites chez des rats (Donaldson et Schenk, 1979 ; Schmidt *et al.*, 1993). Il n'existe à ce jour pas de données comparables chez le chien. Certains auteurs recommandent le recours au dextran, à l'hétastarche ou aux solutions hypertoniques salines chez les chiens atteints de PA sévère (Mansfield et Beths, 2015).

La fluidothérapie permet en particulier la **correction d'une éventuelle hypokaliémie** secondaire aux vomissements et à la diminution de la prise alimentaire. L'hypokaliémie peut être à l'origine d'une faiblesse musculaire et d'une atonie gastro-intestinale néfastes pour le processus de récupération. Son augmentation ne devrait pas dépasser 0,5 mEq/kg/h selon les recommandations actuelles (Nelson et Couto, 2020).

b. Analgésie

La **gestion de l'analgésie** constitue un des piliers de la prise en charge d'une PA chez le chien. Etant donnée la difficulté à évaluer la douleur chez les animaux de compagnie, celle-ci devrait être considérée **indiquée dans tous les cas** (Flecknell, 2001). S'il existe de nombreuses options analgésiques disponibles lors de l'hospitalisation, le choix d'une thérapie analgésique efficace et sécuritaire lors du retour à domicile est plus complexe.

Dans la littérature, de **nombreuses molécules** ont été étudiées pour cette indication : mépéridine, butorphanol, buprénorphine, morphine, fentanyl, méthadone, hydromorphone, tramadol, perfusion continue de kétamine, perfusion continue de lidocaïne, $\alpha 2$ -agonistes, gabapentine, acétaminophène, carprofène ... Il convient de noter qu'il existe très peu d'études s'intéressant à leur intérêt dans le cas spécifique de la PA du chien et que la plupart des données dont nous disposons sont **issues d'extrapolations et de recommandations d'auteurs** (Mansfield et Beths, 2015 ; Nelson et Couto, 2020).

- Opiïdes

Les **opioïdes** sont des agonistes partiels ou complets des **récepteurs du système nerveux central μ , κ et δ** (Lemke et Creighton, 2010).

En pratique, les **agonistes μ partiels** – comme la buprénorphine - et les molécules **antagonistes μ et agonistes κ** – comme le butorphanol - semblent posséder une efficacité **insuffisante** en cas de PA sévère.

Les **agonistes μ complets** - comme la morphine, la méthadone, la mépéridine ou le fentanyl - devraient être **privilegiés** (Lemke et Creighton, 2010).

De plus en plus d'études s'intéressent à l'**administration transdermique de fentanyl** sous forme de patch. Cette galénique a l'avantage de permettre un relai de la prise en charge de la douleur à **domicile** pendant plusieurs jours. Toutefois, il a été montré que l'absorption systémique de fentanyl depuis les patches transdermiques était **erratique**, et dépendait en particulier de l'hydratation, de la température du patient et de sa circulation périphérique. De plus, les effets de la molécule ne sont généralement **observés qu'en 12 à 24 heures**. Enfin, il a été montré que le fentanyl possédait un effet détériorateur important sur la **motilité du tractus gastro-intestinal**, ce qui pourrait constituer une contre-indication chez certains patients atteints de PA (Lemke et Creighton, 2010). Le recours aux patchs transdermiques de fentanyl pour un usage vétérinaire dans le cadre d'un retour de l'animal à domicile est, à l'heure actuelle, illégal en France.

Pendant longtemps, il a été suggéré dans la littérature que les opioïdes **ralentissaient la vidange gastrique** et favorisaient la **contraction des sphincters pylorique et biliaire**, pouvant être ainsi à l'origine d'une exagération de la maladie. De tels effets sont en particulier décrits pour la morphine. La péthidine, le fentanyl et le butorphanol seraient pour certains auteurs quant à eux plus sûrs d'emploi (Edinoff *et al.*, 2021 ; Kerr, 2016 ; Kim *et al.*, 2020, 2020 ; Lemke et Creighton, 2010). L'importance clinique des effets des opioïdes sur le sphincter d'Oddi n'est cependant pas consensuelle (Nelson et Couto, 2020).

Une **dépression respiratoire** secondaire à l'administration d'agonistes complets μ est également rapportée. Néanmoins, certains auteurs considèrent que, sous réserve qu'il n'y ait pas d'utilisation concomitante d'un autre dépresseur du système respiratoire ou que le patient ne souffre pas de difficultés respiratoires, ces effets respiratoires ne connaîtraient pas d'importance pratique en clinique (Kerr, 2016).

Le **tramadol** est un analogue de la codéine, agoniste μ faible et inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il existe sous **formes orale et parentérale**. Il pourrait avoir de bons résultats chez certains individus mais son **efficacité reste très variable**. La dose préconisée chez le chien est extrapolée d'études réalisées chez l'homme et de nombreux auteurs conseillent une administration selon le principe de **titration** (KuKanich et Papich, 2004 ; Mansfield et Beths, 2015 ; Mastrocinque et Fantoni, 2003 ; Nelson et Couto, 2020).

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'efficacité analgésique des **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** varie en fonction des études. Une méta-analyse récente ne met ainsi en évidence aucune différence significative entre l'usage des opioïdes et celui des AINS pour la gestion de la douleur chez l'homme en cas de PA (Cai *et al.*, 2021). Par ailleurs, le rôle des AINS dans la **prévention des PA secondaires à une cholangiopancréatographie** a été largement démontré chez l'homme (Akshintala *et al.*, 2021 ; Paez *et al.*, 2021).

Ils présentent enfin l'avantage indéniable d'exister sous **forme orale**.

Les chiens atteints de PA étant plus à risque de développer des **ulcérations gastriques** ou des **insuffisances rénales**, il est recommandé de n'avoir recours aux AINS qu'avec précaution. Il a été démontré que les **AINS inhibiteurs des cyclo-oxygénases 2** (anti COX-2), tels que l'acétaminophène, ont des **toxicités gastro-intestinale et rénale moindre** chez le chien et pourraient constituer à ce titre une bonne option thérapeutique en cas de PA (Nelson et Couto, 2020). Des cas de PA secondaires à l'administration excessive d'acétaminophène restent néanmoins décrits chez l'homme (He *et al.*, 2018).

- Gabapentine

La **gabapentine** est une molécule développée en médecine humaine pour ses propriétés anti-convulsivantes. Il a été démontré que son action inhibitrice du relargage de certains neurotransmetteurs, tels que la substance P et le peptide relié au gène de la calcitonine, lui confère des propriétés analgésiques sur les **douleurs neuropathiques et post-opératoires en cas de chirurgie abdominale** (Lamont, 2008).

Son usage est actuellement répandu chez le chien lors de douleurs chroniques liées à un cancer, à une affection nerveuse ou à une opération, sans beaucoup de preuves d'efficacité réelle (Lamont, 2008). Etant donné le rôle de la substance P dans la physiopathologie de la PA chez le chien, l'administration de gabapentine pourrait **s'avérer intéressante en théorie** (Bhatia *et al.*, 1998 ; Frossard et Pastor, 2002). Aucune étude à ce jour ne l'a néanmoins démontré.

- Thérapies adjuvantes par perfusion continue

- Inhibiteurs des récepteurs NDMA

Il a été démontré que les récepteurs NDMA jouaient un rôle dans l'initiation et la maintenance d'une sensibilisation lors de douleur viscérale (Zhang *et al.*, 2004). La kétamine, **l'antagoniste des récepteurs NDMA** le plus puissant et spécifique disponible actuellement en clinique, pourrait en particulier participer à réduire la **sensibilisation centrale** et la **nociception viscérale issue du péritoine et des organes intra-abdominaux** (Berti *et al.*, 2009 ; Gaynor, 2008). De plus, l'utilisation de kétamine pourrait permettre la **diminution de la consommation en opioïdes** par effet d'épargne (Gaynor, 2008).

En clinique, l'administration de kétamine prend souvent la forme de **perfusion continue**, avec ou sans dose de charge. Les faibles doses ainsi administrées conduisent très rarement à des effets secondaires (Gaynor, 2008 ; Wagner *et al.*, 2002).

- Inhibiteurs des canaux sodiques voltage-dépendants

De plus en plus d'études s'intéressent à l'utilisation des **anesthésiques locaux inhibiteurs des canaux sodiques voltage-dépendants** sous forme de perfusion intra-veineuse dans le cadre de la prise en charge de la douleur. La lidocaïne administrée en **perfusion continue**, en particulier, aurait ainsi des effets analgésiques périphériques et centraux (Devor *et al.*, 1992 ; Jaffe et Rowe, 1995).

Chez l'homme, il a été montré que son utilisation permettait la diminution de la **douleur post-opératoire**, l'amélioration de la **fonction gastro-intestinale** et la diminution de la **consommation d'opioïdes** chez des patients ayant subi une chirurgie abdominale (Lamont, 2008 ; Vigneault *et al.*, 2011). Enfin, un effet **anti-inflammatoire** par réduction de la libération des anions superoxydes est avancé par quelques auteurs (Cassuto *et al.*, 2006 ; Hollmann *et al.*, 2001).

- Inhibiteurs des récepteurs de la neurokinine-1

Les **antagonistes des récepteurs de la neurokinine-1 (NK-1)** sont à l'origine d'une inhibition de la fixation de la substance P sur ces récepteurs, un neurotransmetteur intervenant dans les voies de la douleur. Parmi eux, le **maropitant** a fait l'objet de nombreuses études récentes en médecine vétérinaire. Si leur action **anti-émétique** est aujourd'hui largement établie au sein de la communauté scientifique, on leur découvre plus récemment un rôle dans les mécanismes de la **douleur d'origine centrale**, la **contraction des muscles lisses intestinaux**, la **vasodilatation** et l'**inflammation neurogénique** chez le chien. Leur utilisation dans la prise en charge de douleur viscérale semble de plus en plus indiquée (Sharun *et al.*, 2021). Une **action anti-inflammatoire** du maropitant a en outre été démontrée chez des souris atteintes de PA induites (Tsukamoto *et al.*, 2018). D'autres études restent néanmoins nécessaires pour évaluer l'intérêt clinique du maropitant dans l'analgésie de chiens atteints de PA spécifiquement.

- Anesthésie locale

Le recours à l'**anesthésie locale** est bien décrit en médecine humaine. Si elle présente de bons résultats, elle reste néanmoins recommandée dans le cadre d'une **thérapie adjuvante** (Cai *et al.*, 2021).

Il existe dans la littérature quelques cas de chiens atteints de PA dont la douleur, réfractaire aux agents analgésiques usuels, a pu être gérée par anesthésie locale - via un **bloc du plan abdominal transverse** alimenté en continu (Freitag *et al.*, 2018) et un **bloc des érecteurs du rachis** (Bartholomew et Ferreira, 2021) – avec des résultats encourageants.

- Alimentation

Il a été démontré que la **consommation d'un régime pauvre en graisse** permettait de réduire la douleur post-prandiale chez les humains (Falko, 2018 ; Ikeura *et al.*, 2014 ; Nelson et Couto, 2020). Il semblerait qu'il existe des cas similaires chez le chien (Nelson et Couto, 2020).

A ce jour, une **complémentation de la nourriture par des enzymes pancréatiques** ne semble pas être indiquée pour la gestion de la douleur chez des chiens atteints de PA comme cela a pu l'être chez l'homme (Isaksson et Ihse, 1983 ; Mössner, 1999 ; Nelson et Couto, 2020).

c. Anti-émétiques

La **thérapie antiémétique** en cas de PA est nécessaire pour optimiser le **confort** de l'animal mais aussi pour favoriser sa **réalimentation**. En médecine vétérinaire, les recommandations actuelles concernant le traitement antiémétique sont généralement le fruit d'extrapolations et d'avis d'experts.

Le maropitant, **antagoniste des récepteurs NK-1**, constitue aujourd'hui, de façon consensuelle, la **molécule de choix** pour cette indication. Il agit au niveau des stimuli des vomissements périphériques et centraux (de la Puente-Redondo *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2017).

Si le maropitant s'avère inefficace, certains auteurs préconisent l'utilisation complémentaire d'**antagonistes des récepteurs 5-HT3**, comme l'ondansétron, à l'action lui aussi périphérique et centrale (Ettinger *et al.*, 2017 ; Sotelo *et al.*, 2022, 2022). Son action sur la **nausée** pourrait même s'avérer supérieure à celle du maropitant (Kenward *et al.*, 2017). Un effet **anti-inflammatoire** de l'ondansétron a été démontré chez des modèles de PA induites chez des rongeurs (Tsukamoto *et al.*, 2017).

Cependant, d'autres auteurs rappellent que des **cas de PA provoqués par l'ondansétron** sont rapportés en médecine humaine et mettent en garde contre son usage (Granados *et al.*, 1997 ; Nelson et Couto, 2020 ; Wolfe *et al.*, 2020).

L'administration des **antagonistes dopaminergiques**, comme le métoclopramide, est aussi décrite dans la littérature. Ses effets sont estimés **insuffisants** par la plupart des auteurs en cas de PA (de la Puente-Redondo *et al.*, 2007 ; Ettinger *et al.*, 2017 ; Kenward *et al.*, 2017 ; Mansfield et Beths, 2015). En outre, il est parfois suggéré que ses propriétés **prokinétiques** pourraient être à l'origine d'une diffusion des enzymes pancréatiques et de douleur viscérale (Nelson et Couto, 2020 ; Yamagishi *et al.*, 1985).

Les **phénotiazines** aux propriétés anti-émétiques par antagonisme dopaminergique, telle que la chlorpromazine, pourraient s'avérer efficaces chez certains patients. Néanmoins leurs **effets sédatif et hypotenseur** contre-indiquent généralement leur administration en cas de PA (Mann et Marwaha, 2022 ; Schröder *et al.*, 1981)

Enfin, le **butorphanol** pourrait avoir des **effets anti-émétiques** dans certaines situations (Nelson et Couto, 2020 ; Papastefanou *et al.*, 2015 ; Zhu et Zhang, 2021).

d. Réalimentation

Pendant longtemps, la recommandation nutritionnelle principale en médecine humaine et vétérinaire en cas de PA était la mise à jeun. Il était en effet argumenté que la prise alimentaire stimulait la sécrétion pancréatique exocrine et favorisait l'entretien et la progression de la PA (Stewart, 1994 ; Williams, 1994). Il a été prouvé depuis que le jeûne favorisait l'atrophie de la muqueuse intestinale et, par conséquent, l'entretien d'un état pro-inflammatoire et la translocation bactérienne (Fukuyama *et al.*, 2001 ; Kotani *et al.*, 1999 ; Nathens *et al.*, 2004 ; Qin *et al.*, 2007, 2003, 2002a, 2002b).

. Il a été montré que la réalimentation précoce possédait un effet bénéfique sur la durée d'hospitalisation chez des chiens atteints de péritonite septique (Liu *et al.*, 2012) et sur l'amélioration clinique chez des chiens infectés par le parvovirus (Mohr *et al.*, 2003). Une étude a montré que chez les chiens atteints de PA, une **réalimentation précoce** (dans les 48 heures) par sonde naso-oesophagienne permettait une **reprise de l'alimentation spontanée plus rapide** et une **amélioration des signes gastro-intestinaux** par

rapport à une réalimentation retardée. En revanche, aucune différence entre les durées d'hospitalisation n'a été mise en évidence dans cette étude (Harris *et al.*, 2017).

En prenant en compte ces données et en extrapolant les résultats disponibles en médecine humaine, la plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui à recommander d'instaurer une **réalimentation le plus rapidement possible chez les chiens atteints de PA sévères**, et **d'attendre une reprise alimentaire spontanée jusqu'à 5 jours chez les chiens atteints de PA bénignes** (Ettinger *et al.*, 2017 ; Jensen et Chan, 2014 ; Lakananurak et Gramlich, 2020 ; Mansfield et Beths, 2015 ; Nelson et Couto, 2020).

La réalimentation par **voie entérale** serait supérieure à la réalimentation par voie parentérale, chez l'homme (Cao *et al.*, 2008 ; Wu *et al.*, 2018) comme chez le chien (Mansfield *et al.*, 2011). En particulier, les chiens réalimentés par voie entérale présenteraient une **amélioration clinique plus rapide** que ceux réalimentés par voie parentérale (Mansfield *et al.*, 2011).

Une réalimentation entérale **sous forme continue plutôt que par bolus** est actuellement recommandée chez l'homme (Meier *et al.*, 2006 ; Tenner *et al.*, 2013).

En médecine humaine, la **nature de l'alimentation optimale** en cas de PA au cours de l'hospitalisation ne fait **pas l'objet d'un consensus clair** (Lakananurak et Gramlich, 2020). Il n'existe à ce jour aucune preuve de la supériorité de certains types d'aliments chez le chien. Certains auteurs recommandent d'utiliser des **régimes très pauvres en graisse** dès la réalimentation (Ettinger *et al.*, 2017 ; Jensen et Chan, 2014). D'autres conseillent plutôt l'utilisation de **régimes vétérinaires adaptés à la convalescence**, généralement très riches en lipides, au cours de la phase de réalimentation, suivie d'un passage à une alimentation pauvre en graisses dès la reprise alimentaire spontanée (Nelson et Couto, 2020). D'autres encore conseillent d'avoir recours à des régimes adaptés à la convalescence les plus faibles en lipides possibles, ce qui peut nécessiter d'utiliser des **formulations humaines** (Mansfield et Beths, 2015). Une **supplémentation en enzymes pancréatiques** dans la phase aiguë de la maladie est enfin suggérée par certains auteurs (Nelson et Couto, 2020), mais il n'existe pas de preuve consistante dans la littérature à ce sujet. Ces recommandations font finalement plutôt l'objet d'avis d'experts et l'état actuel des connaissances ne permet **pas de conclure clairement sur l'importance d'un régime faible ou riche en graisses** dans le développement et le maintien de la PA (Cridge *et al.*, 2022a).

Chez l'homme, des études ont mis en évidence que la réalimentation précoce constituait un facteur de risque de développer des **bronchopneumonies d'aspiration** (Artinian *et al.*, 2006). Il n'existe pas de donnée aussi claire chez le chien mais un phénomène équivalent est largement suspecté et la mise en place de mesures de prévention contre cette complication majeure reste indiquée.

e. Anti-acides et protecteurs gastriques

Les principales molécules agissant contre la sécrétion gastrique en médecine vétérinaire sont les **inhibiteurs de la pompe à protons** – tels que le pantoprazole ou l'oméprazole – et les **antihistaminiques H2** – tels que la ranitidine, la cimétidine et la famotidine. Le protecteur gastrique le plus commun est le **sucralfate** (Ettinger *et al.*, 2017).

Les patients atteints de PA sont à risque d'hypovolémie - et en particulier d'hypoperfusion gastro-intestinale, de péritonite locale et d'hypoxémie. Dans le cadre de la prise en charge de la douleur, les chiens malades peuvent être amenés à recevoir des AINS. L'ensemble de ces observations conduit à considérer les chiens atteints de PA **à risque d'ulcération gastrique**, bien que, en pratique, leur prévalence ne soit pas connue (Marks *et al.*, 2018).

De plus, un effet bénéfique sur **l'infiltration des cellules inflammatoires et sur la nécrose des cellules acineuses** a été mis en évidence chez le rat pour le pantoprazole (Hackert *et al.*, 2010). Les inhibiteurs de la pompe à protons pourraient même être à l'origine d'une **diminution des sécrétions pancréatiques**, bien que cet effet reste inconstant selon les études (Burdan *et al.*, 2000 ; Cai *et al.*, 2007 ; Hackert *et al.*, 2010).

Les effets des molécules antisécrétoires sur la sévérité et la mortalité restent aujourd'hui encore controversés chez l'homme et de plus en plus d'auteurs s'interrogent sur l'impact de ces molécules sur le **risque de développer une infection du tractus gastro-intestinal** ou une **dysbiose intestinale** (Crockett *et al.*, 2018 ; Hritz *et al.*, 2015 ; Ma *et al.*, 2017b, 2017a ; Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines, 2013). De plus, certains auteurs recommandent d'éviter la ranitidine du fait de ses effets **prokinétiques** possiblement néfastes en cas de PA, et la cimétidine en cas **d'affection hépatique concomitante**, du fait de son action sur le cytochrome P450 (Nelson et Couto, 2020). Enfin, quelques études suggèrent même que l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons pourrait constituer **un risque de développement de PA** (Sundström *et al.*, 2006).

En clinique, de nos jours les protecteurs gastriques et les molécules antiacides font souvent partie du traitement symptomatique de première intention en cas de PA chez le chien. Dans les faits, aucune étude ne prouve une réelle augmentation de la survie en cas de PA chez le chien et de nombreux arguments sont en faveur mais aussi en défaveur de leur utilisation. Hors cas de saignements gastro-intestinaux ou d'œsophagite avérés, leur inclusion dans la démarche thérapeutique ne **fait pas l'objet d'un consensus** en médecine vétérinaire (Ettinger *et al.*, 2017 ; Mansfield et Beths, 2015 ; Marks *et al.*, 2018).

En revanche, il est assez clair qu'en cas d'administration effective d'inhibiteurs de la sécrétion gastrique, les **inhibiteurs de la pompe à protons** seraient plus indiqués que les antihistaminiques H2 pour les raisons suscitées (Mansfield et Beths, 2015).

f. Corticoïdes

Pendant de nombreuses années, les **anti-inflammatoires stéroïdiens** étaient considérés comme une cause de PA dans toutes les espèces. Aujourd'hui, cette donnée est largement remise en question (Bang *et al.*, 2008 ; Parent, 1982).

Plusieurs propriétés bénéfiques des corticostéroïdes ont été démontrées en cas de PA. Ils pourraient ainsi agir sur le relargage de **facteurs pro-inflammatoires**, la quantité et l'adhésion des **neutrophiles**, la perméabilité de la **vascularisation pulmonaire** et l'expression du facteur protecteur **PAP** (Pancreatitis-associated protein) (Kandil *et al.*, 2006 ; Sun *et al.*, 2007).

Chez l'homme, une insuffisance surrénalienne en corticostéroïdes est décrite dans environ 10-20 % des patients atteints d'affections graves impliquant un état pro-inflammatoire prolongé : il s'agit de la **CIRCI** (critical illness-related corticosteroid insufficiency). Les patients avec une CIRCI présentent généralement une hypotension et une mauvaise réponse à la fluidothérapie et aux vasopresseurs. Ces patients bénéficient souvent d'un traitement corticostéroïde à faible dose (Annane *et al.*, 2017 ; Marik *et al.*, 2008). Des cas de chiens avec une CIRCI causée par une PA sont rapportés dans la littérature, mais la démarche diagnostique a été remise en question par certains experts. A ce jour, aucune étude n'a réussi à démontrer l'intérêt de l'administration d'un corticostéroïde chez des chiens avec une CIRCI (Creedon, 2015 ; Marchetti *et al.*, 2021 ; Summers *et al.*, 2021).

Plus récemment, des études se sont intéressées à l'impact clinique d'un traitement corticoïde chez des chiens atteints de PA. Les corticostéroïdes pourraient ainsi posséder un effet bénéfique sur la **survie** (Bjørnkjær-Nielsen et Bjørnvad, 2021), l'amélioration des **signes cliniques** et la vitesse de diminution de la **CRP** (Okanishi *et al.*, 2019). Si la place des corticostéroïdes dans la démarche thérapeutique d'une PA chez le chien est en pleine évolution et s'avère prometteuse, leur utilisation ne fait pas encore partie des recommandations pour sa prise en charge symptomatique en première intention.

C. Traitement des complications

Comme évoqué précédemment, les complications potentielles d'une PA sont nombreuses, variées et souvent graves. Leur prise en considération, leur prévention et éventuellement leur gestion constituent un pilier fondamental de la démarche thérapeutique en cas de PA chez le chien.

a. Antibiotiques

L'utilisation d'antibiotiques chez des chiens atteints de PA répond à deux indications majeures : le traitement des **nécroses** pancréatiques infectées et le traitement des translocations bactériennes secondaires (Wu et Conwell, 2010).

Les **complications infectieuses** d'une PA chez le chien sont rares mais peuvent être graves. Chez l'homme, l'efficacité de l'antibiothérapie pour prévenir ce type de complications est **controversée** (Bourgaux *et al.*, 2007 ; Nicholson, 2011). Il n'existe **aucune donnée** chez le chien.

Le phénomène de **translocation bactérienne** a été reproduit et démontré chez des chiens avec des PA induites (Kazantsev *et al.*, 1994 ; Qin *et al.*, 2002a). Toutefois, en clinique, la PA étant elle-même potentiellement à l'origine d'une hyperthermie stérile, d'une modification des lignées cellulaires de l'hémogramme et d'une augmentation de la CRP, il est **difficile de détecter** avec certitude les prémices d'une infection secondaire. Certains auteurs s'accordent à recommander une antibioprophylaxie en cas de signes d'atteinte de la muqueuse intestinale, tels que de l'hématoschézie ou du méléna, combinés à une hypovolémie et/ou à un jeûne prolongé. Dans le cadre de la prévention ou du traitement d'une translocation bactérienne, une antibiothérapie **large spectre**, par exemple à base d'amoxicilline potentialisée, administrée par **voie parentérale**, est conseillée (Mansfield et Beths, 2015 ; Nelson et Couto, 2020).

Enfin, une antibiothérapie est indiquée en cas de **complications infectieuses pulmonaires**, notamment en cas de bronchopneumonies par aspiration (Browne et Pitchumoni, 2006 ; Eleonora Gori *et al.*, 2020a ; Raghu *et al.*, 2007).

b. Chirurgie

L'apparition de **collections liquidiennes** est une complication possible en cas de PA chez l'homme et chez le chien. Celles-ci peuvent être stériles ou infectées.

Les recommandations actuelles en médecine humaine sont de gérer **médicalement** les collections **stériles**. En cas de collection **infectée**, un traitement médical **anti-microbien** devrait être instauré et perduré aussi longtemps que possible avant un recours à un **débridement chirurgical et/ou un lavage abdominal** (Alsfasser *et al.*, 2012 ; Heinrich *et al.*, 2006 ; Muddana *et al.*, 2009 ; Nathens *et al.*, 2004 ; Working Party of the British Society of Gastroenterology *et al.*, 2005)

Chez le chien, la plupart des études s'intéressant au traitement chirurgical de la PA, via diverses techniques, rapportent des **pourcentages de mortalité très élevés** aux alentours de 50 % (Bellenger *et al.*, 1989 ; Edwards *et al.*, 1990 ; Johnson et Mann, 2006 ; Salisbury *et al.*, 1988 ; Talbot *et al.*, 2022). Une étude plus récente cependant fait état d'une mortalité post-opératoire plus faible de 10 % dans une clinique de référés (Wolfe *et al.*, 2022).

La plupart des auteurs s'accordent aujourd'hui à affirmer que la chirurgie n'est indiquée chez le chien que dans les rares cas **d'infection pancréatique avérée réfractaire à l'antibiothérapie probabiliste et d'obstruction des voies biliaires secondaire** (Ettinger *et al.*, 2017 ; Thompson *et al.*, 2009).

c. Antithrombotiques

Il est assez communément accepté aujourd'hui que les chiens atteints de PA sont considérés **à risque de développer un état hyper-coagulable** (deLaforcade *et al.*, 2019 ; Hess *et al.*, 1998 ; Kim *et al.*, 2016 ; Kuzi *et al.*, 2010 ; Spodsberg *et al.*, 2013). En particulier, des cas de **thromboses de la veine porte** (Adrian *et al.*, 2015 ; Lamb *et al.*, 1996 ; Respass *et al.*, 2012 ; Van Winkle et Bruce, 1993), de thromboses de la **veine splénique** (Hardie *et al.*, 1995 ; Laurenson *et al.*, 2010) et de **thrombo-embolies aortiques** (Klainbart *et al.*, 2014 ; Van Winkle *et al.*, 1993) chez des chiens atteints de PA sont bien rapportés dans la littérature.

Néanmoins, il convient de garder à l'esprit qu'une PA est régulièrement associée à des **comorbidités** - tels les maladies rénales, le diabète sucré, les maladies auto-immunes, les néoplasies – qui peuvent favoriser

un état d'hypercoagulabilité. Le rôle de la PA en elle-même dans ce processus est de ce fait difficile à quantifier (deLaforcade *et al.*, 2019).

Dans le consensus sur l'usage rationnel des anti-thrombotiques en soins intensifs vétérinaires (CURATIVE), les chiens atteints de PA sont considérés comme une population à risque de développer des thromboses. Une **thérapie anti-thrombotique** devrait être considérée chez ces patients, en particulier si des comorbidités à l'origine de conditions pro-thrombotiques sont également identifiées (deLaforcade *et al.*, 2019).

Le choix des molécules administrées fait en médecine vétérinaire plutôt l'objet de recommandations d'auteurs. Chez le chien, l'usage **d'anti-coagulants** serait préférable à l'usage d'anti-agrégants plaquettaires pour la prévention des thrombo-embolies **veineuses**, alors que l'usage **d'anti-agrégants plaquettaires** serait préférable pour la prévention des thrombo-embolies **artérielles** (Goggs *et al.*, 2019). En outre, il est suggéré d'utiliser chez le chien, toute affection confondue, du **clopidogrel** plutôt que de l'acide acétylsalicylique, et une **héparine de faible poids moléculaire** ou un **inhibiteur direct du facteur Xa**, comme le rivaroxaban, plutôt qu'une héparine non fractionnée (Goggs *et al.*, 2019).

d. Transfusion de plasma frais congelé, de sang total frais ou d'albumine humaine sérique

Le recours à la **transfusion de plasma ou de sang total** répond en théorie à un besoin de supplémentation en facteurs anti-coagulants et coagulants, en facteurs anti-inflammatoires, en α 2-macroglobulines et en albumines (Weatheron et Streeter, 2009).

En pratique, la littérature ne rapporte aucun réel bénéfice de la transfusion de plasma frais congelé en cas de PA chez l'homme (Leese *et al.*, 1991). Chez le chien, une seule étude s'est intéressée à l'intérêt de la transfusion de plasma frais congelé en cas de PA. Elle ne montrait **aucun effet améliorateur sur la survie**, voire une détérioration du pronostic. Néanmoins, son protocole rétrospectif impliquait nécessairement des biais – notamment l'administration du traitement en priorité aux animaux les plus critiques – ce qui rend son interprétation difficile (Weatheron et Streeter, 2009). En pratique, la plupart des auteurs recommandent le recours à une transfusion pour des chiens atteints de PA uniquement en cas de complication de **CIVD avérée ou suspectée** (Ettinger *et al.*, 2017).

De même, une étude récemment parue a montré que la **transfusion d'albumine humaine sérique**, une pratique régulière dans les services de soins intensifs humains, n'avait **aucun impact sur le pronostic** et était au contraire associée à une augmentation de la durée en service de soins intensifs chez des patients atteints de PA (Ma *et al.*, 2022).

e. Supplémentation en enzymes pancréatiques

Chez l'homme, environ 35 % des individus présentent une **insuffisance du pancréas exocrine (IPE)** secondairement à un épisode de PA. Cette complication serait significativement plus fréquente en cas de PA sévère qu'en cas de PA bénigne ou modérée (W. Huang *et al.*, 2019 ; Wu et Conwell, 2010).

L'IPE se manifeste le plus souvent par **des diarrhées et de la stéatorrhée**. Quand elle est détectée, elle peut faire l'objet d'une **supplémentation en enzymes pancréatiques**, de façon **transitoire ou permanente**. Il a ainsi été rapporté dans une étude que, 5 ans après l'épisode aigu, le nombre de patients ayant besoin d'une supplémentation en enzymes pancréatiques avait diminué de moitié (W. Huang *et al.*, 2019 ; Wu et Conwell, 2010).

Chez le chien, un tel lien n'a pas été montré mais est **fortement suspecté**. Etant donnée l'existence de **formes d'insuffisance pancréatique subcliniques** chez le chien (Wiberg et Westermarck, 2002), certains auteurs recommandent de compléter la ration en enzymes pancréatiques des chiens ayant été sévèrement atteints, même en l'absence de manifestations cliniques d'une IPE, pendant 3 à 4 semaines à la suite de l'épisode aigu (Mansfield et Beths, 2015). Cette recommandation n'est cependant pas consensuelle au sein de la communauté scientifique.

D. Perspectives thérapeutiques

a. Fluzapadib

Le « **leukocyte function-associated antigen-1** » (**LFA-1**) est une molécule d'adhérence de la famille des intégrines présente notamment à la surface des leucocytes. Elle jouerait un rôle en particulier dans le **recrutement et l'adhésion vasculaire des neutrophiles** dans le pancréas lors de PA (Awla *et al.*, 2011 ; Cridge *et al.*, 2022a).

L'**hydrate de sodium de fluzapadib** est un inhibiteur du LFA-1 récemment développé dans le but de prévenir l'extrasation des neutrophiles lors du processus de PA. Dans un modèle théorique de PA chez le chien, son utilisation aurait permis une **amélioration de la survie**. Un essai clinique au Japon aurait également mis en évidence une amélioration des **scores cliniques** et une diminution plus rapide de la **CRP** chez les chiens ayant reçu du fluzapadib (Cridge *et al.*, 2022a). Ces données ne sont pas encore disponibles pour le grand public et d'autres études sont en cours pour préciser l'intérêt clinique du fluzapadib.

b. Inhibiteurs des protéases

Considérant les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la PA, les inhibiteurs des protéases constituent une perspective thérapeutique attractive et ont fait l'objet de nombreuses études dernièrement en médecine humaine comme vétérinaire.

Chez l'homme, les deux **inhibiteurs des protéases** les plus répandus sont le gabexate mesilate et l'aprotinine. Une méta-analyse a montré que l'administration d'inhibiteurs de protéases **n'augmentait pas significativement la survie** en cas de PA bénigne. En cas de PA modérée à sévère, cette thérapie pourrait éventuellement être bénéfique (Seta *et al.*, 2004) mais cela reste **controversé** (Singh et Chari, 2005).

A ce jour, **aucune étude** n'a permis de mettre en évidence un réel intérêt clinique des inhibiteurs des protéases chez des chiens atteints de PA spontanée (Ettinger *et al.*, 2017).

c. Autres

Les **thérapies anti-cytokines** ont suscité beaucoup d'espoirs au début de leur utilisation chez l'homme. De nombreuses études se sont en particulier intéressées aux effets des antagonistes du facteur d'activation plaquettaire (PAF) – comme le lexipafant, des agents liants les TNF- α et des inhibiteurs de l'élastase neutrophilique. A ce jour, la littérature ne fournit pas de preuve suffisamment tangible pour leur utilisation en clinique (Abu-Zidan et Windsor, 2002 ; J. Buscaglia *et al.*, 2008 ; Formela *et al.*, 1994 ; Imamura *et al.*, 1998 ; Johnson *et al.*, 2001 ; Pezzilli, 2009). L'usage de thérapies anti-cytokines chez le chien n'est pas rapporté dans la littérature.

Il a été montré que la **dopamine**, un vasodilatateur de la circulation splanchnique et un agoniste β -adrénergique, pouvait ralentir la progression de la PA chez des chats induits expérimentalement si celle-ci était administrée dans les 12 heures. Cette donnée ne fait aujourd'hui pas encore l'objet d'application pratique en clinique (Karanjia *et al.*, 1990).

De nombreuses autres molécules ont été étudiées dans le cadre du traitement de la PA chez le chien sans qu'aucune étude ne parvienne à en démontrer l'efficacité. C'est le cas en particulier des **antioxydants** (Bansal *et al.*, 2011 ; Sateesh *et al.*, 2009 ; Siriwardena *et al.*, 2007), des **probiotiques** (Besselink *et al.*, 2008 ; Patel *et al.*, 2021), des **analogues de la somatostatine**, comme l'octréotide (Heinrich *et al.*, 2006 ; Ko *et al.*, 1992 ; Pezzilli, 2009 ; Uhl *et al.*, 1999) et des **antagonistes des récepteur à la cholécystokinine**, comme le L-364,718, (Ko *et al.*, 1992).

6. Pronostic

A. Pronostic attendu

Le pronostic des chiens atteints de PA est **extrêmement variable**. Si certains peuvent guérir durablement en quelques jours, d'autres décèdent de cette affection, en quelques heures à quelques semaines. Les **pourcentages de mortalité moyens** rapportés dans la littérature s'étendent de **20 à 58 %** selon les études (Cook *et al.*, 1993 ; Mansfield, 2012a ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Ruaux et Atwell, 1998 ; Thompson *et al.*, 2009 ; Weatherton et Streeter, 2009, 2009).

B. Eléments pronostiques identifiés en médecine vétérinaire

Bien que la PA soit encore une affection avec un fort pourcentage de mortalité chez le chien, cela ne fait que depuis quelques années que des études se sont intéressées sérieusement aux facteurs pronostiques associés à cette affection. Nombres d'entre elles, souvent inspirées de la médecine humaine, s'avèrent très prometteuses, mais peu de certitudes existent ce jour et d'autres données s'avèrent encore nécessaires afin de parvenir à des conclusions répétables et solides.

a. Dysfonctions organiques

- Comorbidités rénales

L'impact pronostique d'une **IRA** en cas de PA est aujourd'hui bien documenté en médecine humaine mais aussi en médecine vétérinaire. En particulier, une **élévation de la créatininémie et/ou de l'urémie** est fréquemment rapportée comme un facteur de mortalité (Tableau 2) (E. Gori *et al.*, 2019 ; Guglielmini *et al.*, 2022 ; Kuzi *et al.*, 2020b ; Lee et Papachristou, 2019 ; Marchetti *et al.*, 2017 ; Palermo *et al.*, 2020 ; Sato *et al.*, 2017). Il a également été démontré que la présence d'une **oligo-anurie** était significativement associée à une hausse de la mortalité (E. Gori *et al.*, 2019).

Tableau 2 : Valeurs des paramètres mesurés à l'admission chez des chiens atteints de pancréatite aiguë survivants ou non dans l'étude (E. Gori et al., 2019)

Paramètres	Survivants (n = 47)	Non survivants (n = 18)	Intervalles de référence	P (Test de Mann-Whitney)
Créatinine (mg/dL)	1,3 ± 1,1	4,5 ± 5,3	0,6 – 1,5	0,0002
Urée (mg/dL)	55 ± 69	206 ± 170	15 - 55	< 0,0001
Amylase (U/L)	3275 ± 4101	2716 ± 3723	400 - 1500	0,1454
Cholestérol (mg/dL)	252,1 ± 135,7	288,9 ± 133,4	120 - 280	0,1287
Calcium total (mg/dL)	9,8 ± 1,2	9,5 ± 3,5	8,7 – 11,8	0,0788
CRP (mg/dL)	1,68 ± 1,04	2,26 ± 1,60	0 – 0,30	0,2800
Leucocytes (K/ μ L)	17,48 ± 10,58	22,69 ± 16,87	5,05 – 16,76	0,1060
Neutrophiles immatures (%)	3,8 ± 6,3	2,4 ± 5,2	0 - 3	0,0696

Il est intéressant de noter que, jusqu'à présent, les études ont échoué à démontrer une valeur pronostique à la **SDMA** (Eleonora Gori *et al.*, 2020b). En revanche, l'**asymmetric dimethylarginin (ADMA)** est un facteur de mortalité connu de PA chez l'homme (Nijveldt *et al.*, 2003 ; Ohnishi *et al.*, 2002 ; Usui *et al.*, 1998 ; Winkler *et al.*, 2018, 2017), et une étude prometteuse suggère qu'elle serait significativement augmentée chez les chiens atteints de PA décédés par rapport aux survivants. De plus, elle serait significativement diminuée dès sa première réévaluation chez les survivants (Eleonora Gori *et al.*, 2020c).

Un **ratio protéines urinaires / créatinine urinaire** (RPCU) supérieur ou égal à deux a été démontré comme associé à un moins bon pronostic. En revanche, le **ratio GGT urinaire / créatinine urinaire** ne possède *a priori* pas de valeur pronostique (Eleonora Gori *et al.*, 2019).

- Comorbidités respiratoires

Les complications respiratoires de la PA sont bien décrites en médecine humaine (Dombernowsky *et al.*, 2016 ; Kumar *et al.*, 2019). En médecine vétérinaire, à ce jour une seule étude prospective s'est intéressée spécifiquement à leur description précise, leur prévalence et leur importance pronostique. Celle-ci a mis en évidence que les présences d'une **détresse respiratoire** à l'examen clinique d'admission (présente chez 50 % des chiens inclus) et de **foyers d'opacification alvéolaires et/ou interstitiels** sur les images de radiographie thoracique (présentes chez 81 % des chiens inclus) étaient associées à un moins bon pronostic (Tableau 3). Par ailleurs, les non survivants possédaient une **P_aCO₂** et une concentration en **HCO₃⁻** significativement plus faibles et un **gradient A-a** significativement plus élevé que les survivants (Tableau 4). Les **ALI**, diagnostiquées chez 34,6 % des chiens, étaient également associées à un pronostic dégradé. Enfin, chez 11,5 % des chiens, un diagnostic de **bronchopneumonie par fausse déglutition** a été posé (Eleonora Gori *et al.*, 2020a).

Tableau 3 : Signes cliniques et radiographiques de complications pulmonaires chez des chiens atteints de pancréatite aiguë survivant et non survivant dans l'étude (Eleonora Gori et al., 2020b)

Signes cliniques ou radiologiques	Survivants (n = 14)	Non survivants (n = 12)	Valeur de P
Comorbidités	n = 8 (57 %)	n = 5 (42 %)	0,9
Fréquence respiratoire (mouvements / minute)	32 ± 3,5	55,6 ± 4,9	0,006
Détresse respiratoire	n = 1 (7 %)	n = 11 (92 %)	< 0,0001
Foyers d'opacification radiographique	n = 9 (64 %)	n = 12 (100 %)	0.02
• Alvéolaires	n = 3 (21 %)	n = 8 (67 %)	
• Interstitiels	n = 6 (43 %)	n = 4 (33 %)	

Tableau 4 : Gazométrie artérielle chez de chiens atteints de pancréatite aiguë survivant et non survivant dans l'étude (Eleonora Gori et al., 2020b)

Paramètres	Survivants (n = 14)	Non survivants (n = 12)	Intervalles de référence	Valeur de <i>P</i>
pH	7.4 (7.14 – 7.54)	7.4 (7.10 - 7.76)	7.35 – 7.46	0.73
P _a CO ₂ (mmHg)	30.75 (13.5 – 45.9)	23.1 (18 – 45.5)	34 – 43.5	0.014
P _a O ₂ (mmHg)	97.05 (51.5 – 120)	89.6 (48.8 – 110)	80.9 - 103	0.17
Gradient A – a (mmHg)	30.06 ± 11.38	43.86 ± 20.68	0 - 20	0.04
P _a O ₂ /F _i O ₂ (mmHg)	462.1 (245.2 – 571.4)	426.7 (232.4 – 523.8)	> 400	0.17
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	18.45 (5.9- 27.1)	13.7 (9.5 – 36.7)	18 - 24	0.019

Une étude rétrospective incluant 109 chiens a montré que les **ARDS** étaient significativement plus fréquents chez les non survivants que chez les survivants. Dans cette cohorte, 5,5% des chiens présentaient une **bronchopneumonie par fausse déglutition**. Un seul chien présentait un **épanchement pleural** (Kuzi et al., 2020b).

- Complications locales abdominales

Les complications locales abdominales les plus fréquentes en cas de PA incluent les **péritonites péri-pancréatiques ou diffuses**, les **cholestases**, les **pseudo-kystes** pancréatiques, les **abcès** et les **iléus intestinaux** locaux ou diffus. Bien que ces complications soient fréquemment rapportées, peu d'études vétérinaires se sont intéressées à leur impact pronostique. Une étude rétrospective a mis en évidence que la présence de ces complications abdominales locales était significativement associée à la mort. En outre, la présence d'une **ascite** était significativement plus fréquente chez les non survivants (Kuzi et al., 2020b).

- Hypothermie

Une **hypothermie** a été rapportée comme facteur de mortalité en cas de PA chez le chien (Pápa et al., 2011), mais de façon inconstante.

b. Troubles électrolytiques

- Hypocalcémie

Il a été démontré que les chats décédant d'une PA ont une **calcémie** significativement inférieure à ceux y survivant. Ainsi, 77 % des chats ayant une PA et une calcémie inférieure à 1 mmol/L décèderaient de leur PA ou seraient euthanasiés. L'hypocalcémie étant beaucoup moins fréquente lors de PA chez le chien, il n'existe **pas de donnée aussi claire** sur son importance pronostique (Holowaychuk, 2013). Une étude a tout de même mis en évidence que la calcémie des chiens décédant de PA était inférieure à celle de leurs homologues guéris, sans que cette différence soit significative (Kim et al., 2017).

En outre, il a été montré que la **concentration en 25-hydroxivitamine D** – un précurseur de la forme active de la vitamine D – était significativement plus faible dans les sérums de chiens non survivants. Considérant le rôle de la vitamine D dans le métabolisme phospho-calcique, cette donnée suggère tout de même un rôle pronostique du calcium chez le chien, ainsi qu'un éventuel mécanisme associé, reposant sur les précurseurs de la vitamine D (Kim et al., 2017).

- Hyponatrémie

Des chercheurs ont montré qu'un **sodium inférieur à 139 mmol/L** était un facteur pronostique péjoratif en cas de PA chez le chien (Marchetti *et al.*, 2017).

- Acidose métabolique

Une seule étude suggère qu'une **acidose métabolique** pourrait être associée à une hausse de la mortalité chez les chiens atteints de PA (Pápa *et al.*, 2011).

c. Imagerie

- Echographie abdominale

La corrélation entre la **sévérité des images échographiques et la sévérité clinique** en cas de PA a longtemps été discutée dans la communauté médicale vétérinaire. Une étude suggère que la présence de lésions sévères – définies par un **index de sévérité échographique**, en comparaison avec la présence de lésions légères ou modérées, serait associée à un risque de mortalité plus élevé (Gori *et al.*, 2021). Plus de données sont nécessaires pour conforter ce résultat.

- Scanner abdominal

Une seule étude s'est intéressée à ce jour à l'intérêt pronostique du scanner en médecine vétérinaire. Dans cette étude, les patients présentant à l'admission un **rehaussement hétérogène du pancréas** présentaient une hospitalisation significativement plus longue, plus de récurrences et plus de risques de subir une thrombose de la veine porte (French *et al.*, 2019). Bien qu'encore peu utilisées en routine, les images scanner pourraient donc présenter un intérêt non seulement diagnostique mais aussi pronostique à terme.

d. Biochimie

- Activité des ALAT

Une étude rétrospective a montré qu'une **augmentation de l'activité des ALAT** en cas de PA était associée à une durée d'hospitalisation étendue (Yuki *et al.*, 2016). Toutefois, ce paramètre a été étudié à plusieurs autres reprises sans qu'un réel intérêt pronostique ne soit mis en évidence (Guglielmini *et al.*, 2022 ; Sato *et al.*, 2017).

De nombreux paramètres biochimiques mesurés à l'admission ont été étudiés au cours des dernières années : protéines totales, albumine, PAL, glucose ... (Guglielmini *et al.*, 2022 ; Sato *et al.*, 2017). Aucune différence significative entre les survivants et non survivants n'a à ce jour été mise en évidence.

- Bilirubinémie

A ce jour, une seule étude vétérinaire, portant sur 70 chiens atteints de PA, est parvenue à mettre en évidence par analyse multivariée une **augmentation significative de la bilirubine totale** sérique chez les non survivants par rapport aux survivants (Guglielmini *et al.*, 2022).

- Lactatémie

La pertinence du dosage des **lactates** dans la prédiction de l'issue de nombreuses affections en médecine humaine et vétérinaire a été largement montrée. Certaines études ont mis en évidence une association significative entre la valeur des lactates et la mortalité dans des populations de chiens admis en service de soins intensifs en état critique, incluant des chiens atteints de PA. Toutefois, à ce jour aucune étude n'a réussi à mettre en évidence un réel intérêt pronostique des lactates dans le cas spécifique de la PA du chien (Green *et al.*, 2011 ; Holahan *et al.*, 2010 ; Kohen *et al.*, 2018 ; Liu *et al.*, 2019 ; Mooney *et al.*, 2014 ; Nel *et al.*, 2004 ; Ortolani et Bellis, 2021 ; Zacher *et al.*, 2010).

e. Numération formule sanguine

Les **ratios neutrophiles sur lymphocytes (NLR)** et **plaquettes sur lymphocytes (PLR)** ont déjà montré leur intérêt dans certaines affections néoplasiques et inflammatoires chez le chien, telles que la péritonite septique. Une étude prospective incluant 84 chiens et 58 chats s'est intéressée à leur utilisation dans le cadre de la PA. Le **PLR** était significativement plus élevé chez les chiens possédant une **guérison longue** (supérieure à 10 jours) que chez ceux possédant une guérison rapide (inférieure à 10 jours). **Aucune différence** n'a été mise en évidence entre les groupes concernant le **NLR** et les comptages leucocytaires,

neutrophiliques et lymphocytaires. Le NLR était néanmoins significativement différent entre les deux groupes dans l'espèce féline. Par ailleurs, ces paramètres ne seraient **pas corrélés à la sévérité clinique** (Neumann, 2021). De même, dans une autre étude rétrospective incluant 70 chiens atteints de PA, le NLR et le PLR n'étaient **pas significativement différents entre les survivants et les non survivants** (Guglielmini *et al.*, 2022).

Une autre étude a mis en évidence un **comptage plaquettaire** significativement **plus bas** (inférieur à 200 000 / μL) chez les **non survivants** (Sato *et al.*, 2017). Par ailleurs, dans une étude rétrospective incluant 109 chiens, le comptage plaquettaire n'était pas significativement différent entre les survivants et les non survivants, en revanche le **volume plaquettaire moyen** – suggérant la présence de macroplaquettes – était significativement **plus élevé chez les non survivants** (Kuzi *et al.*, 2020b).

Plus récemment, des chercheurs ont montré que, chez des chiens atteints de PA, **l'indice de distribution des globules rouges (IDR)** et que le ratio IDR sur calcium ionisé (**IDR/Ca**) étaient **prédictifs du décès dans les 14 jours** avec des AUC sous la courbe de respectivement 0.74 et 0.67. Pour l'IDR, une valeur seuil optimale a été définie à 12,7 % avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 53 %. Pour l'IDR/Ca, celle-ci a été établie à 1.4 pour une sensibilité de 68 % et une spécificité de 69 %. De plus, la **numération globulaire (RBC)** était prédictive de ce même risque de décès avec une AUC de 0.68, avec un seuil établi à $6.3 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ pour des sensibilité et spécificité de respectivement 79 % et 59 % : une RBC **diminuée** était associée à une augmentation du risque de **mortalité** (Guglielmini *et al.*, 2022) (Figure 17).

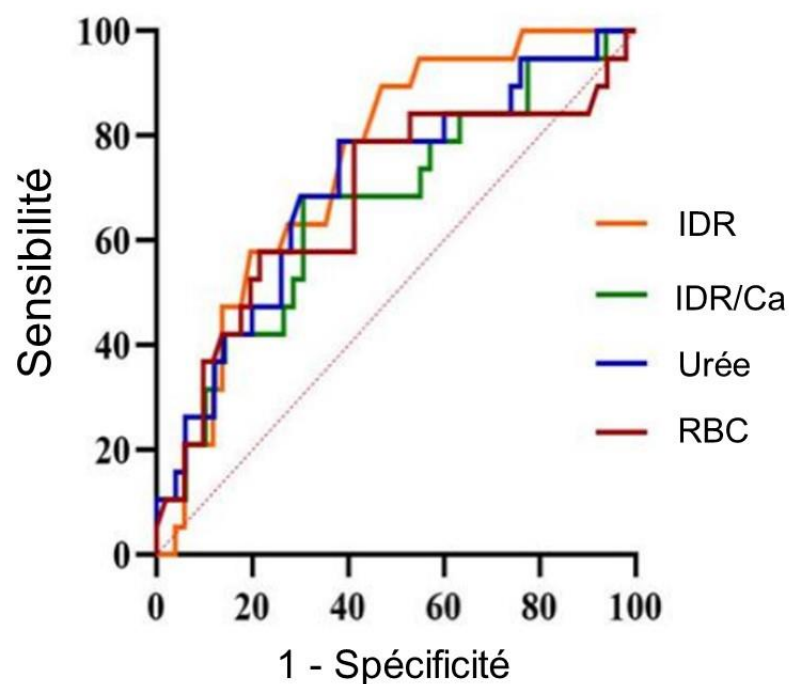


Figure 17 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la prédiction du risque de décès dans les 14 jours suivant l'admission de l'indice de distribution des globules rouges (IDR), du ratio indice de distribution des globules rouges sur calcium ionisé

(IDR/Ca), de l'urée et de la numération globulaire (RBC) chez 70 chiens atteints de pancréatite aiguë (Guglielmini *et al.*, 2022)

f. Enzymologie

Les différentes mesures de l'activité de la **lipase pancréatique spécifique** constituent une pierre angulaire de la démarche diagnostique en cas de PA. Leur importance dans l'établissement d'un pronostic est, quant à elle, moins consensuelle.

Une étude rétrospective a mis en évidence une différence significative entre les valeurs de la **cPLi à l'admission** des chiens survivants et non survivants de PA : le seuil était défini à 1 000 µg/L (Sato *et al.*, 2017). Dans deux études récentes, la concentration de la cPLi et de l'activité de la **DGGR lipase mesurées à l'admission** n'étaient **pas significativement associées à la survie** (Hope *et al.*, 2021 ; Kuzi *et al.*, 2020a).

En outre, une étude s'est récemment intéressée à l'impact pronostique **des concentrations sanguines à l'admission et au cours de l'hospitalisation de la cPL et de la CRP** chez des chiens atteints de PA : celles-ci étaient ainsi mesurées à l'admission puis tous les jours jusqu'à une semaine après la sortie d'hospitalisation. Il semblerait que les chiens non survivants possédaient des valeurs de cPLi et de CRP **en moyenne plus élevées** que les chiens survivants. De plus, les mesures de cPLi du chien décédé de mort naturelle connaissaient une évolution assez fluctuante, alors que celles de la majorité des survivants **diminuaient progressivement** (Keany *et al.*, 2021) (Figure 18). Cette étude, quoique prometteuse, n'incluait que 13 chiens, dont seulement 2 non survivants – l'un euthanasié et l'autre décédé de cause inconnue. D'autres études seraient intéressantes pour garantir l'intérêt pronostique de la concentration sanguine des lipases pancréatiques à l'admission et en cours d'hospitalisation.

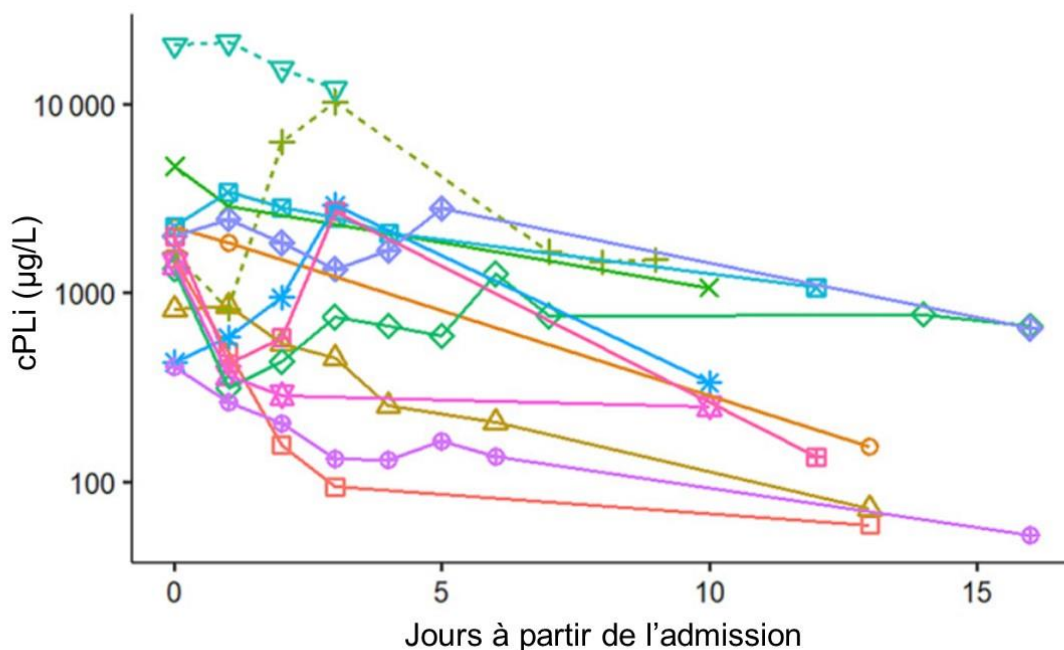


Figure 18 : Evolution des valeurs de cPLi au cours de l'hospitalisation chez 13 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Keany *et al.*, 2021). Les lignes pleines représentent les survivants, les lignes pointillées les non survivants

g. Marqueurs de l'inflammation

- CRP et ratio CRP / albumine

L'élévation précoce de la concentration en **CRP** lors de PA est bien établie et son impact pronostique a été démontré dans de nombreuses affections chez le chien (Chan *et al.*, 2009 ; Covin et Steiner, 2022 ; Nakamura *et al.*, 2008). Son importance dans l'établissement du pronostic d'un chien atteint de PA est souvent considérée comme acquise alors que peu d'évidences scientifiques soutiennent cette donnée. Comme évoqué ci-dessus, certaines études suggèrent que l'intérêt de la CRP pourrait résider dans la **répétition de sa mesure** au cours de l'hospitalisation, et l'analyse de l'évolution de sa concentration, plus que dans sa concentration absolue à l'admission (Covin et Steiner, 2022 ; Holm *et al.*, 2004 ; Keany *et al.*, 2021 ; Kuzi *et al.*, 2020a ; Malin et Witkowska-Piłaszewicz, 2022 ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Sato *et al.*, 2017 ; Yuki *et al.*, 2016) (Figure 19).

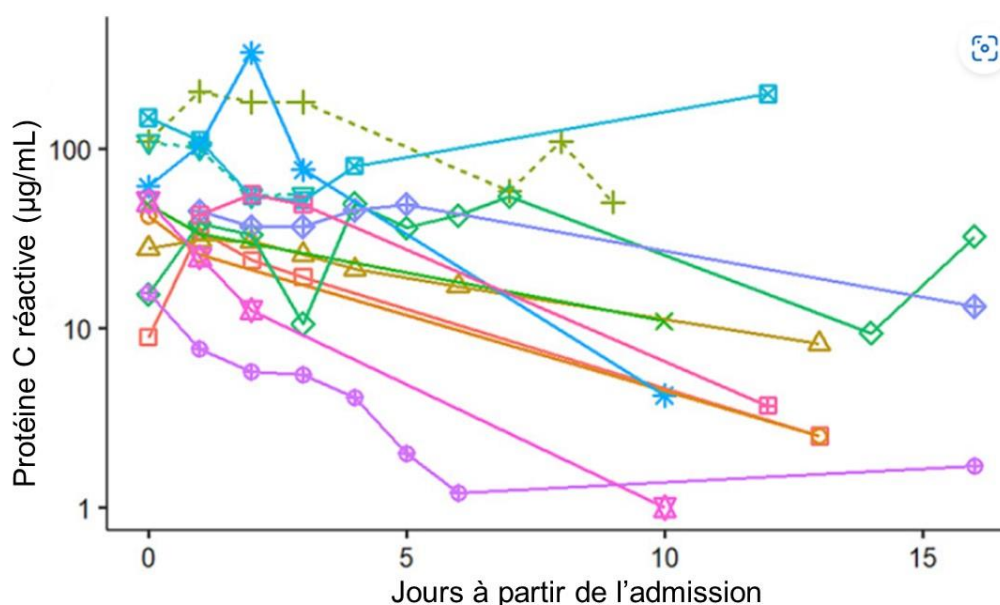


Figure 19 : Evolution de la concentration sanguine de la protéine C réactive au cours de l'hospitalisation chez 13 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Keany *et al.*, 2021). Les lignes pleines représentent les survivants, les lignes pointillées les non survivants.

Le **ratio concentration sanguine en CRP sur albuminémie (CRP/Alb)**, bien connu en médecine humaine (Gao *et al.*, 2018 ; Kaplan *et al.*, 2017 ; Miyamoto *et al.*, 2019 ; Park *et al.*, 2018 ; Ranzani *et al.*, 2013 ; Ren *et al.*, 2019 ; Sun *et al.*, 2016), pourrait en outre présenter un intérêt pronostique dès l'examen d'**admission**. En effet, une étude a montré que les chiens possédant un ratio CRP/Alb élevé avaient un taux de **mortalité** significativement plus élevé que ceux ayant un ratio plus faible : pour chaque augmentation d'une unité du ratio, le risque de mortalité sur la période considérée était augmenté de 130 %. Une valeur seuil optimale dans la prédiction du décès a été définie à 0,56, avec une sensibilité de 88,9 % et une spécificité de 68,2 % (E. Gori *et al.*, 2020) (Figure 20).

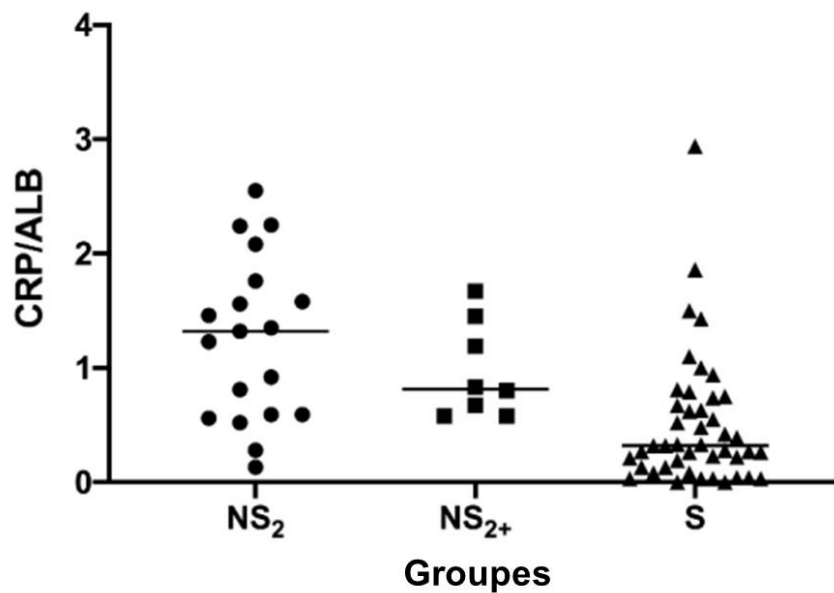
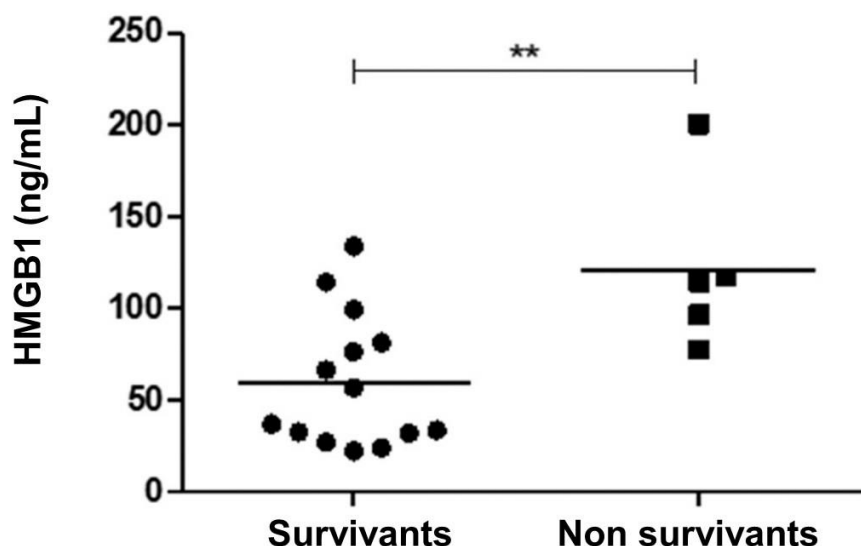


Figure 20 : Valeurs des ratios de la concentration sanguine de Protéine C réactive sur l'albuminémie (CRP/Alb) mesurés à l'admission chez 71 chiens atteints de pancréatite aiguë décédant dans les deux jours (NS₂), décédant après 2 jours mais avant la sortie (NS₂₊) ou survivant (S) dans l'étude (E. Gori *et al.*, 2020)

- Marqueurs de l'inflammation, de l'hémostase et de stress oxydatif

Des chercheurs se sont intéressés aux liens entre le pronostic et différents marqueurs de l'inflammation et du statut hémostatique, dosés de façon prospective chez plusieurs chiens atteints de PA. Seules des **hypoantithrombinémies** sanguines mesurées aux jours 0 et 1 étaient significativement associées au décès. Les concentrations en IL-6, TNF- α , IL-8, prothrombine, D-Dimères, calcium ionisé, cholestérol, triglycérides ... ne présentaient pas de corrélation significative avec l'issue (Kuzi *et al.*, 2020a).

Récemment, la protéine « high-mobility group box-1 » (HMGB1) a été étudiée de façon prospective chez 19 chiens atteints de PA. Il s'agit d'une protéine intranucléaire libérée dans le milieu extracellulaire presque exclusivement en cas d'apoptose ou de nécrose cellulaire et considérée à ce titre comme un témoin de dommage cellulaire. La **concentration sanguine en protéine HMGB1 mesurée à l'admission** était significativement **plus faible chez les survivants** (avec une moyenne de 59,91 ng/mL) que chez les non survivants (avec une moyenne de 121 ng/mL) (Figure 21). Elle n'était cependant dans cette étude **pas prédictive des coûts et de la durée d'hospitalisation** (Lee *et al.*, 2021).



** $P < 0,01$

Figure 21 : Comparaison de la concentration en protéine "high mobility group box-1" (HMGB1) entre les survivants et les non survivants chez 19 chiens atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Lee *et al.*, 2021)

Une étude prospective récente, incluant 15 chiens atteints de PA, s'est intéressée aux concentrations plasmatiques de **métabolites réactifs** et d'**antioxydants** potentiels, au **ratio métabolites réactifs sur antioxydants** et aux concentrations urinaires (rapportées à la concentration urinaire en créatinine) de **F2 isoprostanes** (isoprostanes totales, 8-iso-15R-PGF2 α , 5-iPF2 α -VI, 8.12-iso-iPF2 α -VI et 2.3-dinor-8-iso-PGF2 α). **Aucun lien** n'a pu être établi entre ces paramètres et la durée d'hospitalisation et la sévérité de la PA (Tusa *et al.*, 2022).

h. Hospitalisation et traitements

Une seule étude, incluant 109 chiens, rétrospective, s'est intéressée à l'impact des mesures prises au cours de l'**hospitalisation** sur le pronostic d'une PA. L'analyse a ainsi révélé que la **prise alimentaire volontaire** était significativement corrélée à la survie. La durée entre l'admission et la reprise d'appétit ou la mise en place d'un appareil de nutrition forcée n'étaient quant à eux pas des facteurs de mortalité. L'administration de **plasma frais congelé**, la mise en place d'un **cathéter veineux central** et un **traitement diurétique** étaient significativement plus fréquents chez les non survivants (Kuzi *et al.*, 2020b). Il est probable que l'importance pronostique de ces actes médicaux soit avant tout liée à certaines complications médicales, qu'ils reflètent ou tentent de résoudre, et non pas aux actes en eux-mêmes.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs pronostiques de pancréatite aiguë identifiés chez le chien

Paramètre étudié	Éléments pronostiques prédits	Niveau de preuve
Dysfonctions organiques		
Augmentation de la créatininémie et/ou de l'urémie	Mortalité	Nombreuses études chez le chien pour la PA (E. Gori <i>et al.</i> , 2019 ; Guglielmini <i>et al.</i> , 2022 ; Kuzi <i>et al.</i> , 2020b ; Lee et Papachristou, 2019)

		; Marchetti <i>et al.</i> , 2017 ; Palermo <i>et al.</i> , 2020 ; Sato <i>et al.</i> , 2017)
Présence d'une oligo-anurie	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (E. Gori <i>et al.</i> , 2019).
Augmentation de la concentration sanguine en ADMA	Mortalité, intérêt dans la réévaluation des survivants	Nombreuses études en médecine humaine pour la PA (Nijveldt <i>et al.</i> , 2003 ; Ohnishi <i>et al.</i> , 2002 ; Usui <i>et al.</i> , 1998 ; Winkler <i>et al.</i> , 2018, 2017), Une seule étude chez le chien pour la PA (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020c).
Présence d'un RPCU supérieur ou égal à 2	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020c).
Présence d'une détresse respiratoire à l'examen clinique d'admission	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020a)
Présence de foyers d'opacification alvéolaire et/ou interstitielle sur les images radiographiques réalisées à l'admission		
Diminution significative de la PaCO ₂		
Diminution de la concentration en HCO ₃ ⁻		
Augmentation du gradient A-a		
Présence de complications abdominales locales : péritonites péri-pancréatiques ou diffuses, cholestases, pseudo-kystes pancréatiques, abcès, iléus intestinaux locaux ou diffus et ascites	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Kuzi <i>et al.</i> , 2020b)
Présence d'une hypothermie	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Pápa <i>et al.</i> , 2011), résultat inconstant
Troubles électrolytiques		
Présence d'une hypocalcémie	Mortalité	Plusieurs études chez le chat pour la PA, non démontré chez le chien (Holowaychuk, 2013)
Diminution de la concentration en 25-hydroxivitamine D	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Kim <i>et al.</i> , 2017)
Présence d'une hyponatrémie	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Marchetti <i>et al.</i> , 2017), résultat inconstant
Présence d'une acidose métabolique	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Pápa <i>et al.</i> , 2011).
Imagerie		
Présence d'images échographiques sévères selon l'index de sévérité échographique	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA, longtemps controversée par la communauté scientifique (Gori <i>et al.</i> , 2021)
Présence d'un rehaussement hétérogène du pancréas lors de scanner abdominal	Durée d'hospitalisation, probabilité de récurrence, probabilité de thrombose de la veine porte	Une seule étude chez le chien pour la PA (French <i>et al.</i> , 2019)
Examen biochimique		

Augmentation de l'activité des ALAT	Durée d'hospitalisation	Une seule étude chez le chien pour la PA (Yuki <i>et al.</i> , 2016), résultat inconstant
Augmentation de la bilirubinémie totale	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Guglielmini <i>et al.</i> , 2022), résultat inconstant
Augmentation de la lactatémie	Mortalité	Nombreuses études chez des chiens admis en état critique en service d'urgences soins intensifs (incluant des chiens atteints de PA), aucune étude ne parvenant à le démontrer chez des chiens souffrant de PA spécifiquement (Green <i>et al.</i> , 2011 ; Holahan <i>et al.</i> , 2010 ; Kohen <i>et al.</i> , 2018 ; Liu <i>et al.</i> , 2019 ; Mooney <i>et al.</i> , 2014 ; Nel <i>et al.</i> , 2004 ; Ortolani et Bellis, 2021 ; Zacher <i>et al.</i> , 2010)
Numération formule sanguine		
Augmentation du ratio PLR	Durée nécessaire à la guérison	Une seule étude chez le chien pour la PA (Neumann, 2021)
Augmentation du ratio NLR	Durée nécessaire à la guérison	Une seule étude en médecine vétérinaire pour la PA, résultats significatifs dans la population féline, non significatifs dans la population canine clinique (Neumann, 2021). Nombreuses études, dont une méta-analyse, chez l'homme pour la PA (Bedel <i>et al.</i> , 2021 ; Kong <i>et al.</i> , 2020). Nombreuses études chez le chien pour des affections inflammatoires autres que la PA (Becher <i>et al.</i> , 2021 ; Benvenuti <i>et al.</i> , 2020 ; Conway <i>et al.</i> , 2021 ; Dinler Ay, 2022 ; Hodgson <i>et al.</i> , 2018)
Diminution du comptage plaquettaire	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Sato <i>et al.</i> , 2017)
Augmentation du volume plaquettaire	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Kuzi <i>et al.</i> , 2020b)
Augmentation de l'IDR	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Guglielmini <i>et al.</i> , 2022)
Augmentation de l'IDR/Ca		
Diminution du RBC		
Enzymologie		
Augmentation ou maintien de la cPLi au cours de l'hospitalisation	Mortalité, suivi au cours de l'hospitalisation	Quelques études chez le chien pour la PA (Keany <i>et al.</i> , 2021 ; Sato <i>et al.</i> , 2017), résultat inconstant
Marqueurs de l'inflammation		
Augmentation ou maintien de la valeur de la CRP au cours de l'hospitalisation	Mortalité, suivi au cours de l'hospitalisation	Nombreuses études chez le chien pour la PA (Holm <i>et al.</i> , 2004 ; Keany <i>et al.</i> , 2021 ; Kuzi <i>et al.</i> , 2020a ; Mansfield <i>et al.</i> , 2008 ; Sato <i>et al.</i> , 2017 ; Yuki <i>et al.</i> , 2016).
Augmentation du ratio CRP/Alb	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (E. Gori <i>et al.</i> , 2020)
Présence d'une hypoantithrombinémie	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Kuzi <i>et al.</i> , 2020a)
Augmentation de la concentration en HMGB1	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Lee <i>et al.</i> , 2021)
Hospitalisation et traitements		
Absence de prise alimentaire volontaire	Mortalité	Une seule étude chez le chien pour la PA (Kuzi <i>et al.</i> , 2020b)

Administration de plasma frais congelé		
Mise en place d'un cathéter veineux central		
Administration d'un traitement diurétique		

(*) Quand non précisé, le paramètre mentionné a été mesuré à l'admission

C. Scores pronostiques

La PA du chien est encore aujourd'hui une affection mortelle et pouvant nécessiter une longue hospitalisation en services de soins intensifs, souvent onéreuse. Dans ces conditions, il devient tout particulièrement important de pouvoir proposer un pronostic, à la fois pour la gestion médicale du patient et la préparation psychologique et financière du propriétaire. Plusieurs chercheurs se sont évertués ces dernières années à créer des **scores** combinant plusieurs facteurs pronostiques, afin d'obtenir le résultat le plus fiable possible.

a. « Score d'organes » (Riaux et Atwell, 1998)

Les premiers scores pronostiques proposés datent de 1998. Deux scores différents sont ainsi mis à l'épreuve dans une étude rétrospective incluant 68 chiens ayant présenté une PA spontanée.

Le premier score repose sur **un traitement mathématique des activités de l'amylase et de la lipase non spécifique** du patient. Il est jugé non pertinent pas les auteurs.

Le second, le « **score d'organes** », prend en compte le nombre d'organes dont la fonction est altérée selon des critères **anatomopathologiques**. Sont inclus dans l'étude les systèmes hématopoïétique, rénal, hépatique, endocrinien et acido-basique. Remarquons que l'atteinte pancréatique et les complications abdominales locales ne sont pas prises en considération dans ce score.

Dans l'étude, la **mortalité** augmentait de façon corrélée avec la valeur obtenue au score. Aucun chien ayant 4 ou plus dysfonctions d'organes n'a survécu. Ce score d'organes a été démontré significativement associé à la mortalité (Figure 22).

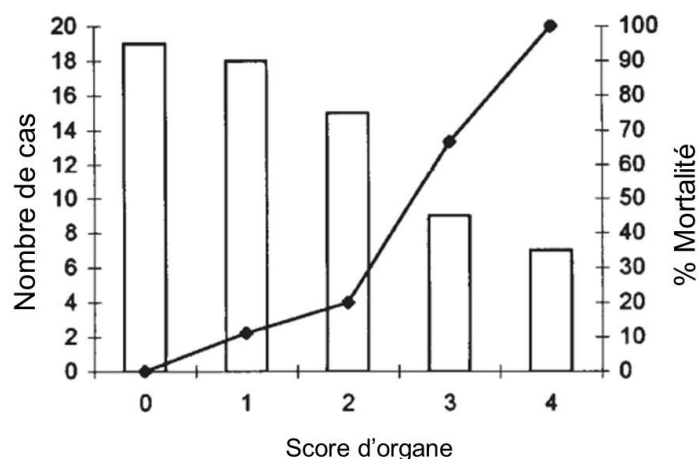


Figure 22 : Prévalence et pourcentage de mortalité des chiens atteints de pancréatite aiguë en fonction de leur « score d'organe » dans l'étude (Riaux et Atwell, 1998).

De plus, l'association entre le « score d'organes » et le **temps nécessaire pour parvenir à l'issue** – mort, euthanasie ou sortie – a été étudiée. Ce délai avant l'issue augmentait de façon régulière jusqu'à une

valeur de score égale à 3, et connaissait une diminution marquée pour la valeur 4. La durée moyenne d'hospitalisation pour la valeur 2 était significativement supérieure à celle des autres valeurs du score. Ce résultat est attribuable au fait que les chiens ayant un score de 3 ou 4 décédaient de leur PA assez rapidement au cours de leur hospitalisation (Figure 23).

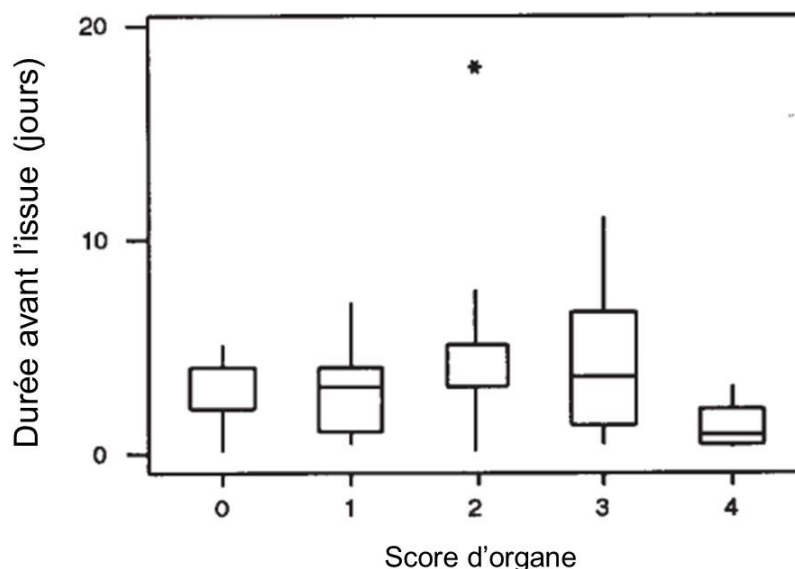


Figure 23 : Durée d'hospitalisation des chiens atteints de pancréatite aiguë avant l'issue en fonction de leur « score d'organes » dans l'étude (Riaux et Atwell, 1998).

b. « Index de sévérité clinique » (Mansfield et al., 2008)

- Etude de développement de « l'index de sévérité clinique » (Mansfield et al., 2008)

Un second score incluant cette fois des **critères cliniques en plus des critères anatomopathologiques** a été proposé en 2008 : il s'agit de l'**index de sévérité clinique**. Ont été prises en compte les données des systèmes endocrinien (diabète sucré, diabète acido-cétosique), hépatique (activités des enzymes de cytolyse et de cholestase), hématopoïétique (leucocytose, leucopénie, neutrophilie avec virage à gauche, anomalies de coagulation), cardiaque (arythmies), respiratoire (présence d'une détresse respiratoire), rénal (azotémie sévère, anurie), vasculaire (modification de la concentration en albumine sérique et de la pression artérielle systolique), pancréatique (présence d'épanchement, d'abcès, de pseudokystes) et digestif (modification de la motilité intestinale, présence de régurgitations, d'anorexie). Ces données étaient toutes collectées dans les 24 heures après l'admission. Parmi eux, seuls les **systèmes cardiaque, respiratoire, digestif et vasculaire** étaient significativement associés à l'issue, avec un risque de **mortalité** accru lorsque que le résultat du score était élevé. Cet index de sévérité clinique avait une corrélation significativement plus élevée avec la survie que le « score d'organes » pratiqué sur les mêmes 61 chiens inclus dans l'étude (Figure 24).

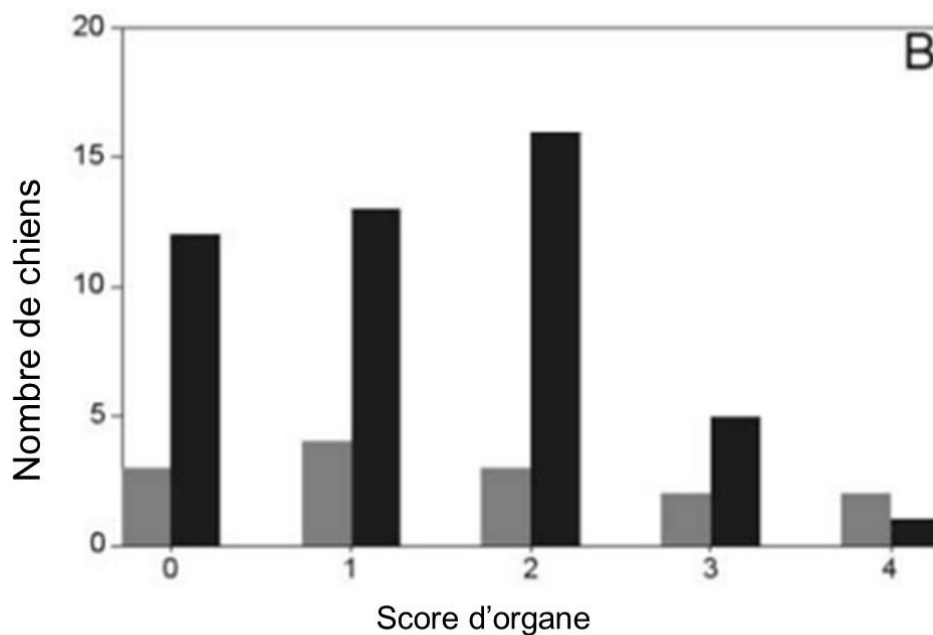
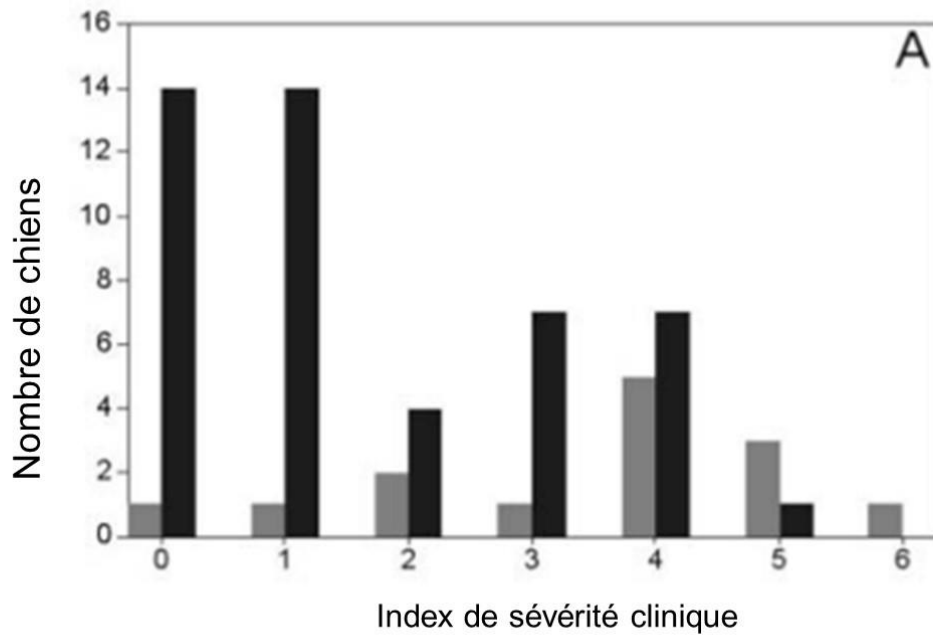


Figure 24 : Prévalence des survivants (barres noires) et des non survivants (barres grises) chez des chiens atteints de pancréatite aiguë en fonction de « l'index de sévérité clinique » (A) et du « score d'organes » (B) dans l'étude (Mansfield *et al.*, 2008)

L'index de sévérité clinique était également significativement corrélé à la **durée d'hospitalisation avant l'issue** – la mort ou la sortie d'hospitalisation.

Cet index de sévérité clinique permet donc d'offrir une première approche d'un sujet jusqu'alors peu étudié en médecine vétérinaire. Néanmoins, son protocole d'élaboration pourrait être **questionné** dans la mesure où aucune analyse multivariée n'est réalisée. Par ailleurs, certaines complications systémiques

fortement suspectées d'avoir un impact pronostique – telles que la présence d'un SIRS ou d'une thromboembolie – n'ont pas été incluses dans l'index et pourraient constituer un biais. Enfin, dans l'étude mère, le score n'était pas validé sur une seconde cohorte.

- Etude de validation de l'index de sévérité clinique (Kuzi et al., 2020b)

D'autres auteurs ont récemment tenté **d'appliquer ce score** à une cohorte de 109 chiens atteints de PA. Parmi les neuf systèmes considérés initialement (suscités), seuls les **systèmes rénal et respiratoire et les complications locales abdominales** étaient associés à la mort après analyse multivariée. La somme des scores des neuf systèmes était significativement associée à la mortalité. En revanche, la somme des scores des quatre systèmes proposés par l'article source (cardiaque, respiratoire, digestif et vasculaire) n'était pas significativement différente entre les survivants et les non survivants. « L'index de sévérité clinique » n'était ainsi **pas validé** (Kuzi et al., 2020b).

c. CAPS et sCAPS scores (Fabrès et al., 2019)

Une étude a récemment permis de développer et valider un nouveau score prédictif de la **mort dans les 30 jours** suivant l'admission, sur respectivement 138 et 31 chiens atteints de PA. Ce score a été nommé le **Canine Acute Pancreatic Severity (CAPS) score**. Sur 11 variables étudiées par analyse multivariée, les présences d'un **SIRS**, de **troubles de la coagulation**, d'une **créatinine augmentée** et d'une **hypocalcémie ionisée** à l'admission étaient significativement associées à la mort à court terme. Des facteurs de pondération ont été définis pour chacun des paramètres afin d'obtenir le score le plus fiable possible. La formule est ainsi proposée : $8 \times (1 \text{ si SIRS}, 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si troubles de la coagulation}, 0 \text{ sinon}) + 4 \times (1 \text{ si créatinine augmentée}, 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si hypocalcémie ionisée}, 0 \text{ sinon})$.

Une version plus simple d'utilisation en routine de ce score, le **simplified Canine Acute Pancreatic Severity (sCAPS) score**, a été proposée en simplifiant le diagnostic d'un SIRS par une mesure de la **fréquence respiratoire**. De même, une formule optimale a été définie : $3 \times (1 \text{ si fréquence respiratoire supérieure ou égale à } 24, 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si troubles de la coagulation}, 0 \text{ sinon}) + 4 \times (1 \text{ si créatinine augmentée}, 0 \text{ sinon}) + 3 \times (1 \text{ si hypocalcémie ionisée}, 0 \text{ sinon})$.

Ces deux scores ont été **validés** sur 31 chiens. Les performances de ces scores sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Performances des scores CAPS et sCAPS dans la cohorte de validation de l'étude recrutant des chiens atteints de pancréatite aiguë (Fabrès et al., 2019).

Modèle	Valeur seuil optimale	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Index de Youden	Correctement classés (%)	Aire sous la courbe	Intervalle de confiance à 95% pour l'aire sous la courbe
Score CAPS	11	86	92	0.79	89	0.91	0.77-1.00
Score sCAPS	6	100	85	0.73	92	0.96	0.88-1.00

Cette étude est donc la première à avoir non seulement développé mais aussi validé un score pronostique pour la PA du chien. Le CAPS et le sCAPS, facilement applicables en clinique, possèdent **des**

AUC, des sensibilités et des spécificités excellentes pour les seuils définis dans la figure et constituent donc une réelle avancée dans l'approche pronostique de la PA du chien.

d. SOFA, qSOFA et LqSOFA scores

- SOFA

Le **Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)** score a été développé en médecine humaine pour évaluer la sévérité des **dysfonctions d'organes** des patients ayant un sepsis (Singer *et al.*, 2016). Il prend en compte les systèmes respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, rénal, neurologique et lié à la coagulation. Il a été démontré que des valeurs élevées du SOFA score étaient associées à un risque augmenté de mortalité. Ce score a été étendu à des patients présentant des maladies à l'origine de dysfonctions d'organes autres que le sepsis, comme la PA (Singer *et al.*, 2016).

Chez le chien, une étude a mis en évidence qu'une augmentation du SOFA score au cours des **trois premiers jours** d'hospitalisation était associée à la **mortalité** chez des patients en état critique (Ripanti *et al.*, 2012).

- qSOFA et LqSOFA

Une version simplifiée et uniquement basée sur des critères cliniques du SOFA score, le **quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)** score, a été proposée. Celle-ci est uniquement basée sur **la fréquence respiratoire**, la **vigilance** et la **pression artérielle**. La valeur prédictive de **mortalité** du qSOFA score serait même supérieure à celle du SOFA score (Singer *et al.*, 2016).

Une étude récente s'est intéressée à l'application de ce qSOFA score sur une population de 267 chiens admis en services de soins intensifs pour des motifs variables, et en particulier pour sepsis, insuffisance cardiaque, pneumonie et PA. Dans cette étude, il n'y avait **pas de différence significative** entre les valeurs de qSOFA score des survivants et des non survivants en général et dans chacune des affections. En revanche, les qSOFA scores complétés par une mesure des **lactates** étaient significativement associés à la mortalité dans les cas où les seuils des lactates étaient fixés à 3 mmol/L (L3qSOFA, AUC = 0,62), 4 mmol/L (L4qSOFA, AUC = 0,64) et 5 mmol/L (L5qSOFA, AUC = 0,62). Néanmoins, si une association significative a bien été montrée, la prédictibilité du **Lactates quick Sequential Organ Failure Assessment (LqSOFA)** score reste un peu **décevante** comparée aux résultats attendus et s'avère, dans le cas de la PA, moins fiable que des scores spécifiques à cette affection tels que les CAPS et sCAPS scores (Ortolani et Bellis, 2021).

D. Eléments pronostiques identifiés en médecine humaine et non explorés chez le chien

De nombreux facteurs pronostiques avérés de PA sont communs entre les humains et les chiens. Nous ne développerons dans cette partie que les paramètres qui n'ont pas encore fait l'objet d'étude en médecine vétérinaire et qui pourraient présenter un intérêt à terme.

a. Principaux scores utilisés en médecine humaine

En médecine humaine, de **nombreux scores** permettant l'estimation du pronostic des patients atteints de PA existent et sont utilisés dans la pratique courante. Les plus communs d'entre eux sont : le critère de Ranson, le critère pronostique de Glasgow, le système de classification Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), le score du rehaussement scanner de Balthazar, le Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) et la classification Atlanta (Ashraf *et al.*, 2021).

Le **critère de Ranson** contient 11 paramètres et est utilisé pour estimer la sévérité des pancréatites alcooliques. Le **critère de Ranson modifié** n'inclut quant à lui que 10 paramètres et s'applique aux pancréatites associées à des cholélithiases. Peu pratique à utiliser, les médecins lui préfèrent souvent le système **APACHE II**, plus sensible, ou le **score BISAP**, plus spécifique. Leur description précise est résumée dans le Tableau 7 (Ashraf *et al.*, 2021 ; Basit *et al.*, 2022).

Tableau 7 : Critères pris en considération dans les scores de Ranson, APACHE II et BISAP (Ashraf et al., 2021).

Score de Ranson	Score BISAP	Score APACHE II
<i>A l'admission</i>	<i>Dans les 24 heures après l'admission</i>	Température < 36 °C ou ≥ 38,5 °C
Leucocytes > 16 000 /mm ³	BUN > 25 mg/dL	PAM < 70 ou ≥ 110 mmHg
Âge > 55 ans	Âge > 60	FC < 70 ou ≥ 110 bpm
Glucose > 200 mg/dL	≥ 2 critères de SIRS	FR < 12 ou ≥ 25 mpm
ASAT > 250	Présence d'un épanchement pleural	Gradient A-a (si F _i O ₂ ≥ 0,5) < 200 ou ≥ 200 ou P _a O ₂ (si F _i O ₂ < 0,5) < 70 ou ≥ 70 mmHg
LDH > 350	Altération de la vigilance	pH < 7,33 ou ≥ 7,50 ou si pas d'analyse du sang artériel, HCO ₃ ⁻ < 22 ou ≥ 32 mmol/L
<i>48 heures après l'admission</i>		Na ⁺ < 130 ou ≥ 150 mmol/L
Diminution du Ht > 10 %		K ⁺ < 3,5 ou ≥ 5,5 mmol/L
Augmentation du BUN > 5 mg/dL		Créatinine < 6 ou ≥ 15 mg/L
Ca ²⁺ < 8 mg/dL		Ht < 30 ou ≥ 46 %
P _a O ₂ < 60 mmHg		Leucocytes < 3 000 ou ≥ 15 000 / mm ³
Déficit de base > 4 mg/dL		Âge > 44
Nécessité en fluidothérapie > 6 L		Insuffisance organique chronique

*ASAT : aspartate aminotransférase ; LDH : lactate déshydrogénase ; Ht : hématocrite ; BUN : azote uréique sanguin ; PaO₂ : pression partielle en oxygène ; SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique ; PAM : pression artérielle moyenne ; FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire ; FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

La **classification Atlanta** est une autre méthode de catégorisation de la sévérité des PA en fonction de l'étendue et de la nature des dysfonctions organiques associées (Tableau 8). Elle a été révisée en 2012 et fait l'objet aujourd'hui d'un **consensus** international (Banks *et al.*, 2013).

Tableau 8 : Critères de sévérité d'une pancréatite aiguë selon la classification Atlanta révisée (Banks et al., 2013)

Bénigne (« Mild »)	Modérée (« Moderate »)	Sévère (« Severe »)
Absence de dysfonction d'organe et de complication locale ou systémique Se résout le plus souvent dans la première semaine	Insuffisance organique transitoire, présence de complications locales (*) ou exacerbation d'une comorbidité	Insuffisance organique persistante (de durée supérieure à 48 heures)

(*) Les complications locales incluent un épanchement péri-pancréatique, une nécrose pancréatique ou péri-pancréatique et des pseudokystes.

b. Facteurs pronostiques d'intérêt

- Ratios CRP/albumine et créatinine /albumine

Une étude rétrospective incluant 140 humains atteints de PA ayant subi une opération de débridement s'est intéressée aux ratios créatinine sur albumine (Cr/Alb) et CRP sur albumine (CRP/Alb) à l'admission et en pré-opératoire. Le **Cr/Alb** d'admission était significativement associé au **décès** avec une AUC de 0,794, une sensibilité de 73,4 % et une spécificité de 81,3 % pour une valeur seuil choisie de 3,43. Il permettait également de prédire la **nécessité de réopérer** avec une sensibilité de 86,3 % et une spécificité de 61,7 %. Le **CRP/Alb** d'admission, quant à lui, fournissait des résultats **moins satisfaisants** avec des sensibilités, spécificités et AUC de respectivement 76.1 %, 58.3 % et 0.691 pour la nécessité d'une deuxième intervention, et de 49.5 %, 75.0 % et 0.635 pour la mortalité (Zhao et al., 2020) (Figure 25).

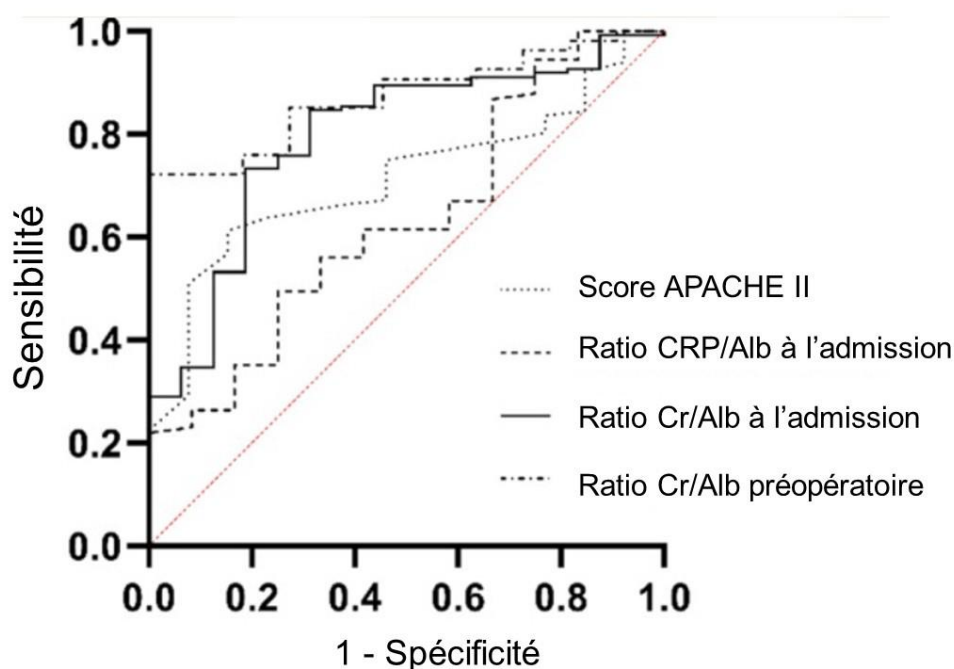


Figure 25 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la mortalité du score APACHE II et des ratios concentration sanguine en protéine C réactive/albuminémie (CRP/Alb) à l'admission, créatininémie/albuminémie (Cr/Alb) à l'admission et créatininémie/albuminémie en conditions préopératoires chez 140 patients humains atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Zhao et al., 2020)

Comme décrit précédemment, le CRP/Alb est d'ores et déjà associé à des **résultats prometteurs** chez le chien. En revanche, le ratio créatinine/albumine n'a, à ce jour, jamais été étudié en médecine vétérinaire, mais pourrait s'avérer lui aussi très prometteur. De plus, il est non invasif, facile à réaliser, très disponible et peu coûteux. Il convient de rappeler néanmoins que l'étude se plaçait dans un contexte pré-chirurgical, rarement rencontré en médecine vétérinaire, et que l'utilité d'un tel ratio pourrait être remise en question pour cette raison.

- ***Bilirubine sérique et score albumine-bilirubine (ALBI)***

Depuis quelques années, on rapporte dans la littérature des propriétés anti-oxydantes à la **bilirubine** et à l'**albumine**. Elles joueraient un rôle dans l'inhibition du stress oxydatif, une composante physiopathologique importante de nombreuses affections, dont la PA (Dani *et al.*, 2019 ; Oettl et Stauber, 2007 ; Yalcinkaya *et al.*, 2019). Ces caractéristiques ont déjà attiré l'attention de nombreux chercheurs pour des affections aussi variées que les maladies pulmonaires obstructives chroniques (Apperley *et al.*, 2015 ; Leem *et al.*, 2019), les maladies cardiovasculaires (Horsfall *et al.*, 2012), la colite ulcéreuse (Tian *et al.*, 2018), l'arthrite rhumatoïde (Peng *et al.*, 2017) et les cancers gastriques (Sun *et al.*, 2017).

Une seule étude s'est intéressée à l'importance pronostique de la **bilirubine totale (TBIL)**, de la **bilirubine directe (DBIL)** et de l'**albumine** dans le cadre de la PA chez l'homme. Contrairement aux résultats de quelques rares études en médecine vétérinaire, dans cette étude, les concentrations plus élevées de ces trois paramètres étaient étonnamment significativement associées à la **survie**. Des valeurs seuil de 1,1 mg/dL pour la TBIL, de 1,7 mg/dL pour la DBIL et de 2,1 g/dL pour l'albumine ont été définies (Xu *et al.*, 2020).

Un **score albumine-bilirubine (ALBI)** a été proposé et testé dans le cadre d'affections hépatiques. Il est calculé de la façon suivante : $(\log_{10} [\text{bilirubine totale}] * 0.66) - ([\text{albumine}] * 0.085)$, avec la concentration en bilirubine en $\mu\text{mol/L}$ et la concentration en albumine en g/L . Des chercheurs ont séparé une population de 284 patients hospitalisés atteints de PA en trois groupes (correspondant aux quartiles des ALBI) en fonction de la valeur de leur score ALBI. Le **taux de mortalité** était significativement augmenté lorsque la valeur du score ALBI était elle aussi plus élevée. L'AUC du score ALBI dans cette étude était de 0,86. Une valeur seuil optimale a été définie à -1,1, pour une sensibilité de 91,4 % et une spécificité de 65,5 %. Dans cette étude, le score ALBI était plus prédictif de la mortalité que les scores SOFA, SAPS-II, APACHE II, Ranson et Glasgow (Shi *et al.*, 2020) (Figure 26).

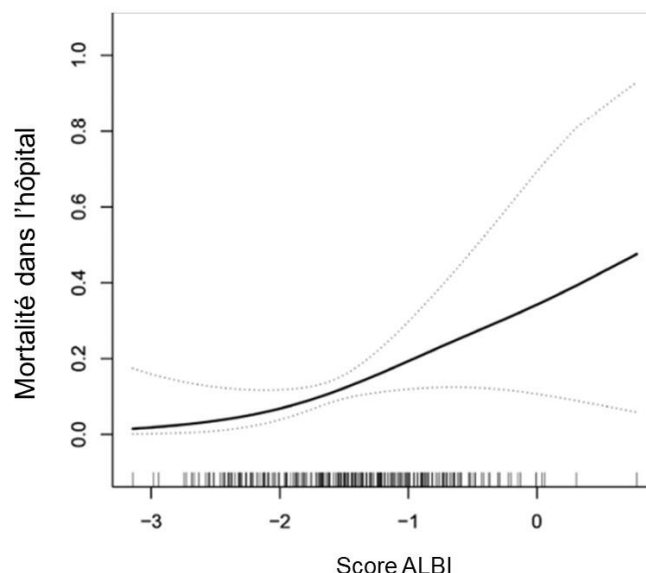


Figure 26 : Relation entre la valeur du score albumine-bilirubine (ALBI) et la mortalité dans l'hôpital chez 284 patients humains atteints de pancréatite aiguë dans l'étude (Shi *et al.*, 2020)

(* Les lignes en pointillé indiquent l'intervalle de confiance à 95 %

Les dosages de l'albumine, de la bilirubine totale ou directe, ou le calcul d'un score ALBI, sont des mesures très disponibles, peu coûteuses et d'importances pronostiques prometteuses chez l'homme. Ils pourraient ainsi s'avérer très intéressants chez des chiens atteints de PA. Néanmoins, il convient de garder à l'esprit que les deux principales étiologies de PA chez l'homme, la pancréatite alcoolique et les cholélithiases, sont étroitement reliées à la fonction hépatique. Les causes majoritaires chez le chien, très différentes, sont quant à elles moins susceptibles d'impacter la fonction hépatique et la pertinence de ce type de score pourrait s'avérer plus restreinte.

- Glycémie et Index triglycérides glucose

Le rôle des déséquilibres métaboliques et endocriniens dans la physiopathologie de la PA est encore mal compris mais de plus en plus suspecté. En particulier, comme évoqué précédemment, le diabète sucré et l'hyperlipidémie ont été démontrés comme des facteurs de risque d'apparition de la PA.

L'index triglycérides glucose (TyG) est un indicateur développé chez l'homme qui pourrait permettre une mesure de la **résistance à l'insuline**. Il est ainsi calculé : $\ln ([\text{triglycérides (mg/dL)}] \times [\text{glucose plasmatique (mg/dL)}]) / 2$ (Simental-Mendía *et al.*, 2008).

Des chercheurs se sont intéressés à l'intérêt pronostique de l'index TyG dans le cadre de la PA chez l'homme. Dans leur étude incluant 373 patients atteints de PA d'étiologies diverses, les concentrations en glucose et en triglycérides n'étaient pas significativement différentes entre les individus souffrant d'une PA sévère et ceux souffrant d'une PA non sévère. En revanche, l'index TyG était significativement différent entre les deux groupes et **prédictif de PA sévère** avec un OR de 7,14 [2,8 – 18,19], une AUC de 0,787, une sensibilité de 92 % et une spécificité de 37,4 % pour un valeur seuil de 4,92. L'index TyG était également significativement différent entre les patients admis en **service de soins intensifs** et les autres, avec cette fois une valeur seuil définie à 4,78 pour une sensibilité de 83,3 % et une spécificité de 48,0 %. Enfin, l'index TyG était significativement corrélé à la **survie** (Park *et al.*, 2020) (Figure 27).

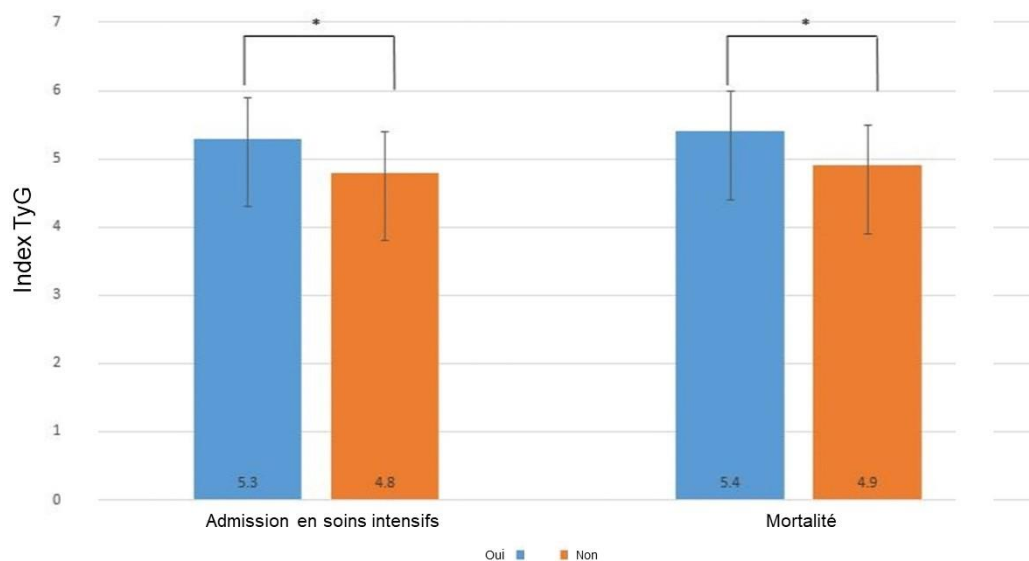


Figure 27 : Comparaison des valeurs de l'index triglycérides glucose (TyG) chez 373 patients humains atteints de pancréatite aiguë admis au service de soins intensifs ou non et décédés ou non dans l'étude (Park *et al.*, 2020)

(*) indique un $P < 0,05$

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact pronostique d'une **hyperglycémie transitoire** – donc indépendante d'un état diabétique - survenant dans les jours suivant l'admission en soins intensifs des patients atteints de PA. Dans ce cadre, a ainsi été démontrée une augmentation du risque de **mortalité** (Lu *et al.*, 2021 ; Nagy *et al.*, 2021 ; Rajaratnam et Martin, 2006), de **sévérité** (Nagy *et al.*, 2021), de nécessité d'admission en service de **soins intensifs** (Rajaratnam et Martin, 2006), de survenue de **complications locales** (Rajaratnam et Martin, 2006), de survenue de **complications infectieuses** extra-pancréatiques – pulmonaire, urinaire, sanguine ..., de complications abdominales infectieuses et d'une nécrose pancréatique infectieuse (Jin *et al.*, 2023) et de prolongation du **séjour en hospitalisation** (Rajaratnam et Martin, 2006) en cas d'hyperglycémie (Tableau 9). L'explication physiopathologique de ces observations reste mal comprise : certains auteurs interprètent l'hyperglycémie comme une simple traduction d'un dommage cellulaire au niveau des îlots de Langerhans tandis que d'autres suggèrent un mécanisme actif dans le développement de la PA et dans sa sévérité, notamment par toxicité du glucose sur les tissus pancréatiques (Lu *et al.*, 2021 ; Nagy *et al.*, 2021 ; Rajaratnam et Martin, 2006).

Tableau 9 : Intérêt prédictif d'une glycémie supérieure ou égale à 8.3 mmol/L à l'admission dans la mortalité, la nécessité d'une admission en service de soins intensifs et le développement de complications locales chez 184 patients atteints de pancréatite aiguë (Rajaratnam et Martin, 2006).

Modèle	Pré-test probabilité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Rapport de vraisemblance	Probabilité post-test (%)	P
Mortalité	4.3	88	63	2.51	9.7	< 0.003
Admission en soins intensifs	9.2	100	69	3.23	22.9	< 0.001
Complications locales	12.0	81	69	2.61	23.9	< 0.001

- Ratios neutrophiles/lymphocytes et lymphocytes/CRP

Chez l'homme, dans certaines affections inflammatoires, un **ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR)** élevé et un **ratio lymphocytes sur CRP (LCR)** faible seraient prédictifs d'une hausse des complications et de la mortalité découlant de l'affection primaire ou du développement d'un SIRS secondaire (Lagunas-Rangel, 2020 ; Meng *et al.*, 2018 ; Okugawa *et al.*, 2020).

De nombreuses études ont appliqué ces données à la PA chez l'homme. En particulier, une méta-analyse incluant 10 études a mis en évidence une valeur prédictive de la **sévérité de l'affection** pour le NLR avec une sensibilité combinée de 79 % (73 %-84 %), une spécificité combinée de 71 % (59 %-80 %) et une AUC de 0.82 (0.78-0.85) (Bedel *et al.*, 2021 ; Kong *et al.*, 2020).

Chez le chien, ces ratios, et en particulier le NLR, ont été étudiés dans le cadre **d'affections nombreuses et variées** : entéropathies chroniques, pneumonie, péritonite septique, périodontite et tumeurs oropharyngées, diarrhées du jeune ... (Becher *et al.*, 2021 ; Benvenuti *et al.*, 2020 ; Conway *et al.*, 2021 ; Dinler Ay, 2022 ; Hodgson *et al.*, 2018). Comme évoqué précédemment, la seule étude qui s'est intéressée au NLR chez les carnivores domestiques atteints de PA n'a **pas réussi à mettre en évidence de différence significative** chez les chiens (Neumann, 2021). Etant donné l'importance de ces ratios en médecine humaine, d'autres études, avec une extension à d'autres ratios comme le LCR, pourraient être intéressantes.

- Granulocytes immatures

Le **taux de granulocytes immatures** aurait également un intérêt pronostique dans les PA chez l'homme. Dans une étude rétrospective incluant 218 patients atteints de PA, un taux de granulocytes immatures supérieur à 1,1 était prédictif de la **sévérité** de la PA avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 38,9 %, une valeur prédictive positive de 41,2 % et une valeur prédictive négative de 94,53 %. De plus, un taux de granulocytes immatures avec un seuil cette fois défini à 1,8 serait prédictif de la **mortalité** au cours de l'hospitalisation avec une sensibilité de 50 %, une spécificité de 97,12 %, une valeur prédictive positive de 45,5 % et une valeur prédictive négative de 97,6 % (Karakulak *et al.*, 2021).

Une autre étude, prospective et incluant 227 chiens atteints de PA, suggère des données similaires. Le **comptage et le taux** des granulocytes immatures étaient plus prédictifs de la **sévérité** de la PA que le comptage leucocytaire, la CRP et le NLR, avec des AUC de respectivement 0,902 et 0,843 (Bedel *et al.*, 2021).

De même, le taux de granulocytes immatures serait corrélé à la présence **d'une forme de PA nécrosante** – diagnostiquée par examen tomodensitométrique dans l'étude, une forme dont la présentation chronique et le pronostic sont souvent plus sévères (Ünal et Barlas, 2019).

Enfin, le taux de granulocytes immatures pourrait être prédictif du **développement d'un ARDS** chez les patients atteints de PA (Y. Huang *et al.*, 2019).

- Indices de doppler rénal

- Présentation de l'échographie Doppler rénale

L'échographie des reins en mode B est couramment réalisée en routine en cas d'affection rénale. L'utilisation du **mode Doppler, couleur ou pulsé**, dans ce contexte est en plein essor en médecine humaine mais moins répandue en médecine vétérinaire. Le principe de la technique repose sur **l'étude du flux sanguin** au sein de la vascularisation rénale, et, en particulier, au sein des **artères et veines rénales** et des **artères et veines interlobaires** (McArthur *et al.*, 2011 ; Petersen *et al.*, 1997 ; Terukina *et al.*, 2023) (Figure 28).

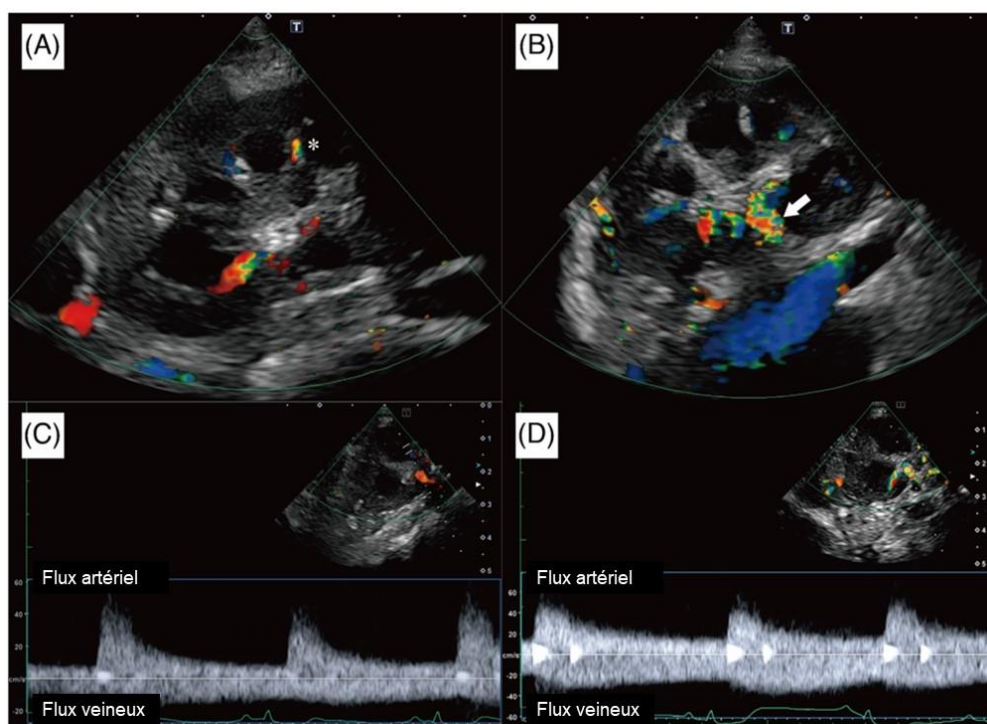


Figure 28 : Echographie Doppler rénale chez un chien sain : (A) image obtenue en mode Doppler couleur au niveau de vaisseaux interlobaires (*) ; (B) image obtenue en mode Doppler couleur au niveau de vaisseaux rénaux (flèche) ; (C) image obtenue en mode Doppler pulsé au niveau des vaisseaux interlobaires ; (D) image obtenue en mode Doppler pulsé au niveau des vaisseaux interlobaires (Terukina *et al.*, 2023)

L'échographie en mode Doppler pulsé permet de calculer plusieurs indices. Certains sont calculés grâce aux **flux artériels**. L'**indice de résistivité (IR)** correspond à la différence entre le pic de vitesse systolique et la vitesse en fin de diastole du flux sanguin dans la vascularisation artérielle, divisée par la valeur du pic de vitesse systolique (autrement dit, $IR = (vitesse\ maximale - vitesse\ minimale) / vitesse\ maximale$ dans les artères). L'**indice de pulsatilité (IP)**, lui, correspond à la différence entre le pic de vitesse systolique et la vitesse en fin de diastole du flux sanguin, divisée par la vitesse moyenne mesurée sur tout un cycle cardiaque (autrement dit, $IP = (vitesse\ maximale - vitesse\ minimale) / vitesse\ moyenne$ dans les artères) (Bragato *et al.*, 2017 ; McArthur *et al.*, 2011 ; Petersen *et al.*, 1997) (Figure 29).

Certains indices peuvent également être calculés grâce aux **flux veineux**. L'**indice d'impédance veineuse (IIV)** correspond à la différence entre le pic de vitesse systolique et la vitesse en fin de diastole du flux sanguin dans la vascularisation veineuse rénale, divisée par la valeur du pic de vitesse systolique (autrement dit, l'IIV est l'équivalent de l'IR au niveau des veines) (Terukina *et al.*, 2023).

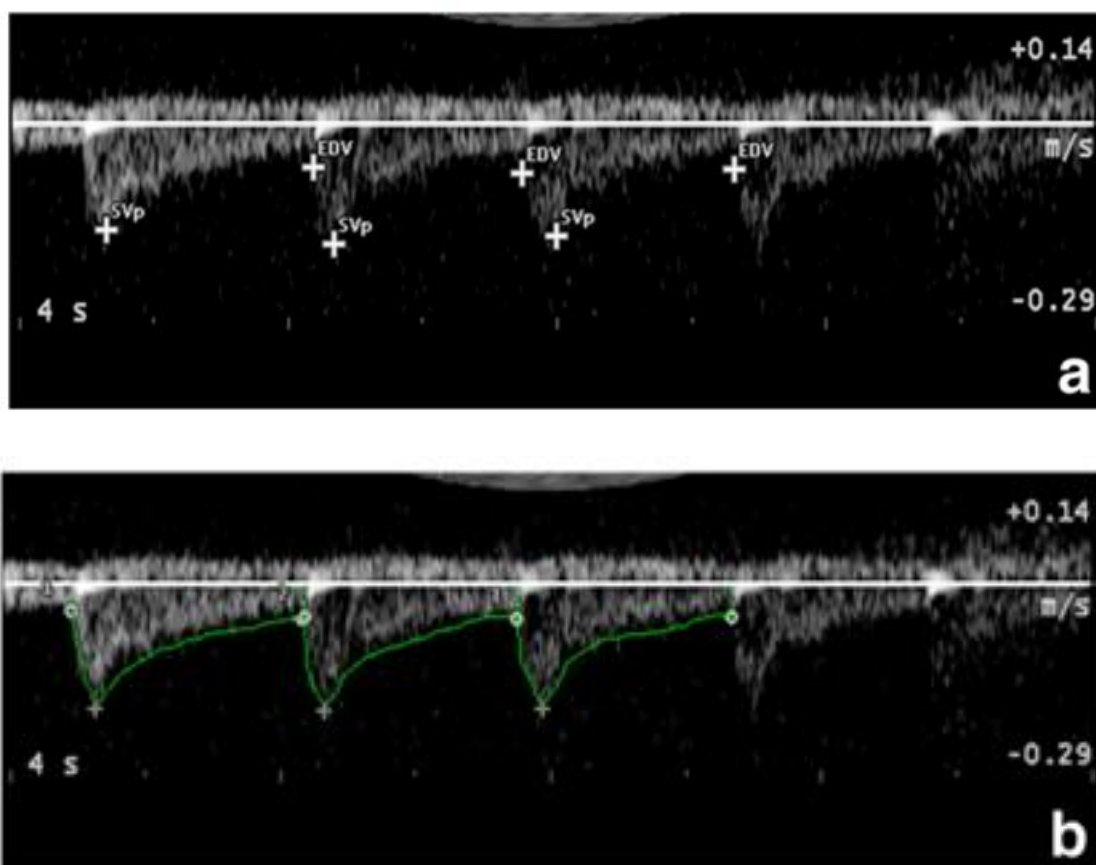


Figure 29 : Mesures de Doppler rénal chez un chien : (a) marquage du pic de vitesse systolique et de la vitesse en fin de diastole nécessaires à la détermination de l'indice de résistivité (IR) et (b) délimitation de la vitesse moyenne nécessaire à la détermination de l'indice de pulsatilité (IP) (Bragato *et al.*, 2017)

L'IR et l'IP traduisent la **résistance vasculaire aval** du vaisseau considéré, ici rénal ou interlobaire. Les valeurs des indices augmentent lorsque la résistance vasculaire augmente. Cette augmentation de la résistance peut être **transitoire** – en cas d'augmentation de la vasomotricité – ou **permanente** – en cas d'obstruction, de sténose, de compression extra-luminale durable etc. L'IP serait plus sensible mais plus difficile à réaliser en pratique car il nécessite de connaître la valeur de la vitesse moyenne sur l'ensemble du cycle cardiaque, mesure qui nécessite un appareillage particulier (McArthur *et al.*, 2011 ; Petersen *et al.*, 1997).

L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente et grave des PA. Parmi les éléments précoces dans la physiopathologie d'une IRA sont décrits une vasoconstriction au niveau de la vascularisation rénale et/ou une congestion du parenchyme rénal, possiblement à l'origine d'une compression et donc d'une réduction de la compliance des vaisseaux. Le développement d'une IRA peut donc être, *a priori*, à l'origine d'une **modification du flux au sein de la vascularisation rénale**, potentiellement détectable en mode Doppler. L'échographie Doppler pourrait ainsi permettre **la détection précoce d'une IRA secondaire à une PA** (Capotondo *et al.*, 2010 ; Haitsma Mulier *et al.*, 2018 ; Ninet *et al.*, 2015 ; Oliveira *et al.*, 2019 ; Terukina *et al.*, 2023).

Des données dans la littérature humaine suggèrent que la mesure des indices de Doppler rénal pourrait permettre de **distinguer une IRA transitoire d'une IRA permanente**. Cette information pourrait ainsi s'avérer cruciale dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques associés au développement d'une IRA secondaire à une PA, mais aussi dans l'établissement de son pronostic ou de sa prise en charge (Capotondo *et al.*, 2010 ; Haitsma Mulier *et al.*, 2018 ; Ninet *et al.*, 2015 ; Oliveira *et al.*, 2019 ; Terukina *et al.*, 2023).

- L'utilisation de l'échographie Doppler rénale pour la PA en médecine humaine

Deux études menées en médecine humaine se sont intéressées à la **mesure de l'IR rénal chez des patients atteints de PA**. La première est une étude rétrospective incluant 57 patients atteints de PA sévères compliquées d'une IRA dans un délai d'apparition d'une semaine. L'IR rénal était mesuré dans les 24 heures suivant l'admission. Dans cette étude, l'IR rénal apparaissait comme un facteur **prédictif du grade de sévérité de l'IRA** – selon la classification humaine Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) – au **septième jour post-admission**. L'IR augmentait avec la sévérité de l'IRA. L'AUC de l'IR pour prédire une IRA de grade supérieur ou égal à 2 était de 0,87. Pour une valeur seuil définie à 0,71, la spécificité était de 83 % et la sensibilité de 71 % (Wu *et al.*, 2019). Une augmentation de la sévérité selon les critères de la classification KDIGO est associée à une **diminution du pronostic** (Ricci et Romagnoli, 2018). Bien qu'elle ne fût pas directement démontrée dans l'étude de Wu *et al.*, une association entre une élévation de la valeur de l'IR rénal et une dégradation du pronostic de la PA pouvait être suspectée.

Dans la seconde étude, prospective, une échographie rénale et des mesures d'indices de Doppler rénal étaient effectuées sur 75 patients atteints de PA. Parmi eux, 48 % présentaient en plus de leur PA une IRA et constituaient ainsi le groupe test. Le nombre de patients avec une **augmentation de l'échogénéicité du cortex rénal** était significativement plus important chez les patients avec une IRA (61,1 %) que chez les patients atteints uniquement d'une PA (0 %). De plus, la mortalité était significativement plus élevée parmi les patients atteints d'IRA que parmi ceux atteints de PA non compliquée. En revanche, **l'IR rénal n'était pas significativement différent** entre les deux groupes. De même, l'IR n'était dans cette étude **pas un facteur de mortalité**. Il était néanmoins anormal dans 66,6 % des patients : il était inférieur à 0,6 dans 76 % des cas et supérieur à 0,7 dans 24 % des cas (Bush *et al.*, 2020).

Malgré le **manque de données** dans la littérature, la réalisation d'une mesure de l'IR par échographie Doppler rénale reste **conseillée en cas de PA chez l'homme** en raison de son intérêt bien démontré dans d'autres affections pour prédire et monitorer des dommages rénaux et de son caractère **simple, non invasif et répétable** (Wang *et al.*, 2021).

- D-Dimères plasmatiques

Les **D-Dimères** sont des produits de dégradation de la fibrine, et ainsi des indicateurs d'un processus de fibrinolyse, bien connus. Une étude a montré que les D-Dimères plasmatiques mesurés **à l'admission** chez des patients atteints de PA étaient significativement différents entre ceux atteints de PA moyennes (MPA) et ceux atteints de non-MPA, c'est-à-dire de PA modérément sévères (MSPA) et sévères (SPA). Des D-Dimères à l'admission inférieurs à 3,355 mg/L à l'admission étaient associés à une MPA avec une sensibilité de 86,5 %, une spécificité de 75,6 %, une VPP de 73,9 % et une VPN de 87,5 %. La **moyenne des D-Dimères obtenue sur 3 mesures**, effectuées dans les 24 et 48 heures post admission, quand elle était inférieure à 4,868 mg/L, était prédictive de MPA avec une sensibilité de 85,6 %, une spécificité de 90,4 %, une VPP de 91,0 % et une VPN de 84,7 %. De même, la moyenne des D-Dimères sur les 3 mesures était prédictive de SPA – la valeur à l'admission ne l'était pas cependant. Dans cette même étude, la longueur du **séjour à l'hôpital**, la longueur du **séjour en service de soins intensifs**, et le **taux d'interventions chirurgicales** étaient significativement plus élevés parmi les individus atteints de MSPA que chez ceux atteints de MPA, et parmi les individus atteints de SPA que chez ceux atteints de MSPA. De plus, la **mortalité** était significativement plus importante dans le groupe de SPA (Zhang *et al.*, 2019). Il semblerait donc que les D-Dimères soient prédictifs de la **sévérité** de la PA, elle-même reliée au pronostic.

D'autres études portant sur l'importance pronostique des D-Dimères présentent des résultats assez similaires (Gomercic *et al.*, 2016 ; Yang *et al.*, 2017, 2015 ; Zhang *et al.*, 2019).

Si les profils hémostatiques, incluant les D-Dimères, de chiens atteints de PA ont été décrits dans la littérature, très peu d'études se sont intéressées à leur intérêt pronostique (Nielsen *et al.*, 2019). Dans une étude prospective incluant 31 chiens atteints de PA, les D-Dimères n'étaient **pas significativement corrélés** à la survie (Kuzi *et al.*, 2020a).

- Procalcitonine sérique

Il est aujourd'hui admis que, chez l'homme, la **procalcitonine (PCT)** est une pro-hormone dont la concentration augmente dans la **phase aiguë de l'inflammation**. De nombreuses études se sont intéressées aux variations de concentrations sériques de la PCT mesurée **à l'admission** en cas de PA. La PCT serait ainsi un bon facteur prédictif de la **sévérité** de la PA, de la présence d'une **nécrose pancréatique**, de la survenue de **défaillances organiques** et de la nécessité d'une **antibiothérapie** (Alberti *et al.*, 2022 ; Bülbüller *et al.*, 2006 ; Ebik *et al.*, 2022 ; He *et al.*, 2022 ; Khanna *et al.*, 2013 ; Kylänpää-Bäck *et al.*, 2001 ; Li *et al.*, 2022 ; Liang *et al.*, 2019 ; Rau *et al.*, 2007 ; Venkatesh *et al.*, 2020 ; Yu *et al.*, 2022). La PCT était dans certaines études plus prédictive de la sévérité de la PA que la CRP et le pourcentage de granulocytes neutrophiles (Liang *et al.*, 2019) ou encore que les scores APACHE II, BISAP, Ranson et Glasgow modifié (Venkatesh *et al.*, 2020).

L'intérêt d'une mesure de la PCT pour la **prédiction de la mortalité** en cas de PA reste **plus inconstant** : si certaines études rapportent des performances intéressantes - avec une AUC jusqu'à 0.71 pour une sensibilité et une spécificité de 92 % et de 59 % respectivement (Yu *et al.*, 2022), d'autres sont plus décevantes, avec par exemple une PCT prédictive de la mortalité uniquement dans 59 % (Khanna *et al.*, 2013) ou 47 % des cas (Venkatesh *et al.*, 2020), voire non significativement différente entre les survivants et les non survivants (Choudhuri *et al.*, 2020).

Les **valeurs seuils** définies dans la littérature pour ce contexte clinique sont **variables entre et au sein des études** : elles se situent entre 0.25 et 3.5 ng/mL pour la majorité d'entre elles . De plus, une **grande hétérogénéité** concernant la performance de la PCT est rapportée entre les études (Mofidi *et al.*, 2009). Une méta-analyse a néanmoins proposé une valeur seuil de 0.5 ng/mL pour la prédiction de la sévérité clinique de la PA, avec une sensibilité de 73 % et une spécificité de 87 % associées (Mofidi *et al.*, 2009).

Un **modèle paramétrique** utilisant les concentrations sanguines en **PCT, CRP et D-Dimères à l'admission** a été conçu par régression logistique sur une cohorte de 238 patients atteints de PA pour prédire la **sévérité** de la PA. Dans l'étude, le modèle proposé ($\text{Log}(P) = -1.52 + 0.89 * [PCT] + 0.014 * [CRP] + 0.327 * [D \text{ dimères}]$) démontrait des résultats encourageants avec une AUC de 0.853, supérieure aux AUC des paramètres étudiés séparément, et une sensibilité de 84.71 % et une spécificité de 70.59 % pour un seuil établi à 0.28 (He *et al.*, 2022) (Figure 30).

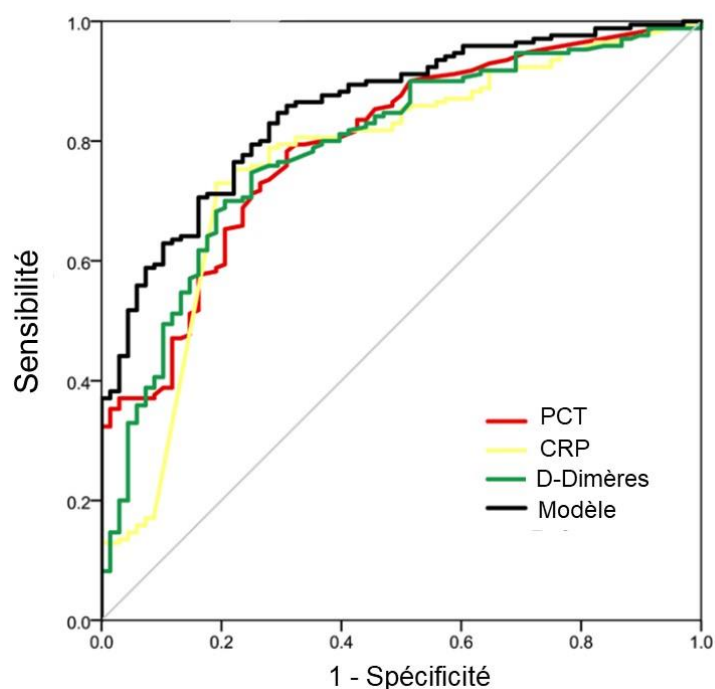
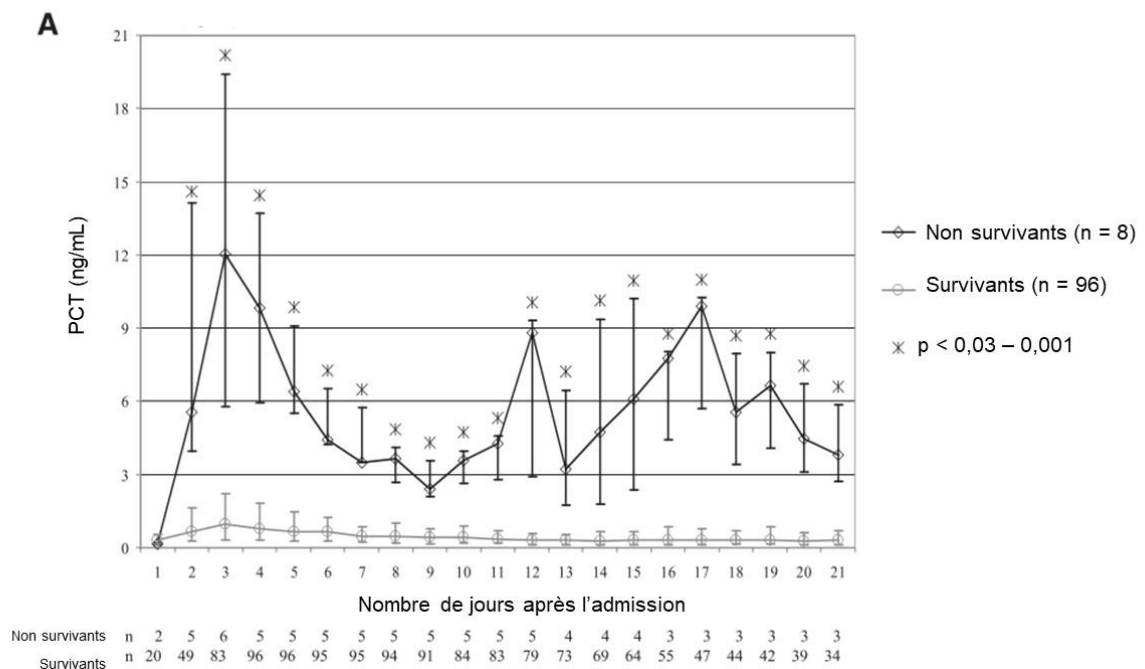


Figure 30 : Courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) des concentrations sanguines en procalcitonine (PCT), en protéine C-réactive (CRP), en D-Dimères et du modèle

paramétrique reliant ces trois éléments pour la prédiction de la survenue d'une forme clinique modérément sévère ou sévère chez 238 patients atteints de pancréatite aiguë (He et al., 2022).

Si la valeur seule à l'admission de la PCT s'est avérée décevante à plusieurs reprises pour la prédiction de la mortalité, un lien entre **la cinétique de la PCT et la mortalité** par suite d'une PA a été établi. Chez les survivants, la diminution de la valeur de la PCT entre le jour de l'admission et 48 heures après était significative et d'en moyenne 1 ng/mL. De même, chez les non survivants, l'augmentation sur la même durée était également significative et d'en moyenne 2,4 ng/mL (Choudhuri et al., 2020). D'autres études soulignent l'importance pronostique d'un **maintien voire d'une augmentation** de la valeur de la PCT mesurée à l'admission au fil des jours chez les patients atteints de PA. En outre, la **valeur de PCT maximale mesurée sur 21 jours** consécutifs était significativement plus élevée chez les non survivants que chez les survivants et était prédictive de mortalité avec une AUC de 0,91. De plus, les valeurs mesurées chez les survivants et les non survivants étaient significativement différentes du jour 2 au jour 21 pour la PCT, et seulement du jour 8 au jour 18 pour la CRP (Rau et al., 2007) (Figure 31).



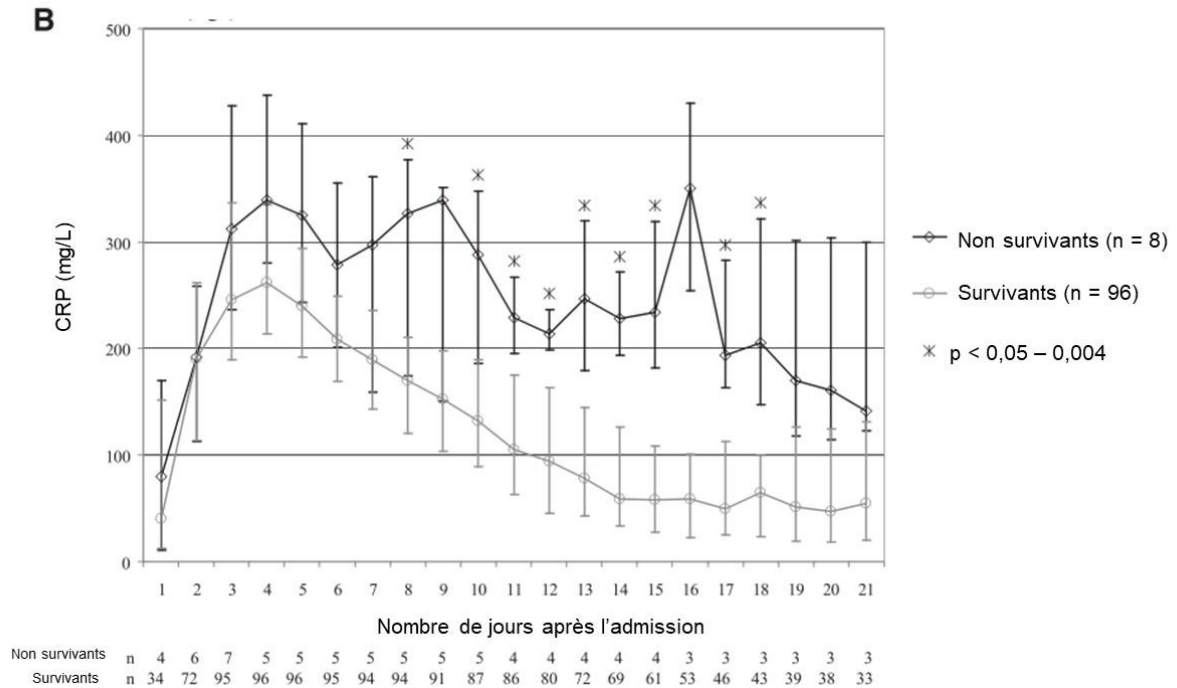


Figure 31 : Valeurs des concentrations sanguines en procalcitonine (PCT) (A) et en protéine C réactive (CRP) (B) au cours des 21 premiers jours post-admission chez des patients atteints de pancréatite aiguë, survivants et non survivants (Rau *et al.*, 2007).

Contrairement à d'autres marqueurs inflammatoires, il a été montré que l'élévation de la PCT était suggestive d'un **processus infectieux bactérien ou fongique**, et pourrait être utilisée pour discriminer les causes infectieuses des causes stériles de PA (Mándi *et al.*, 2000 ; Rau *et al.*, 2007). Le chien étant atteint en grande majorité de PA stériles, la pertinence de l'utilisation de la PCT pourrait s'avérer plus limitée dans cette espèce.

Par ailleurs, une concentration sanguine élevée en PCT à l'admission chez des patients atteints de PA pourrait mettre en évidence la **présence d'une infection concomitante** en plus d'une PA sévère (Ebik *et al.*, 2022). Bien qu'il s'agisse d'une information clinique importante, ce résultat, en suggérant de possibles interférences avec un foyer infectieux indépendant, questionne la pertinence de l'usage isolé de la PCT comme marqueur pronostique de la PA.

- Interleukine-6

L'**interleukine 6 (IL-6)** est une des principales cytokines qui induit la production de la CRP et d'autres protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Sa concentration connaît ainsi un pic plus précoce – de 24 à 36 heures – que celui de la CRP, et reste élevée plus durablement (Khanna *et al.*, 2013 ; Matull *et al.*, 2006 ; Ong et Shelat, 2021). Dans certaines études, l'IL-6 est prédictive de **la sévérité** de la PA avec de bonnes sensibilité et spécificité (Gürleyik *et al.*, 2004 ; van den Berg *et al.*, 2020). Toutefois, le dosage de l'IL-6 est aujourd'hui encore très compliqué et coûteux et donc **peu disponible** en pratique (Matull *et al.*, 2006).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des principaux facteurs pronostiques de pancréatite aiguë identifiés chez l'homme d'intérêt potentiel pour le chien

Paramètre étudié	Éléments pronostiques prédits	Niveau de preuve
------------------	-------------------------------	------------------

Augmentation du ratio CRP/Alb	Mortalité, nécessité d'une reprise chirurgicale	Une seule étude chez l'homme pour la PA (Zhao <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation du ratio Cr/Alb	Mortalité, nécessité d'une reprise chirurgicale	
Diminution de la bilirubinémie totale	Mortalité	Une seule étude chez l'homme pour la PA (Xu <i>et al.</i> , 2020)
Diminution de la bilirubinémie directe		
Diminution de l'albuminémie		
Augmentation du score ALBI	Mortalité	Une seule étude chez l'homme pour la PA (Shi <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation de l'index TyG	Mortalité, sévérité de la PA, admission en service de soins intensifs	Une seule étude chez l'homme pour la PA (Park <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation de la glycémie (indépendamment d'un état diabétique)	Mortalité, sévérité de la PA, admission en service de soins intensifs, séjour en hospitalisation prolongé, survenue de complications locales, survenue de complications infectieuses	Quelques études chez l'homme pour la PA (Jin <i>et al.</i> , 2023 ; Lu <i>et al.</i> , 2021 ; Nagy <i>et al.</i> , 2021 ; Rajaratnam et Martin, 2006)
Diminution du ratio LCR	Mortalité, survenue de complications	Nombreuses études chez l'homme chez des patients en état critique, pas d'étude spécifique pour la PA (Lagunas-Rangel, 2020 ; Meng <i>et al.</i> , 2018 ; Okugawa <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation du taux de granulocytes immatures	Mortalité, sévérité de la PA (survenue d'un ARDS)	Quelques études chez l'homme pour la PA (Bedel <i>et al.</i> , 2021 ; Y. Huang <i>et al.</i> , 2019 ; Karakulak <i>et al.</i> , 2021 ; Ünal et Barlas, 2019)
Augmentation de l'IR en échographie Doppler rénale	Sévérité de la PA (selon une classification associée à des valeurs pronostiques)	Résultats significatifs dans une seule étude chez l'homme pour la PA (Ricci et Romagnoli, 2018), résultats non significatifs dans une deuxième étude chez l'homme pour la PA (Bush <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation de l'échogénéité du cortex rénal	Survenue d'une IRA, elle-même associée à la mortalité	Une seule étude chez l'homme pour la PA (Bush <i>et al.</i> , 2020)
Augmentation de la concentration en D-Dimères	Sévérité de la PA, elle-même associée à la durée du séjour à l'hôpital, le taux d'interventions chirurgicales et la mortalité	Quelques études chez l'homme pour la PA (Gomercic <i>et al.</i> , 2016 ; Yang <i>et al.</i> , 2017, 2015 ; Zhang <i>et al.</i> , 2019). Une seule étude chez le chien pour la PA avec résultats non significatifs (Kuzi <i>et al.</i> , 2020a)
Augmentation de la concentration sérique en PCT	Sévérité de la PA, présence de nécrose pancréatique, survenue de complications (peu discriminante pour la mortalité)	Nombreuses études chez l'homme pour la PA (Bülbüller <i>et al.</i> , 2006 ; Choudhuri <i>et al.</i> , 2020 ; Kylänpää-Bäck <i>et al.</i> , 2001 ; Liang <i>et al.</i> , 2019 ; Rau <i>et al.</i> , 2007 ; Venkatesh <i>et al.</i> , 2020).
Augmentation de la valeur obtenue avec le modèle paramétrique incluant la PCT, la CRP et les D-Dimères	Sévérité de la PA	Une seule étude chez l'homme pour la PA (He <i>et al.</i> , 2022)

Maintien ou augmentation de la valeur de la concentration sérique en PCT entre la mesure à l'admission et la mesure 48 heures post-admission	Mortalité	Quelques études chez l'homme pour la PA (Choudhuri <i>et al.</i> , 2020 ; Rau <i>et al.</i> , 2007)
Augmentation de la concentration en IL-6	Sévérité de la PA	Quelques études chez l'homme pour la PA (Gürleyik <i>et al.</i> , 2004 ; van den Berg <i>et al.</i> , 2020)

**Quand non précisé, le paramètre mentionné a été mesuré à l'admission*

La détermination du pronostic de la PA reste donc un enjeu majeur en médecine humaine comme vétérinaire ; et la littérature à ce sujet a connu ces dernières années un essor important. De nombreux indicateurs ont été étudiés chez l'homme, avec parfois des résultats plus qu'encourageants, sans qu'il ne soit fait mention dans la littérature d'une quelconque étude chez le chien. Ces paramètres constituent autant de potentielles perspectives et de promesses d'amélioration de la détermination du pronostic de la PA dans l'espèce canine dans un futur proche.

Etude des facteurs pronostiques par apprentissage automatique chez 215 chiens diagnostiqués de pancréatite aiguë

1. Introduction

La pancréatite aiguë (PA) du chien est une affection fréquente complexe, dont les causes et les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris. Cette affection peut s'accompagner de complications systémiques graves, tels qu'un SIRS, un MODS ou une CIVD. La sévérité d'une PA est donc très variable, de bénigne à mortelle. Le taux de mortalité de cette affection chez le chien, estimé de 0.2 à 0.58, constitue l'un des plus élevés dans cette espèce.

Dans ce contexte, la mise en évidence de facteurs pronostiques de la PA chez le chien prend toute son importance. La détection précoce d'une situation à risque permettrait en effet la mise en place rapide de mesures thérapeutiques curatives et préventives agressives, une préparation émotionnelle et financière du propriétaire, et par conséquent une optimisation de la prise en charge et une augmentation des chances de survie du patient. En outre, la disponibilité, le caractère invasif, la facilité d'usage et le coût d'un paramètre sont autant de caractéristiques qui conditionnent son emploi en clinique et qui devraient à ce titre être prises en considération et optimisées.

Malgré l'importance de l'estimation du pronostic de cette affection chez le chien et la multiplication récente de publications abordant cette thématique, peu d'indicateurs sont à ce jour soutenus par une preuve scientifique solide fournie et font l'objet d'une validation par la communauté vétérinaire. Cette étude a pour vocation de compléter les données disponibles dans la littérature sur ce sujet, notamment via l'utilisation d'outils de traitement de données innovants. Une attention particulière sera portée aux paramètres biologiques dont l'utilisation est simple, peu contraignante pour l'animal, disponible pour tous les vétérinaires généralistes et peu coûteuse pour le propriétaire.

Dans la littérature humaine, l'utilisation de l'apprentissage automatique (« machine learning ») dans l'estimation du pronostic de la PA a connu un développement majeur ces dernières années. Des modèles ont ainsi été proposés pour prédire la sévérité (Luo *et al.*, 2023 ; Thapa *et al.*, 2022 ; Zhao *et al.*, 2023), la récurrence d'un épisode (Chen *et al.*, 2019), la survenue d'une ALI (Fei *et al.*, 2018), d'une IRA (D. Yang *et al.*, 2022 ; Y. Yang *et al.*, 2022) ou d'un MODS de façon plus générale (Qiu *et al.*, 2019) secondaires à une PA, avec des résultats souvent très encourageants.

De nombreuses méthodes d'apprentissage automatique sont utilisées, et souvent comparées au sein même des articles pour un même jeu de données, pour cet usage clinique : réseaux de neurones artificiels (ANNs), régressions logistiques (RL), machines à vecteurs support (SVM), le plus souvent entraînés grâce à une validation croisée à 5 ou 10 blocs. La radiomique, c'est-à-dire l'étude de paramètres quantitatifs d'images radiologiques - radiographiques, échographiques, tomodensitométriques et/ou issues d'exams IRM dans notre cas, extraits et traités par des outils mathématiques, fait en particulier l'objet de nombreux articles récents (Berbis *et al.*, 2023 ; Chen *et al.*, 2019 ; Fei *et al.*, 2018 ; Luo *et al.*, 2023 ; Mashayekhi *et al.*, 2020 ; Qiu *et al.*, 2019 ; Thapa *et al.*, 2022 ; D. Yang *et al.*, 2022 ; Y. Yang *et al.*, 2022 ; Zhao *et al.*, 2023 ; Zhong *et al.*, 2022).

A ce jour, il n'existe que très peu d'articles illustrant l'utilisation de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire (Reagan *et al.*, 2022 ; Schofield *et al.*, 2021) et aucun modèle conçu spécifiquement pour la PA du chien. L'utilisation de l'apprentissage automatique pourrait néanmoins présenter un intérêt certain pour la compréhension de cette affection, et en particulier pour la prédiction son issue.

Dans le cadre de la PA du chien, nous tâcherons de vérifier l'intérêt pronostique d'indicateurs bien documentés. Nous étudierons également l'intérêt prédictif de paramètres proposés mais à ce jour encore insuffisamment renseignés dans la littérature vétérinaire. En s'inspirant de facteurs pronostiques identifiés

pour d'autres affections du chien présentant des similarités avec la PA, de données disponibles pour la PA chez l'homme et de notre intuition clinique, nous analyserons le lien avec le pronostic de nouveaux paramètres, dont en particulier les mesures de Doppler rénal.

Pour ce faire, nous quantifierons tout d'abord la corrélation linéaire entre l'ensemble des expositions binaires, semi-quantitatives et quantitatives avec trois indicateurs pronostiques : le décès, la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs et un transfert retour en service de soins intensifs. Dans un second temps, nous étudierons la corrélation éventuelle, en particulier non linéaire, de chacune des expositions quantitatives avec les trois indicateurs grâce à l'apprentissage automatique ; nous essayerons d'élaborer et d'évaluer alors par cette méthode un modèle de prédiction du pronostic de la PA chez le chien.

2. Matériels et méthodes

A. Objectifs de l'étude

a. Objectif médical

Le premier objectif de cette étude est purement médical : il s'agit de mettre en évidence des **indicateurs mesurés à l'admission** de chiens atteints de PA prodiguant une information sur leur **survie**, leur **durée d'hospitalisation en service de soins intensifs** et la survenue d'une dégradation clinique au cours de leur hospitalisation nécessitant un **transfert en service de soins intensifs**. Un **modèle** combinant et exploitant judicieusement les données disponibles sera, si possible, proposé et évalué pour chacun des trois volets de l'étude.

Ce protocole repose sur les hypothèses qu'une dégradation clinique à l'origine d'un transfert et que la durée d'hospitalisation en soins intensifs sont **reliées à l'état clinique** de l'animal et éventuellement à son **pronostic à terme**. De plus, elles constituent une **indication financière** pour le propriétaire et une **information émotionnelle**. Elles conditionnent également la **prise de décision** médicale, l'organisation interne et la coordination entre les différents services autour de la prise en charge du patient.

Les critères choisis pour les trois volets de cette étude sont :

- Une **durée totale d'hospitalisation en soins intensifs supérieure ou égale à 3 jours** – consécutifs ou non. Ce délai a été estimé, à partir d'une connaissance fine de l'organisation interne du CHUVA, le plus significatif et pertinent pour représenter une forme de gravité clinique en cas de PA. Les animaux dont le décès survenait au cours de leur hospitalisation en soins intensifs avant un délai de 3 jours ont été censurés.
- Un **transfert au service de soins intensifs** d'un chien hospitalisé dans un autre service : service de médecine interne ou service de chirurgie. Les animaux n'ayant pas été hospitalisés dans un autre service que celui des urgences soins intensifs – par décès prématuré, par exemple – ont été censurés.
- Un **décès au cours de l'hospitalisation par arrêt cardio-respiratoire ou par euthanasie** dont la décision a été justifiée par une dégradation médicale.

b. Objectif méthodologique

Le second objectif de cette étude est méthodologique. Il consiste à concevoir un modèle basé sur **l'apprentissage automatique appliqué à la médecine vétérinaire**, méthode de traitement de données bien étudiée et très prometteuse en médecine humaine mais très peu rapportée en médecine vétérinaire. Cette étude pilote a donc pour vocation de démontrer la **faisabilité** mais aussi d'explorer les **potentialités**, les **atouts** et les **limites**, notamment par comparaison, à partir d'un même jeu de données, avec un outil statistique plus usuel, d'un protocole expérimental reposant sur l'apprentissage automatique.

B. Population source et population cible

La population cible de cette étude correspond à **tous les chiens de France atteints de PA et présentés en consultation** dans une structure vétérinaire généraliste ou spécialisée.

L'échantillon traité dans cette étude en particulier est issu de la population source des **chiens présentés au CHUVA et diagnostiqués de PA**, c'est-à-dire présentant les critères d'inclusion définis ci-dessous, du **01/09/2015 au 01/05/2023**.

C. Critères d'inclusion et de non-inclusion

L'inclusion des chiens dans cette étude repose sur des critères cliniques, biologiques et échographiques. Les données sont issues du **logiciel informatique du CHUVA : CLOVIS**.

Les chiens inclus dans l'étude ont été admis en consultation au CHUVA du **01/09/2015 au 01/05/2023**.

Les signes cliniques considérés en faveur d'une PA étaient : un **abattement**, une **dysorexie**, une **anorexie**, une **douleur abdominale**, des **vomissements** et des **diarrhées**. L'apparition de ces signes devait dater de **moins d'une semaine**, sauf s'ils pouvaient être attribués avec une forte probabilité à une comorbidité avérée.

L'inclusion nécessitait également la réalisation d'une mesure de la lipase pancréatique et d'une échographie abdominale. La mesure de la lipase pancréatique comprenait les dosages de l'activité de la **DGGR lipase** et/ou des cPL par le test **Spec cPL®**. Les images échographiques considérées évocatrices de PA étaient : un **épaississement** du pancréas, une **hypo-échogénéicité** du pancréas, une **stéatite pancréatique périphérique**, un **épanchement péri-pancréatique** et une **adénomégalie loco-régionale**.

Tous les dossiers ont été évalués par un vétérinaire accrédité par le **collège européen de médecine interne (ECVIM)**. Le **diagnostic de « pancréatite aiguë »** figurait explicitement comme hypothèse prioritaire dans le compte-rendu d'hospitalisation.

Ont donc été inclus les chiens présentant au moins **deux signes cliniques** en faveur d'une PA, la mention d'un **diagnostic de « pancréatite aiguë » validée** par un vétérinaire spécialiste de médecine interne sur le compte-rendu clinique ainsi que, au choix :

- Un dosage de la **cPLi supérieur à 400 µg/L** en l'absence de comorbidité pouvant être à l'origine d'une augmentation isolée des lipases pancréatiques ;
- Un dosage de l'activité de la **DGGR lipase supérieur 125 U/L** en l'absence de comorbidité pouvant être à l'origine d'une augmentation isolée des lipases pancréatiques ;
- Un dosage de la **cPLi entre 200 et 400 µg/L** et au moins **une image échographique** suggestive de PA ;
- Un dosage de la **DGGR entre 42 et 125 U/L** et au moins **une image échographique** suggestive de PA ;
- Au moins **deux images échographiques** suggestives de PA en l'absence de comorbidité pouvant être à l'origine d'images échographiques de pancréatite réactionnelle.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Une apparition des signes cliniques évocateurs d'une PA **supérieure à une semaine**, sauf si ceux-ci pouvaient être attribués avec une forte probabilité à une comorbidité avérée ;
- Des **données manquantes** concernant la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs, les éventuels transferts entre les services, le statut du chien – survivant ou non - à l'issue de son hospitalisation et les circonstances de son éventuel décès ;

- Une prise en charge, une durée d'hospitalisation en service de soins intensifs et/ou une décision d'euthanasie fortement conditionnées par les **contraintes financières et émotionnelles** du propriétaire ;
- L'identification d'une **comorbidité** dont la présence a été considérée **antérieure** à celle de la PA et dont l'impact sur la survie, la durée d'hospitalisation et/ou le transfert en soins intensifs été estimé **déterminant** ;
- Dans le cas de l'étude de l'impact sur la durée d'hospitalisation, un **décès** survenant au cours de l'hospitalisation en soins intensifs dans **un délai inférieur à 3 jours** ;
- Dans le cas de l'étude d'un transfert au service de soins intensifs à partir du service de médecine ou de chirurgie, une **absence d'hospitalisation dans un autre service** que celui des soins intensifs – en particulier, un décès survenant au cours de la première hospitalisation en service de soins intensifs ne permettant pas le transfert du chien dans un autre service.

D. Recueil des données

a. Données relatives aux patients

L'ensemble des données ont été extraites des **dossiers des patients** du CHUVA conservés sous format informatique dans le logiciel CLOVIS. N'ont été pris en compte que les résultats des examens réalisés dans un **déla**i suivant l'**admission du patient préalablement défini** pour chaque paramètre. Les données considérées comprenaient :

- Les **caractéristiques du patient** : race, poids, âge, sexe et statut de stérilisation ;
- La **durée d'hospitalisation en service de soins intensifs** : supérieure ou égale à 3 jours ou non, en cumulé ;
- Le **statut à l'issue de l'hospitalisation** : survivant ou non ;
- Les données de l'**anamnèse** et de l'**examen clinique** fournies par les comptes-rendus des services de médecine interne et/ou d'urgences et soins intensifs ;
- Les résultats des **analyses sanguines**, soit réalisées directement au service des urgences soit traitées par le Biopôle ;
- Les résultats de l'**analyse d'urine**, soit réalisée directement au service des urgences soit traitée par le Biopôle ;
- La description des **images échographiques du pancréas**, fournie par le compte-rendu de l'examen échographique abdominal ;
- La description des **images radiographiques de l'appareil respiratoire**, fournie par le compte-rendu de l'examen de radiographie thoracique ;
- La description des **images de l'examen POCUS** (Point-Of-Care UltraSound) des cavités **thoracique et abdominale**, fournie par le compte-rendu de consultation du service des urgences ;
- L'analyse des **images d'échographie Doppler rénale**, réalisées directement par l'équipe en charge de l'étude ;
- La présence de **maladies intercurrentes** à l'épisode de PA à partir des informations fournies par les éventuels comptes-rendus des services de médecine interne, des urgences et soins intensifs, d'imagerie, de cardiologie, de neurologie, de chirurgie, d'oncologie, d'ophtalmologie, de reproduction et de dermatologie ;
- La présence d'une ou plusieurs **éventuelle(s) dysendocrinie(s)** précédemment diagnostiquée(s), suspectée(s) lors de l'épisode de PA et/ou confirmée(s) à distance de l'épisode aigu dans un délai de 2 mois à partir des informations fournies par les comptes-rendus de médecine interne relatifs à l'épisode de PA et/ou relatifs à l'exploration, après résolution de l'épisode, d'une dysendocrinie suspectée.

Dans quelques cas exceptionnels, les résultats des **analyses de sang** ont été exploités à partir des documents provenant du vétérinaire traitant. Celles-ci devaient avoir été réalisées dans les **24 heures**

précédant l'admission du patient au CHUVA et pour répondre au **même motif de consultation** que celui ayant mené à sa présentation au CHUVA. Concernant les examens cliniques, urinaires, échographiques, radiographiques et POCUS, seuls ceux réalisés au CHUVA ont été exploités.

Les éventuelles maladies intercurrentes de chaque patient ont été répertoriées à partir des différents comptes-rendus disponibles dans son dossier. Celles pour lesquelles un **rôle étiopathogénique** dans la genèse et/ou le développement de la PA a été suggéré dans le compte-rendu de sortie de l'animal, certifié par un vétérinaire spécialiste accrédité par le collège européen de médecine interne (ECVIM), ont été nommées « **Comorbidités étiopathogéniques** ». Les autres, celles pour lesquelles **aucun lien étiopathogénique n'a été suspecté**, ont été définies comme des « **Comorbidités simples** ». Il convient de noter que ces deux catégories n'incluent pas les défaillances organiques et systémiques considérées, toujours à partir des données présentes dans le compte-rendu de sortie de l'animal, comme des **complications de la PA**. Rappelons par ailleurs que les comorbidités, qu'elles soient « simples » ou « étiopathogéniques », dont les répercussions sur la survie, la durée d'hospitalisation et/ou le transfert en soins intensifs ont été estimées majeures et plus importantes que celles relatives à la PA, ont fait l'objet d'une **censure préalable**.

Les différentes « comorbidités étiopathogéniques » ont été classées selon les catégories suivantes :

Classification des catégories étiopathogéniques		Affections correspondantes dans l'étude
1	Idiopathique	
2	Indiscretion alimentaire	
3	Médicamenteuse ou toxique	Intoxication indéterminée mais suspectée, L-asparaginase, Bromure de potassium, Phénobarbital, Leflunomide (?), Lomustine, Toceranib (?), Azathioprine
4	Secondaire à une chirurgie et/ou une anesthésie	Kératectomie, ovariohystérectomie sur pyomètre (sans répercussion systémique en préopératoire), retrait de CE oesophagien par gastroscopie 5 jours avant la présentation, maxillectomie, fermeture de shunt porto-azygos
5	Traumatique	Accident de la voie publique
6	Passage d'un corps étranger non obstructif	
7	Crise de diabète acido-cétosique (DAC)	
8	Diabète sucré connu non stabilisé ou fortement suspecté (hors DAC)	
9	Hypercorticisme connu non stabilisé ou fortement suspecté	
10	Hypothyroïdie connue non stabilisée ou fortement suspectée	
11	Pancréatite aiguë sur fond de pancréatite chronique avéré ou fortement suspecté (hors dysendocrinie)	

12	Masse pancréatique non identifiée	Tumeur versus abcès suspectés en priorité
13	Affection du tractus biliaire ou hépatopathie aiguës	Sténose du canal cholédoque, cholécystite, mucocèle biliaire, présence de cholélithiases obstructives
14	Entéropathie chronique avérée ou fortement suspectée	Gastrite granulomateuse, suspicion de pancréatite secondaire à une entéropathie chronique
15	Tumeurs du tractus digestif	Masse duodénale non caractérisée, tumeur gastro-intestinale stromale suspectée, lymphome de haut grade des nœuds lymphatiques mésentériques, lymphome digestif de haut grade avec infiltration de la rate et du pancréas a minima, masse hépatique non explorée
16	Autres néoplasies	Lymphome médiastinal à l'origine d'une hypercalcémie paranéoplasique, suspicion de processus métastatique sans tumeur primaire identifiée
17	Agent infectieux systémique identifié	Piroplasmose
18	Syndrome inflammatoire systémique / maladie à médiation immune	Anémie hémolytique à médiation immune, prostatite, suspicion de discospondylite

Les différentes « comorbidités simples » ont été classées selon les catégories suivantes :

Classification des comorbidités		Affections correspondantes dans l'étude
1	Hypercorticisme (stabilisé ou considéré mineur dans le processus étiopathogénique)	
2	Hypothyroïdie (stabilisée ou considérée mineure dans le processus étiopathogénique)	
3	Diabète sucré (stabilisé ou considéré mineur dans le processus étiopathogénique)	
4	Cardiaque	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, maladie valvulaire dégénérative à un stade compensé (B)
5	Respiratoire	Syndrome obstructif des races brachycéphales, collapsus trachéal
6	Neurologique	Epilepsie idiopathique, encéphalopathie hypocalcémique, polyneuropathie
7	Uro-néphrologique	Maladie rénale chronique, calcul urétéral subobstructif, pyélonéphrite chronique

8	Entéropathie chronique avérée ou suspectée	Episodes d'intolérance alimentaire récurrents, entéropathie exsudative connue et traitée
9	Hépatopathie chronique	Contexte d'hypercorticisme non stabilisé
10	Tumoral	Circumalanome, masses coliques de découverte fortuite, masse hépatique non évolutive depuis plusieurs mois, lymphome digestif de haut grade focal traité chirurgicalement il y a plusieurs mois, mastocytome cutané de grade 2 non métastasé, leucémie lymphoïde chronique suspectée, lymphome thymique de haut grade et lymphome médiastinal de découverte fortuite, masse surrénalienne avec envahissement de la veine phrénico abdominale de découverte fortuite
11	Maladie à médiation immune stabilisée par traitement corticoïde à dose immunosuppressive	Anémie hémolytique à médiation immune, polyarthrite
12	Trouble de la coagulation	Hémophilie, thrombopénie de cause inconnue malgré l'exploration
13	Processus infectieux ou inflammatoire localisé	Arthrite septique du tarse, pyomètre apparu au cours de l'hospitalisation

Etant donné la faiblesse de l'argumentation diagnostique, l'impact clinique et pronostique limités et la prévalence de cette affection en association avec la PA, la présence d'une **gastrite bénigne**, suspectée généralement sur la base d'images échographiques suggestives, n'a pas fait l'objet d'une catégorisation isolée dans cette étude.

b. Examen clinique

L'**examen clinique** était réalisé par un étudiant de **5^{ème} ou 6^{ème} année** sous la supervision d'un **interne** et avec la validation d'un **assistant hospitalier** du service des urgences.

c. Analyses sanguines

Les échantillons de sang étaient prélevés de façon standardisée à partir de la **veine céphalique**, de la **veine jugulaire** ou de la **veine saphène externe** gauches ou droites, à l'aide d'une aiguille de **21 à 23 G**.

- Enzymologie

La mesure de la **lipase pancréatique** a été obtenue par différentes méthodes :

- Par dosage de la concentration de la **cPL**, à partir d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé : soit par envoi au laboratoire Idexx par le test Spec cPL ®, soit directement au service des urgences et soins intensifs du CHUVA par l'automate VCheck V200 ® (Bionote) ;
- Par dosage de l'activité de la **DGGR lipase**, à partir d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par l'automate Solo ® (Eurolyser) au Biopôle de l'ENVA.

- Analyse biochimique

Les **paramètres biochimiques** ont été obtenus par deux méthodes :

- Par analyse de plasma, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille, par l'automate Catalyst One ® (Idexx) au service des urgences et soins intensifs ;

- Par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par l'automate Selectra XL ® (Vital Scientific) au Biopôle.

- Ionogramme

L'**ionogramme** - qui inclut le sodium, le potassium, le chlore, le magnésium ionisé et le calcium ionisé - et les gaz du sang ont été obtenus par deux méthodes :

- Par analyse de sang total, placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille, par l'automate Stat Profile Prime VET ® (Nova Biomedical) au service des urgences et soins intensifs ;
- Par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par l'automate Mercury CRT 8 ® (Nova Biomedical) au Biopôle.

- Hémogramme

L'**hémogramme** a été obtenu par deux méthodes :

- Par analyse de sang total, placé dans un petit tube EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique) à bille, par l'automate ProCyte Dx ® (Idexx) au service des urgences et soins intensifs ;
- Par analyse de sang total, placé dans un tube EDTA, par l'automate XT-2000iv ® (Sysmex) au Biopôle.

Le **comptage plaquettaire** était systématiquement vérifié au microscope. Les autres lignées cellulaires de la formule sanguine étaient contrôlées de façon systématique au Biopôle et à la discrétion du clinicien aux services des urgences et soins intensifs et de médecine interne.

- Bilan de coagulation

Les différents paramètres du **bilan de coagulation** étaient mesurés par analyse d'un échantillon placé dans un tube citraté et envoyé immédiatement au Biopôle par l'automate STA Satellite ® (Stago).

Les **temps de coagulation** pouvaient également être mesurés au service des urgences et soins intensifs par analyse d'un échantillon placé dans un petit tube citraté par l'automate Coag DX ® (Idexx).

- Protéine C Réactive

La mesure de la **CRP** a été obtenue par deux méthodes :

- Par analyse de plasma, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille, par l'automate Catalyst One ® (Idexx) au service des urgences et soins intensifs ;
- Par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par l'automate Selectra XL ® (Vital Scientific) au Biopôle.

- Lactates

Les **lactates** étaient mesurés à partir d'un échantillon placé dans un tube avec héparinate de lithium à bille par l'automate Stat Profile Prime VET ® (Nova Biomedical) au service des urgences et soins intensifs.

- TLI, folates et cobalamine

Les mesures des **TLI**, de la **vitamine B9** et de la **vitamine B12** ont été obtenues par deux méthodes :

- Par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par envoi au laboratoire de référence Idexx ;
- Par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé, par l'automate Immulite 2000 XPi ® (Siemens) au Biopôle.

- Triglycérides et cholestérol

Les mesures des **triglycérides** et du **cholestérol total** ont été obtenues par analyse du sérum, obtenu par centrifugation d'un échantillon placé dans un tube sec gélosé au Biopôle.

d. Analyses d'urine

L'échantillon d'urine était obtenu dans la très grande majorité des cas par **cystocentèse**.

L'analyse d'urine était réalisée par un étudiant vétérinaire de **5^{ème} ou 6^{ème}** année et vérifiée par un **interne** et/ou un **assistant hospitalier**.

Elle incluait l'utilisation d'une **bandelette urinaire**, la détermination de la densité urinaire par **réfractométrie** et l'observation au **microscope du culot urinaire** après centrifugation. Le **RPCU** était mesuré au Biopôle.

e. Echographie abdominale

L'échographie abdominale était réalisée par un **résident supervisé** ou un **spécialiste accrédité de l'European College of Veterinary Diagnostic Imaging (ECVDI)**. Les animaux étaient disposés en **décubitus dorsal** dans un coussin conçu pour cet usage, à la **droite** de l'opérateur, **tondus** et enduits de **gel échographique**. L'examen était réalisé avec une **analgésie appropriée** mais **sans sédation** dans la mesure du possible.

Les **mesures de Doppler rénal** ont été réalisées sur les **deux reins**, au niveau des **artères interlobaires**, en coupe **longitudinale**, à l'aide d'une **sonde micro-convexe**. Elles n'étaient prises en compte dans l'étude qu'à condition que :

- Le tracé de l'onde Doppler relative à la mesure correspondait au tracé attendu avec une image en « **lame de couteau** » bien formée et délimitée ;
- Des mesures étaient réalisées sur **plusieurs ondes**, a minima deux mais de préférence trois, d'une **même salve, semblables dans leur tracé et leur amplitude** : les valeurs retenues correspondaient à la moyenne obtenue sur l'ensemble des mesures ;
- Les valeurs obtenues **au sein d'une même coupe et entre les coupes** pour un même animal restaient dans le même ordre de grandeur ; les moyennes de ces valeurs étaient calculées ;
- Les **contours opérés automatiquement par l'ordinateur** pour le calcul de l'IP épousaient bien les contours du tracé de l'onde Doppler et incluait la (ou les) onde(s) dans leur totalité.

Les mesures suivantes ont ainsi été, par exemple, **incluses dans l'étude** (Figure 32) :

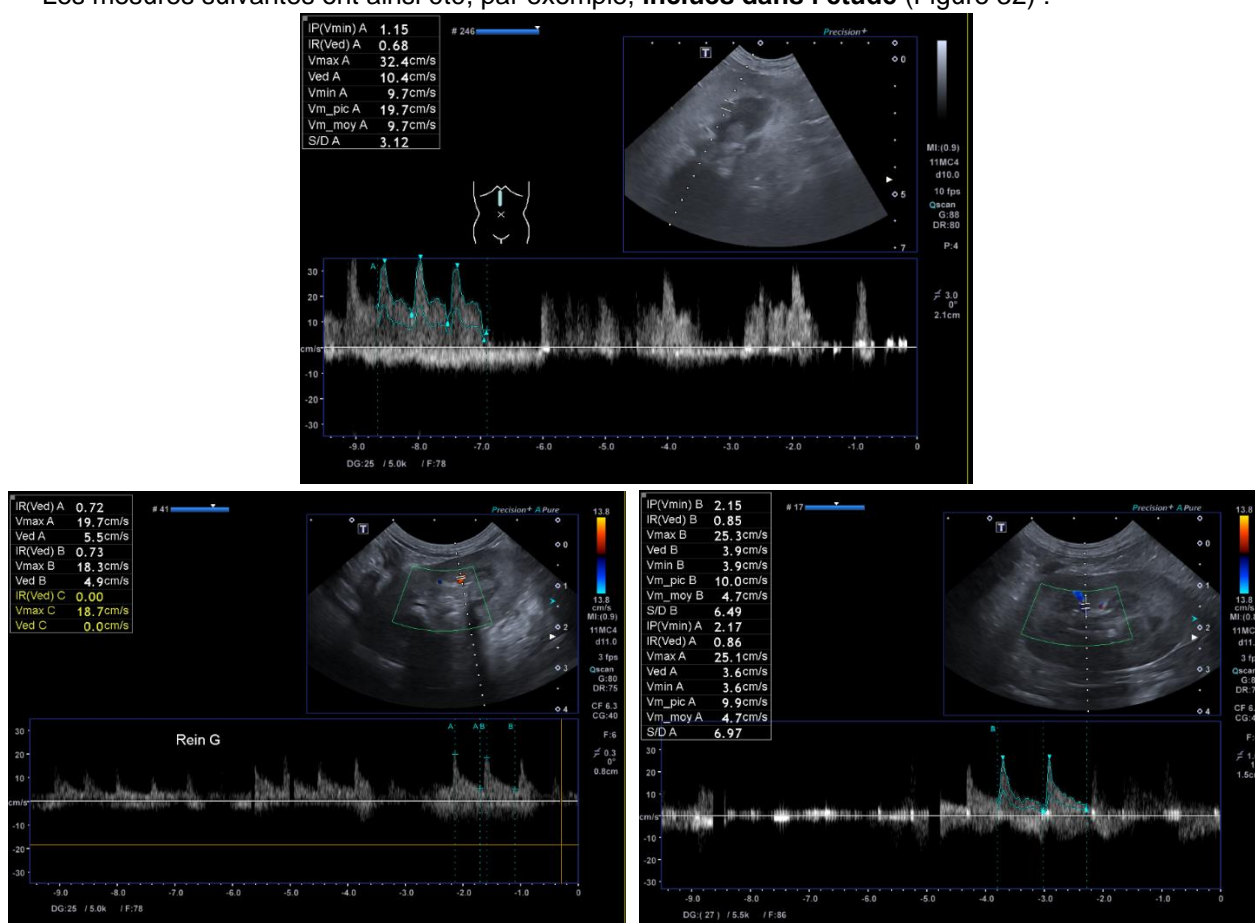


Figure 32 : Exemples de mesures de Doppler rénal incluses dans l'étude

En revanche, il a été estimé, par exemple, que les mesures suivantes ne remplissaient pas tous les critères pour être incluses dans l'étude et ont donc été **censurées** (Figure 33) :

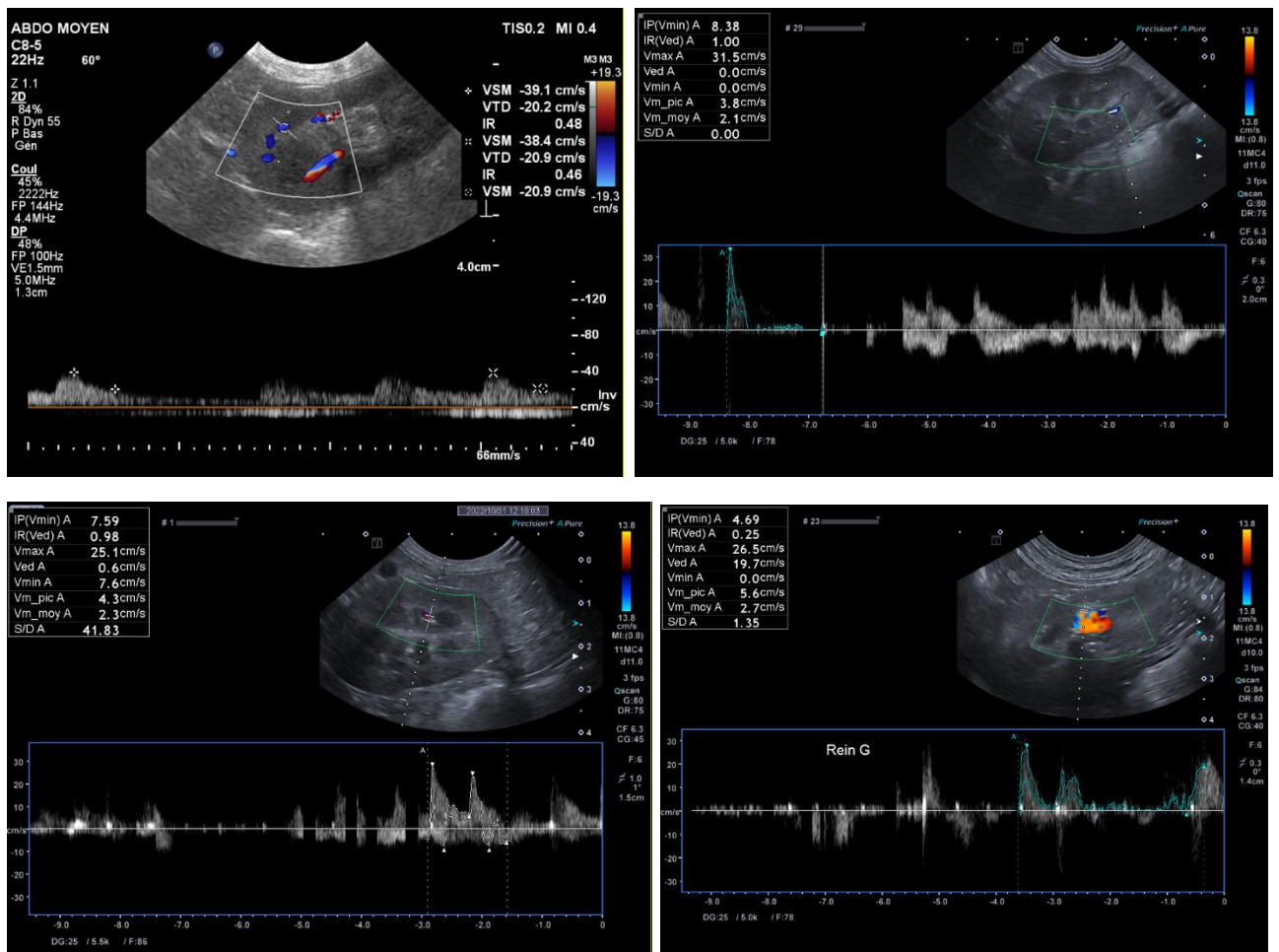


Figure 33 : Exemples de mesures de Doppler rénal non incluses dans l'étude

f. Radiographie thoracique

Les clichés radiographiques étaient réalisés par des étudiants vétérinaires de 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} année encadrés par deux techniciennes spécialisées en imagerie médicale. Leur interprétation a été réalisée par un résident supervisé ou un spécialiste accrédité de l'European College of Veterinary Diagnostic Imaging (ECVDI).

g. POCUS thoracique et abdominal

Les examens de POCUS thoracique et abdominal étaient réalisés par des assistants hospitaliers seniors du service des urgences du CHUVA.

h. Dysendocrinie

La présence d'une dysendocrinie connue et traitée, connue et non traitée, diagnostiquée à l'occasion de l'épisode de PA ou fortement suspectée sur des critères cliniques et paracliniques par le clinicien en charge du cas à partir des informations fournies dans son compte-rendu et dans le dossier de l'animal a été relevée.

E. Choix des paramètres étudiés

Les paramètres étudiés dans cette étude sont :

Indicateurs cliniques	A l'examen clinique d'admission	Durée des signes cliniques avant présentation	Quantitatif
		Fréquence respiratoire	Quantitatif
		Signes cliniques respiratoires : modification de la courbe respiratoire et/ou augmentation des bruits respiratoires lors de l'auscultation pulmonaire	Binaire
		Pression artérielle	Quantitatif
		Température à l'examen d'admission	Quantitatif
Analyse d'urine	Dans les 24 heures	pH	Quantitatif
		Protéinurie	Binaire
		Activité peroxydasique	
		Glucosurie	
		Cétonurie	
	Dans les 5 jours	RPCU	Quantitatif
Ionogramme	Dans les 24 heures	Na ⁺	Quantitatif
		K ⁺	
		Cl ⁻	
		Ca ²⁺ ionisé	
		Mg ²⁺ ionisé	
	Calculé	Na ⁺ /K ⁺	
	Na ⁺ /Cl ⁻		
Gaz du sang	Dans les 24 heures	pH	Quantitatif
		HCO ₃ ⁻	
		p _v CO ₂	
		Lactates	
Biochimie	Dans les 24 heures	Albumine	Quantitatif
		Globulines	
		Glucose	
		CRP	
		cPLi	
		DGGR lipase	
		Urée	
		Créatinine	
		PAL	
		ALAT	
		Dans les 72 heures	
	Au cours de l'hospitalisation	Triglycérides	
		Cholestérol total	
		TLI	
		Folates	
		Cobalamine	
	Calculé	CRP/Albumine	
		cPLi/CRP	
		DGGR/CRP	
Créatinine/CRP			
Créatinine/Albumine			
Score Albi			
Index TyG			
Hémogramme	Dans les 24 heures	IDR	Quantitatif
		Réticulocytes	
		Leucocytes	

	Calculé	Lymphocytes	
		Granulocytes	
		Comptage plaquettaire	
		Neutrophiles/Lymphocytes (NLR)	
		Lymphocytes/CRP (LCR)	
		Plaquettes/Lymphocytes (PLR)	
		Neutrophiles/CRP (NCR)	
Bilan de coagulation	Dans les 5 jours	TQ/(Borne supérieure IR)	Quantitatif
		TCA/(Borne supérieure IR)	
		Fibrinogène	
		Antithrombine 3 (AT3)	
		D-Dimères	
Dysendocrinie	Au cours de l'hospitalisation	Hypothyroïdie	Binaire
		Diabète sucré	
		Hypercorticisme	
Radiographie thoracique	Dans les 5 jours	Images en faveur d'un épanchement pleural	Binaire
		Opacification alvéolaire	
		Opacification interstitielle	
		Opacification bronchique	
POCUS thoracique	A l'examen clinique d'admission	Présence de B lines et/ou d'épanchement	
POCUS abdominal		Présence d'épanchement	
Echographie abdominale	Dans les 24 heures	IR (Doppler rénal)	Quantitatif
		IP (Doppler rénal)	
Suivi	Date précise relevée, au cours de l'hospitalisation	Lactates	Quantitatif
		CRP	
		cPLi	
		DGGR Lipase	
Scores	Calculé	SIRS	Binaire et semi-quantitatif
		qSOFA	
		LqSOFA	
		sCAPS	
		CAPS	

F. Analyse statistique des données

L'ensemble de l'analyse statistique a été **codée en Python 3** (scikit-learn v. 1.0.2 ®). Le code est disponible en Annexe 1.

a. Etude descriptive

Les graphes et tableaux de données supportant l'étude descriptive ont été réalisés grâce au logiciel **Microsoft Office Excel ®** et à la bibliothèque **scikit-learn version 1.0.2 codée en Python 3 ®**.

b. Etude analytique : matrices de corrélation

La corrélation entre deux variables a été quantifiée par un **coefficient de corrélation de Pearson** – défini comme le quotient de la covariance entre deux variables par le produit de leurs écarts-types. Celui-ci a

été évalué pour l'ensemble des expositions d'intérêt, binaires et quantitatives, et des issues, deux à deux. Ces coefficients ont été présentés sous forme de **matrices**.

Nous avons défini la corrélation comme faiblement positive à partir d'un seuil de coefficient de Pearson de **0.3**, modérément positive à partir de **0.5** et très positive à partir de **0.7**.

Pour chacun des coefficients de corrélation, la significativité a été évaluée grâce à un **test de Student**. Une corrélation était considérée significative lorsque la valeur de p était **strictement inférieure à 0.05**.

c. Etude analytique : apprentissage automatique

Seules les *expositions quantitatives* ont été traitées par apprentissage automatique.

- Etapes du code de la machine à vecteurs de support à base radiale (SVM RBF)

- Pré-traitement de données

Les données d'entrée dont le **format n'était pas compatible** avec la lecture du logiciel, littérales notamment, ont été remplacées par des entrées compatibles, vides ou numériques par exemple.

Pour une exposition donnée, les **valeurs manquantes** ont été remplacées par la **médiane** des valeurs prises dans l'échantillon pour cette exposition.

Les patients ont été scindés **aléatoirement** mais selon une **méthode stratifiée** entre une **cohorte d'entraînement** et une **cohorte de validation**, selon le ratio **80 – 20 %** le plus usuellement utilisé dans la littérature.

Les données de la cohorte d'entraînement ont été **standardisées** par centro-réduction. Les données de la cohorte de validation ont été standardisées de façon analogue à celles de la cohorte d'entraînement, c'est-à-dire que les paramètres - moyenne et écart type - définis pour la cohorte d'entraînement ont été réutilisés pour la cohorte de validation (Figure 34).

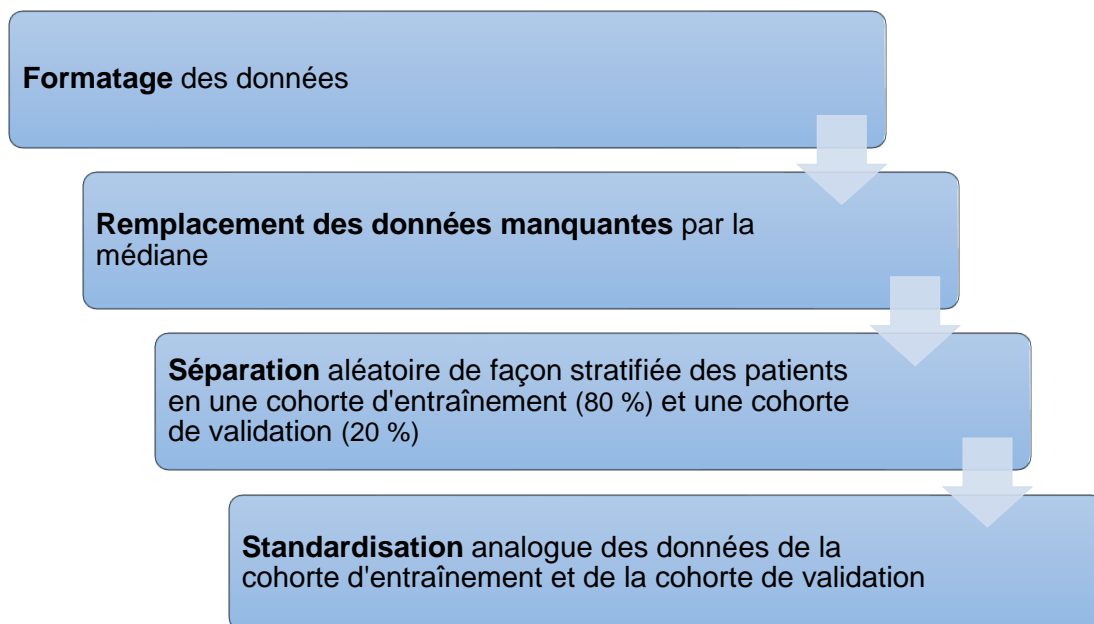


Figure 34 : Etapes du pré-traitement des données pour la réalisation de la machine à vecteurs de support à base radiale

- Entraînement et validation de la machine à vecteurs de support à base radiale

Une **machine à vecteurs de support à base radiale (SVM RBF)**, admettant un nombre défini d'expositions d'entrée, a été codée. Ses **paramètres C et gamma** ont été définis par l'opérateur selon des méthodes différentes en fonction de l'étape de la démarche.

Le modèle était dans un premier temps **entraîné sur la cohorte d'entraînement**. Lorsque le SVM RBF admettait seulement deux expositions en entrée, ses prédictions ont été **représentées graphiquement**.

Les **performances** du SVM étaient ensuite évaluées en l'appliquant sur la cohorte de validation et en **comparant l'issue prédite** par le modèle avec l'issue réelle. Pour chaque couple d'expositions, le caractère discriminant a été quantifié par l'obtention d'une **AUC**. L'**intervalle de confiance à 95 %** de cette AUC a été établi grâce au **test de DeLong**. Le **seuil de probabilité optimal** pour considérer l'issue comme effective, associé à une sensibilité et une spécificité données, a été déterminé grâce à la **statistique J de Youden** (Figure 35).

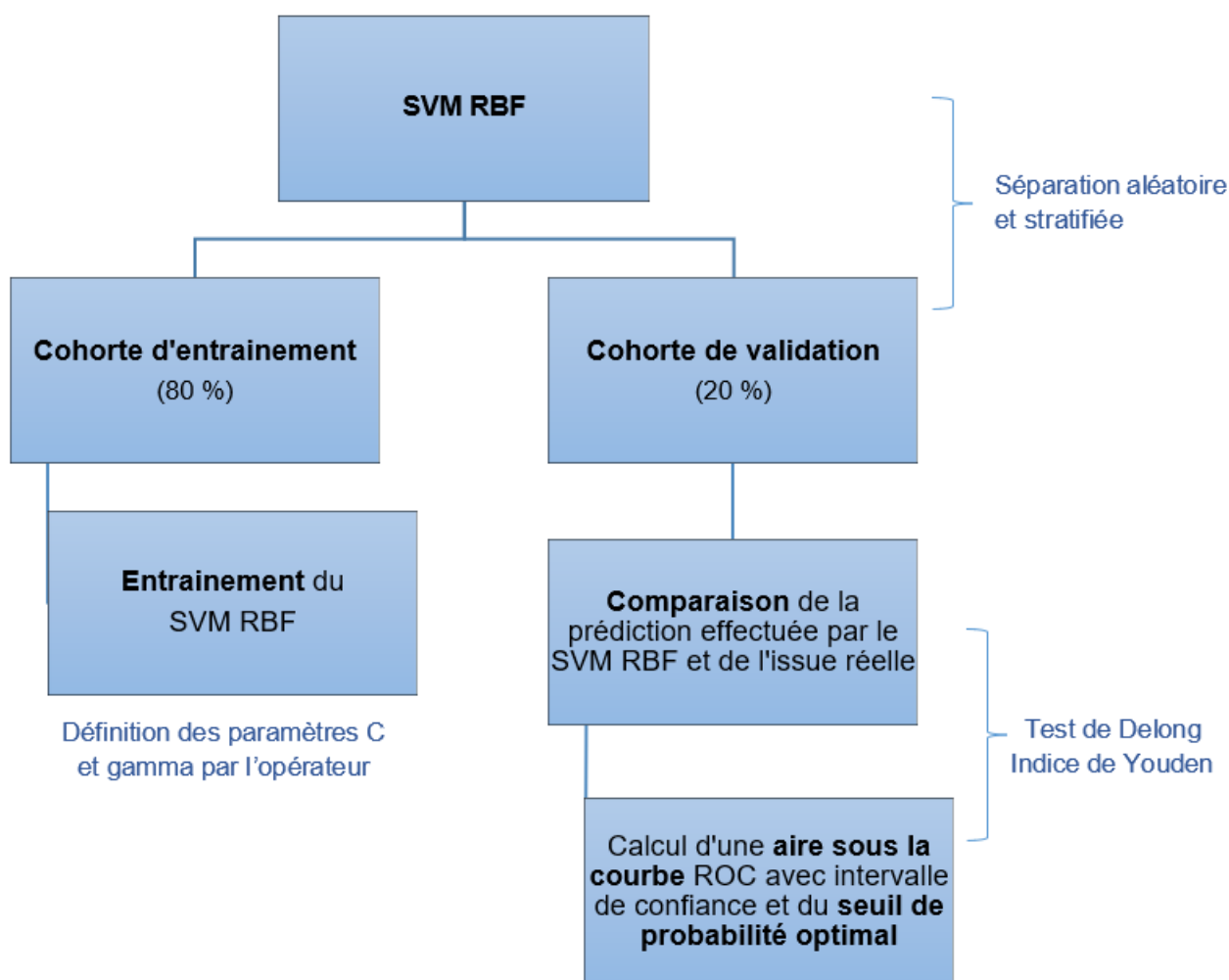


Figure 35 : Etapes d'entraînement et de validation de la machine à vecteurs de support à base radiale

Dans certains cas, lorsque cela était jugé pertinent, la **fonction** permettant d'associer aux données d'entrée une probabilité de survenue de l'issue, élaborée par le SVM à partir de la cohorte d'entraînement et validée par la cohorte de validation, était extraite sous **forme explicite**.

En cas de SVM à base radiale, sa forme est la suivante :

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{(A*f(X)+B)}} \text{ avec } f(x) = \sum_{i=0}^n K_i(X) + b \text{ et } K_i(X) = \alpha_i * e^{-\gamma * \|X_i - X\|^2}$$

Avec X le vecteur pour un patient donné qui contient l'ensemble des valeurs prises pour chaque exposition d'intérêt, centrées et réduites avec des paramètres prédéfinis pour chaque exposition d'intérêt, γ le coefficient

du noyau défini par l'opérateur, X_i les vecteurs de support associés à des coefficients α_i ainsi que A , B et b des coefficients déterminés par le SVM.

- Démarche générale de l'étude

La démarche exposée ci-dessous a été réalisée pour **chacun des trois indicateurs pronostiques** (« maladies » en termes statistiques) - décès, durée d'hospitalisation supérieure à 3 jours et retour aux soins intensifs, **séparément**.

- Détermination des expositions d'intérêt pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale

Un **SVM RBF** a tout d'abord été codé pour admettre en entrée **deux expositions quantitatives**. Nous le dénommerons **SVM 2** dans la suite de ce manuscrit. Chaque SVM 2 a été **entraîné** dans un premier temps sur une cohorte d'entraînement définie pour l'occasion. Les **paramètres C et gamma optimaux** ont été déterminés sur le critère de vraisemblance par **validation croisée à dix plis**. Ses prédictions ont été **représentées graphiquement**.

L'**ensemble des combinaisons de deux expositions quantitatives** a été étudié pour chacune des trois maladies. La **performance** de chaque couple, pour la prédiction d'une maladie donnée, a été **consignée** sous la forme de son AUC.

L'**ensemble des trinômes ayant obtenu une AUC supérieure ou égale à 0.7** ont été **étudiés individuellement et manuellement**. En particulier, une attention particulière a été portée à leur **représentation graphique**.

Si le couple semblait effectivement intéressant pour prédire la maladie, **les paramètres C et gamma** permettant d'obtenir le modèle *a priori* et empiriquement le plus **généralisable** possible, et ayant le plus de sens clinique, ont été définis manuellement et consignés – au détriment parfois d'une perte de performance numérique.

Le SVM 2 pour ce trinôme a été entraîné et validé sur **minimum 10 jeux de cohortes d'entraînement et de validation** différents obtenus aléatoirement avec stratification. Cette manœuvre permettait de valider une certaine **reproductibilité et fiabilité** dans les performances discriminantes du trinôme.

Si le trinôme respectait l'ensemble de ces critères, il était **retenu afin d'être utilisé** pour l'étape suivante. A l'issue de cette étape, était donc associée à chaque maladie une liste contenant toutes les expositions *a priori* intéressantes pour la prédiction de son issue (Figure 36).

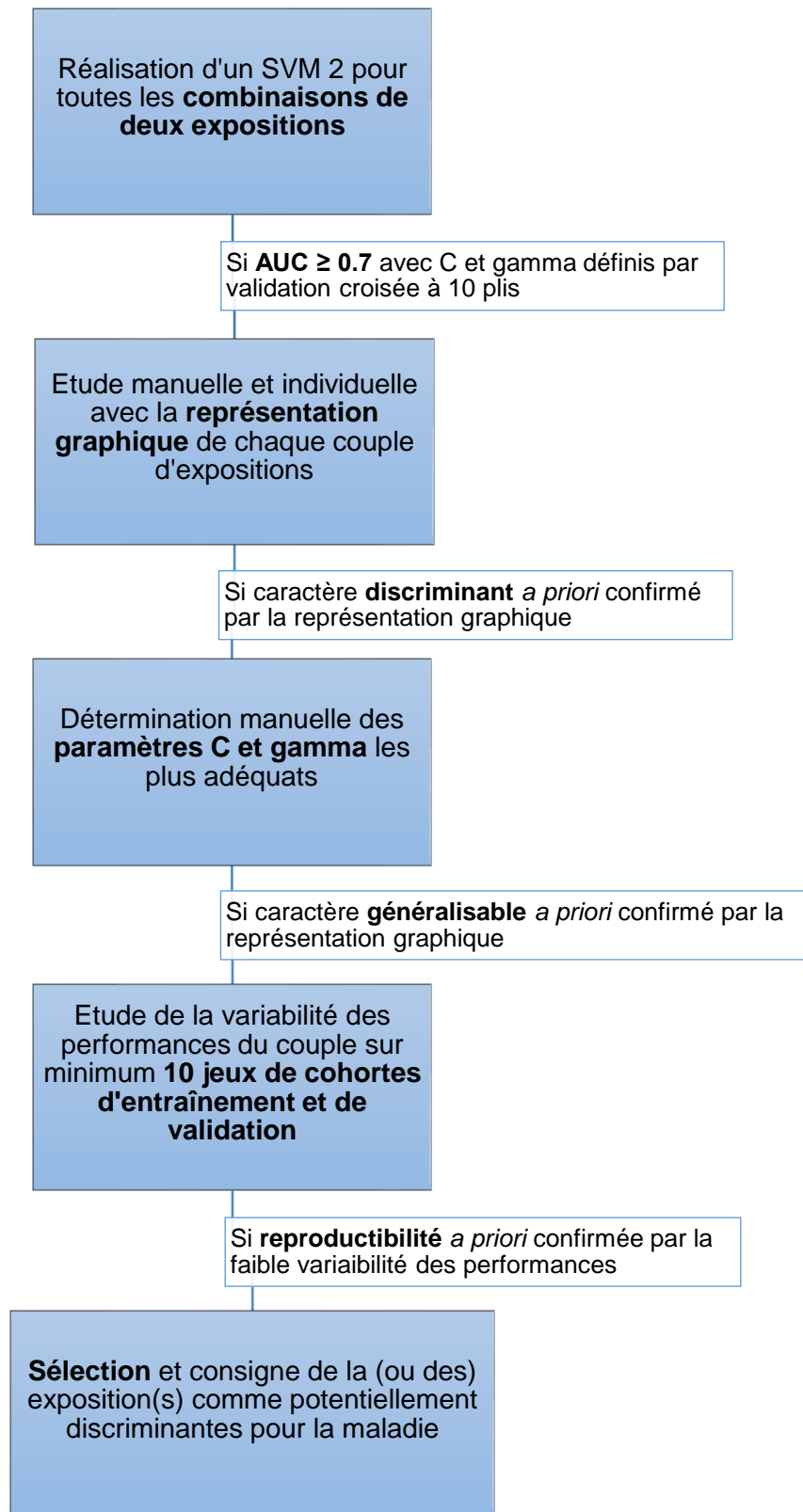


Figure 36 : Démarche générale de l'étude : étapes de la sélection des expositions d'intérêt pour la prédiction de chaque maladie par machine à vecteurs de support à base radiale

- Détermination de la combinaison optimale d'expositions pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale

Un nouveau SVM RBF prenant en entrée **plus de deux expositions** a été codé ; celui-ci sera dénommé **SVM +** dans la suite de ce manuscrit. Afin de limiter le temps de procédure, les **paramètres C et gamma** à cette étape ont été **définis par l'opérateur** et non pas déterminés par validation croisée. Leurs valeurs ont été choisies selon la cohérence et la pertinence graphique évaluées à l'étape précédente et en limitant au maximum le risque de surapprentissage.

Pour chacune des trois maladies, un SVM + a été réalisé pour **chaque combinaison possible d'expositions présentes dans la liste d'expositions d'intérêt** définie à l'étape précédente. Afin de limiter le temps de procédure mais aussi de répondre à des contraintes cliniques pour le modèle global de prédiction, un **seuil maximal de 6 expositions** a été défini pour les combinaisons. Pour chaque SVM + ainsi réalisé, une **AUC** associée à un **intervalle de confiance à 95 %**, a été consignée.

Par ailleurs, pour **chaque exposition d'intérêt**, la **moyenne et l'écart type des AUC obtenues sur l'ensemble des SVM +** ont été calculés.

En respectant toujours un effectif maximal de 6 expositions, le **choix des expositions participant au modèle global final** a été effectué selon les critères suivants :

- La **performance individuelle** de l'exposition considérée : évaluée par la moyenne et l'écart type de ses AUC obtenues sur l'ensemble des SVM + et sa prévalence dans les combinaisons présentant des performances discriminatoires élevées – en prenant en compte l'intervalle à 95 % ;
- La **disponibilité et la pertinence cliniques** de l'exposition considérée ;
- La **performance collective** de la combinaison d'expositions sélectionnées par les critères précédents.

Une fois les **expositions sélectionnées pour le modèle final**, un **nouveau SVM +** a été réalisé pour ces combinaisons afin de déterminer le **seuil de probabilité optimal**, ainsi que la sensibilité et la spécificité associées (Figure 37).

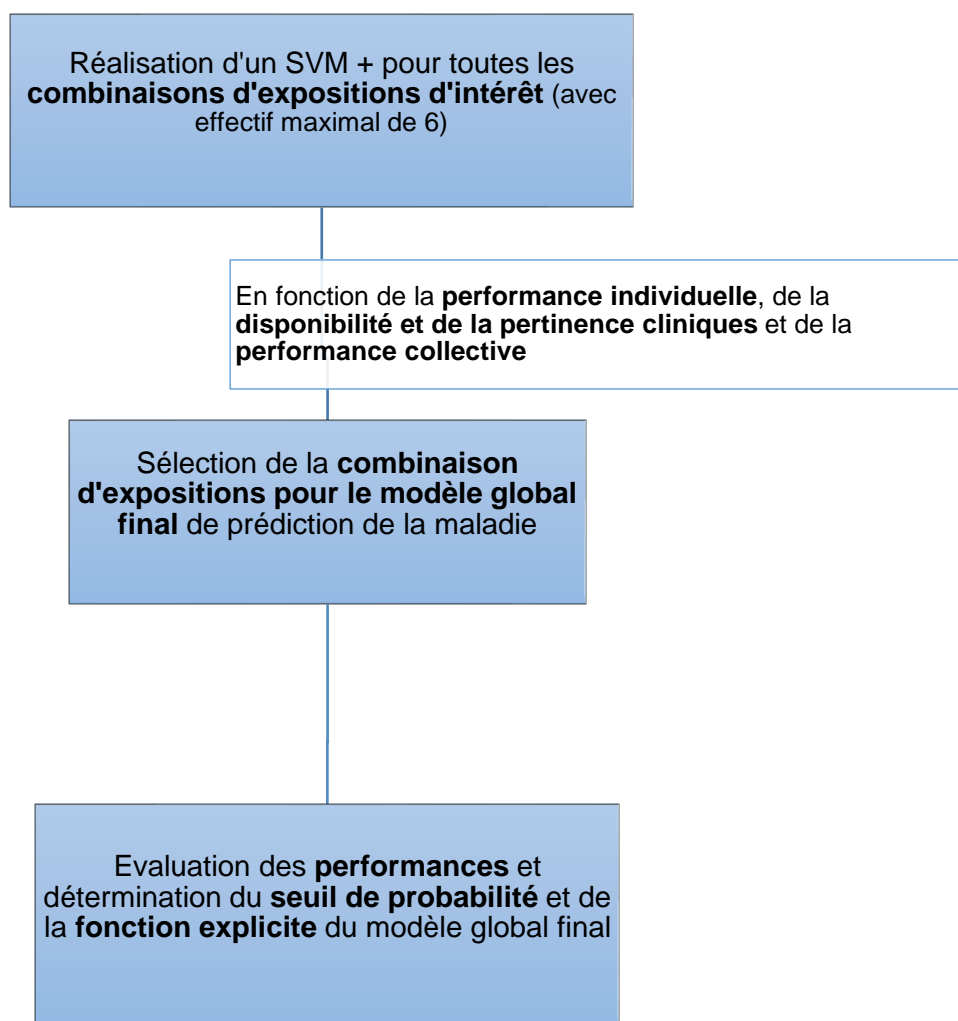


Figure 37 : Démarche générale de l'étude : étapes de la détermination de la combinaison optimale d'expositions pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale

3. Résultats

A. Description de la population

a. *Caractéristiques épidémiologiques*

Dans la population source, **215 chiens** correspondaient aux critères d'inclusion et ont été ainsi recrutés pour l'étude.

Les animaux adultes, voire adultes âgés, représentaient la majorité de l'échantillon, avec un âge moyen de **13.9 ans** (Figure 38).

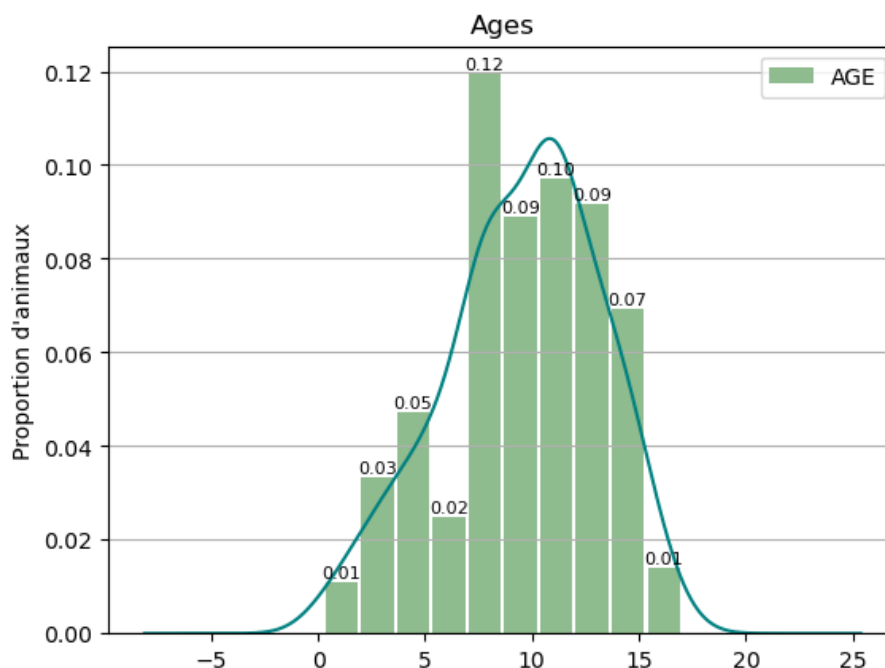


Figure 38 : Âge des chiens inclus dans l'étude

Parmi eux, **53 % étaient des femelles** (dont 68 % étaient stérilisées et 32 % entières), et **47 % étaient des mâles** (dont 32 % étaient stérilisés et 68 % entiers) (Figure 39).

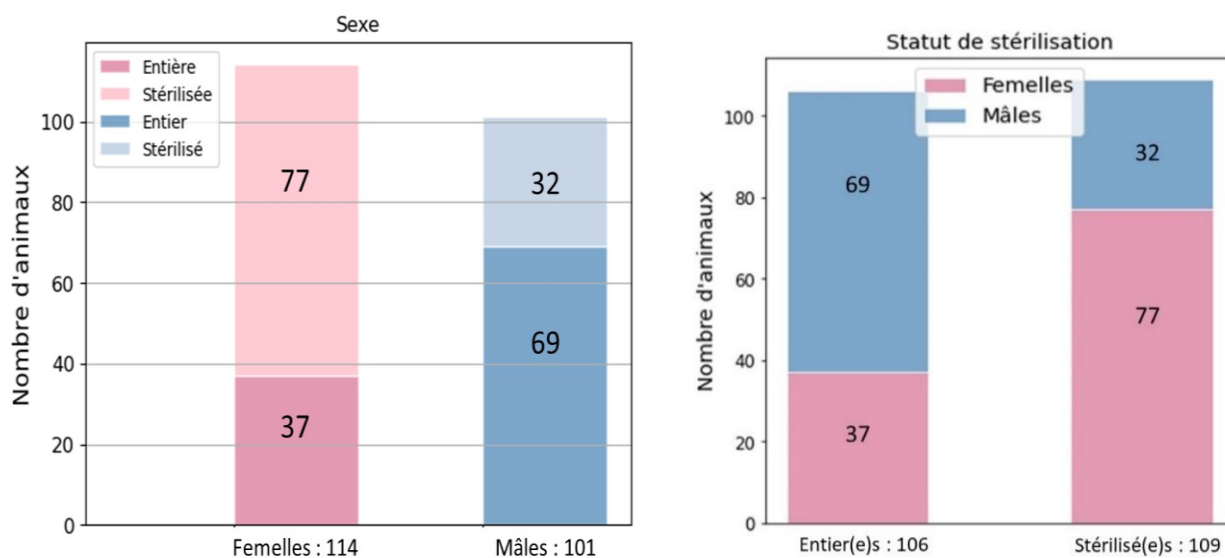


Figure 39 : Sexe et statut de stérilisation des chiens inclus dans l'étude

Vingt-huit races différentes étaient représentées dans l'échantillon (Tableau 11). En particulier, **33 % d'entre eux étaient des terriers**, avec une nette prédominance des **Yorkshire terriers** (13 % de l'échantillon) et des **Jack Russel terriers** (8.8 %). Les **petites races** étaient dans l'ensemble surreprésentées, avec un poids moyen s'élevant à **9.5 kg** (Figure 40).

Tableau 11 : Prévalence de chaque race des chiens inclus dans l'étude

Races	Nombre	Races	Nombre
American staffordshire terrier	2	Eurasier	1
Beagle	7	Fox terrier	6
Beauceron	1	Golden retriever	5
Berger allemand	2	Griffon	1
Berger australien	3	Husky sibérien	1
Berger belge malinois	1	Jack Russel Terrier	19
Berger des Pyrénées	2	Korthals	1
Berger des Shetlands	1	Labrador	1
Bichon maltais	3	Léonberg	2
Border collie	4	Lhasa apso	2
Border terrier	2	Norwich terrier	1
Boston terrier	1	Pékinois	1
Bouledogue américain	1	Papillon	1
Bouledogue anglais	1	Pinscher	3
Bouledogue français	7	Ratier	1
Bouvier bernois	1	Royal Bourbon	2
Boxer	3	Samoyède	1
Cairn terrier	4	Schnauzer géant	1
Caniche	2	Schnauzer nain	5
Cavalier King Charles	10	Setter	3
Chihuahua	2	Shih tzu	5
Cocker américain	3	Spitz nain	7
Cocker anglais	12	Staffordshire Bull Terrier	2
Coton de Tuléar	1	Teckel	5
Croisé	19	Welsh terrier	1
Dobermann	2	West Highland white terrier	5
Dogue argentin	1	Whippet	1
Epagneul breton	3	Yorkshire terrier	29

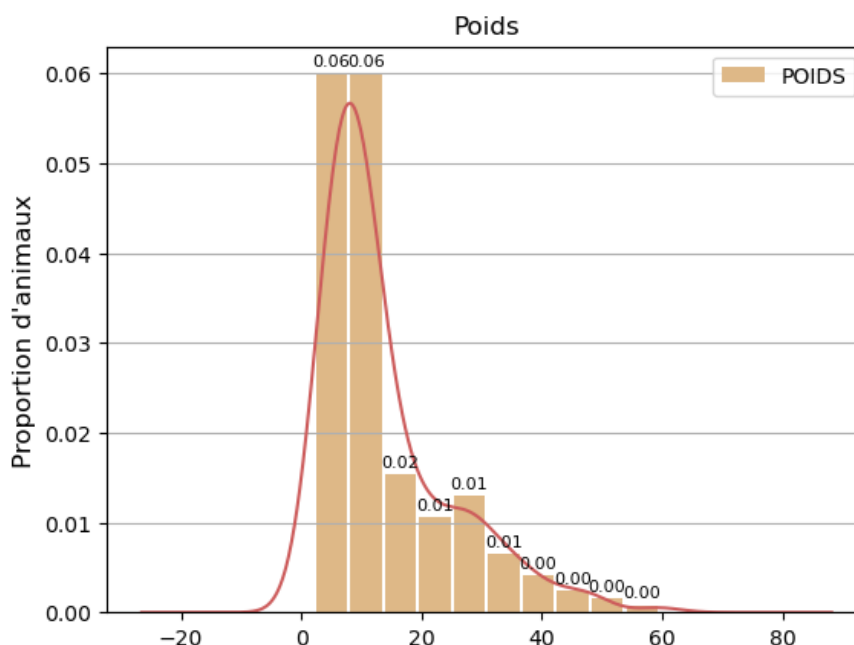


Figure 40 : Poids des chiens inclus dans l'étude

b. Catégories étiopathogéniques et comorbidités

La catégorie étiopathogénique la plus représentée était de loin les **PA « idiopathiques »**, avec 109 animaux (50.7 %). A elles deux, les **PA « idiopathiques »** et celles incriminées comme secondaires à une **indiscretion alimentaire** avérée représentaient **55,3 %** des chiens de l'échantillon.

Les autres catégories étiopathogéniques les plus fréquentes étaient : les crises de **diabète acido-cétosique** (6.5 %), les crises aiguës suspectées sur **fond de PC** (6.5 %), les PA secondaires à l'administration d'un **médicament ou d'un toxique** (5,6 %) et les affections du **tractus biliaire** et/ou hépatopathies aiguës (5.1 %) (Figure 41).

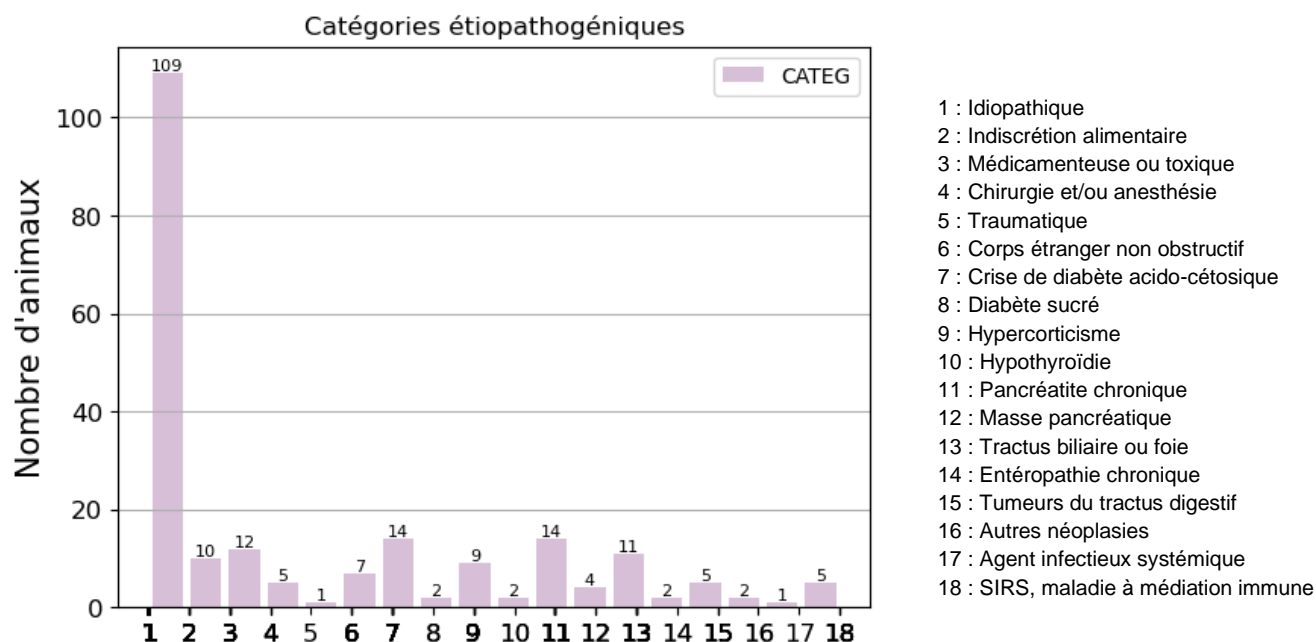


Figure 41 : Catégories étiopathogéniques des chiens inclus dans l'étude

La majorité (**64.1 %**) des chiens inclus dans l'étude ne présentait **pas de comorbidité** connue. Les comorbidités les plus fréquentes étaient : une affection **uro-néphrologique** (**7.0 %**), une **entéropathie**

chronique avérée ou suspectée (5,6 %), une **tumeur (4.7 %)** – dont l'implication dans le mécanismes physiopathologiques était considérée mineure et le plus souvent de découverte fortuite, un **hypercorticisme (4.2 %)** - stabilisé ou considéré mineur dans le processus physiopathologique, un trouble **neurologique (3.7 %)** et une **hépatopathie chronique (3.7 %)** - le plus souvent dans un contexte d'hypercorticisme non stabilisé (Figure 42).

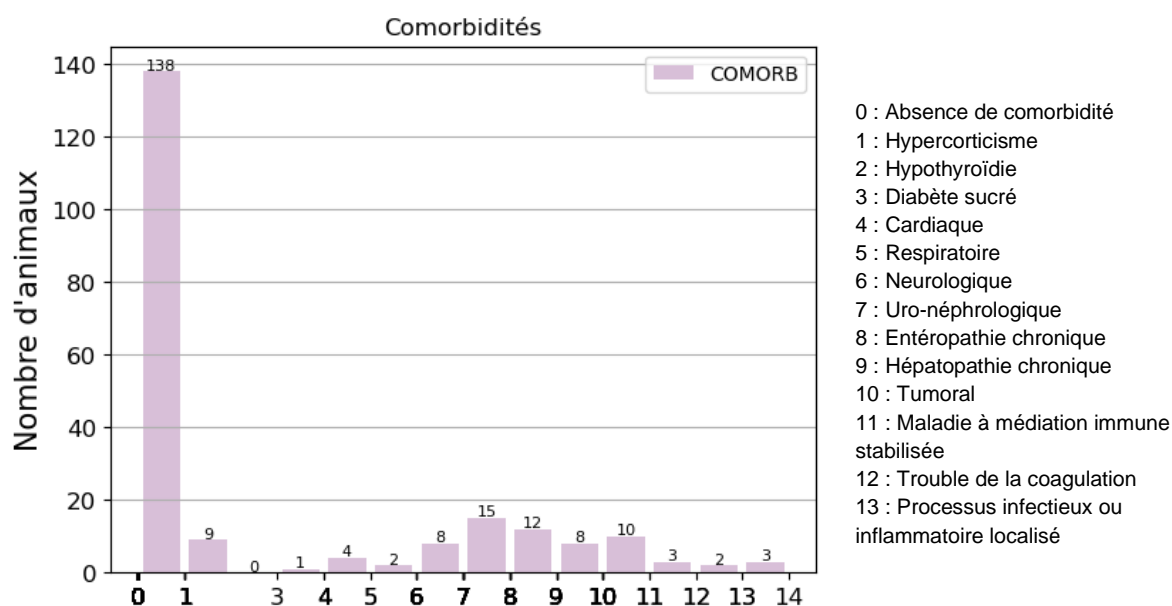


Figure 42 : Comorbidités des chiens inclus dans l'étude

c. Critères diagnostiques

Le dosage de la lipase pancréatique a été réalisé par mesure de la **lipase DGGR pour 74 chiens** et de la **cPL pour 141 chiens**. Toute méthode enzymologique confondue, **11 %** présentaient une valeur de la **lipase dans l'intervalle de référence** mais des images échographiques en faveur d'une PA. Concernant la lipase DGGR, **14 (19 %)** des chiens avaient une valeur inférieure à 125 UI/L – valeur seuil définie par le Biopôle, mais seulement **5 (7 %)** en dessous de 42.15 UI/L – valeur seuil proposée par l'étude la plus récente (Hope *et al.*, 2021). Concernant la cPL, **5 (4 %)** chiens présentaient une valeur inférieure à 200 ng/mL et **9 (6 %)** une valeur inférieure à 400 ng/mL.

Dans notre étude, **24 %** des chiens n'avaient **aucun signe de PA à l'échographie abdominale**. En particulier, l'examen **échographique était négatif** pour la PA pour **23 %** des chiens ayant une **lipase DGGR** augmentée et pour **24 %** ayant une valeur de cPLi augmentée (Tableau 12).

Tableau 12 : Critères diagnostiques des chiens inclus dans l'étude

Echographie abdominale	Lipase DGGR (125 UI/L)	cPLi (400 ng/mL)	Pourcentage
Imagerie et enzymologie positives			
+	+	+	65 %
Imagerie positive, enzymologie négative			
+	-	-	11 %
+	-	-	19 %
+	-	-	6 %
Imagerie négative, enzymologie positive			

-	+	+	24 %
-	+		23 %
-		+	24 %

B. Description des données médicales

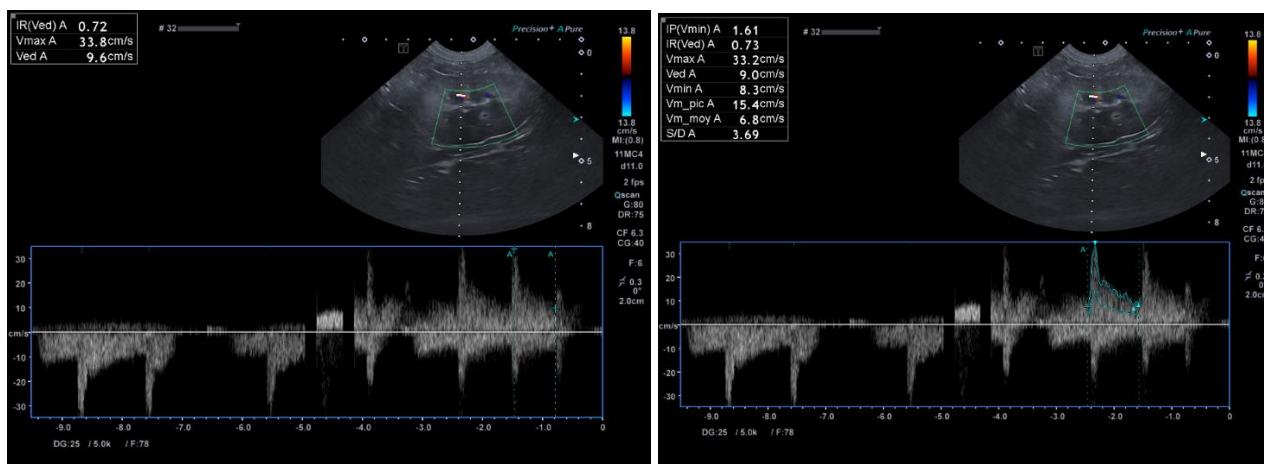
a. Mesures de Doppler rénal

- Caractéristiques des mesures

Dans notre étude, **20** chiens ont pu recevoir une mesure de l'**IR** et **15** de l'**IP**.

En accord avec les critères d'inclusion définis précédemment, les valeurs d'IR et d'IP étaient **globalement reproductibles** entre les **différents flux d'une même prise** (Figure 43), entre les flux de **prises différentes** sur un même rein (Figure 44) et entre les flux relevés sur les **reins gauche et droit** (Figure 45). Il convient de noter que les mesures d'**IP** semblaient connaître un **degré de variabilité plus important** que celles d'IR (Figure 46). Ces résultats restent néanmoins des observations empiriques, notre échantillon étant trop faible pour faire l'objet de statistiques.

(A)



(B)

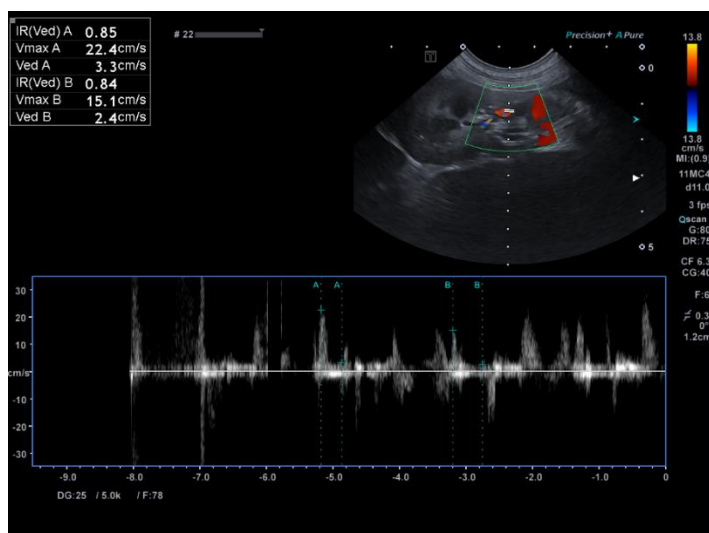


Figure 43 : Exemples de mesures de Doppler rénal reproductibles au sein d'une même prise

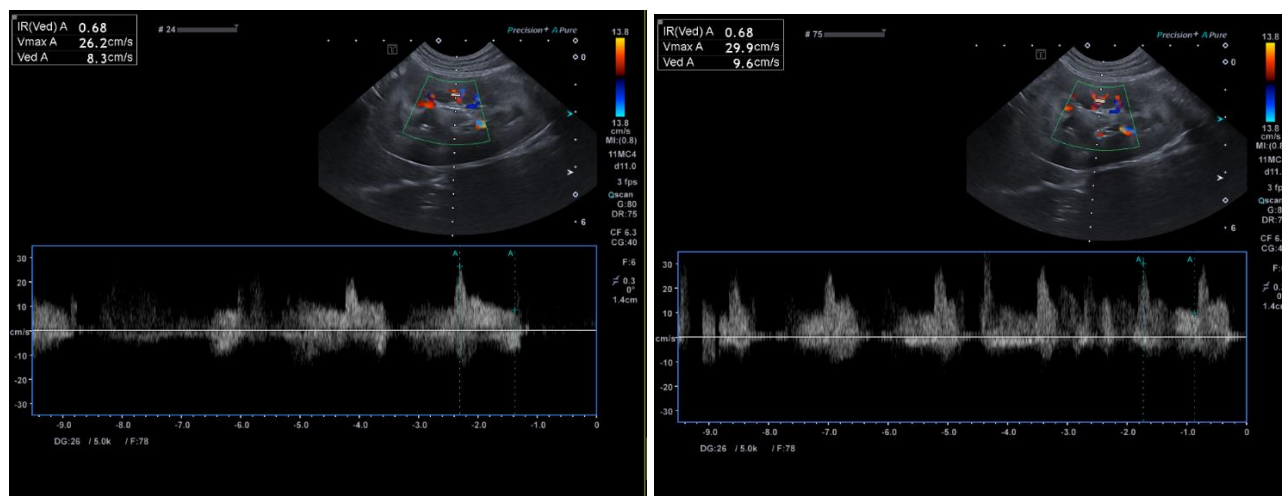


Figure 44 : Exemple de mesures de Doppler rénal reproductibles entre les prises sur un même rein

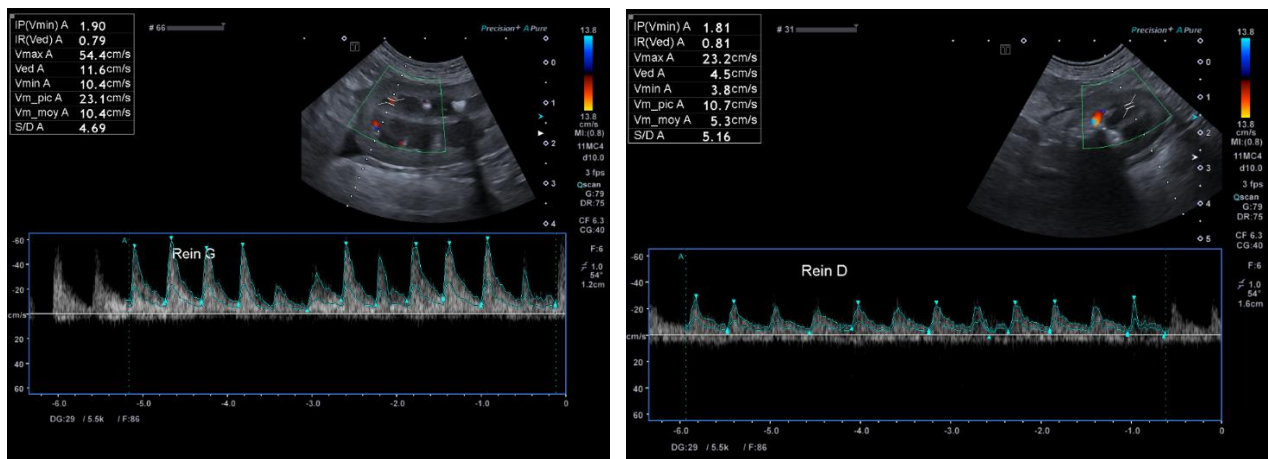


Figure 45 : Exemple de mesures de Doppler rénal reproductibles entre des ondes relevées sur les reins gauche et droit d'un même individu

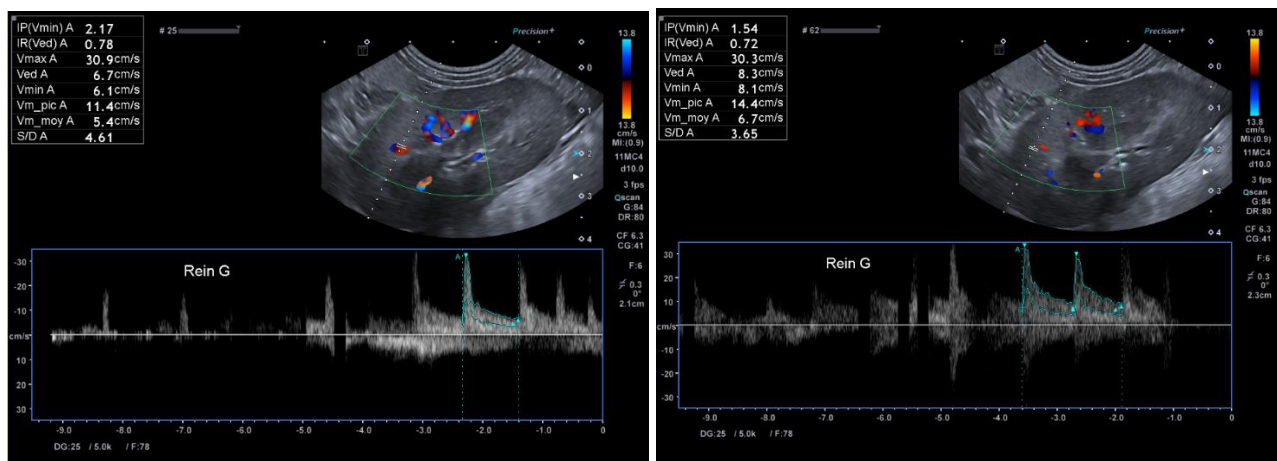


Figure 46 : Exemple de supériorité de la variabilité de l'indice de pulsatilité (IP) par rapport à l'indice de résistivité (IR)

- Valeurs mesurées

Les valeurs d'IP et d'IR mesurées chez les individus malades et non malades sont représentées dans les Figures 47, 48, 49, 50 et 51. Les valeurs de l'IR mesurées étaient comprises entre 0.55 et 0.9, celles de l'IP entre 1.09 et 3.19. Elles semblaient globalement et subjectivement corrélées entre elles selon une relation linéaire (Figure 47). Dans notre étude, aucun chien ayant reçu des mesures par échographie Doppler rénale n'a fait l'objet d'un transfert en service de soins intensifs.

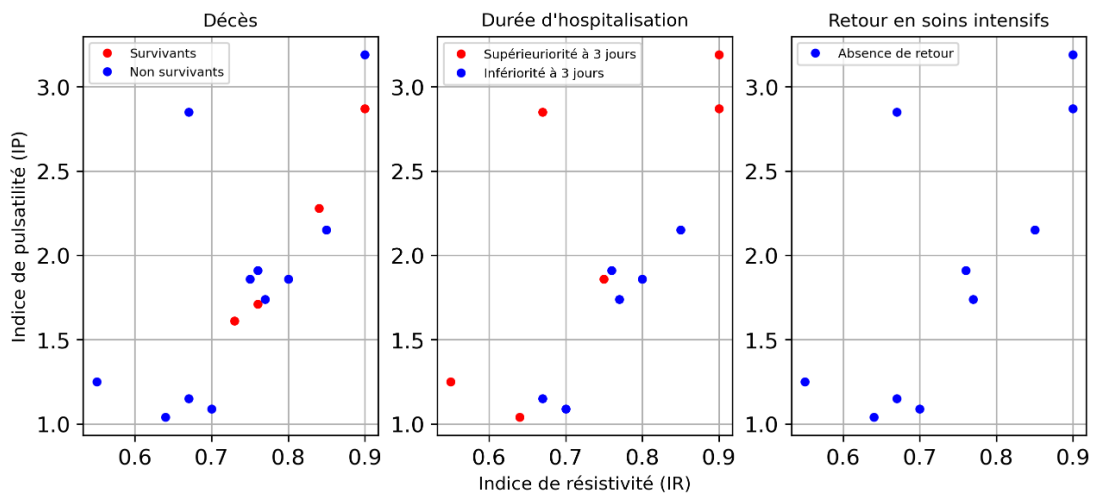


Figure 47 : Mesures de Doppler rénal représentées dans le cas des trois maladies

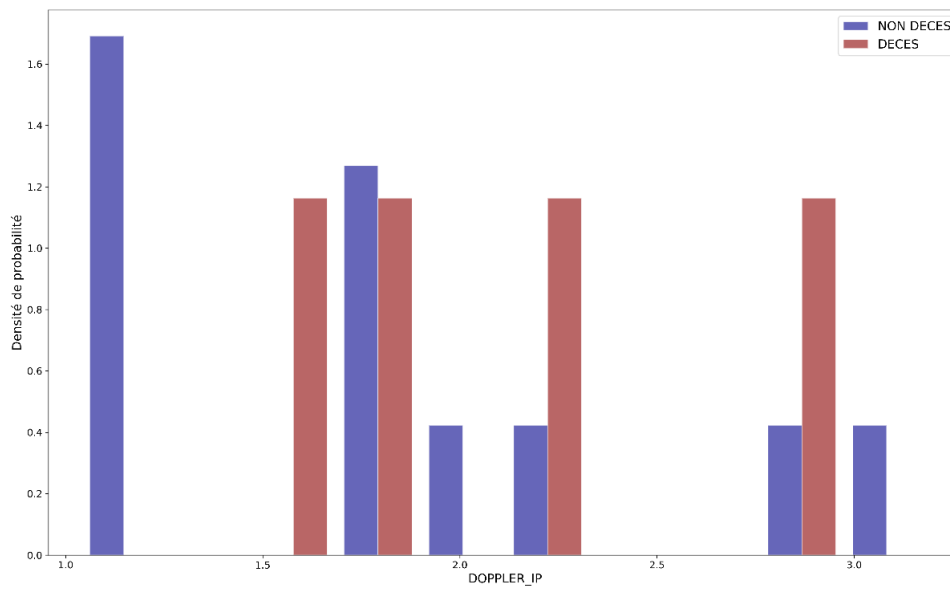


Figure 48 : Indices de pulsatilité (IP) chez les chiens survivants et non survivants dans l'étude

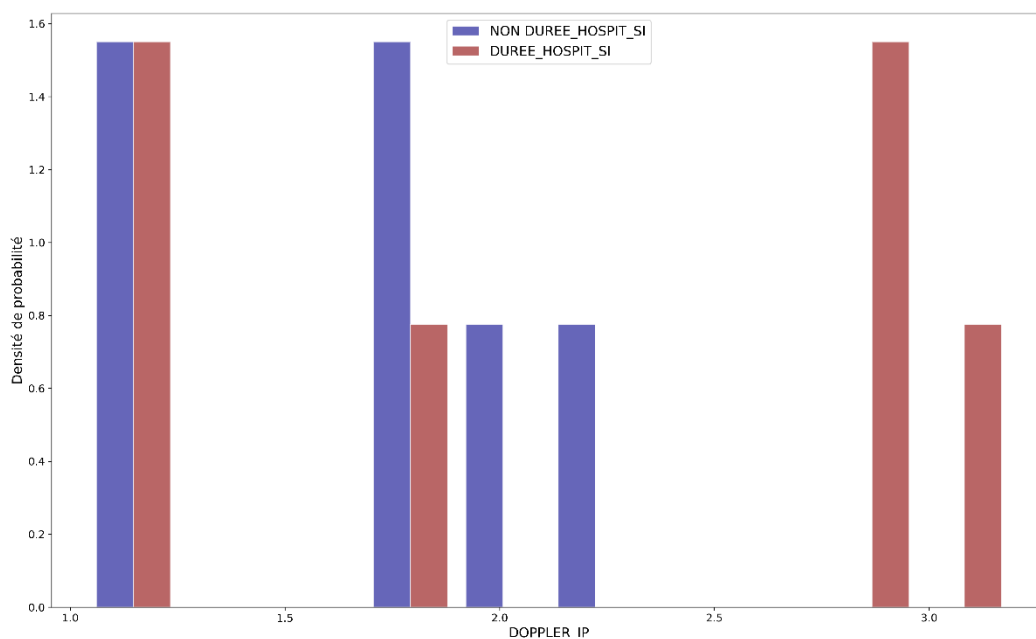


Figure 49 : Indices de pulsativité (IP) chez les chiens restant hospitalisés en service de soins intensifs plus de trois jours ou non dans l'étude

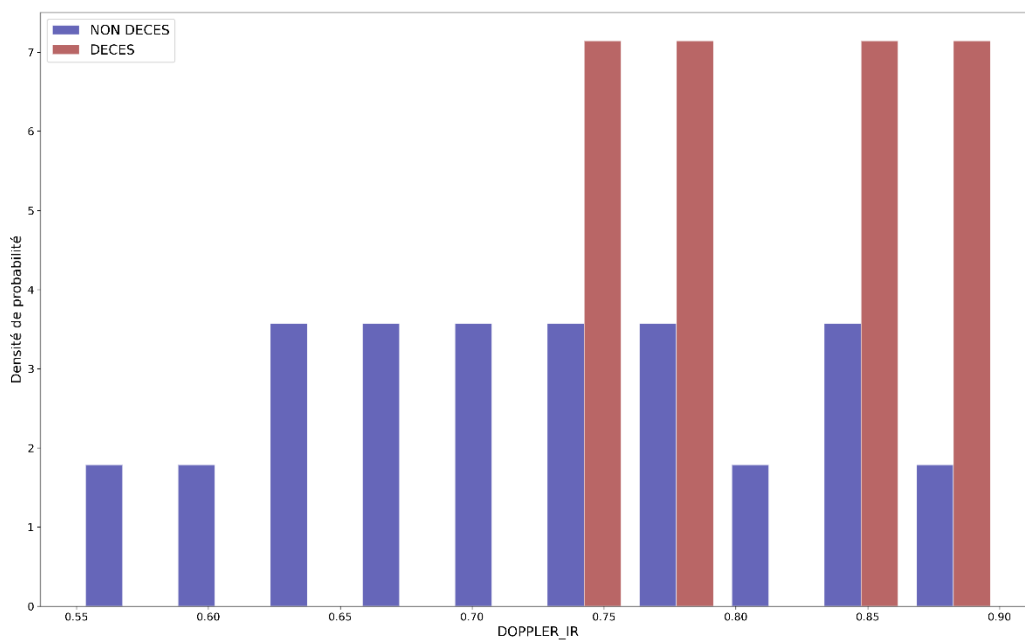


Figure 50 : Indices de résistivité (IR) chez les chiens survivants et non survivants dans l'étude

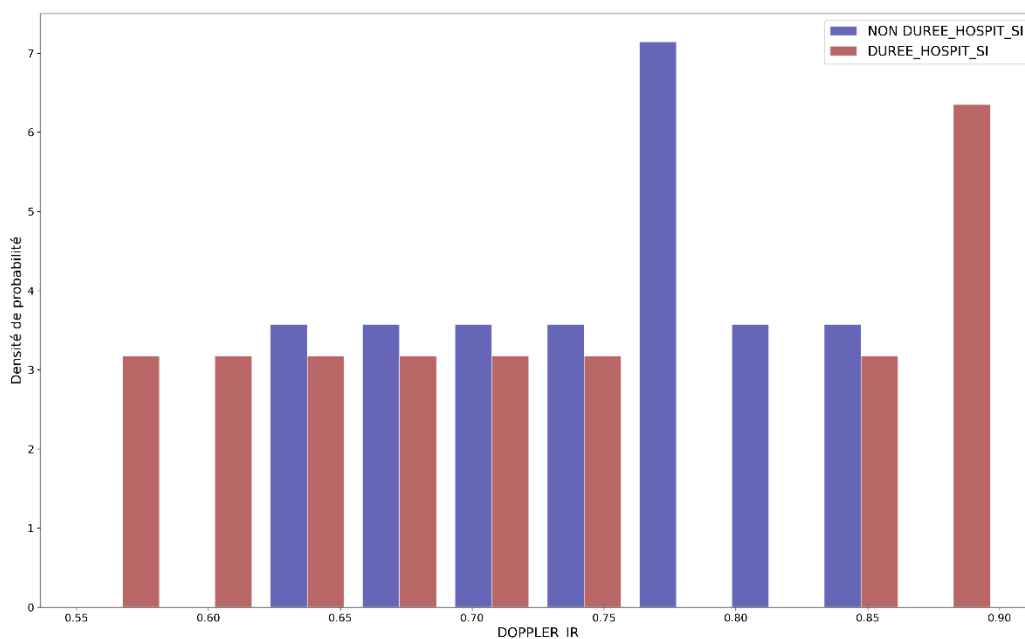


Figure 51 : Indices de résistivité (IR) chez les chiens restant hospitalisés en service de soins intensifs plus de trois jours ou non dans l'étude

b. Expositions binaires

Les résultats obtenus dans notre étude pour les **expositions binaires** sont résumés dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Valeurs et nombre de mesures pour chaque exposition binaire dans l'étude

Exposition	Présence	Absence	Nombre de mesures
Brachycéphale	32	183	215
Diabète sucré	18	197	215
Hypercorticisme	21	194	215
Hypothyroïdie	3	212	215
Hypovigilance, abattement	71	142	213
Anomalie de la courbe respiratoire et/ou à l'auscultation respiratoire	46	168	214
Présence d'épanchement et/ou de B-lines au POCUS thoracique	23	97	120

Présence d'épanchement au POCUS abdominal	20	124	144
Présence d'une leucocyturie	4	95	99
Présence d'une bilirubinurie	11	92	103
Présence d'une hématurie et/ou d'une hémoglobinurie et/ou d'une myoglobinurie	24	79	103
Présence d'une protéinurie	86	17	103
Présence d'une glucosurie	24	78	102
Présence d'une cétonurie	17	86	103
Présence d'une opacité de type bronchique à la radiographie thoracique	3	69	72
Présence d'une opacité de type interstitiel à la radiographie thoracique	18	54	72
Présence d'une opacité de type alvéolaire à la radiographie thoracique	12	60	72
Images en faveur d'un épanchement à la radiographie thoracique	11	61	72
Score SIRS ≥ 2	104	39	143
Score CAPS ≥ 11	18	28	46
Score sCAPS ≥ 6	28	23	51
Présence d'une lactatémie supérieure à la valeur d'admission au cours de l'hospitalisation	25	42	67

c. Expositions semi-quantitatives

Le nombre de mesures obtenu pour chaque **exposition semi-quantitative** est répertorié dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Nombre de mesures pour chaque exposition semi-quantitative dans l'étude

Exposition	Nombre de mesures
pH urinaire	97
Score SIRS	141

Score qSOFA	42
Score L2qSOFA	32
Score L3qSOFA	32
Score L4qSOFA	32
Score L5qSOFA	32
Score CAPS	46
Score sCAPS	51

d. Expositions quantitatives

Les résultats obtenus pour les **expositions quantitatives** sont résumés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Moyenne, minimum, maximum et nombre de mesures prises pour chaque exposition quantitative dans l'étude

Exposition	Moyenne	Minimum	Maximum	Nombre mesures
Age (année)	9.5	0.3	17	215
Poids (kg)	13.9	2.1	59.5	215
DGGR lipase (UI/L)	243.2	25,0	466.4	74
cPLi (ng/mL)	1156.2	50	2000	141
Durée des signes cliniques (jours)	2.2	0	7	200
Fréquence cardiaque (bpm)	126	63	200	213
Fréquence respiratoire (mpm)	40	12	180	176
Température (°C)	38.5	33.9	41.4	202
Pression artérielle (mmHg)	121	47	225	44
Na ⁺ (mmol/L)	146	132	178	207
K ⁺ (mmol/L)	4.1	2.2	10.1	207
Cl ⁻ (mmol/L)	112	82	135	186
Mg ²⁺ ionisé (mmol/L)	0.52	0.25	1.31	63
Ca ²⁺ ionisé (mmol/L)	1.20	0.46	1.96	178
Na ⁺ /K ⁺	36.3	14.4	68.4	207
Na ⁺ /Cl ⁻	1.31	1.05	1.72	186
Trou anionique (mmol/L)	14.5	- 8.6	35.9	141
pH sanguin	7.37	6.94	7.98	163
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22.7	6.7	52.6	144

p _v CO ₂ (mmHg)	37.9	13.7	60.9	150
Lactates (mmol/L)	2.5	0.4	8.2	127
Hématocrite (%)	46	11	76	190
Urée (g/L)	0.69	0.07	3.48	199
Créatinine (mg/L)	12.7	0.6	102.4	201
PAL (UI/L)	535	10	7825	197
ALAT (UI/L)	192	16	2945	195
Glucose (g/L)	1.41	0.36	6.86	198
Protéines totales (g/L)	71	29	105	203
Albumine (g/L)	31	12	53	190
Globulines (g/L)	39.9	5.1	65.0	189
Bilirubine totale (mg/L)	14.9	0.2	149	74
CRP (mg/L)	113	10	604	98
CRP/Alb (10 ⁻³)	3.79	0.28	20.14	85
cPLi/CRP (10 ⁻³)	27.2	1.4	200.0	80
DGGR/CRP (UI/mg)	7.7	0.3	30.0	16
Score ALBI	- 0.63	- 1.91	1.34	68
IDR (%)	18.9	12.5	25.8	83
Réticulocytes (/μL)	68 200	3 900	246 400	145
Leucocytes (/μL)	15 500	2 910	66 770	149
Neutrophiles (/μL)	11 056	610	50 080	147
Lymphocytes (/μL)	2 230	214	25 250	147
Plaquettes (/μL)	323 470	10 000	1 200 000	161
NLR (Neutrophiles/Lymphocytes)	8.82	0.024	71.07	147
LCR (Lymphocytes/CRP) (10 ⁶ cellules/mg)	51.82	3.06	388.02	72
NCR (Neutrophiles/CRP) (10 ⁶ cellules/mg)	289	5	1916	72
PLR (Plaquettes/Lymphocytes)	250.03	0.57	1112.15	147
IDR/Ca (%.L/mmol)	16.4	10.3	38.7	71
D-Dimères (mg/L)	0.68	0.13	2.1	22
Antithrombine 3 (%)	93	51	139	24
Fibrinogène (mg/dL)	499	78	1110	22
TQ/Borne sup	1.21	0.53	10.29	84
TCA/Borne sup	1.27	0.14	10.92	82
TLI (ng/mL)	37.1	7.43	50	8
B9 (ng/mL)	7.3	3.4	11.4	11
B12 (pg/mL)	380	150	1000	17
Cholestérol total (g/L)	2.87	0.30	8.43	35
Triglycérides (g/L)	1.10	0.41	5.14	19
Index TyG	3.77	3.39	4.42	19
RPCU (10 ³)	1.90	0.12	6.04	19
Lactates Différentiel (J2-3 – J1) (mmol/L)	0.90	- 3.70	4.91	56
Lactates Ratio (J2-3/ J1)	1.85	0.29	4.67	55
IR Doppler	0.74	0.55	0.90	20
IP Doppler	1.90	1.04	3.19	15

C. Analyse des données médicales

a. Matrices de corrélation

L'ensemble des matrices de corrélation de Pearson sont disponibles en Annexe 2.

- Corrélations entre les différentes expositions et les maladies

Dans notre étude, le **décès et la durée d'hospitalisation (0.31)** ainsi que le **retour en soins intensifs et la durée d'hospitalisation (0.34)** étaient faiblement corrélés, et de façon significative. Le **décès et le retour en soins intensifs (0.52)** étaient, quant à eux, modérément corrélés, toujours de façon significative.

Les expositions dont la valeur absolue du coefficient de corrélation de Pearson était **supérieure ou égale à 0.3** et dont la corrélation avec la maladie était **significative** ont été consignées pour le **décès** dans le Tableau 16, pour la **durée d'hospitalisation** dans le Tableau 17 et pour le **retour en soins intensifs** dans le Tableau 18. Parmi elles, seuls **la vitamine B12 et le décès (0.64)** ainsi que **la vitamine B9 et la durée d'hospitalisation (- 0.68)** étaient **modérément corrélés**, le reste des expositions étant **faiblement corrélé**.

Tableau 16 : Expositions significativement corrélées au décès dans l'étude

Exposition	Maladie	Coefficient de corrélation de Pearson	p value
Urée	Mortalité	0,30	1,5707E-05
Créatinine	Mortalité	0,31	1,0351E-05
Pression artérielle	Mortalité	0,32	0,03687178
Présence de signes radiographiques en faveur d'un épanchement thoracique	Mortalité	0,43	0,00018963
Vitamine B12	Mortalité	0,64	0,02664623

Tableau 17 : Expositions significativement corrélées à la durée d'hospitalisation en soins intensifs dans l'étude

Exposition	Maladie	Coefficient de corrélation de Pearson	p value
Ratio CRP/Alb	Durée d'hospitalisation	0,31	0,00640509
Bilirubine totale	Durée d'hospitalisation	0,35	0,00433901
cPLi	Durée d'hospitalisation	0,36	4,1531E-05
Abattement marqué et/ou hypovigilance	Durée d'hospitalisation	0,36	2,3392E-07
Glucosurie	Durée d'hospitalisation	0,36	0,00038026
Score CAPS (binaire)	Durée d'hospitalisation	0,38	0,01377158
Vitamine B9	Durée d'hospitalisation	-0,68	0,031434

Tableau 18 : Expositions significativement corrélées au retour en soins intensifs dans l'étude

Exposition	Maladie	Coefficient de corrélation de Pearson	p value
Présence d'une opacification alvéolaire à la radiographique thoracique	Retour en service de soins intensifs	0,34	0,01375181
Pression artérielle	Retour en service de soins intensifs	0,39	0,02852091

- Corrélations associées aux mesures de Doppler rénal

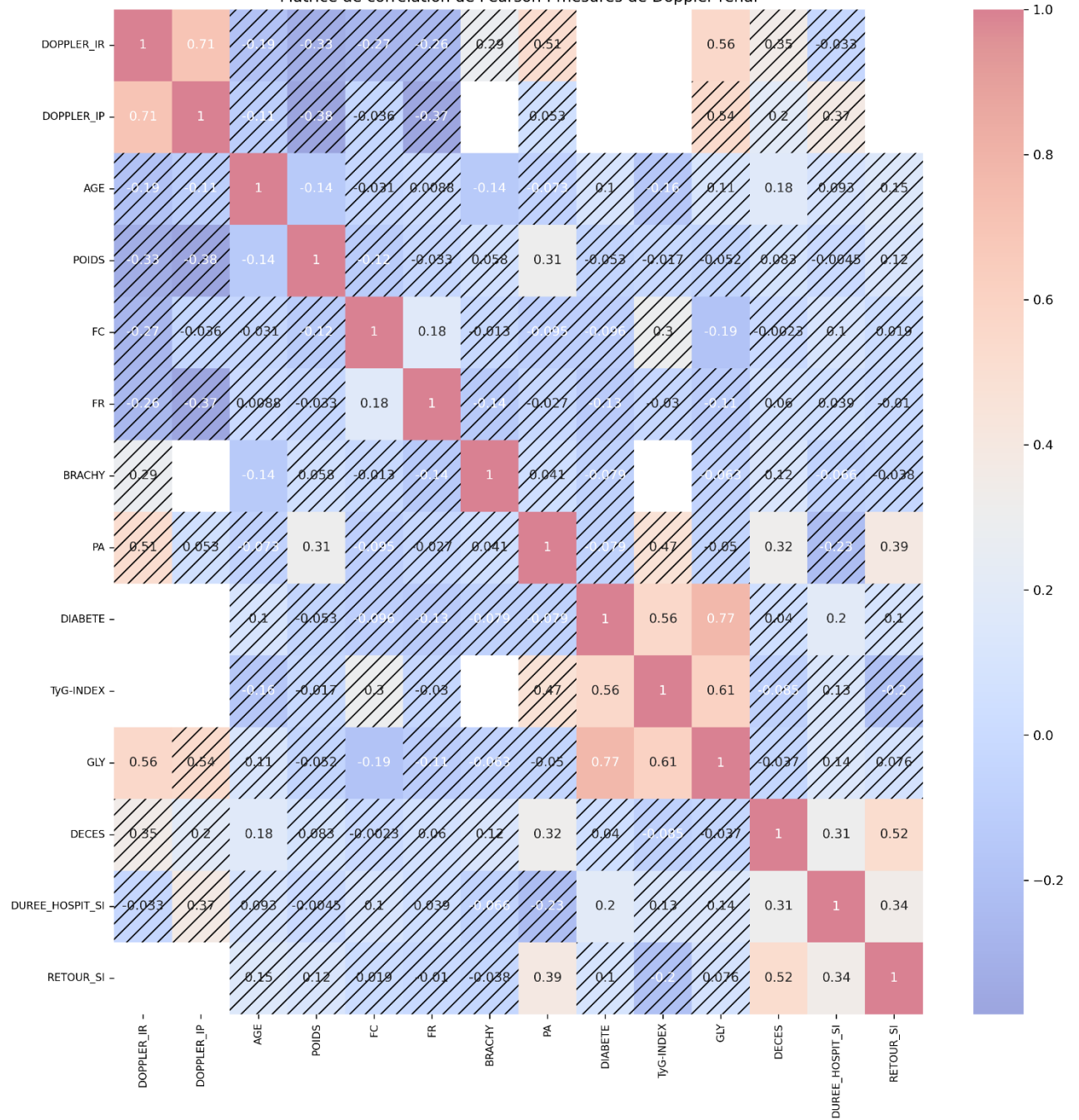
Dans notre étude, les indices de résistivité et de pulsatilité Doppler étaient **fortement corrélés entre eux (0.71)** et de manière **significative**. De plus, l'indice de résistivité était **significativement** corrélé à l'**urée (0.47)** et à la **glycémie (0.56)**.

Au sein de nos données,

- L'indice de résistivité était corrélé faiblement à la **créatinine (0.31)**, au **poids (- 0.33)**, au **décès (0.35)**, modérément à la **pression artérielle (0.51)** et à la **glucosurie (- 0.63)** et fortement à une **activité peroxydasique positive (0.84)** et au **pH urinaire (- 0.78)**.
- L'indice de pulsatilité était corrélé faiblement au **poids (- 0.38)**, à la **fréquence respiratoire (- 0.37)**, à l'**urée (0.44)**, au **pH urinaire (0.37)** et à la **durée d'hospitalisation (0.37)** et modérément à la **glycémie (0.54)** et à la **glucosurie (- 0.69)**.

Néanmoins, ces corrélations n'étaient **pas significatives** (Figure 52).

Matrice de corrélation de Pearson : mesures de Doppler rénal



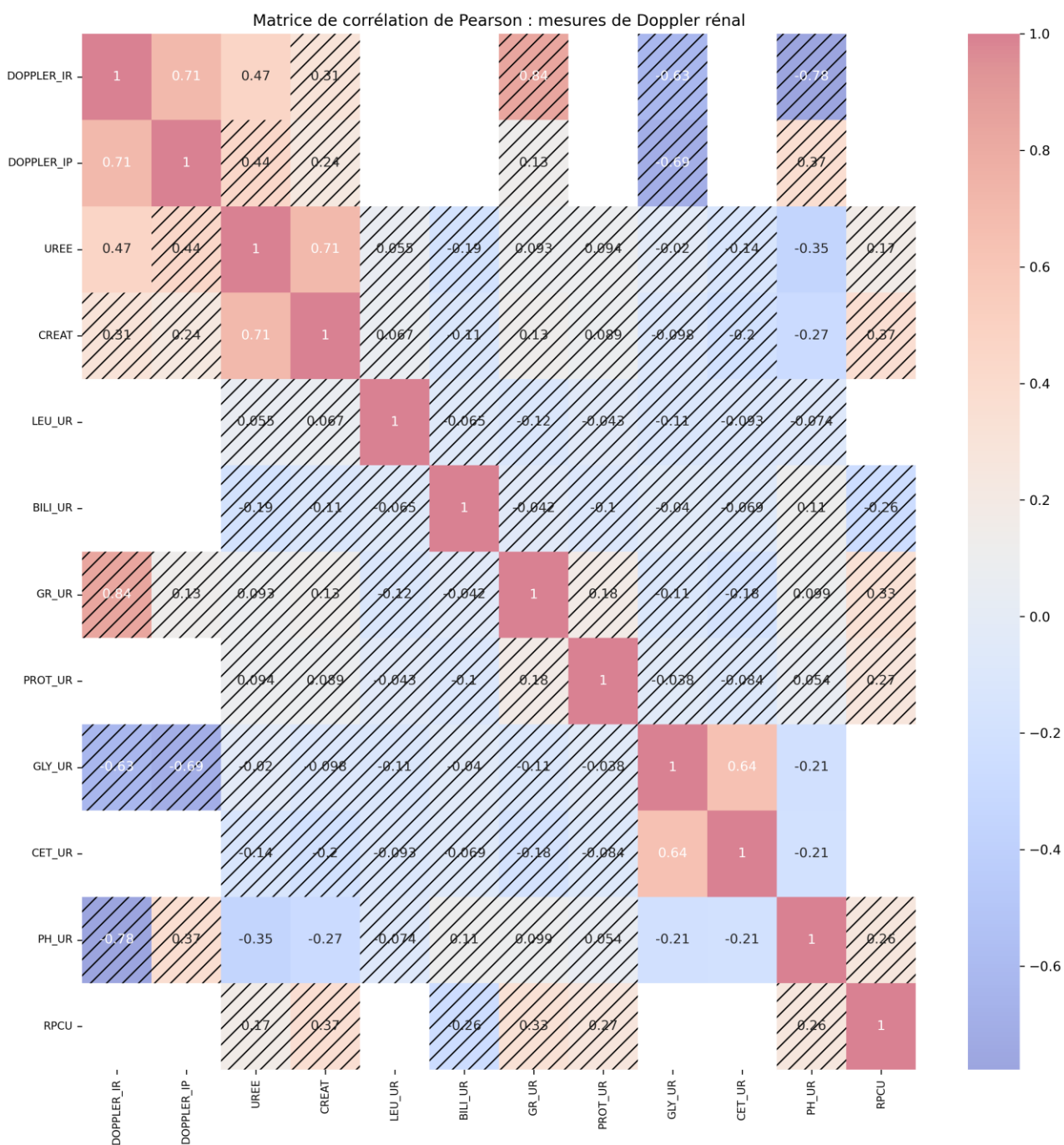


Figure 52 : Matrices de corrélation relatives aux mesures de Doppler rénal dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$)

- Corrélations associées aux scores pronostiques

Parmi l'ensemble des scores calculés, seul le ratio **CAPS** était corrélé (**0.38**) de façon significative à l'une des maladies – la **durée d'hospitalisation**.

De plus, le **CAPS** et le **SIRS** ainsi que le **CAPS** et le **(L)qSOFA** étaient dans l'ensemble **modérément corrélés** (autour de 0.5 – 0.6) de façon significative. Le **score ALBI** et l'**index TyG** étaient également modérément corrélés (**0.67**) (Figure 53).

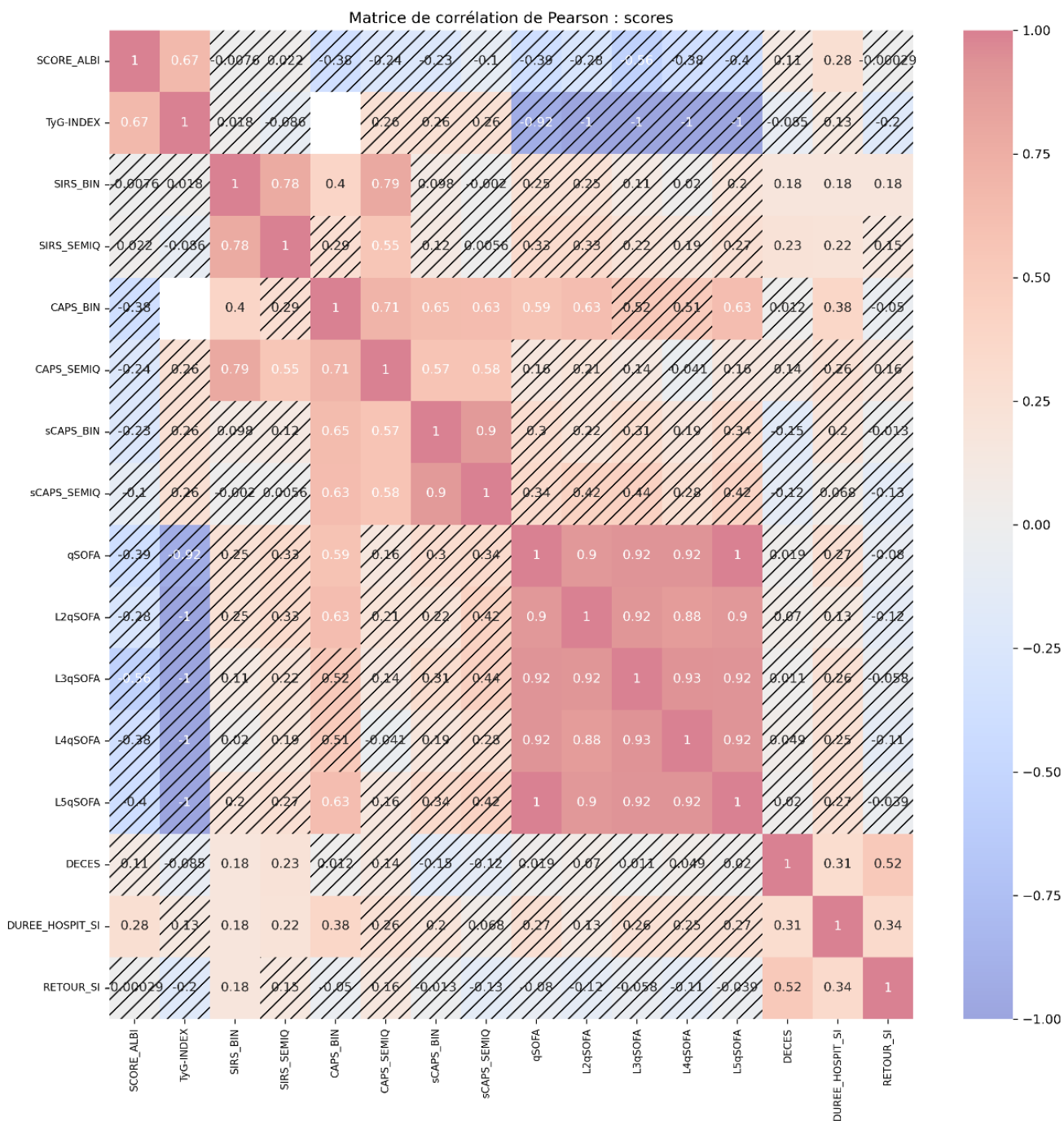


Figure 53 : Matrice de corrélation relative aux scores dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$)

- Corrélations associées aux ratios

Parmi l'ensemble des ratios calculés, seul le ratio **CRP/Alb** était corrélé (**0.31**) de façon significative à l'une des maladies – la **durée d'hospitalisation**.

De même, à l'exception des ratios calculés à partir de termes communs, seuls les ratios **CRP/Alb** et **IDR/Ca** étaient corrélés entre eux (**0.42**) de façon significative (Figure 54).

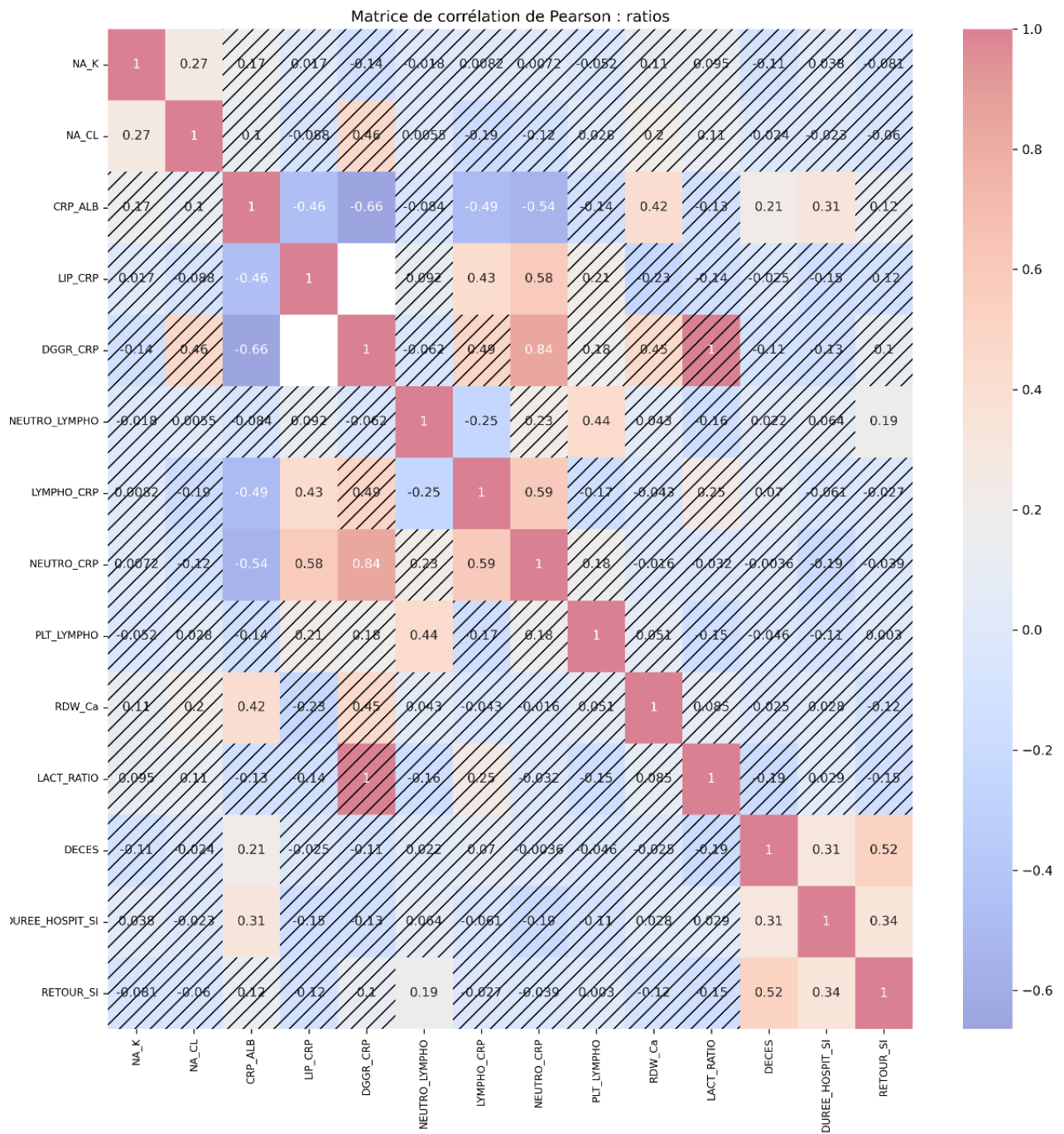


Figure 54 : Matrice de corrélation relative aux ratios dans l'étude : les cases non hachurées correspondent aux corrélations significatives ($p < 0.05$)

b. Machine à vecteurs de support à base radiale

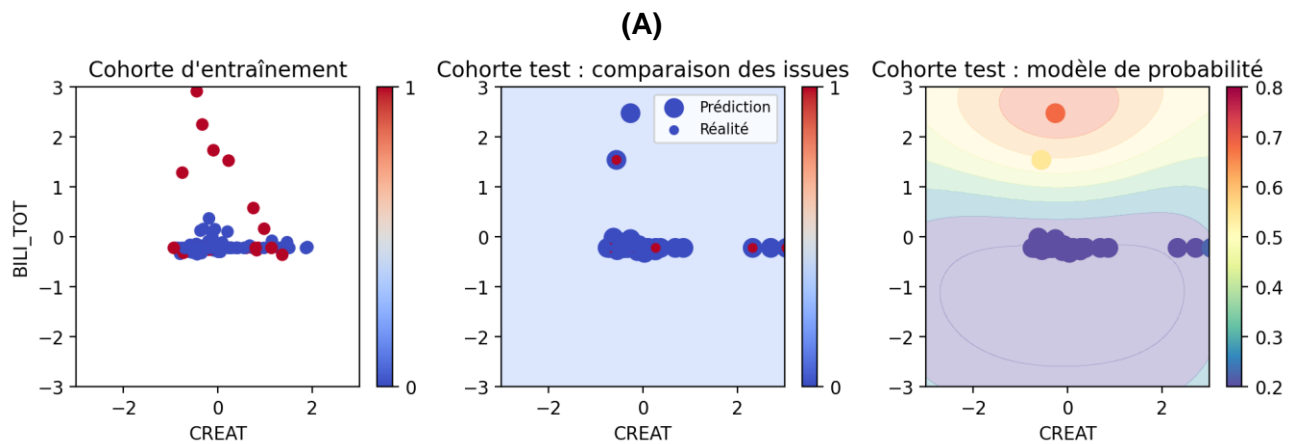
- Détermination des expositions d'intérêt pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale

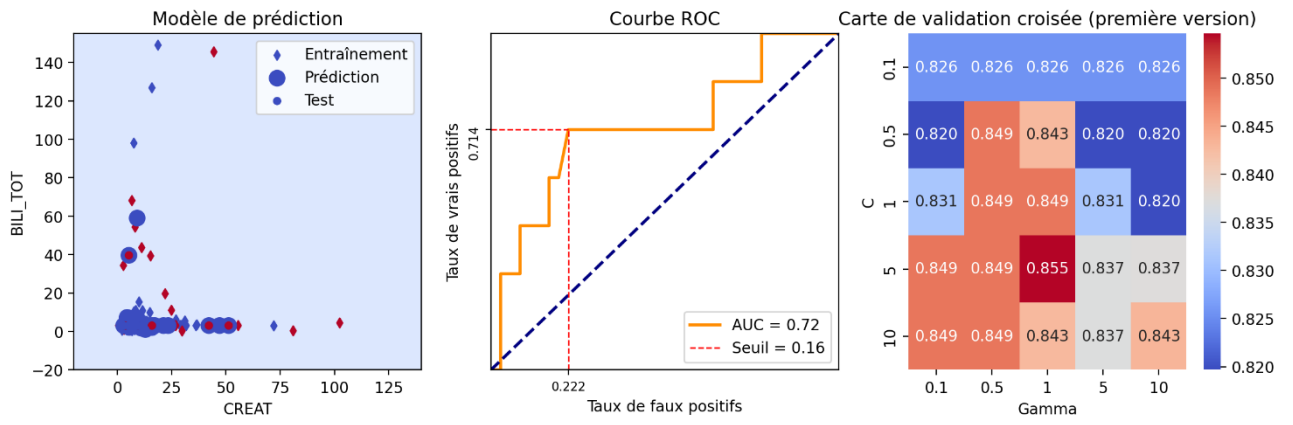
Un **SVM 2** a été réalisé sur tous les couples formés à partir des **63 expositions quantitatives** pour chacune des trois maladies, représentant ainsi au total **5 859 combinaisons**. Parmi les 5 859 AUC ainsi obtenues, seuls **331 trinômes** (un couple associé à une maladie) étaient associés à une AUC supérieure à 0.7. Ces 331 trinômes ont été étudiés manuellement selon la méthode décrite précédemment. Les couples intéressants ainsi mis en évidence, avec les paramètres gamma et C de leur SVM 2 et leurs caractéristiques de performance associées, ont été consignés.

Le nombre d'animaux connaissant un **retour en service de soins intensifs** étant faible, **aucune exposition d'intérêt** n'a pu être mise en évidence avec le SVM 2 pour cette maladie. De même, la mise en évidence d'**expositions discriminantes pour la mortalité a été moins efficace que pour la durée d'hospitalisation**, pour laquelle le nombre d'individus malades est nettement supérieur. Les variables pour la mortalité ont ainsi été sélectionnées avec une exigence moindre – notamment sur un seuil d'AUC moindre – que celles pour la durée d'hospitalisation.

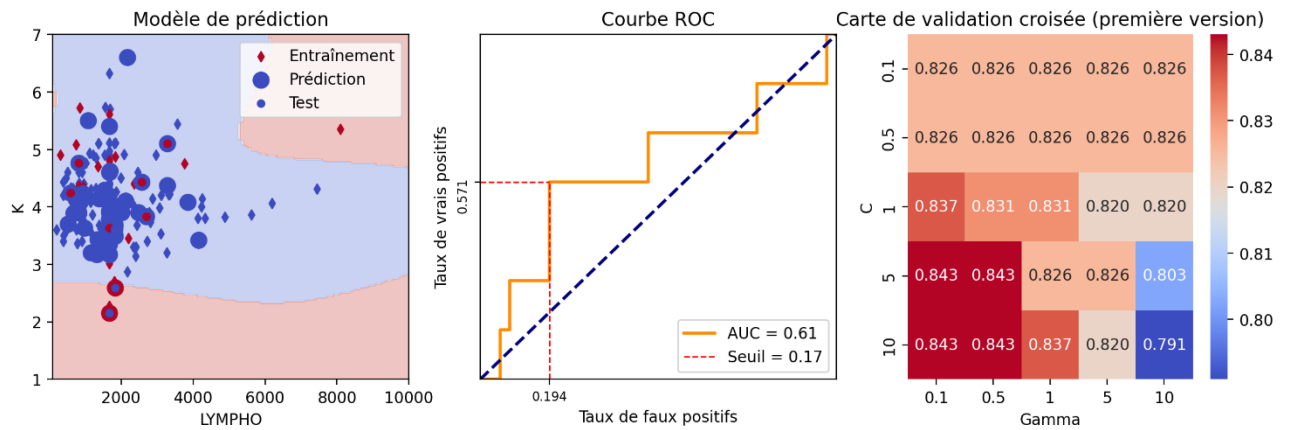
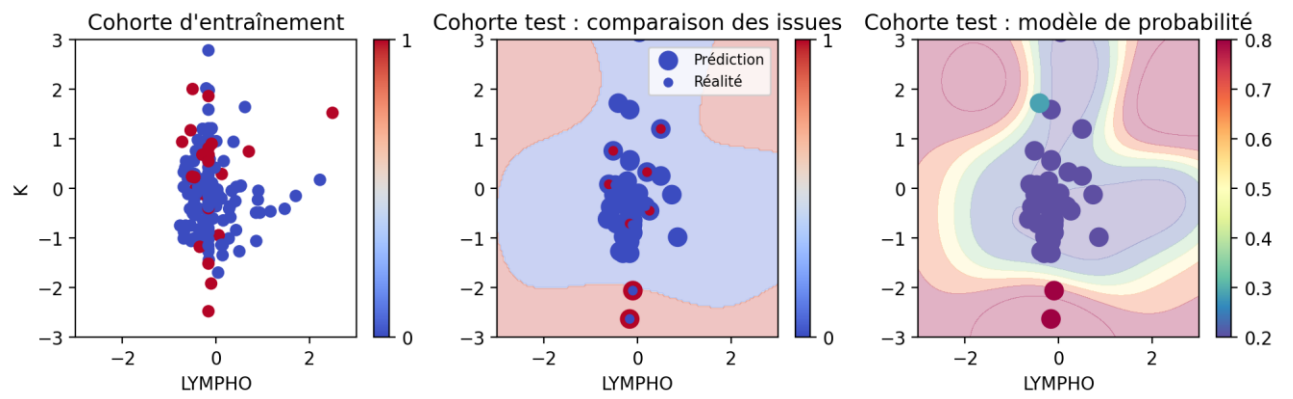
Deux **listes d'expositions** estimées **pertinentes pour la prédiction** ont ainsi été définies pour chacune des deux des maladies :

- Pour le risque de **décès** (Figure 56) : la créatinine (A), la bilirubine totale (A), le potassium (B), les lymphocytes (B), l'activité des PAL (C) et les lactates (C).





(B)



(C)

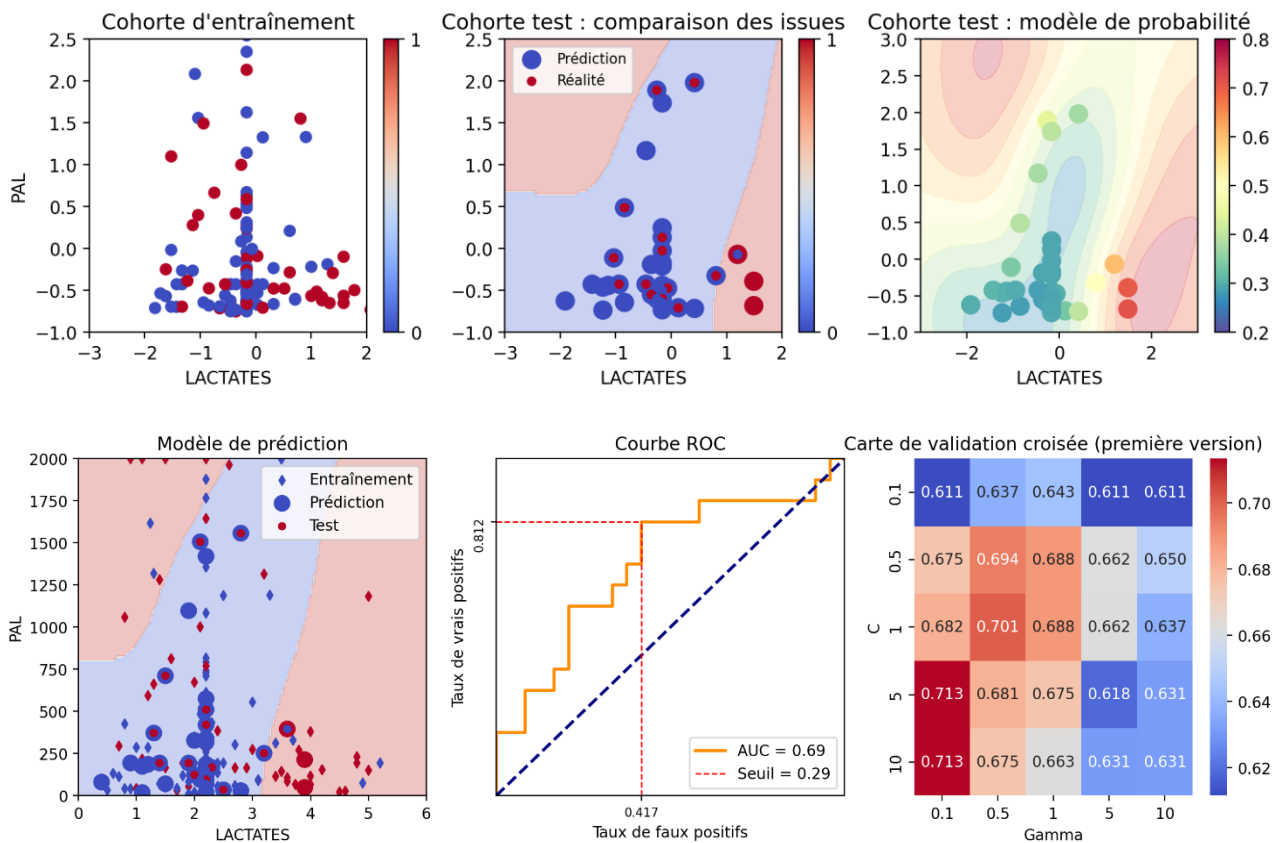
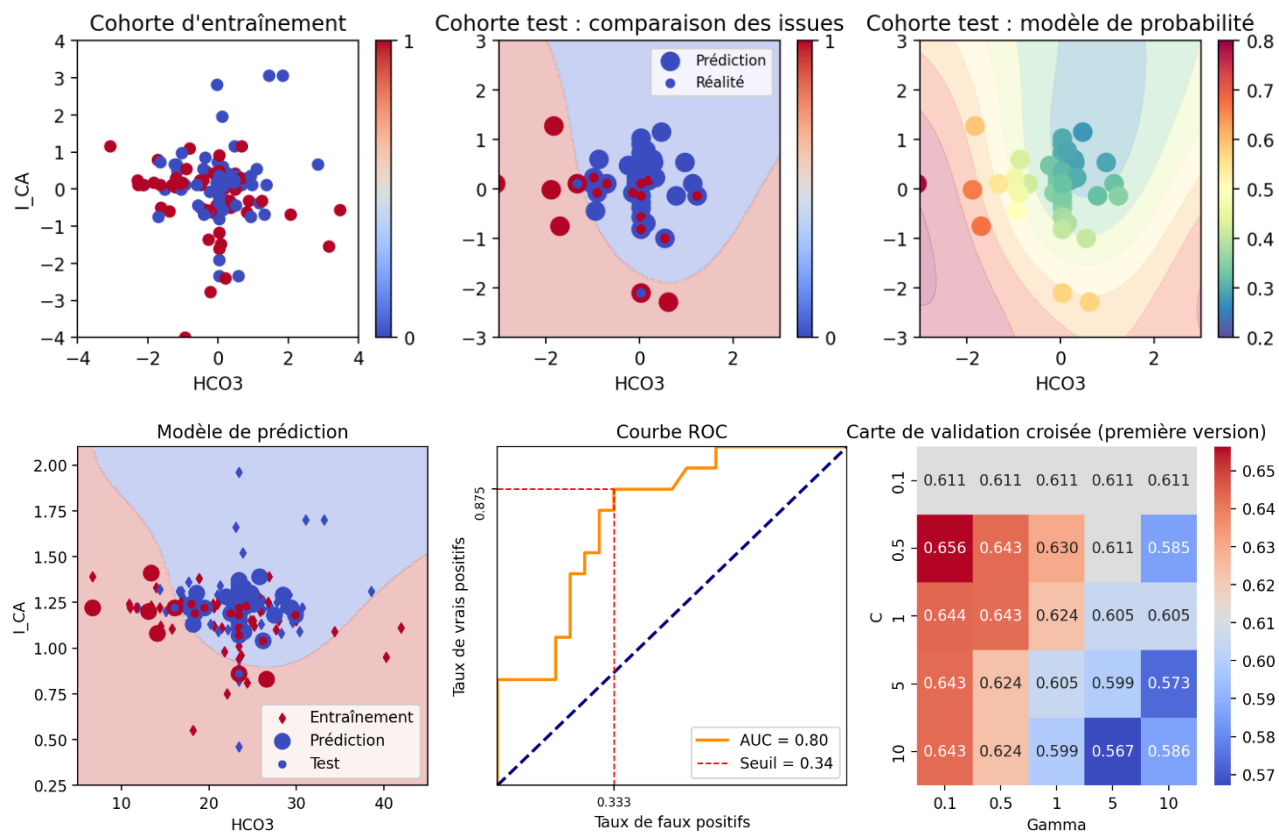


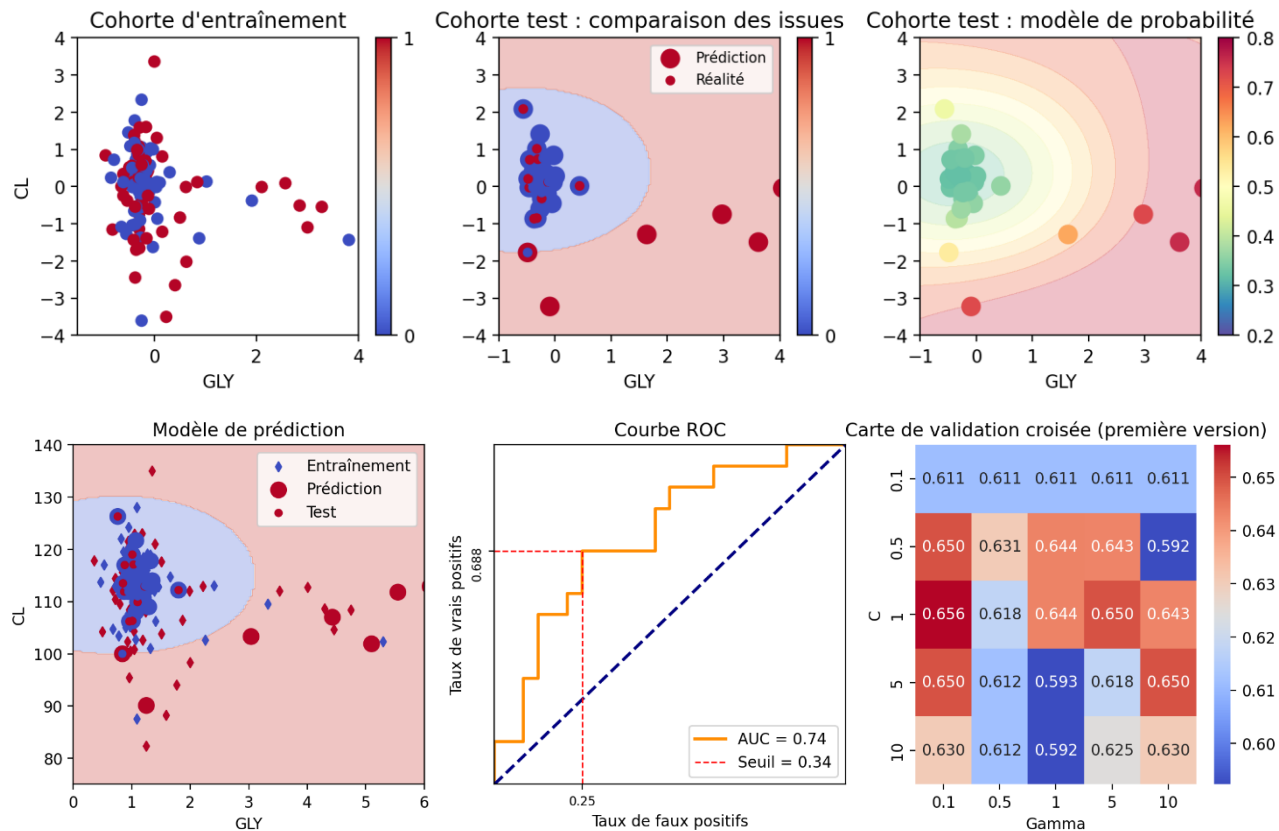
Figure 55 : Illustrations du caractère discriminant des expositions estimées d'intérêt pour la prédiction de la mortalité par machine à vecteurs de support : (A) créatininémie et bilirubinémie totale ; (B) kaliémie et concentration sanguine en lymphocytes ; (C) activité des phosphatases alcalines et lactatémie.

- Pour la **durée d'hospitalisation en soins intensifs** (Figure 55) : le calcium ionisé (A), le chlore (B), la bilirubine totale (C), le fibrinogène (D), le ratio Na/K (E), les réticulocytes (F), le ratio Temps de Quick avec la borne supérieure de l'intervalle de référence (G), l'urée (H), le score Albi (I), la CRP (J), le trou anionique (K), le ratio CRP/Alb (L), les protéines totales (M), le pH sanguin (G), la pression partielle veineuse en CO₂ (C, F, H et L), les lactates (I), la température rectale (N), la glycémie (B, D et N), les bicarbonates (A) et la cpLi (E, J, K et M).

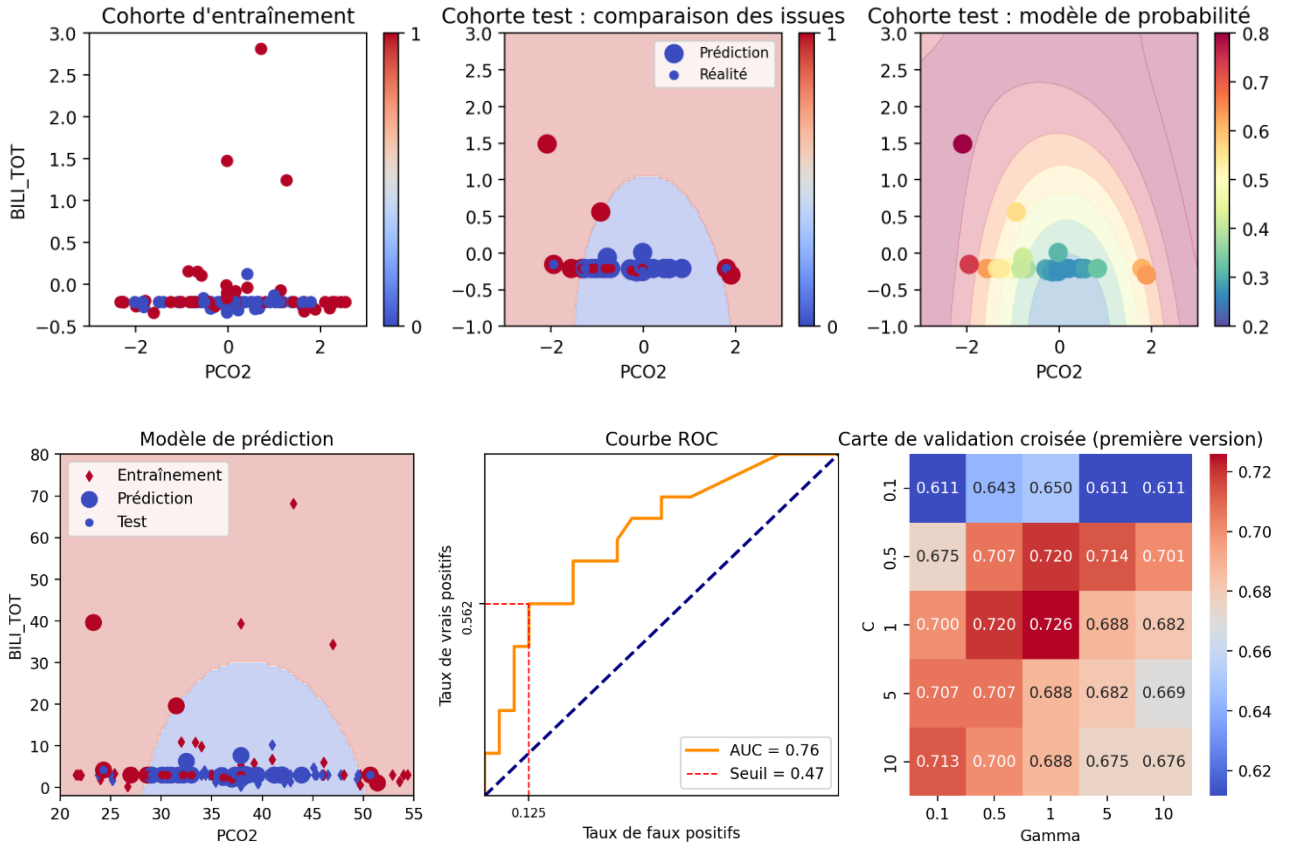
(A)



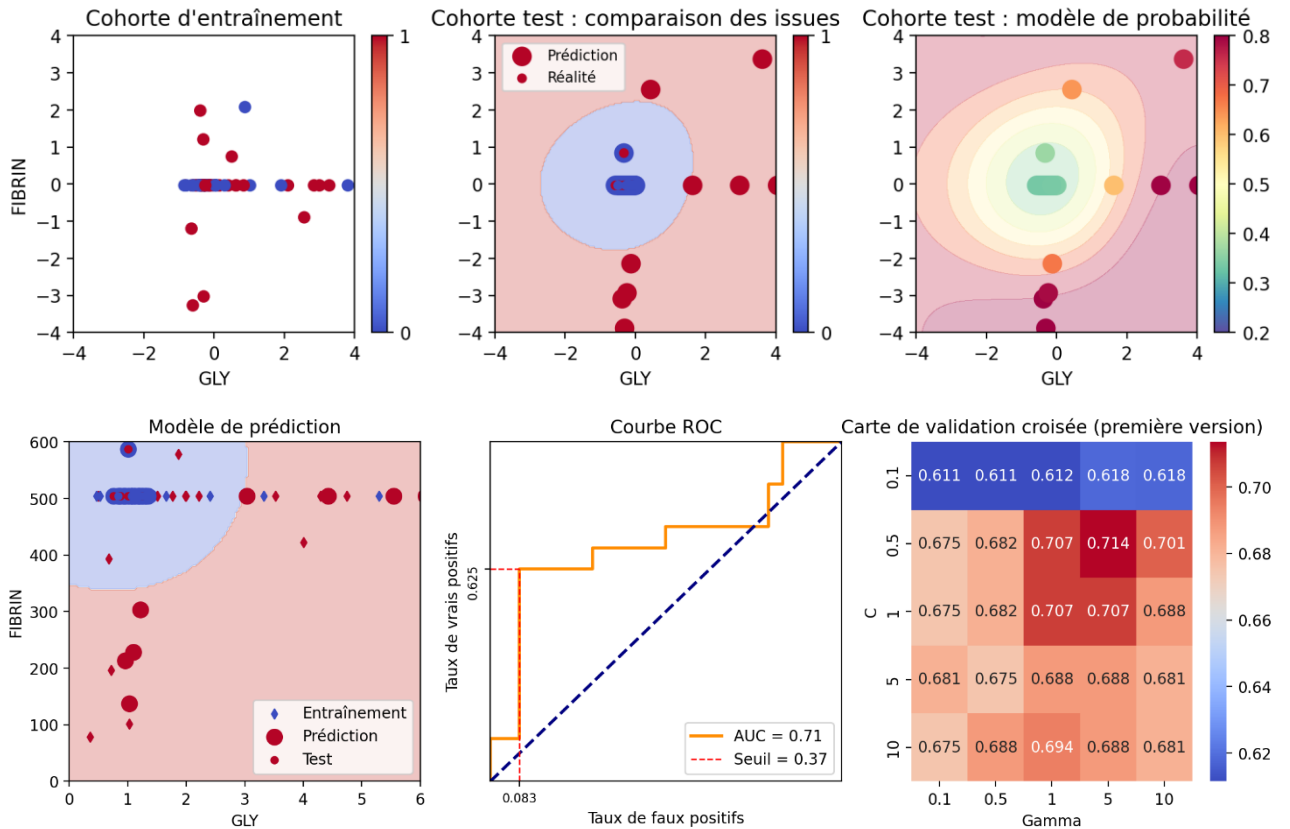
(B)



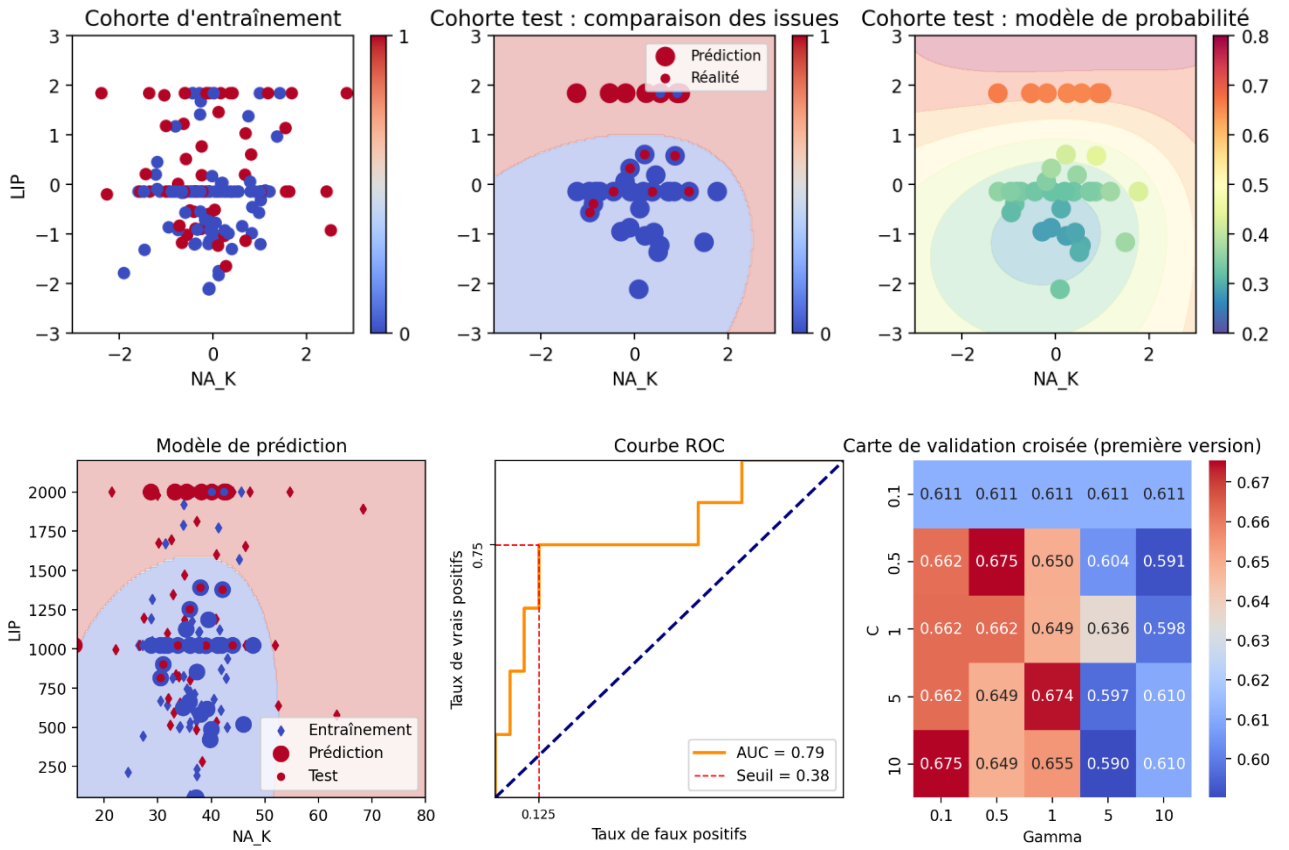
(C)



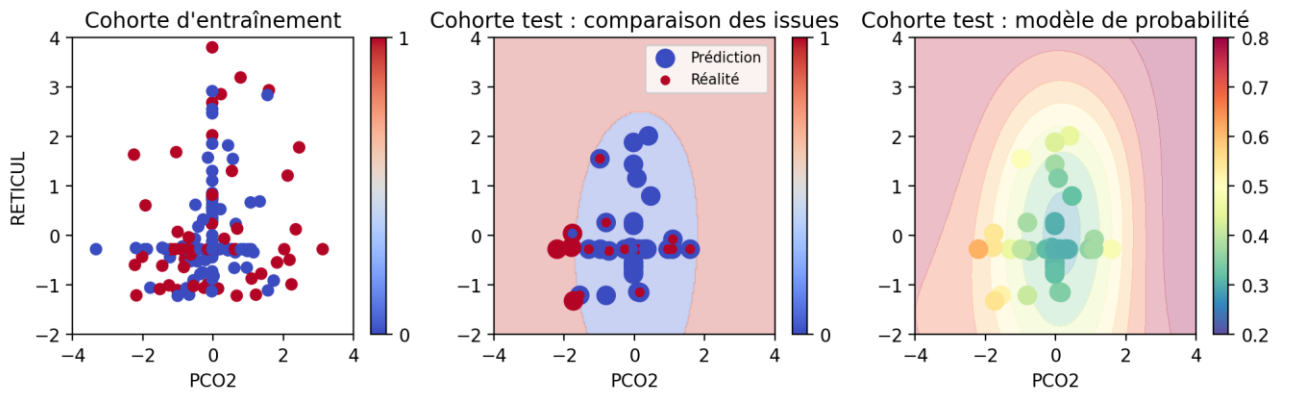
(D)

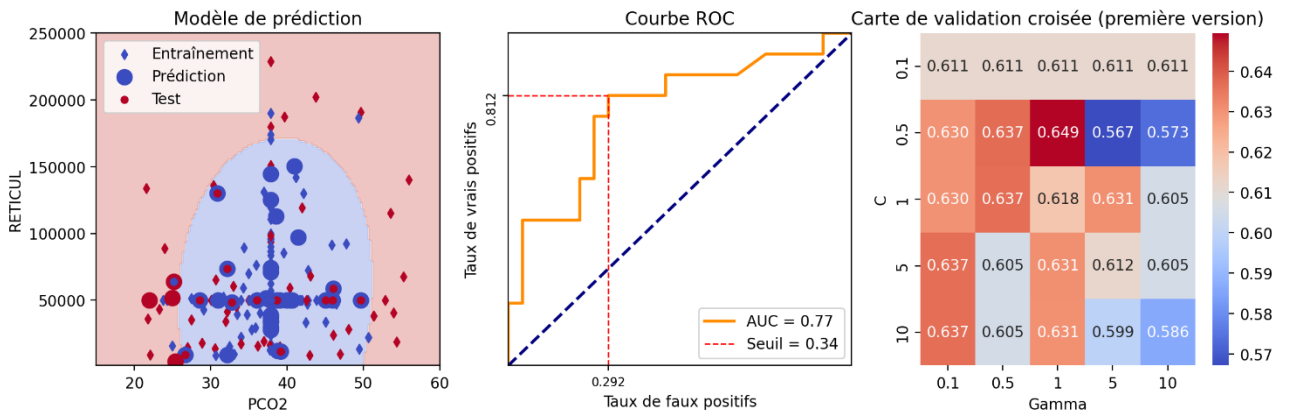


(E)

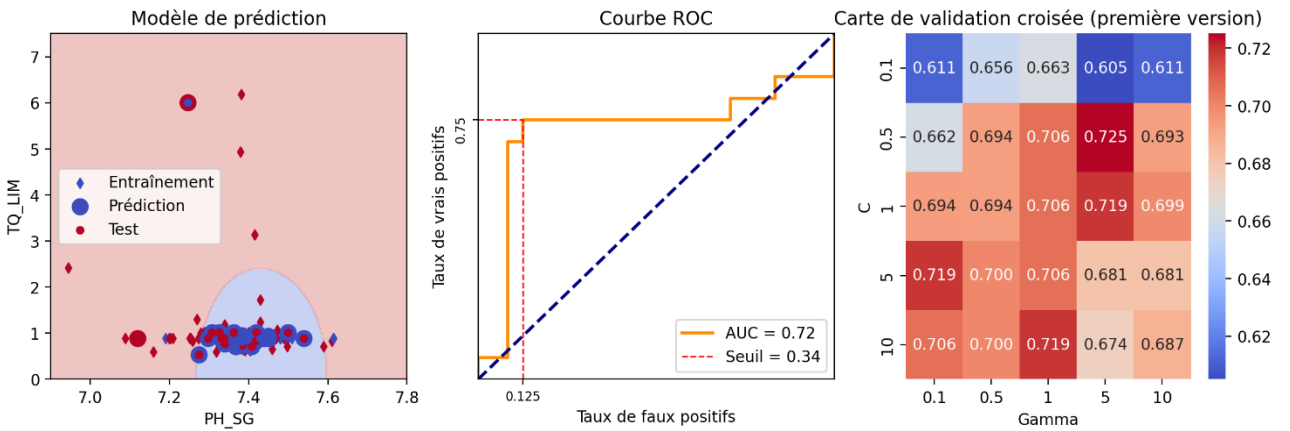
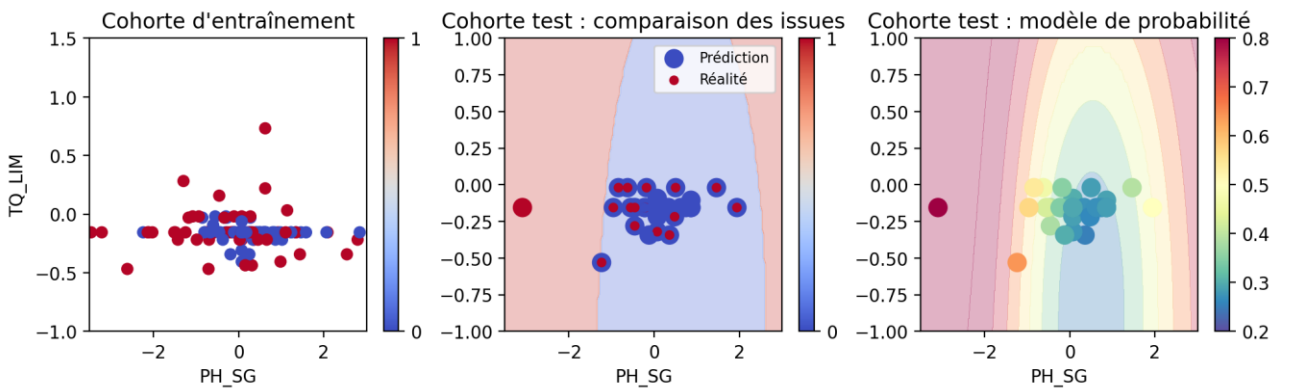


(F)

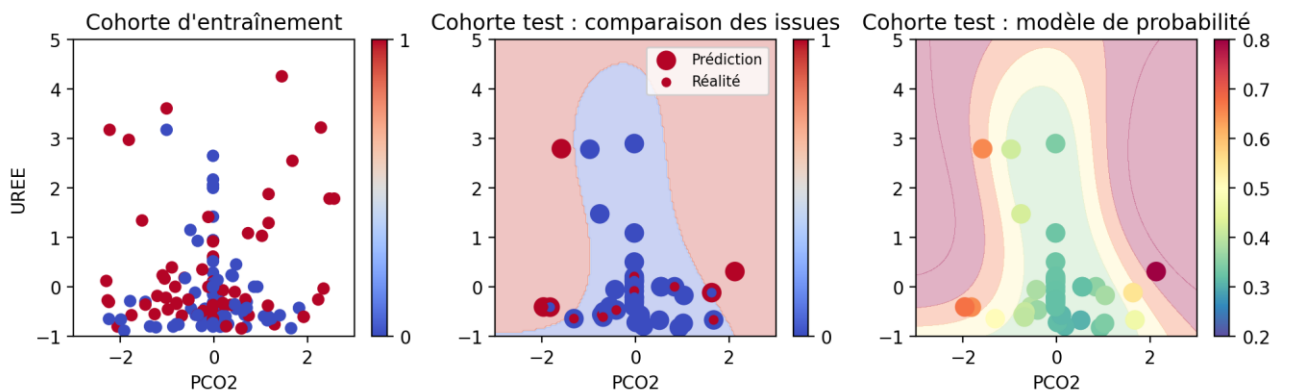


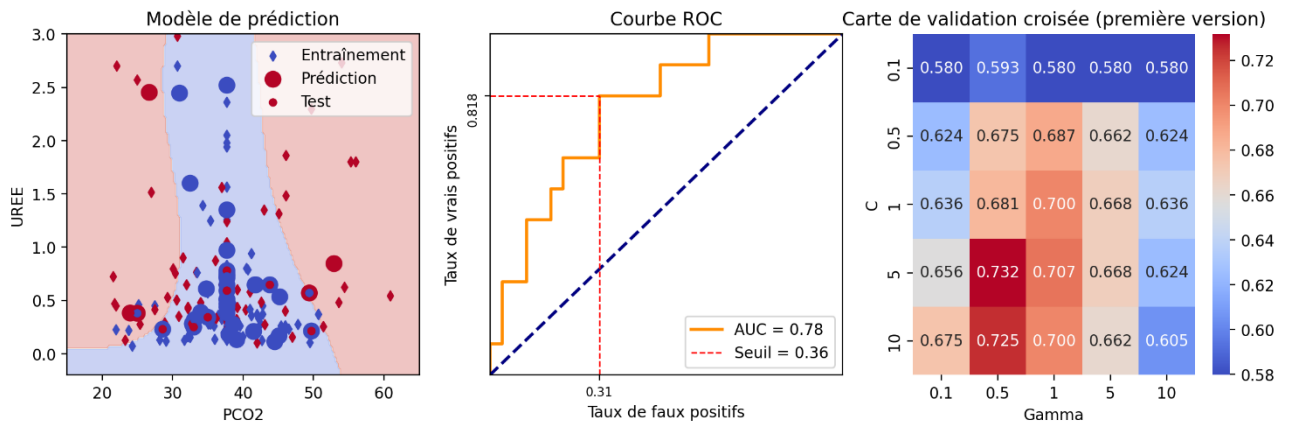


(G)

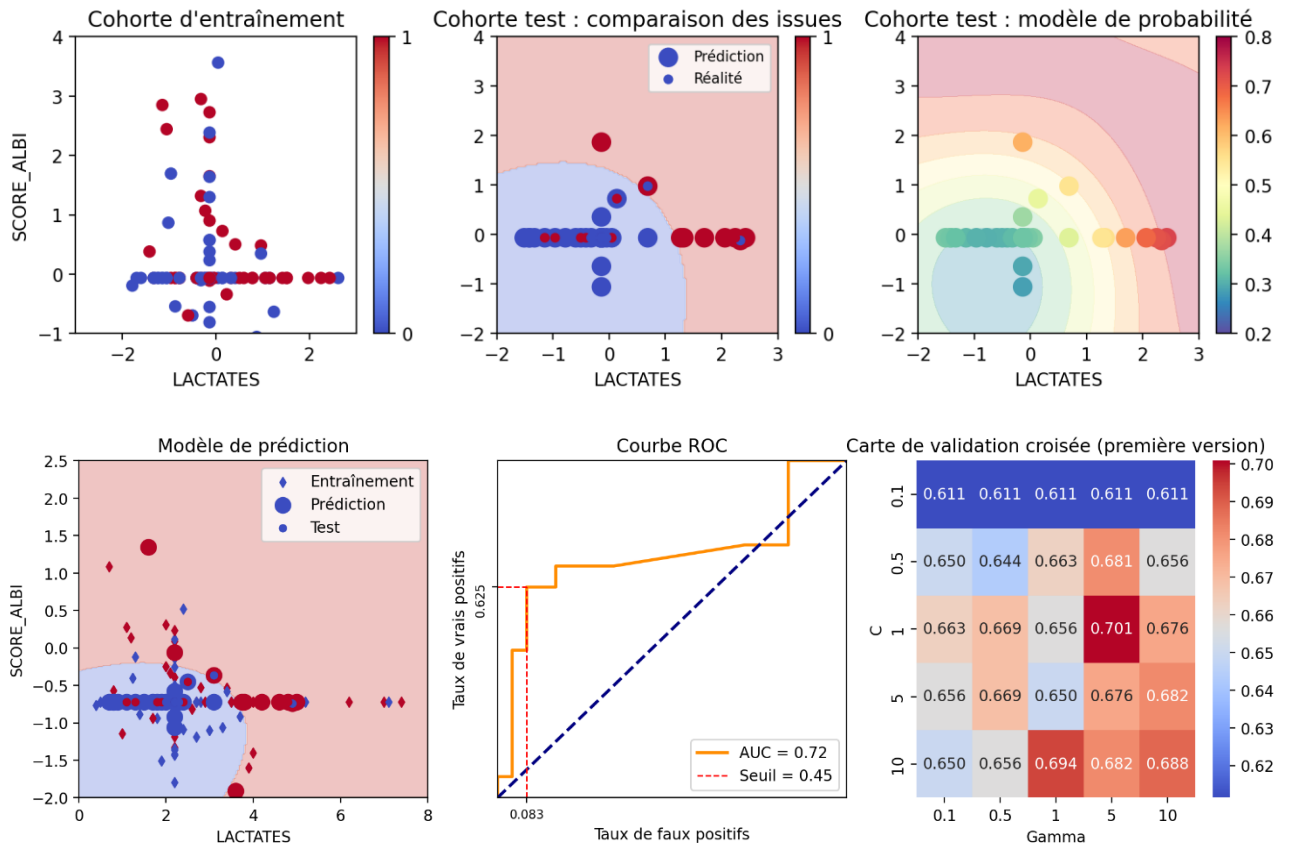


(H)

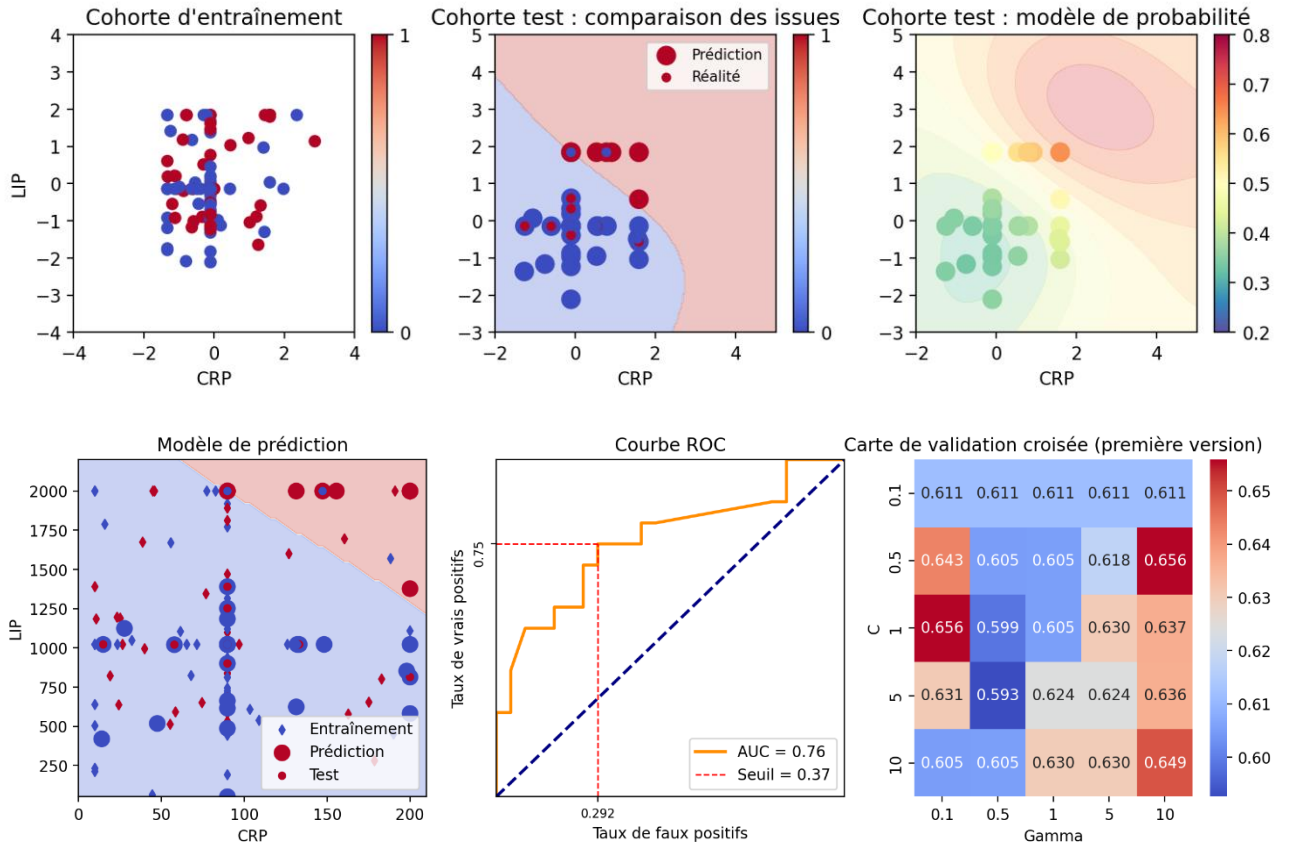




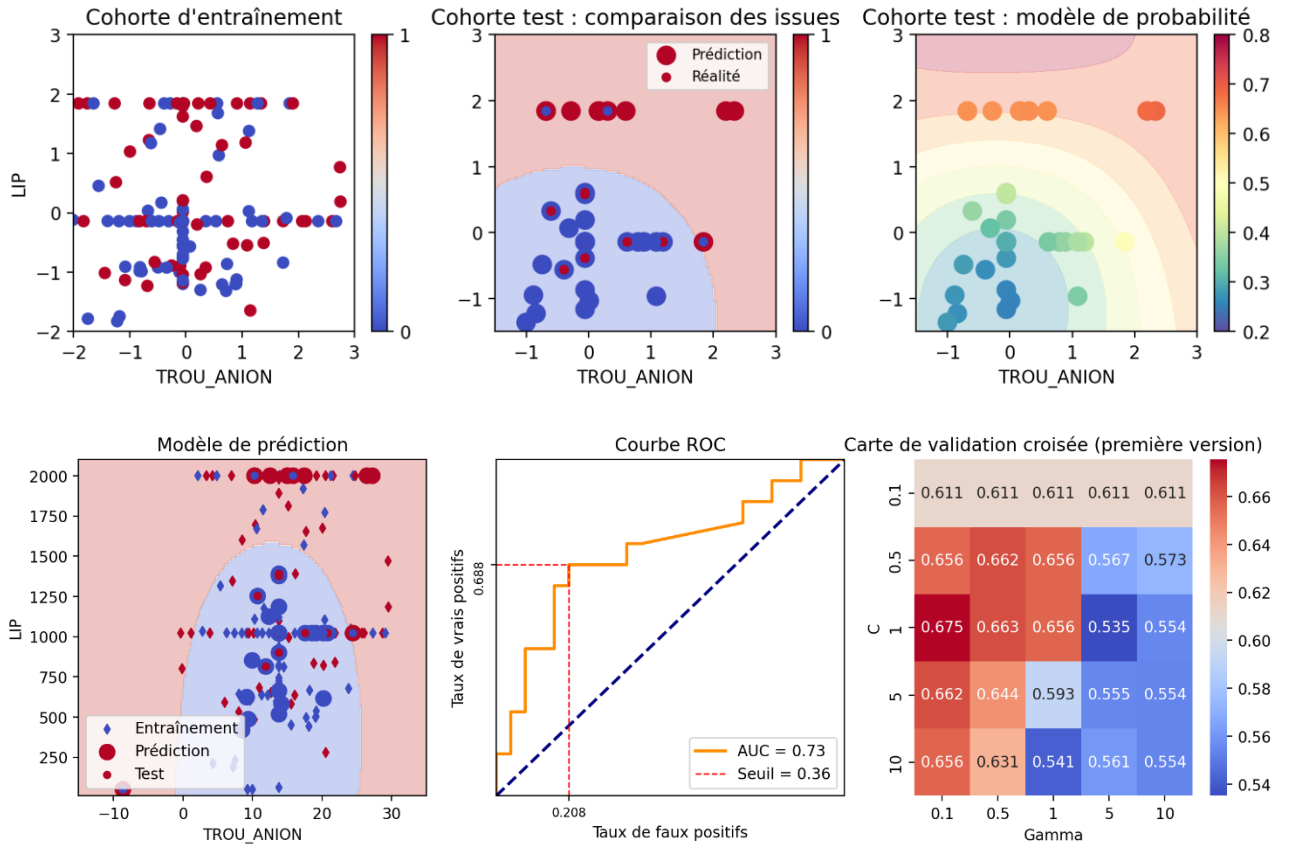
(I)



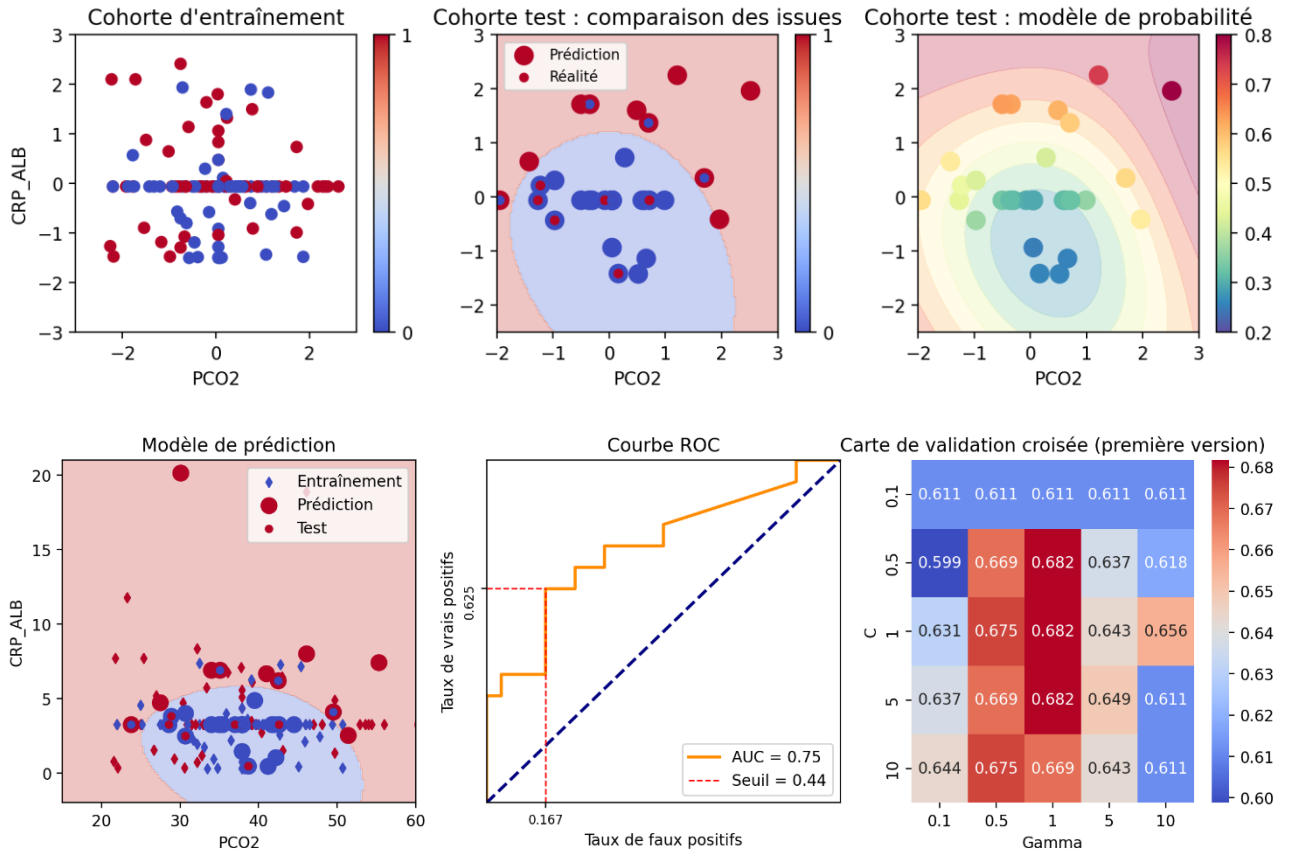
(J)



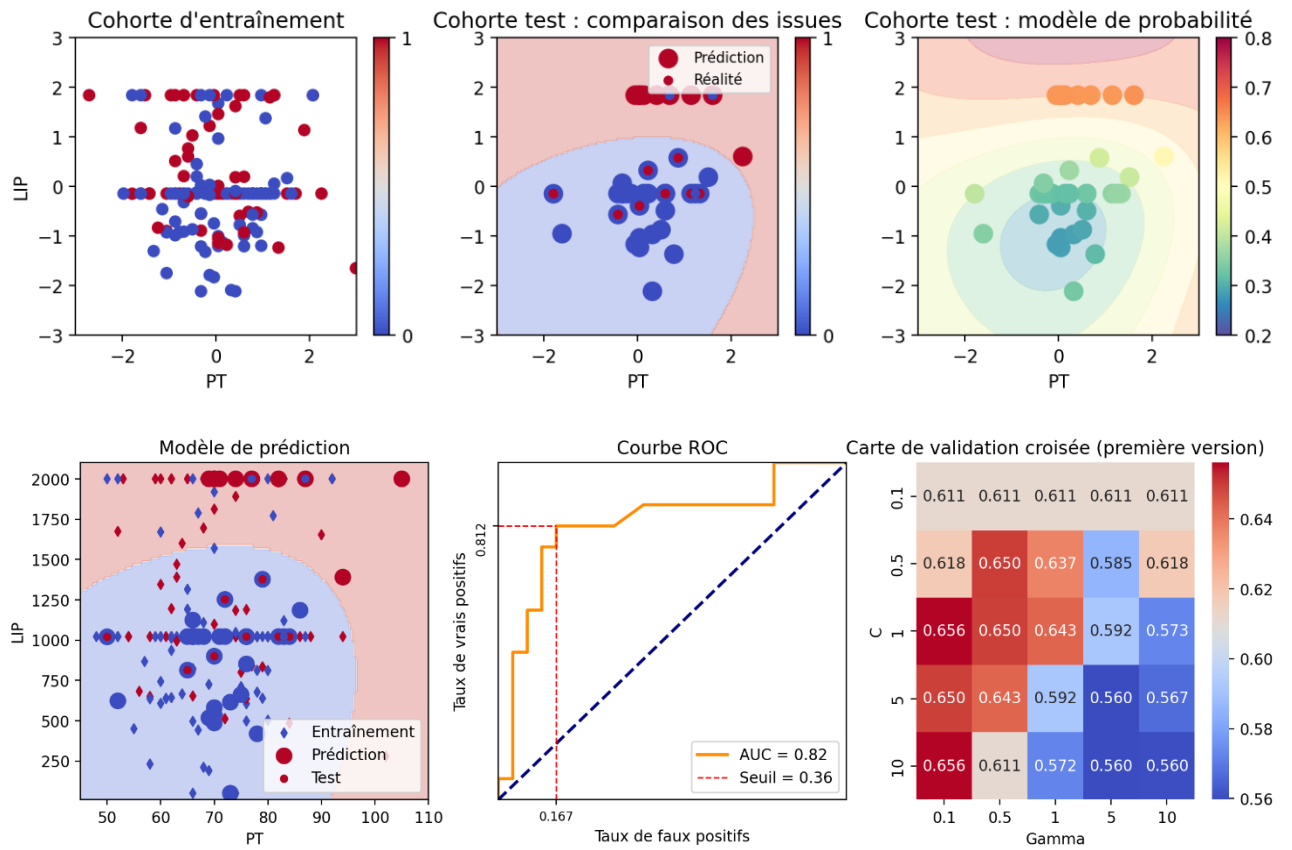
(K)



(L)



(M)



(N)

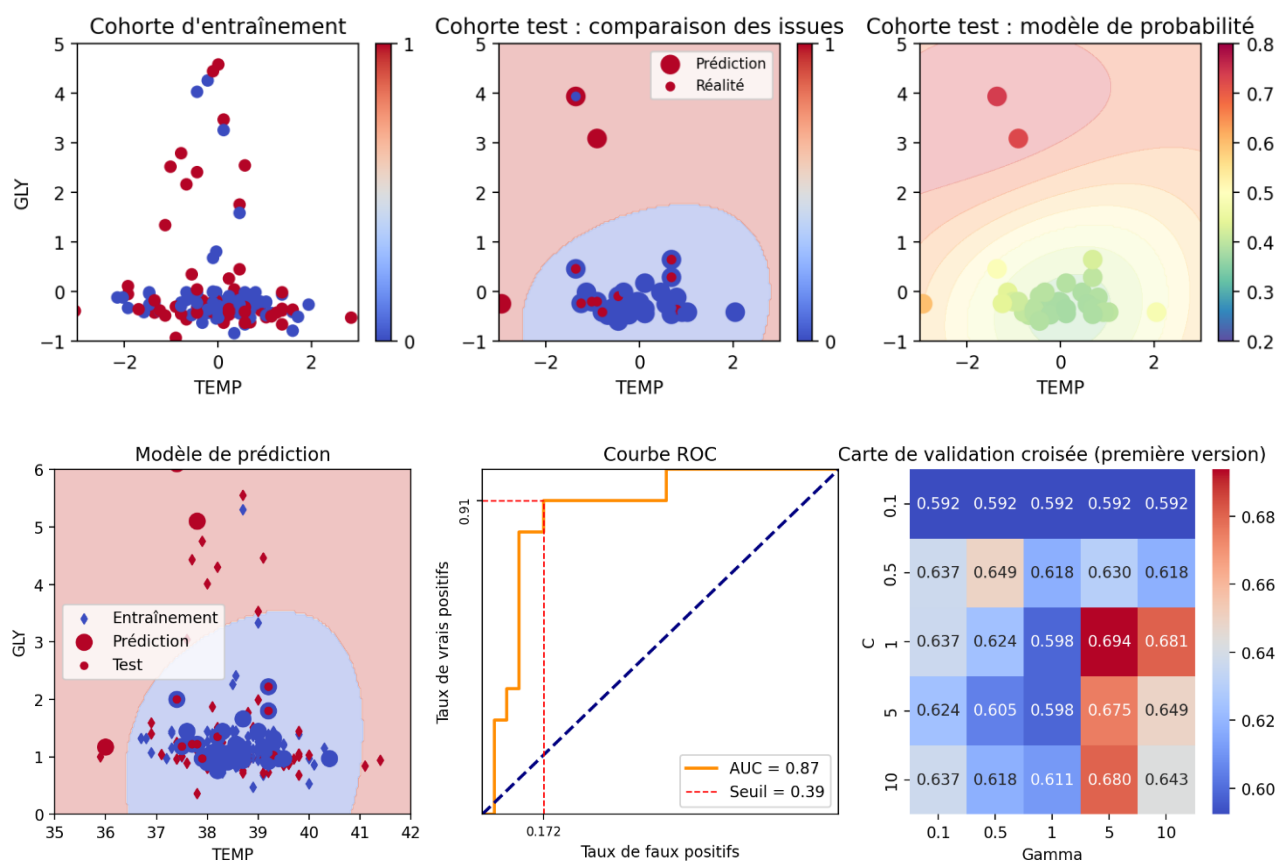


Figure 56 : Illustrations du caractère discriminant des expositions estimées d'intérêt pour la prédiction de la mortalité par machine à vecteurs de support : (A) calcémie ionisée et bicarbonatémie ; (B) chlorémie et glycémie ; (C) bilirubinémie totale et pression partielle veineuse en CO₂ ; (D) fibrinogénémie et glycémie ; (E) ratio natrémie/kaliémie (Na/K) et concentration sanguine en lipase spécifique canine ; (F) concentration en réticulocytes et pression partielle veineuse en CO₂ ; (G) ratio temps de quick avec la borne supérieure de l'intervalle de référence et pH sanguin ; (H) urémie et pression partielle veineuse en CO₂ ; (I) score albumine-bilirubine (ALBI) et lactatémie ; (J) concentrations sanguines en protéine C-réactive et en lipase pancréatique spécifique canine ; (K) trou anionique et concentration sanguine en lipase pancréatique spécifique canine ; (L) ratio concentration sanguine en protéine C réactive/albuminémie (CRP/Alb) et pression partielle veineuse en CO₂ ; (M) protéinémie totale et concentration sanguine en lipase spécifique pancréatique canine ; (N) température rectale et glycémie.

- Détermination de la combinaison optimale d'expositions pour la prédiction d'une maladie donnée par machine à vecteurs de support à base radiale

Pour chaque maladie, un **SVM +** a été réalisé pour **toutes les combinaisons d'expositions d'intérêt** pour la prédiction de la maladie correspondante, identifiées à l'étape précédente, d'**effectif maximal 6**.

Pour cette étape, en accord avec la pertinence graphique évaluée lors de la sélection des expositions estimées d'intérêt et en minimisant les valeurs choisies pour limiter le risque de surapprentissage, les valeurs de **C** et **gamma** ont été établies à respectivement **1** et **0.1**.

- Mortalité

Cinquante-sept différentes combinaisons d'expositions ont été évaluées pour la prédiction du décès. Parmi elles, **40** possédaient une **AUC supérieure à 0.7**, 42 une AUC supérieure ou égale à 0.75 et **15** une **AUC supérieure ou égale à 0.8** (Tableau 19).

Tableau 19 : Combinaisons d'expositions d'intérêt dont le modèle pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support avait une aire sous la courbe supérieure ou égale à 0.80 dans l'étude

Combinaison	Aire sous la courbe	Intervalle à 95 % de l'aire sous la courbe	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Créatinine, bilirubine totale, potassium, lactates	0,802	0,619	0,984
Créatinine, bilirubine totale, PAL	0,806	0,624	0,987
Créatinine, bilirubine totale	0,810	0,631	0,988
Créatinine, lymphocytes	0,817	0,612	1,000
Créatinine, potassium	0,825	0,667	0,984
Créatinine, bilirubine totale, lymphocytes, PAL	0,825	0,629	1,000
Bilirubine totale, potassium, lymphocytes, PAL	0,829	0,617	1,000
Créatinine, bilirubine totale, lymphocytes	0,841	0,644	1,000
Créatinine, potassium, lymphocytes, lactates	0,841	0,683	1,000
Créatinine, bilirubine totale, potassium, lymphocytes, lactates	0,845	0,688	1,000
Créatinine, potassium, lymphocytes	0,869	0,735	1,000
Créatinine, bilirubine totale, potassium	0,873	0,751	0,995
Créatinine, bilirubine totale, potassium, lactates	0,885	0,761	1,000
Potassium, lymphocytes	0,889	0,777	1,000
Bilirubine totale, potassium, lymphocytes	0,929	0,850	1,000

Les moyennes et les écarts-types des AUC obtenues pour toutes les combinaisons pour **chaque exposition d'intérêt** sont représentés dans la Figure 57.

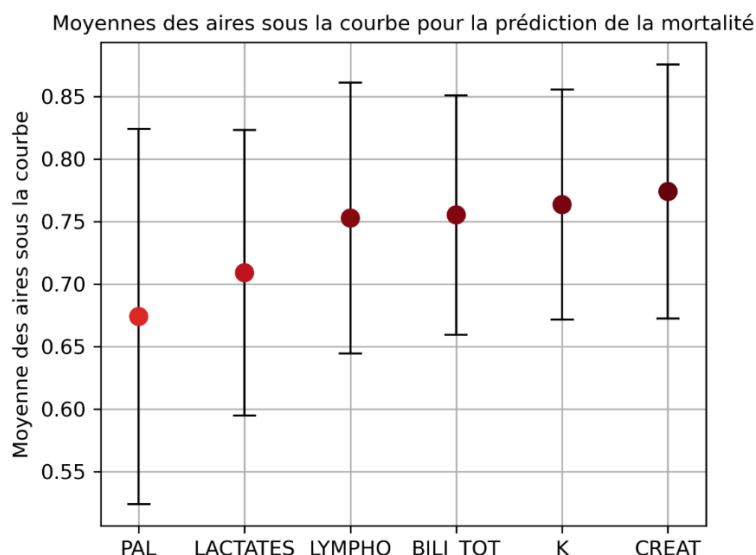


Figure 57 : Moyennes et écarts types des aires sous la courbe obtenues pour toutes les combinaisons pour chaque exposition d'intérêt pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support

En raison de son caractère discriminant a priori moindre mais aussi de critères cliniques – notamment l'influence majeure des corticostéroïdes endogènes ou exogènes sur ce paramètre chez le chien, il a été choisi d'exclure les **PAL** du modèle global pour la prédiction du décès.

La combinaison finale d'expositions choisies pour la prédiction de la mortalité par machine à vecteurs de support à base radiale était donc : le **potassium, les lymphocytes, la bilirubine totale, les lactates et la créatinine**.

Dans notre étude, le modèle final de prédiction de la mortalité construit à partir de cette combinaison était associée à une **AUC de 0.845 +/- 0.157** (selon un intervalle de confiance à 95 %). Le seuil optimal de probabilité a été défini à **0.18**, avec une **sensibilité de 86 %** et une **spécificité de 83 %** (Figure 58). La **fonction explicite** de ce modèle est consignée en Annexe 3.1.

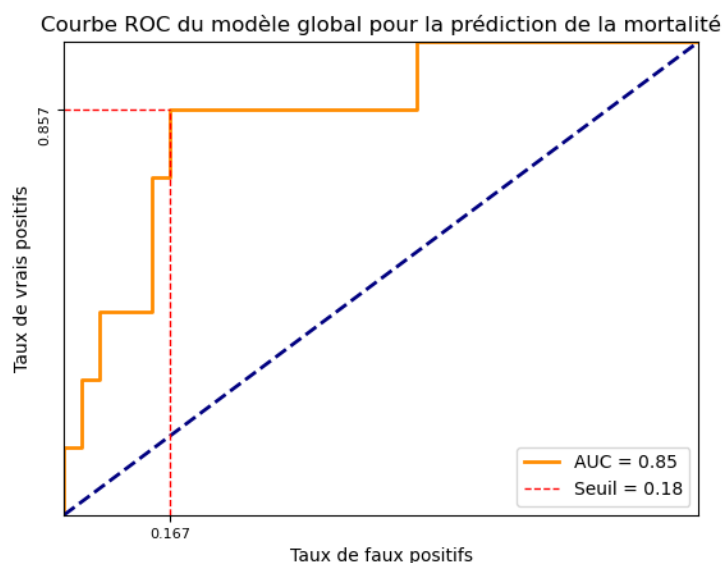


Figure 58 : Courbe ROC du modèle global de la prédiction de la mortalité en soins intensifs par machine vecteurs de support incluant la kaliémie, la concentration sanguine en lymphocytes, la bilirubinémie totale, la lactatémie et la créatininémie

- *Durée d'hospitalisation en soins intensifs*

Au total, **60 439 combinaisons** composées de **3 à 6 éléments** ont été évaluées pour la prédiction de la durée d'hospitalisation. Parmi elles, **26 642** possédaient une **AUC supérieure ou égale à 0.7**, **3 861** une **AUC supérieure ou égale à 0.8**, 454 une AUC supérieure ou égale à 0.86 et 61 une AUC supérieure ou égale à 0.87. Les 6 combinaisons associées à une AUC supérieure à 0.89 sont consignées dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Combinaisons d'expositions d'intérêt dont le modèle pour la prédiction de la durée d'hospitalisation par machine à vecteurs de support avait une aire sous la courbe supérieure ou égale à 0.89 dans l'étude

Combinaison	Aire sous la courbe	Intervalle à 95 % de l'aire sous la courbe	
		Borne inférieure	Borne supérieure
Température, glucose, bilirubine totale, CRP, fibrinogène	0,893	0,797	0,990
pCO ₂ , température, HCO ₃ ⁻ , cPLi, protéines totales, fibrinogène	0,893	0,775	1,000
pCO ₂ , température, cPLi, bilirubine totale, CRP, fibrinogène	0,896	0,785	1,000
Température, cPLi, bilirubine totale, CRP, fibrinogène	0,898	0,798	0,999
Température, glucose, cPLi, score ALBI, CRP, fibrinogène	0,901	0,810	0,992
Température, glucose, cPLi, bilirubine totale, CRP, fibrinogène	0,911	0,823	1,000

Par ailleurs, les moyennes et les écarts types des AUC obtenues pour toutes les combinaisons pour **chaque exposition d'intérêt** sont représentées dans la Figure 59.

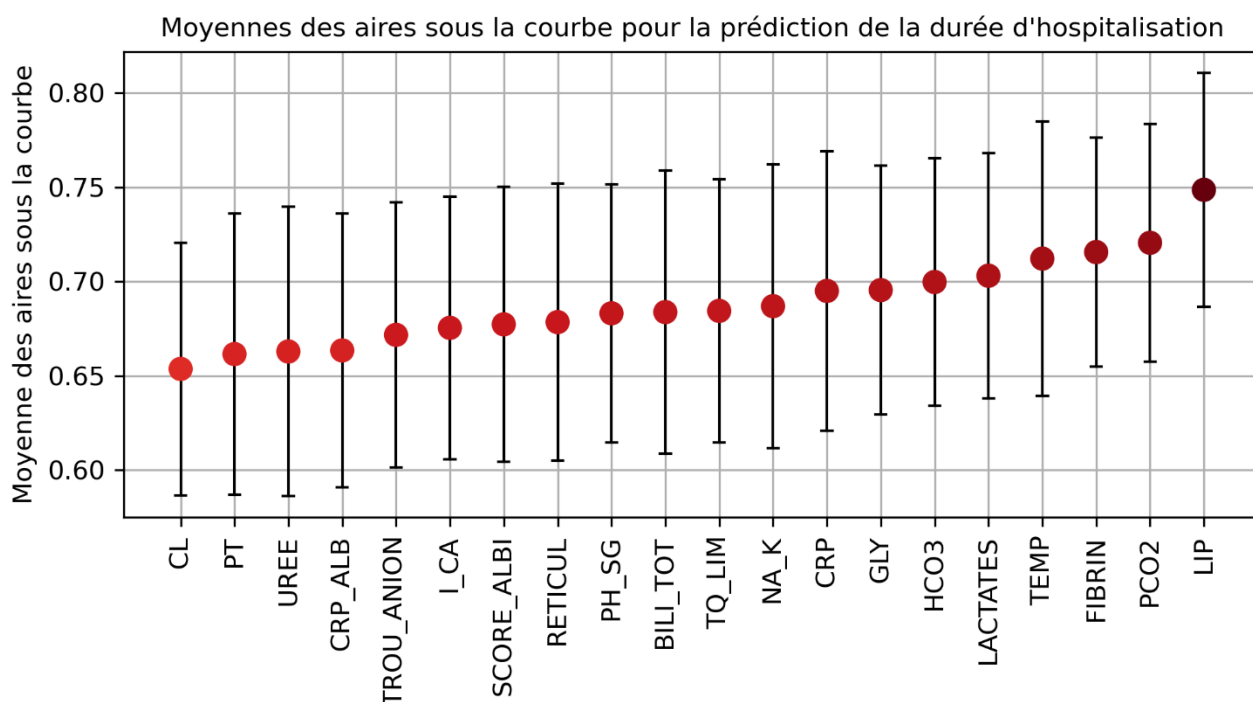


Figure 59 : Moyennes et écarts types des aires sous la courbe obtenues pour toutes les combinaisons pour chaque exposition d'intérêt pour la prédiction de la durée d'hospitalisation par machine à vecteurs de support

En s'appuyant sur les informations fournies par la Figure 59 et le Tableau 20 et en prenant en compte des considérations cliniques - notamment la disponibilité, les expositions suivantes ont été sélectionnées pour la prédiction de la durée d'hospitalisation : **la cPLi, la température, les lactates, la glycémie et la CRP**. En particulier, la **pCO2**, les **bicarbonates** et le **fibrinogène** n'ont pas été inclus dans le modèle final par manque de disponibilité en exercice généraliste mais auraient pu présenter un intérêt.

L'AUC associée à ce modèle global de prédiction de la durée d'hospitalisation était de **0.857 +/- 0.123** (selon un intervalle à 95 %). La réalisation d'un nouveau SVM + a permis d'établir un **seuil optimal de probabilité à 0.26** associé à une **sensibilité de 94 %** et une **spécificité de 75 %** (Figure 60). La **fonction explicite** de ce SVM+ est disponible dans l'Annexe 3.2.

Courbe ROC du modèle global pour la prédiction de la durée d'hospitalisation

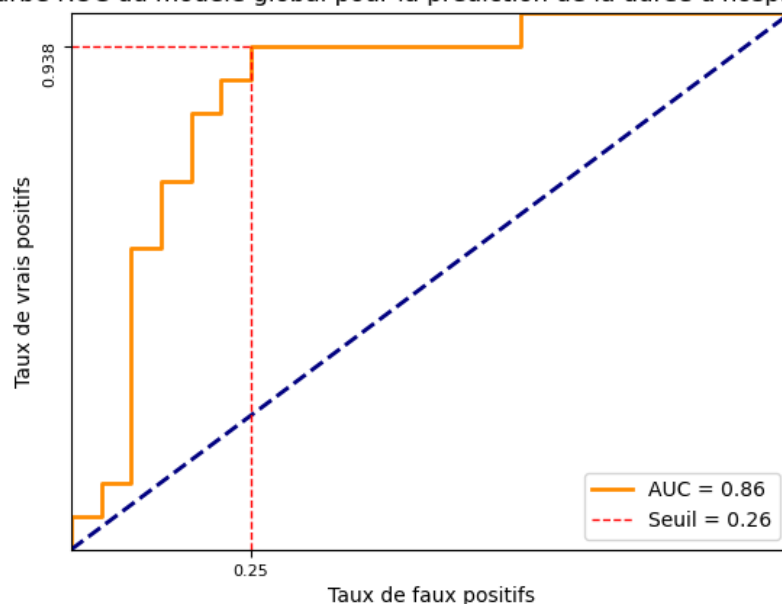


Figure 60 : Courbe ROC du modèle global de la prédiction de la durée d'hospitalisation en soins intensifs par machine vecteurs de support incluant la concentration sanguine en lipase pancréatique canine spécifique, la température rectale, la lactatémie, la glycémie et la concentration sanguine en protéine C réactive.

4. Discussion

A. Description de la population

Notre étude s'est portée sur **215 chiens** atteints de PA. En médecine vétérinaire, cet **effectif est plutôt conséquent**, surtout dans le cadre d'une étude pilote.

a. Caractéristiques épidémiologiques

L'**âge moyen** de notre échantillon était assez conforme aux données rapportées dans la littérature (Cook *et al.*, 1993 ; Cridge *et al.*, 2022b ; Hess *et al.*, 1999 ; Lem *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011). De même, une éventuelle prédisposition sexuelle en cas de PA chez le chien n'ayant jamais fait l'objet d'un consensus, **l'absence de prévalence nette d'un sexe par rapport à l'autre** dans notre étude est assez cohérente (Cook *et al.*, 1993 ; Cridge *et al.*, 2022b ; Hess *et al.*, 1999 ; Lem *et al.*, 2008 ; Pápa *et al.*, 2011).

De plus, si les **petites races**, et en particulier les **Terriers** (33 %), représentaient une forte proportion des individus, étonnamment, les Schnauzers nains ne représentaient que 2.3 % de l'échantillon, alors qu'une prévalence importante de **racés moins attendues** dans ce contexte clinique – comme le Beagle, le Spitz ou le Bouledogues français, représentant chacun 4.7 % de l'échantillon – était observée. Au-delà de la prédisposition de certaines races à la PA, il est probable que la répartition raciale relevée dans notre étude soit également fortement conditionnée par le **milieu urbain** dont provient la majorité de la clientèle du CHUVA (Cook *et al.*, 1993 ; Cridge *et al.*, 2022b ; Hess *et al.*, 1999 ; Pápa *et al.*, 2011 ; Xenoulis *et al.*, 2011).

Certaines **racés connues pour être prédisposées à la PC** connaissaient également une prévalence importante dans notre échantillon : c'est notamment le cas du Cavalier King Charles Spaniel (4.6 %) et du Cocker Anglais (5,6%). Cette observation peut aisément s'expliquer par le fait que, contrairement à de

nombreuses études dans la littérature, nous avons choisi d'**inclure dans notre recrutement** les animaux présentant une crise de PA sur un fond de PC (Watson *et al.*, 2007).

b. Catégories étiopathogéniques et comorbidités

La **relation de cause à effet entre la PA et certaines comorbidités** n'a pas toujours été évidente à établir. Ainsi, toute **affection à l'origine d'une hypotension** pourrait potentiellement être la cause d'une PA, tandis que, à l'inverse, ces mêmes affections peuvent généralement également être secondaires à une PA dans le cadre d'un MODS.

Le lien étiopathogénique le plus difficile à établir reste sans doute la relation **entre crise de diabète acido-cétosique** et PA. Aucun consensus, en particulier sur le sens du lien entre ces deux affections, n'existe à ce jour dans la littérature à ce sujet (Davison, 2015 ; Kim *et al.*, 2019 ; Mawby *et al.*, 2014).

Pour certaines affections, **l'importance de la PA en tant que telle dans le tableau clinique par rapport à celle de la comorbidité étiopathogénique** pourrait être questionnée. Par exemple, **5.1 %** des animaux étaient atteints d'une **affection du tractus biliaire et/ou d'une hépatopathie aigues**. Étant donné la proximité anatomique du pancréas et du foie et les points communs de la présentation clinique de leurs atteintes, la présence d'une PA en tant que composante clinique importante et non juste réactionnelle, pourrait être discutée. Néanmoins, des chercheurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'activité de la DGGR lipase de chiens souffrant d'une affection hépatique sans composante pancréatique (toutes deux confirmées par analyse histologique) et celle du groupe contrôle composé de chiens sains. Il semblerait donc qu'une **élévation cliniquement significative des DGGR lipases ne soit pas attendue en cas d'hépatopathie isolée**, constituant ainsi un argument fort pour le recrutement de certains chiens atteints d'une hépatopathie concomitante dans notre étude (Thomson et Williams, 2022). Il n'existe pas de donnée similaire concernant la cPLi.

De même, le recrutement des **3.2 %** animaux dont la PA serait secondaire au **passage d'un CE non obstructif**, une affection responsable de signes cliniques évocateurs équivalents – vomissements, douleur abdominale ... - potentiellement à l'origine d'une PA réactionnelle par proximité pourrait être questionné. Toutefois, dans une population de 50 chiens présentés pour abdomen aigu, dont ont été exclus les patients diagnostiqués de PA, il n'y avait pas de différence significative entre les résultats des tests Snap cPL ® des chiens présentant une obstruction gastro-intestinale par un corps étranger des autres animaux inclus. En cas **d'obstruction intestinale par un corps étranger**, une augmentation des lipases pancréatiques – en tout cas **une positivité du Snap cPL ®** - n'était donc **pas attendue**, nous permettant là encore de légitimer le recrutement de nos chiens ayant développée une PA secondairement au passage d'un CE digestif (Luce et Hans, 2022).

En outre, il a été suggéré dans la littérature que **certaines affections pourraient être à l'origine d'une augmentation isolée des lipases** – et en particulier, des cPL. La mise en évidence de certaines comorbidités pourrait donc interroger sur la qualité du recrutement effectué.

Par exemple, au total, 9,8 % des chiens étaient atteints d'hypercorticisme dans notre échantillon. Or il a été démontré que **l'administration d'un traitement glucocorticoïde à dose immunosuppressive** ou la présence d'un **hypercorticisme spontané** pouvaient être responsables d'une augmentation des lipases pancréatiques sans apparition de signes cliniques de PA associée. Néanmoins, la significativité de cette élévation est inconstante entre les études et notre recrutement a reposé sur différents critères, dont la présence de signes cliniques évocateurs. Par ailleurs, il reste peu clair si cette élévation est purement artéfactuelle ou - comme le suggèrent les études les plus récentes dont notamment Cridge *et al.*, 2022b - traduit l'existence d'une pancréatite subclinique (Cridge *et al.*, 2022a ; Mawby *et al.*, 2014 ; Mendoza *et al.*, 2020 ; Ohta *et al.*, 2017).

De même, l'impact de la survenue d'une IRA sur le dosage des lipases pancréatiques a été questionné. Chez des chiens avec des **insuffisances rénales aiguë et chronique** induites, les lipases non spécifiques et les cPL (mesurées par le test Spec cPL ®) n'étaient pas significativement augmentées (Hulsebosch *et al.*, 2016 ; Steiner *et al.*, 2010). Dans une étude plus récente, une forte prévalence de chiens atteints d'IRA (28.8

% à l'admission et 55.4 % au cours de l'hospitalisation) possédaient des lipases DGGR augmentées sans qu'un diagnostic de PA ne soit confirmé, avec des concentrations plus importantes en cas de stade IRIS 4 ou 5 que de stade IRIS 1 à 3. Néanmoins, dans cette étude la lipase DGGR était faiblement corrélée avec la créatininémie ($rs = 0.22$) (Bendeler *et al.*, 2023). Il ne semble donc pas exister, à ce jour, de preuve suffisante dans la littérature pour exclure les animaux présentant une azotémie d'une étude portant sur la PA, mais l'interprétation de lipases pancréatiques, en particulier de DGGR lipases, élevées devrait être effectuée précautionneusement en cas d'IRA avérée, un défaut de filtration n'ayant pas été complètement exclu.

Concernant les comorbidités, il est intéressant de noter que, dans notre échantillon, 8 chiens présentaient des **signes neurologiques**. Pour certains d'entre eux, aucune cause étiologique – en particulier métabolique ou structurale - n'a pu être mise en évidence. Dans ce contexte, l'hypothèse d'une **encéphalopathie pancréatique** pourrait être envisagée. Néanmoins, si cette entité est bien décrite en médecine humaine, elle n'est pas rapportée en médecine vétérinaire et une **démarche rigoureuse d'exclusion** resterait nécessaire avant de considérer sérieusement cette hypothèse (Lv *et al.*, 2020)

Enfin, il convient de rappeler que, dans notre étude, les **gastrites** n'ont pas été considérées comme une comorbidité à part. En effet, leur présentation clinique commune avec la PA, le manque de spécificité du diagnostic – échographique principalement – ainsi que la prévalence élevée des modifications échographiques de la paroi gastro intestinale concomitante aux PA rapportée dans la littérature, rendaient leur identification en tant qu'entité individuelle plus difficile et nous ont fait suspecter, à quelques exceptions près, des **gastrites réactionnelles en premier lieu** (Hardwick *et al.*, 2022).

c. Critères diagnostiques

. Dans notre étude, le diagnostic de PA a été établi chez **24 %** des chiens en **l'absence de signe échographique de PA**. En prenant en compte une sensibilité de 68 % rapportée pour cet examen, cette observation était plutôt **conforme** aux données présentes dans la littérature (Hess *et al.*, 1998).

En revanche, un diagnostic a été établi malgré un **résultat enzymologique négatif** chez **6 % des chiens en cas de mesure de la cPLi** et chez **19 % en cas de mesure de la lipase DGGR**. Cette observation pourrait suggérer une **moindre sensibilité** du dosage de la DGGR lipase par rapport à la cPLi, donnée qui, à ce jour, n'est pas clairement établie dans la littérature – mais il existe un manque d'étude comparative à ce sujet (Cridge *et al.*, 2018b ; Graca *et al.*, 2005 ; Haworth *et al.*, 2014 ; Hope *et al.*, 2021 ; Mansfield *et al.*, 2012 ; Neilson-Carley *et al.*, 2011 ; Jorg M. Steiner *et al.*, 2008 ; Trivedi *et al.*, 2011). En revanche, cette observation est cohérente avec les résultats d'une étude récente portant sur une population de 234 chiens, dans laquelle la lipase **DGGR et les images échographiques étaient faiblement corrélées** ($rs = 0.25$) (Hammes et Kook, 2022).

De plus, si la mesure de la cPLi était réalisée dès l'admission en service de soins intensifs, le dosage de la lipase DGGR était plus fréquemment réalisé au cours de l'hospitalisation au service de médecine interne, c'est-à-dire après un délai potentiellement plus long lorsque l'admission avait eu lieu au service des urgences – cas le plus fréquent. Or, il a été démontré que plus le délai avant la présentation était court, plus les DGGR lipases étaient élevées – et ce, de façon significative (Hammes et Kook, 2022). L'observation que nous avons effectuée dans notre échantillon est plus que probablement multifactorielle, mais elle pourrait suggérer a *minima* qu'un intérêt devrait être porté au **délai de réalisation des examens enzymologiques** lors de leur interprétation.

Nous n'avons pas choisi la concentration sanguine de la **CRP comme critère de recrutement explicite**. En effet, il semblerait que la valeur de la CRP soit **très variable**, avec une moyenne de 56.1 ± 12.7 $\mu\text{g/mL}$ (Holm *et al.*, 2004) et possiblement située **dans l'intervalle de référence**, en lien avec le délai avant la présentation ou l'existence d'une phase subclinique de l'affection, en cas de PA (Galezowski *et al.*, 2010 ; Malin et Witkowska-Piłaszewicz, 2022). Néanmoins, l'un de nos critères était l'établissement d'un **diagnostic de PA par un spécialiste du collège européen de médecine interne**, qui prenait en compte lui-même l'ensemble du tableau clinique et paraclinique, dont en particulier la valeur de la CRP.

B. Description et analyse des données médicales

a. Mesures de Doppler rénal

Chez l'homme, l'intervalle de référence de l'IR rénal a été défini entre 0,6 et 0,7, celui de l'IP entre 1,36 et 1,56 (McArthur *et al.*, 2011 ; Petersen *et al.*, 1997). Certaines études ont permis de définir des **normes physiologiques des indices de Doppler rénal chez le chien**. L'IR et l'IP rénaux physiologiques d'un chien adulte seraient compris entre **0,56 et 0,67**, et **1,0 et 1,3** respectivement, mais ces données varient selon les études (Assis, 2012 ; Bragato *et al.*, 2017 ; Constantinescu *et al.*, 2015 ; Morrow *et al.*, 1996 ; Novellas *et al.*, 2007 ; Rivers *et al.*, 1997). Les autres valeurs seuil pour la limite supérieure de l'IP rénal suivantes ont ainsi été proposées par différents auteurs : 1,52 par Novellas *et al.* et 1,13 par Constantinescu *et al.* Des valeurs équivalentes ont également été proposées pour l'IR : 0,72 par Novellas *et al.* et 0,70 par Rivers *et al.* et Constantinescu *et al.*

En considérant, l'intervalle 0.56 - 0.67 pour l'IR, 1/20 chien (5 %) possédait une valeur inférieure (à 0.55) tandis que 14/20 chiens (**70 %**) possédaient une valeur supérieure (de 0.7 à 0.9). De même, à partir de l'intervalle 1.0 - 1.3, 11/15 (**73 %**) chiens présentaient une valeur d'IP supérieure à l'intervalle de référence. Dans l'état actuel des connaissances, il reste difficile à établir si ces observations reflètent un **réel état pathologique** chez nos chiens atteints de PA ou plutôt une **nécessité d'adaptation des intervalles de référence**.

Beaucoup de corrélations établies entre nos variables dans notre échantillon n'apparaissaient pas significatives. Ce **manque de significativité** était particulièrement observé pour l'IP, 25 % de fois moins mesuré que l'IR, et pourrait résulter d'un **manque de recrutement initial**. D'autres études restent donc nécessaires afin de compléter les observations effectuées dans le cadre de cette étude pilote.

Dans une étude portant sur 10 chiens atteints d'IRA induites par injection de gentamicine, l'IR connaissait une augmentation significative le 5^e et le 10^e jour après l'induction – correspondant aux jours prédéterminés pour les mesures dans le protocole de l'étude, confirmant l'intérêt de l'IR dans la **détection précoce d'une IRA** chez le chien (Elgazzar *et al.*, 2022). Il a ainsi également été démontré que l'IR était corrélé à une progression de l'insuffisance cardiaque en cas de maladie valvulaire dégénérative de la valve mitrale (Chetboul *et al.*, 2012) et pouvait s'avérer utile dans la **détection d'une insuffisance rénale associée** dans cette même affection (Szczepankiewicz *et al.*, 2021).

Dans notre échantillon, **l'IR (0.47, significativement)** et **l'IP (0.44)** étaient tous les deux **corrélés à l'urée**. L'IR était également corrélé à la **créatinine** (0.31). Ces données suggèrent donc également un **lien entre les mesures de Doppler rénal et la diminution du débit de filtration glomérulaire** proposé dans la littérature. Par ailleurs, l'IR (- 0.63) et l'IP (- 0.69) étaient **modérément corrélés à la présence d'une glucosurie** en l'absence d'hyperglycémie, suggérant peut-être un rôle dans la **détection plus spécifiquement des tubulopathies**. Il convient de noter que la corrélation était positive pour la diminution du débit de filtration glomérulaire mais négative pour la présence d'une tubulopathie : cette observation pourrait suggérer, éventuellement, un intérêt possible des mesures de Doppler rénal dans la **discrimination des IRA rénale et pré-rénale**. Toutefois, aucune donnée équivalente n'a été clairement identifiée dans la littérature humaine.

En médecine humaine, il a été démontré que de **nombreux facteurs physiologiques pouvaient influencer** les mesures effectuées par échographie Doppler rénale ; de tels facteurs ont été recherchés chez le chien. En particulier, chez l'homme comme chez le chien, l'IR augmenterait significativement avec **l'âge** (Lin *et al.*, 2003 ; Terukina *et al.*, 2023) et serait supérieur dans les **artères et veines rénales par rapport aux artères et veines interlobaires** (Deeg *et al.*, 2003 ; Jeong *et al.*, 2011 ; Knapp *et al.*, 1995 ; Rivolta *et al.*, 1998 ; Terukina *et al.*, 2023). En revanche, chez le chien, la nature de la **sonde** utilisée – convexe ou linéaire, le positionnement de l'animal – **décubitus** latéral droit ou dorsal, le **poids** et le **sexe** (Terukina *et al.*, 2023) ainsi que la **fréquence cardiaque** et la **pression artérielle** (Novellas *et al.*, 2007 ; Terukina *et al.*, 2023) n'auraient aucun impact sur les valeurs relevées. Dans l'ensemble, une étude récente a conclu à une **bonne**

reproductibilité et répétabilité de l'échographie Doppler rénale pour évaluer l'hémodynamique intra-rénale chez le chien (Terukina *et al.*, 2023).

Dans notre étude, les choix des **artères interlobaires**, de la **sonde échographique**, et du type de **décubitus** étaient **systématisés** et la variation de ces critères n'a pas pu être étudiée. Au sein de notre échantillon, la **fréquence cardiaque n'était effectivement pas corrélée** aux valeurs mesurées par échographie Doppler rénal. En revanche, contrairement aux dernières données de la littérature, il n'existait **pas de corrélation entre l'âge** et les mesures de Doppler rénal, mais une corrélation était établie entre le **poids et l'IR (- 0.33) et l'IP (- 0.38)**, entre la **fréquence respiratoire et l'IR (- 0.37)** et entre la **pression artérielle et l'IR (0.51)**.

Les indices de résistivité et de pulsativité mesurant les flux des artères interlobaires et rénales, il semble peu surprenant au premier abord que la pression artérielle impacte leurs valeurs. En médecine humaine, l'interprétation de **l'IR chez des patients hypertendus est complexe et varie en fonction du contexte clinique**. Ainsi, en cas d'hypertension sans anomalie de la fonction rénale et sans albuminurie, chez les patients jeunes notamment, une augmentation de l'IR pourrait trouver un intérêt dans la détection précoce de lésions rénales, tandis que chez des patients plus âgés atteints d'affections à l'évolution chronique, la valeur de l'IR pourrait être influencée par la fibrose des parois vasculaires et perdre en fiabilité diagnostique. Dans le cas particulier d'une MRC associée à une hypertension, la mesure de l'IR serait prédictive des lésions rénales et des crises d'IRA (Boddi, 2017). Dans notre cas, le contexte clinique et le **caractère persistant de l'augmentation de la pression artérielle** n'étaient pas connus, et celle-ci pourrait être fortement influencée par le stress ou un état algique. Notamment, la présence d'une **douleur abdominale intense** - se manifestant notamment par une augmentation de la pression artérielle - pourrait être à l'origine de mouvements accrus de la part du patient, soit directement par tentative de soustraction à la pression exercée par l'opérateur, soit indirectement par augmentation de la fréquence des mouvements respiratoires thoraciques, et donc d'une **prise de mesure moins fiable**. D'autres liens physiopathologiques reliant les mesures de Doppler rénal et la pression artérielle restent probables mais doivent encore être explorés en médecine vétérinaire.

Il a été démontré chez l'homme que les valeurs de l'IR et de l'IP pouvaient être **influencées par des causes pathologiques** aussi variées que **l'athérosclérose artérielle**, les **affections cardiaques**, une **modification de la pression intra-abdominale**, l'administration de certains **médicaments** et des affections systémiques comme le **diabète sucré** (Haitsma Mulier *et al.*, 2018 ; Heine *et al.*, 2007 ; Rozemeijer *et al.*, 2019 ; Zhi *et al.*, 2019).

Dans notre étude, l'examen échocardiographique n'était pas systématisé et la pression abdominale n'était pas évaluée. Par ailleurs, aucun chien n'a fait l'objet d'une mesure concomitante des indices de Doppler rénal et des triglycérides. Aucun chien ayant fait l'objet d'une mesure de Doppler rénal n'était diabétique, mais une corrélation modérée et significative entre **l'IR et la glycémie (0.56)** était notifiée. Les patients humains diabétiques développent fréquemment des néphropathies secondaires, affection qui pourrait être à l'origine de modifications des mesures de Doppler rénal. L'existence d'une telle complication en médecine vétérinaire reste mal démontrée et le mécanisme de la corrélation observée dans notre étude n'est pas connu. Etant donnée l'absence de connaissance à ce jour concernant les affections susceptibles d'interférer avec les mesures de Doppler rénal, une considération prudente des affections rapportées en médecine humaine, tout particulièrement le diabète sucré, est probablement de rigueur (Azushima *et al.*, 2018 ; Gal et Burchell, 2023 ; Sagoo et Gnudi, 2020 ; Tziomalos et Athyros, 2015).

Les corrélations fortes entre **l'activité peroxydasique et l'IR (0.84)** d'une part, et le **pH urinaire et l'IR (- 0.78) et l'IP (0.37)** d'autre part, observées dans notre étude n'étaient pas rapportées dans la littérature et restent mal comprises. Le **sens de corrélation inverse** entre l'IR et l'IP, par ailleurs fortement corrélés entre eux, pour le pH urinaire suggère qu'une association majeure était mesurée sur seulement 5 animaux (pour lesquels une mesure de l'IR mais pas de l'IP a été effectuée). La **fiabilité et la pertinence** de ces résultats semblent donc **discutables**.

Enfin, une corrélation entre **l'IR et le décès (0.35)** et entre **l'IP et la durée d'hospitalisation (0.37)** ont été objectivées. Il n'existe à ce jour pas d'explication de la différence entre les deux types d'indices de Doppler rénal, mais il est intéressant de noter que, contrairement à l'IP, l'IR était justement **corrélé à la**

créatinine (0.31), elle-même corrélée au décès (0.31). Ce résultat est compatible avec l'hypothèse fondatrice de cette étude qui était que les mesures de Doppler rénales pourraient constituer une aide à la détermination du pronostic en cas de PA du chien par détection précoce d'une IRA. Par ailleurs, l'IP était étonnamment corrélé à la durée d'hospitalisation alors que la créatinine et l'urée ne l'étaient pas, suggérant, peut-être, un **intérêt supplémentaire des mesures des indices de Doppler rénal** – lié à la pression artérielle, la glycémie, la glucosurie ? - par rapport à la simple mesure des paramètres du débit de filtration glomérulaire dans la détection précoce du pronostic de la PA du chien. Néanmoins, nos facteurs de corrélation n'étaient pas significatifs et d'avantage d'études restent nécessaires pour confirmer ces résultats.

Ainsi, avec **20 mesures pour l'indice de résistivité (IR)** et **15 mesures pour l'indice de pulsatilité (IP)**, cette étude constitue l'une des **rare dans la littérature vétérinaire** à avoir évalué l'intérêt des mesures de Doppler rénal chez le chien et la seule dans le cadre de la pancréatite aiguë.

Notre étude a tout d'abord révélé **l'influence possible de conditions plus ou moins physiologiques** – telles qu'un **poids faible**, une **fréquence respiratoire élevée**, une **pression artérielle élevée** et une **glycémie élevée** – sur les valeurs mesurées par échographie Doppler rénale. Par ailleurs, environ 70 % de nos animaux possédaient des **valeurs supérieures aux intervalles de référence** proposés dans la littérature, sans qu'il soit bien déterminé si cette observation évoque un réel état pathologique ou la nécessité d'une réadaptation de l'intervalle de référence

Nous avons mis en évidence des corrélations linéaires entre une augmentation de **l'urémie et des augmentations de l'IR (0.47) et de l'IP (0.44)** ainsi qu'entre une augmentation de la **créatininémie et une augmentation de l'IR (0.31)**, confirmant l'intérêt de ces mesures pour la **détection d'une insuffisance rénale aiguë**. Une corrélation avec la **glucosurie**, possiblement révélatrice d'une tubulopathie, a également été établie mais reste à préciser.

Les mesures de Doppler rénales pourraient également présenter un intérêt, comme nous l'avons proposé dans notre hypothèse initiale, dans la **détermination du pronostic de la pancréatite aiguë du chien**, comme le suggèrent les **corrélations de 0.35 entre l'IR et le décès** et **de 0.37 entre l'IP et la durée d'hospitalisation**. Dans l'ensemble, les corrélations établies dans notre étude n'étaient pas toujours significatives et d'autres études semblent nécessaires pour confirmer et compléter ces premiers résultats prometteurs.

b. Données médicales

Si les facteurs de mortalité en cas de PA chez le chien ont été couramment étudiés dans la littérature, **très peu** d'études se sont intéressées aux facteurs d'une longue **durée d'hospitalisation** en service de soins intensifs et **aucune** aux facteurs de transfert **retour en service de soins intensifs**. Notre étude s'avère donc tout d'abord innovante dans son protocole et, en particulier, dans les critères pronostiques étudiés.

- **Corrélations linéaires**

L'ensemble des corrélations significatives identifiées grâce aux coefficients de Pearson, recontextualisées avec les données disponibles dans la littérature, sont restituées dans le Tableau 21.

Tableau 21 : Tableau récapitulatif des expositions linéaires d'intérêt dans la prédiction de la maladie identifiées par matrice de corrélation de Pearson

Exposition étudiée	Elément(s) pronostique(s) prédit(s)	Force de la corrélation	Adéquation avec la littérature vétérinaire
--------------------	-------------------------------------	-------------------------	--

Critères cliniques			
Présence d'une hypovigilance et/ou d'un abattement marqué	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Non rapportées dans la littérature vétérinaire ; incluses dans la construction du score (L)qSOFA pour la prédiction de la mortalité (Liu et al., 2019)
Augmentation de la pression artérielle	Mortalité, retour en service de soins intensifs	Faible	
Examen biochimique			
Augmentation de l'urémie	Mortalité	Faible	Corrélations positives mises en évidence dans plusieurs études (E. Gori <i>et al.</i> , 2019 ; Guglielmini <i>et al.</i> , 2022 ; Kuzi <i>et al.</i> , 2020b ; Lee et Papachristou, 2019 ; Marchetti <i>et al.</i> , 2017 ; Palermo <i>et al.</i> , 2020 ; Sato <i>et al.</i> , 2017)
Augmentation de la créatininémie	Mortalité	Faible	

Augmentation de la bilirubinémie totale	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Corrélation positive avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (Guglielmini et al., 2022)
Enzymologie			
Augmentation de la cPLi	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Corrélation positive mise en évidence dans plusieurs études (Keany <i>et al.</i> , 2021 ; Sato <i>et al.</i> , 2017)
Analyse d'urine			
Présence d'une glucosurie à la bandelette urinaire	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Non rapportée dans la littérature vétérinaire
Marqueurs de l'inflammation			
Augmentation du ratio CRP/Alb	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Corrélation positive avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (E. Gori <i>et al.</i> , 2020)
Vitamines			
Augmentation de la cobalaminiémie	Décès	Modérée	Non rapportées dans la littérature vétérinaire
Diminution de la folatémie	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Modérée à forte	
Imagerie			
Présence de signes en faveur de la présence d'un épanchement à la radiographie thoracique	Mortalité	Faible	Corrélation positive avec la mortalité pour la présence de foyers d'opacification alvéolaire et/ou interstitielle sur les images radiographiques réalisées à l'admission mise en évidence dans une seule étude (Eleonora Gori <i>et al.</i> , 2020a)
Présence de zones d'opacification alvéolaire à la radiographie thoracique	Retour en soins intensifs	Faible	
Score			
Score CAPS ≥ 10	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Faible	Non rapportée pour la prédiction de la durée d'hospitalisation, construit pour prédire la mortalité (Fabrès <i>et al.</i> , 2019)

- Scores

Dans notre étude, **seul le score CAPS** semblait présenter de façon significative un intérêt pronostique, avec une corrélation faible (0.38) avec la **durée d'hospitalisation**. Ce résultat est d'autant plus surprenant que ce score a été conçu pour prédire la mortalité et a été validé par plusieurs études (Fabrès *et al.*, 2019).

De même, les **scores SIRS, sCAPS, (L)qSOFA, ALBI et TyG** se sont avérés **décevants**. Un **manque de recrutement** pourrait être incriminé, notamment pour le CAPS (46 mesures), le sCAPS (51 mesures), le qSOFA (42 mesures), le LqSOFA (32 mesures) et l'index TyG (19 mesures), mais cette explication ne semble

pas suffisante étant donné que, au-delà du manque de significativité, les coefficients de Pearson étaient eux même très faibles au sein de notre échantillon.

Il était intéressant de noter que le **score ALBI et l'index TyG**, dont les constructions ne reposaient sur aucun terme commun, étaient **modérément corrélés (0.67) entre eux**. L'explication de cette corrélation reste peu claire (Park *et al.*, 2020 ; Shi *et al.*, 2020).

- Ratios

Dans notre étude le ratio **CRP/Alb** était corrélé (**0.31**) de façon significative à la **durée d'hospitalisation**. Il est intéressant de noter que les coefficients individuels de Pearson de la CRP (0.23) et de l'albumine (- 0.038) n'étaient pas suffisamment élevés pour considérer une corrélation entre chacun de ces paramètres et la durée d'hospitalisation, montrant bien **l'intérêt supplémentaire de ce ratio** dans ce contexte clinique.

Ce ratio a été décrit dans la littérature comme plutôt prédictif de la mortalité, chez l'homme (Zhao *et al.*, 2020) mais aussi chez le chien (E. Gori *et al.*, 2020), et **aucun intérêt dans la prédiction de la durée d'hospitalisation n'est rapporté**. En outre, une valeur seuil de 0.56 (E. Gori *et al.*, 2020), a été proposée par certains auteurs : dans notre échantillon, la moyenne était de 3.79 et 82 % des animaux présentaient un résultat supérieur à cette valeur malgré un contexte clinique analogue. Ainsi, le ratio CRP/Alb, très disponible et peu coûteux, semble donc **prometteur** pour la prédiction du pronostic de la PA du chien, mais d'autres études restent nécessaires, notamment pour une **éventuelle adaptation de la valeur seuil**.

L'ensemble des **autres ratios** étudiés au sein de notre échantillon – les ratios **Na/K, Na/Cl, cPLi/CRP, DGGR/CRP, NLR, LCR, NCR, PLR, RDW/Ca et Lactates (J2-3) / Lactates J1** – présentaient des résultats **décevants**.

- Expositions isolées

Notre étude nous a donc permis de mettre en évidence des **expositions corrélées linéairement** à un indicateur pronostique **non rapportées** à ce jour dans la littérature vétérinaire. Elles comprennent :

- Pour le décès : une augmentation de la **pression artérielle**, une augmentation de la **cobalaminémie** et la présence de signes en faveur de la présence d'un **épanchement** à la radiographie thoracique ;
- Pour la durée d'hospitalisation : la présence d'une **hypovigilance**, une augmentation de la **bilirubinémie totale**, la présence d'une **glucosurie** et une diminution de la **folatémie** ;
- Pour le retour en service de soins intensifs : une augmentation de la **pression artérielle** et la présence de zones **d'opacification alvéolaire** à la radiographie thoracique.

La **décision d'un transfert** entre les services des soins intensifs et de médecine interne, dans un sens comme dans l'autre, repose essentiellement sur des **critères cliniques souvent subjectifs**. Il semble donc cohérent que des critères cliniques comme **l'hypovigilance** et la **pression artérielle** - qui pourrait refléter indirectement un **état algique** - soient corrélés avec la durée d'hospitalisation et le retour en soins intensifs (Ettinger *et al.*, 2017 ; Nelson et Couto, 2020).

De même, il est peu étonnant que la découverte de **foyers d'opacification alvéolaire** à la radiographie thoracique, qu'elle précède ou confirme l'observation de signes cliniques, motive une **hospitalisation** en service de soins intensifs pour **surveillance** et/ou **mise sous oxygène**.

Il est intéressant de remarquer que la mise en évidence d'un **épanchement thoracique** à la radiographie thoracique était par ailleurs significativement corrélée au **décès**, confirmant l'intuition clinique qu'un chien présentant une **atteinte respiratoire** en cas de PA possède un pronostic plus engagé et nécessite une surveillance accrue (Bachmann et Waldrop, 2012 ; Bouyssou *et al.*, 2017 ; Unger et Martin, 2023).

La corrélation entre la **glucosurie** et la **durée d'hospitalisation** mise en évidence renforce l'hypothèse, là encore cliniquement intuitive, qu'un chien présentant une PA compliquée d'une **crise de diabète acido-cétosique** nécessitera une hospitalisation en service de soins intensifs potentiellement plus

longue que la moyenne. Par ailleurs, si l'on considère que le coefficient de corrélation de la cétonurie n'était que de 0.22, et que la créatinine et l'urée sont assez largement admises comme des facteurs pronostiques en cas de PA canine, il est envisageable que l'impact pronostique de la glucosurie reflète également la survenue d'une **tubulopathie aiguë** (Aldridge *et al.*, 2020 ; Breshears et Confer, 2017 ; Mattin *et al.*, 2014 ; Olin et Bartges, 2015).

En médecine vétérinaire, une étude a réussi à démontrer une différence significative entre les valeurs de **bilirubinémie totale** des survivants et des non survivants (Guglielmini *et al.*, 2022), mais **aucune donnée n'existe concernant la durée d'hospitalisation**, comme il a pu être observé dans notre étude (0.35).

Au sein de notre échantillon, 33/75 (44 %) chiens possédaient une bilirubinémie totale supérieure à 4 mg/L. Parmi eux, l'hyperbilirubinémie pouvait être expliquée par une **hépatopathie et/ou une affection du tractus biliaire aigues** dans 18 % des cas et par une **maladie infectieuse hémolytique** dans 3 % des cas : pour les premiers, la valeur moyenne de la bilirubinémie était de 12,9 mg/L, pour des valeurs extrêmes de 4.2 mg/L et 34.3 mg/L. Néanmoins, dans la majorité des cas, les chiens présentant une hyperbilirubinémie n'arboraient par ailleurs pas d'atteintes hépatique ou cholestatique structurelles ; leur PA était d'origine variable : idiopathique ou alimentaire dans 42 % des cas (avec des valeurs s'élevant jusqu'à 149 mg/L), associée à une crise de diabète acido-cétosique (9 %), associée à un Hypercorticisme, à une masse pancréatique ou à une maladie inflammatoire systémique (6 %) et d'origine médicamenteuse ou toxique, associée à une PC ou à une tumeur de tractus digestif (3 %). L'origine suspectée de l'hyperbilirubinémie observée chez ces chiens, en l'absence d'autre cause identifiée, pourrait être une **cholestase post-hépatique** – par compression du canal cholédoque par le tissu pancréatique inflammé – ou « **fonctionnelle** ». Ainsi, s'il est probable que la corrélation entre une augmentation de la bilirubine et la durée de l'hospitalisation puisse s'expliquer par la nécessité de **prendre en charge une hépatopathie concomitante**, cette hypothèse ne saurait expliquer plus de la moitié des cas avec augmentation de la bilirubinémie mis en évidence chez nos chiens atteints de PA. Deux hypothèses peuvent être formulées, non exclusives entre elles : **l'apparition d'une « cholestase fonctionnelle » en particulier chez des patients présentant une forme sévère de PA**, ou une **action toxique directe de la bilirubine**, notamment neurologique, qui viendrait assombrir le pronostic de la PA (Chapman et Hostutler, 2013 ; Lawrence et Steiner, 2017 ; Members of the Veterinary and Comparative Clinical Immunology Society Diagnostic Task Force *et al.*, 2019 ; Weingarten et Sande, 2015).

Les valeurs des coefficients de corrélation des concentrations en **vitamines B9 et B12** obtenus dans notre étude étaient très **surprenants** de premier abord : déjà parce que de telles corrélations, **particulièrement fortes** à l'échelle de notre étude, ne sont **pas rapportées** ni dans la littérature humaine, ni dans la littérature vétérinaire, mais aussi parce que le **sens de leur corrélation était inverse**, rendant leur interprétation clinique d'autant plus difficile.

Dans notre échantillon 5/10 (50 %) des animaux présentaient une **folatémie** inférieure aux limites de l'intervalle de référence – la borne inférieure étant établie à 7.7 ng/mL. Trois d'entre eux (60 %) avaient pour comorbidité une entéropathie chronique connue et 1 (20 %) une hépatopathie chronique associée à un hypercorticisme. Trois présentaient également une hypocobalaminémie (définie pour une valeur inférieure à 234 pg/mL), 1 une cobalaminémie dans les normes physiologiques de l'espèce et 1 une hypercobalaminémie (définie pour une valeur supérieure à 812 pg/mL). Aucun animal ne présentait d'hyperfolatémie. Il semble probable que l'hypofolatémie mise en évidence chez ces animaux traduise l'existence d'une **entéropathie chronique**, avec atteinte jéjunale en particulier, **connue** ou en début d'évolution et **à confirmer à distance** de l'épisode de PA. Il ne semble pas incohérent que ces animaux puissent nécessiter **quelques jours d'hospitalisation supplémentaires** en service de soins intensifs, en particulier pour la gestion de la **réalimentation**, potentiellement plus complexe chez eux et reconnue comme pilier crucial de la prise en charge de la PA chez le chien (Ettinger *et al.*, 2017 ; Jensen et Chan, 2014 ; Lakananurak et Gramlich, 2020 ; Mansfield et Beths, 2015 ; Nelson et Couto, 2020). Cette intuition clinique n'avait à ce jour **jamais été démontrée dans la littérature**.

En médecine humaine, il a été démontré que la mise en évidence d'une **hypercobalaminémie** pouvait constituer le signe émergent d'une affection sous-jacente plus grave, telles une tumeur solide – notamment pancréatique, une hémopathie maligne, une affection rénale ou hépatique. Certaines études suggèrent même

un **potentiel impact pronostique** de la valeur de la cobalamine dans ce contexte (Andrès *et al.*, 2013 ; Arendt et Nexo, 2013 ; Brah *et al.*, 2014). Dans l'espèce canine, il a été mis en évidence qu'environ **3 % des chiens** pourraient présenter une hypercobalaminémie, et qu'elle serait associée pour la moitié d'entre eux par des **signes gastro-intestinaux chroniques** (Kather *et al.*, 2020a, 2020b). Dans une étude récente, 3/10 (**30 % des chiens avec un dosage de la cPLi ou de la lipase DGGR anormal**) présentaient une hypercobalaminémie ; à l'inverse, 3/26 (12 %) chiens présentant une hypercobalaminémie avaient un dosage enzymologique en faveur d'une PA (Da Riz *et al.*, 2021).

Dans notre échantillon, la valeur moyenne de la cobalaminémie était de 367 pg/mL et seuls 2/17 chiens présentaient une hypercobalaminémie (définie pour une valeur supérieure à 812 pg/mL) : 1 était atteint d'une **PA sans comorbidité** tandis que la PA du second était compliquée d'une **entéropathie chronique**, sans signe en particulier d'atteinte tumorale, rénale, hépatique ou hématologique. Il convient néanmoins de noter que la variation d'importance pronostique dans ce cas précis pourrait être incluse dans l'intervalle de référence défini pour le cas général, et qu'une **nouvelle valeur seuil pourrait être établie** pour l'objectif particulier de la prédiction du pronostic de la PA du chien.

Ainsi, la prévalence et les impacts diagnostique et pronostique d'une augmentation de la cobalamine dans l'espèce canine restent **mal connus**. Elle fait l'objet d'une **unique description en cas de PA chez le chien**, sans évaluation par ailleurs de son impact pronostique. Sa corrélation modérée avec la mortalité mise en évidence dans notre étude constitue donc une **donnée complètement nouvelle**. Il reste toutefois incertain à ce stade si ce résultat provient uniquement du hasard, rendu possible par le **faible recrutement** pour ce dosage, ou si une **réelle importance clinique** doit être suspectée : d'autres études restent nécessaires afin de compléter ce résultat.

- Corrélations non linéaires

L'utilisation d'un SVM nous a permis d'identifier des expositions, parfois non linéaires, possédant un rôle discriminant dans la détermination du pronostic de la PA du chien (Tableau 22).

Tableau 22 : Tableau récapitulatif des expositions linéaires d'intérêt dans la prédiction de la maladie identifiées par matrice de corrélation de Pearson

Exposition étudiée	Élément(s) pronostique(s) prédit(s)	Sens de la corrélation	Adéquation avec la littérature
Critères cliniques			
Température	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive et négative	Corrélation négative avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (Pápa <i>et al.</i> , 2011)
Gaz du sang			
pH sanguin	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Surtout négative, positive	Corrélation avec la mortalité pour une acidose métabolique mise en évidence dans une seule étude (Pápa <i>et al.</i>, 2011)
Pression partielle veineuse en CO ₂	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive et négative	Corrélation négative avec la mortalité pour la pression artérielle en CO ₂ mise en évidence dans une seule étude (Eleonora Gori <i>et al.</i>, 2020a)
Bicarbonates	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Surtout négative, positive	Corrélation négative avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (Eleonora Gori <i>et al.</i>, 2020a)
Lactates	Mortalité, durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélation positive avec la mortalité mise en évidence chez des chiens admis en service de soins intensifs mais non atteints spécifiquement de PA (Green <i>et al.</i>, 2011 ; Holahan <i>et al.</i>, 2010 ; Kohen <i>et al.</i>, 2018 ; Liu <i>et al.</i>, 2019 ; Mooney <i>et al.</i>, 2014 ; Nel <i>et al.</i>, 2004 ; Ortolani et Bellis, 2021 ; Zacher <i>et al.</i>, 2010)
Ionogramme			
Potassium	Mortalité	Surtout positive, négative	Non rapportées dans la littérature vétérinaire
Chlore	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Surtout négative, positive	
Calcium ionisé	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Négative	Corrélation négative avec la mortalité mise en évidence chez le chat, incluse dans la construction du score (s)CAPS pour la prédiction de la mortalité chez le chien (Fabrès <i>et al.</i>, 2019 ; Holowaychuk, 2013)
Trou anionique	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive et négative	Non rapportées dans la littérature vétérinaire
Ratio Na/K	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Surtout positive, négative	
Examen biochimique			

Glycémie	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Non rapportées dans la littérature vétérinaire
Protéines totales	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	
PAL	Mortalité	Positive	
Urée	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélations positives avec la mortalité mises en évidence dans de nombreuses études (E. Gori et al., 2019 ; Guglielmini et al., 2022 ; Kuzi et al., 2020b ; Lee et Papachristou, 2019 ; Marchetti et al., 2017 ; Palermo et al., 2020 ; Sato et al., 2017)
Créatinine	Mortalité	Positive	
Bilirubine totale	Mortalité, durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélation positive avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (Guglielmini et al., 2022)
Score ALBI	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Non étudiée dans la littérature vétérinaire
Enzymologie			
cPLi	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélations positives avec la mortalité et la durée d'hospitalisation mises en évidence dans plusieurs études (Keany et al., 2021 ; Sato et al., 2017)
Numération formule sanguine			
Lymphocytes	Mortalité	Surtout négative, positive	Non rapportée dans la littérature vétérinaire ; corrélation positive du ratio PLR admettant les lymphocytes en dénominateur avec la durée d'hospitalisation mise en évidence dans une seule étude (Neumann, 2021)
Réticulocytes	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Non rapportée dans la littérature vétérinaire ; corrélation positive de l'IDR avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (Guglielmini et al., 2022)
Marqueurs de l'inflammation			
CRP	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélation positive mise en évidence dans de nombreuses études (Holm et al., 2004 ; Keany et al., 2021 ; Kuzi et al., 2020a ; Mansfield et al., 2008 ; Sato et al., 2017 ; Yuki et al., 2016)
Augmentation du ratio CRP/Alb	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	Corrélation positive avec la mortalité mise en évidence dans une seule étude (E. Gori et al., 2020)

Bilan de coagulation

Fibrinogène	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive et négative	Non rapportées dans la littérature vétérinaire
Ratio temps de Quick avec borne supérieure de l'intervalle de référence	Durée d'hospitalisation en service de soins intensifs	Positive	

Les intérêts pronostiques de l'**urémie**, de la **créatininémie**, de la **bilirubinémie totale**, de la **cPLI** et du ratio **CRP/Alb** mis en évidence par le calcul des coefficients de corrélation de Pearson semblent **corroborés** par l'emploi du SVM.

Il est intéressant de remarquer que, pourtant toutes deux évocatrices d'une diminution du débit de filtration glomérulaire, l'**urémie** était plutôt prédictive de la **durée d'hospitalisation** tandis que la **créatininémie** plutôt de la **mortalité**. La situation clinique la plus fréquente impliquant une augmentation de l'urée proportionnellement plus importante que celle de la créatinine est la survenue d'une **IRA pré-rénale**, fréquente en cas de PA chez le chien. La survenue d'une IRA pré-rénale peut nécessiter l'administration plus longue et plus agressive d'une **fluidothérapie**, et donc une hospitalisation potentiellement plus longue. Toutefois, contrairement à une IRA rénale, plus spécifiquement identifiée par une augmentation de la créatinine, elle est **réversible dans les premiers stades** d'évolution et peut n'avoir **aucun impact sur la mortalité**. Ce mécanisme pourrait expliquer la différence observée entre l'urée et la créatinine (De Loor *et al.*, 2013 ; Keir et Kellum, 2015 ; Langston, 2017 ; Ross, 2022).

Des **discordances** existent entre les **résultats obtenus via les matrices de corrélation et via l'apprentissage automatique**. Concernant les expositions démontrées **discriminantes par l'apprentissage automatique mais pas par corrélation de Pearson**, plusieurs explications peuvent être formulées :

- Le coefficient de Pearson, de part sa définition même, n'est en mesure de révéler qu'une corrélation entre les écarts à la moyenne dans une direction unique donnée – une augmentation ou une diminution des valeurs – de deux variables. Or, il s'avère que, dans notre cas particulier, pour certaines expositions, des **valeurs prises dans les deux extrêmes** pouvaient être associées à un assombrissement du pronostic : une telle **corrélation, non linéaire**, pouvait être identifiée par un SVM à base radiale mais pas par un calcul de coefficient de corrélation pour lequel ces valeurs extrêmes hautes et basses étaient sources de « compensation » et de « confusion ». Ce raisonnement est notamment applicable dans notre étude pour la **température rectale**, le **pH sanguin**, la **p_vCO₂**, la **bicarbonatémie**, la **kaliémie**, la **chlorémie**, le **trou anionique**, le **ratio natrémie/kaliémie (Na/K)**, la numération **lymphocytaire** et la **fibrinogénémie**.
- Les valeurs de certaines expositions peuvent constituer un argument supplémentaire pour une tendance pronostique sans qu'elles représentent une condition nécessaire et suffisante et une indication forte pour la prédiction du pronostic lorsqu'elles sont considérées de façon isolée. L'utilisation d'un SVM appliqué à toutes les **combinaisons de deux expositions**, reposant de surcroît sur une **fonction plus souple et plus adaptée à la réalité médicale** – la fonction à base radiale – qu'une fonction strictement linéaire, a ainsi pu permettre de révéler des propriétés discriminantes de certaines expositions lorsqu'elles font partie d'un modèle plus complexe. Cette hypothèse pourrait expliquer les résultats obtenus avec le SVM à base radiale pour la **lactatémie**, la **calcémie ionisée**, la **glycémie**, la **protéinémie totale**, l'activité des **PAL**, le **score ALBI**, la numération **réticulocytaire**, la concentration sanguine en **CRP** et le ratio construit à partir du **temps de Quick**.

Concernant cette fois les expositions **estimées d'intérêt par la matrice de corrélation mais pas par le SVM**, il convient de rappeler que l'ensemble des **expositions binaires et semi-quantitatives** n'étaient pas exploitables par le type d'apprentissage automatique choisi et n'ont à ce titre pas été étudiées. En outre, il est envisageable de considérer qu'un **manque de recrutement** ait pu contribuer à expliquer cette discordance dans certains cas : lorsque les données d'entrée ne sont pas présentes en quantité suffisante, et en particulier lorsque la maladie ne se produit pas suffisamment fréquemment, le SVM est incapable de générer un modèle fiable à partir des données d'entraînement et est contraint de les valider sur des données très peu nombreuses, possédant donc toutes un poids important sans forcément être très représentatives de la réalité. De plus, un SVM est incapable de gérer des données manquantes et les **données absentes ont été remplacées par la médiane** lorsque cela s'avérait nécessaire : cette méthode, quoique standardisée et conventionnelle, peut être à l'origine d'une perte d'information importante en cas de faible recrutement et d'effectifs très différents entre les expositions étudiées ensemble. Ce raisonnement pourrait en particulier expliquer l'absence de valorisation par l'apprentissage automatique de la **vitamine B9** (10 mesures) et de la **vitamine B12** (17 mesures) par ailleurs modérément corrélées au pronostic selon la méthode de Pearson.

La température n'a que rarement été identifiée comme facteur pronostique dans la littérature. Pourtant, le fait qu'une **hypothermie** – comme signe de **choc décompensé** par exemple – ou qu'une **hyperthermie** – comme indicateur de **SIRS** ou de **complication septique** notamment – puissent être prédictives d'une longue durée d'hospitalisation en service de soins intensifs, comme suggéré dans notre étude, est assez cliniquement intuitif (Brodeur *et al.*, 2017 ; Montealegre et Lyons, 2021).

Les corrélations, la plupart du temps positives et négatives, mises en évidence parmi certains paramètres des **gaz sanguins** – notamment le **pH sanguin**, la **p_vCO₂**, les **bicarbonates** et les **lactates** - et de l'ionogramme – notamment le **chlore** et le **trou anionique**, nous permettent d'imaginer plusieurs situations cliniques potentiellement à risque d'une durée d'hospitalisation de plus de 3 jours en service de soins intensifs :

- Une **alcalose métabolique hypochlorémique**, secondaire aux **vomissements** en priorité dans un contexte de PA, possiblement associée à une acidose respiratoire compensatoire ;
- Une **acidose métabolique avec trou anionique augmenté** – notamment du fait d'une **hyperlactatémie** et/ou éventuellement d'une **hyperurémie**, possiblement associée à une alcalose respiratoire compensatoire ;
- Une **acidose métabolique par perte des bicarbonates, digestive** en priorité dans un contexte de PA, possiblement associée à une alcalose respiratoire compensatoire ;
- Une **alcalose respiratoire par hyperventilation**, secondaire à la **douleur** et au **stress** en priorité dans un contexte de PA, possiblement associée à une acidose métabolique compensatoire ;
- Une **acidose respiratoire par hypoventilation**, secondaire à un **épanchement non cardiogénique** en priorité dans un contexte de PA, possiblement associée à une alcalose métabolique compensatoire.

Les différents troubles électrolytiques et acido-basiques identifiés peuvent donc être la **conséquence d'une atteinte primaire** - vomissements, diarrhées, état algique, épanchement pleural, hypoperfusion tissulaire, IRA ... - qui doit être corrigée, ce qui peut nécessiter une durée d'hospitalisation longue en service de soins intensifs. Par ailleurs, la correction de ces troubles, ayant eux-mêmes des conséquences systémiques, nécessite généralement un **plan de fluidothérapie réadapté régulièrement** et/ou une **mise sous oxygène**, deux volets de la prise en charge plus volontiers du ressort du service des soins intensifs (DiBartola, 2012 ; Hopper, 2023 ; Langston, 2017 ; Rieser, 2013 ; Sharkey et Wellman, 2015).

Les résultats de notre étude suggèrent qu'une **hypokaliémie** et une **hyperkaliémie** pourraient être des facteurs prédictifs de **mortalité**. La première pourrait être évocatrice de **vomissements incoercibles** et d'une **anorexie prolongée**, dans un contexte où l'absence de prise alimentaire spontanée a été démontrée comme facteur pronostique négatif (Kuzi *et al.*, 2020b), ou moins probablement de **pertes digestives ou rénales**. La seconde pourrait suggérer l'existence d'une **acidémie** ou d'une **IRA**, toutes deux concordantes avec d'autres expositions d'intérêt discutées précédemment (Kogika et de Morais, 2017a, 2017b).

Dans ce contexte, il semble cohérent qu'une **augmentation du ratio Na/K** possède lui aussi un impact pronostique – par **diminution de la valeur du potassium** notamment. De plus, sa valeur dépend aussi

directement de la valeur du sodium, et donc de la **volémie** et des éventuelles pertes subies par le chien. Enfin, un rapport Na/K élevé peut être suggestif d'une **hyperactivité du système rénine angiotensine aldostérone**, souvent rapportée dans les affections multisystémiques impactant en particulier la volémie (Ames *et al.*, 2019 ; Pak, 2000 ; Perez et Chang, 2014).

L'impact clinique et pronostique d'une **diminution du calcium ionisé** en cas de PA a longuement été discuté dans la littérature vétérinaire sans qu'un réel consensus puisse être établi. Une hypocalcémie ionisée constitue néanmoins l'un des critères de calcul du **score (s)CAPS** pour la prédiction de la mortalité en cas de PA chez le chien. Dans notre étude, des valeurs faibles de calcium ionisé semblaient intéressantes pour prédire une **hospitalisation en service de soins** intensifs de plus de 3 jours. Si plusieurs études se sont intéressées aux processus pouvant expliquer la survenue d'une hypocalcémie en cas de PA – la réaction de chélation des graisses, notamment - le lien potentiel avec le pronostic reste **mal compris** (Fabrès *et al.*, 2019 ; Holowaychuk, 2013 ; Kim *et al.*, 2017).

L'association entre une **glycémie élevée** et la **durée d'hospitalisation** ici mise en évidence pourrait être le reflet d'une PA compliquée d'une **crise de diabète acido-cétosique**, comme discuté précédemment. En outre, plusieurs études en médecine humaine ont révélé un impact pronostique, notamment sur l'admission et la prolongation d'un séjour en service de soins intensifs, d'une **hyperglycémie transitoire** en cas de PA, dont le mécanisme reste à ce jour mal compris mais pourrait inclure des **lésions secondaires des îlots de Langherans**, une **glucotoxicité** sur les tissus pancréatiques et une **prédisposition aux surinfections** (Jin *et al.*, 2023 ; Lu *et al.*, 2021 ; Nagy *et al.*, 2021 ; Rajaratnam et Martin, 2006). Dans notre étude, les suivis de glycémie n'ont pas été systématisés et consignés : d'autres études restent donc nécessaires afin de **mieux caractériser les variations de glycémie observées** dans le contexte de la PA, et d'en préciser les implications pronostiques.

Un caractère discriminant des valeurs de **protéines totales élevées** pour une **durée d'hospitalisation** longue a été mis en évidence. L'hypothèse la plus probable pour expliquer cette observation est l'existence d'un **état de déshydratation avancé**, constituant un signe d'appel voire un facteur causal d'un tableau clinique plus complexe – anorexie et adipsie, azotémie prérenale, existence d'un troisième secteur ... - à l'origine d'une nécessité d'hospitalisation potentiellement longue en service de soins intensifs (Ettinger *et al.*, 2017 ; González-Arostegui *et al.*, 2022 ; Nelson et Couto, 2020 ; Tello et Perez-Freytes, 2017).

L'interprétation conjointe de l'intérêt dans la prédiction d'une **durée d'hospitalisation** longue de **valeurs faibles de fibrinogène** et de **valeurs hautes de Temps de quick** suggère l'impact pronostique d'une **CIVD** en cas de PA chez le chien. Dans le cadre de cette hypothèse, l'absence de propriété discriminante analogue identifiée pour le TCA, démontré plus sensible en cas de CIVD, reste néanmoins étonnante.

L'impact pronostique des **valeurs hautes de fibrinogène**, tout comme celui des **valeurs élevées de CRP**, peut quant à lui refléter l'existence d'une **inflammation systémique marquée** (Goggs *et al.*, 2019 ; Jeffery *et al.*, 2016 ; N. e. Sigrist *et al.*, 2017 ; Wennogle *et al.*, 2021).

Dans notre étude, une **augmentation de l'activité des PAL** a été sélectionnée comme facteur prédictif de **mortalité**. Deux hypothèses majeures peuvent être formulées : la présence d'une **cholestase** – corroborée par la corrélation positive de bilirubine totale avec la mortalité – et la présence concomitante d'un **hypercorticisme** – corroborée par la corrélation négative des lymphocytes avec la mortalité, les deux étant non exclusives entre les individus et pour un même individu, étant donnée en particulier la prédisposition des chiens atteints de Hypercorticisme pour les mucocèles biliaires et les hépatopathies de surcharge (Bennaim *et al.*, 2019 ; Smalle *et al.*, 2015 ; Tang *et al.*, 2019 ; Yokoyama *et al.*, 2019).

De même, un intérêt pronostique potentiel du **score ALBI**, étudié *a priori* pour la **première fois dans l'espèce canine**, a été mis en évidence dans cette étude. Celui-ci étant construit en particulier à partir de la bilirubine totale, elle-même d'intérêt pour la prédiction de la mortalité et de la durée d'hospitalisation dans notre étude, ce résultat est peu surprenant. Sa formule compliquée rend néanmoins son **interprétation clinique difficile** (Shi *et al.*, 2020). D'autres études pourraient s'avérer intéressantes pour préciser les applications cliniques de ce score d'apparence prometteuse.

L'impact pronostique de valeurs faibles (et, dans une moindre mesure, élevées) de la **numération lymphocytaire** n'était pas rapporté dans la littérature lorsqu'elles étaient considérées isolées. En médecine humaine comme vétérinaire, de nombreux **ratios admettant les lymphocytes en dénominateur** – tels le NLR, le PLR ... - ont montré leur intérêt pronostique dans diverses affections du patient critique (Becher *et al.*, 2021 ; Bedel *et al.*, 2021 ; Benvenuti *et al.*, 2020 ; Conway *et al.*, 2021 ; Dinler Ay, 2022 ; Hodgson *et al.*, 2018 ; Kong *et al.*, 2020 ; Neumann, 2021), et rendent nos résultats consistants avec les données disponibles dans la littérature. Une numération leucocytaire diminuée est évocatrice d'un **processus de consommation**, et donc d'un phénomène inflammatoire potentiellement marqué, ou d'une **immunodépression primaire**. Il semble ainsi assez intuitif qu'un **phénomène inflammatoire marqué et/ou prolongé** dans le temps, mais aussi qu'un état pouvant potentiellement **prédisposer aux complications septiques**, puissent constituer un facteur pronostique négatif. Néanmoins, le rôle spécifique des lymphocytes, par rapport aux neutrophiles notamment, reste mal compris. La présence d'un **hypercorticisme**, responsable le plus souvent d'une lymphopénie et d'une neutrophilie, pourrait expliquer cette différence, mais ne constitue probablement pas le seul mécanisme (Bennaim *et al.*, 2019 ; Berezné *et al.*, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2017 ; Kralova *et al.*, 2010 ; Nelson et Couto, 2020).

Enfin, dans notre étude une **augmentation de la numération réticulocytaire** semblait présenter un intérêt dans la discrimination d'une **durée d'hospitalisation** supérieure ou égale à 3 jours, donnée qui n'était à ce jour pas rapportée dans la littérature. Les réticulocytes sont des hématies immatures et sont généralement observés en quantité augmentée en cas d'anémie régénérative. Il semble donc surprenant au premier abord que, dans ce contexte, des valeurs diminuées d'hématocrite ne soient pas également discriminantes pour la durée d'hospitalisation.

Dans notre échantillon, 30 /145 (21 %) chiens présentaient une numération réticulocytaire supérieure ou égale à 110 000 par μL – seuil admis pour considérer une réticulocytose. Parmi eux, seuls 5/30 (17 %) étaient considérés comme anémiés avec un hémocrite inférieur à 37 %. Des valeurs diminuées d'hématocrite pourraient être surestimées à cause de la déshydratation, et il n'est pas impensable que les patients présentant une **forme sévère associée à une anémie légère** soient également plus susceptibles de présenter une **déshydratation marquée** à l'origine d'une surestimation de leur valeur d'hématocrite. Par ailleurs, des études récentes démontrent une **prévalence croissante de chiens présentant une réticulocytose sans anémie**, dont la **mortalité** pourrait atteindre jusqu'à 1/3 des cas, sans que cette observation ne trouve à ce jour une explication claire.

Néanmoins, il est intéressant de noter qu'en cas de PA chez le chien, on s'attendrait en priorité à la survenue d'une **anémie d'origine inflammatoire, et donc non régénérative**. La mise en évidence d'une réticulocytose pourrait donc constituer un signe d'appel pour un processus moins fréquent mais aussi, peut-être, plus grave et plus important à prendre en charge pour le pronostic, comme des **ulcérations gastro-intestinales** ou une **anémie hémolytique à médiation immune**, et inviter le clinicien à les rechercher (Fuchs *et al.*, 2018 ; Kundrapu et Noguez, 2018 ; Nelson et Couto, 2020 ; Pattullo *et al.*, 2015).

- *Modèles finaux pour la prédiction de la mortalité et de la durée d'hospitalisation en soins intensifs*

A l'issue de notre étude, nous avons **proposé et validé deux modèles de prédiction d'indicateurs pronostiques** de la PA du chien, remplissant ainsi l'objectif premier de cette étude. Le premier modèle a été conçu pour prédire la mortalité à partir de la créatinine, de la bilirubine totale, des lactates, du potassium et des lymphocytes ; le second pour prédire une hospitalisation en service de soins intensifs supérieure ou égale à 3 jours à partir de la cPLi, de la température, des lactates, de la glycémie et de la CRP.

Seuls quatre scores pronostiques – le « score d'organes », l'« index de sévérité clinique », le « (s)CAPS » et le « (L)qSOFA » - ont été proposés dans le cadre la PA du chien. Parmi eux, seul le (s)CAPS a été **vraiment validé par la communauté vétérinaire** - il était par ailleurs associé à des performances très décevantes dans notre étude. De plus, contrairement à notre étude, **aucun modèle ne permettait la prédiction de la durée d'hospitalisation** en service de soins intensifs. Ces absences de données montrent

l'intérêt majeur que nos deux modèles pourraient représenter dans la démarche thérapeutique et pronostique de la PA du chien. En outre, les modèles que nous avons proposés étaient associés à des **performances particulièrement intéressantes**, avec une AUC de 0.845 +/- 0.157 pour la mortalité et une AUC de 0.857 +/- 0.123 pour la durée d'hospitalisation.

L'ensemble des critères cliniques et paracliniques utilisés par nos modèles, hors exception, font généralement partie des **paramètres systématiquement mesurés au cours de la démarche diagnostique d'une PA canine**, n'engendrant ainsi pas de surcroît de travail pour le vétérinaire, d'invasivité pour le chien ou de frais pour le propriétaire. La majorité d'entre eux incluaient des caractéristiques cliniques – la température - ou des dosages – la glycémie, la CRP, les lymphocytes, la bilirubine totale, les lactates ... - qui, à ce jour, n'avaient **jamais été considérés dans ce contexte en médecine vétérinaire**, soulignant le caractère novateur des résultats de notre étude (Fabrès *et al.*, 2019 ; Kuzi *et al.*, 2020b ; Mansfield *et al.*, 2008 ; Ortolani et Bellis, 2021 ; Ruaux et Atwell, 1998).

Si une fonction explicite prête à l'emploi a pu être extraite pour chaque modèle, celle-ci reste **peu aisée d'usage**. La création d'une **application mobile** intégrant ces fonctions pourrait permettre une utilisation de ces modèles au chevet du patient dans la pratique courante.

Notre étude a abouti à la proposition de deux modèles de prédiction de la mortalité et de la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs lors de pancréatite aiguë du chien, incluant plusieurs critères cliniques et paracliniques. L'ensemble des paramètres d'entrée ont été sélectionnés sur des **critères d'intérêt pronostique** mais aussi de **disponibilité** et de **coût**, afin de faciliter *a maxima* l'usage de ces modèles au chevet du patient en exercice généraliste.

Le premier modèle permet d'estimer une probabilité de décès à partir des valeurs de la **créatininémie**, de la **bilirubinémie totale**, des **lactatémie**, de la **kaliémie** et de la **numération lymphocytaire** ; le second celle d'une durée d'hospitalisation en service de soins intensifs à partir de la **cPLi**, de la **température rectale**, de la **lactatémie**, de la **glycémie** et de la **concentration sanguine en CRP**.

Ces modèles ont été tous les deux **validés sur une cohorte isolée** avec des performances très intéressantes : le modèle pour la prédiction de la mortalité était ainsi associé à une aire sous la courbe ROC de **0.845 +/- 0.157**, avec une **sensibilité de 86 %** et une **spécificité de 83 %** pour un seuil de probabilité défini à **0.18**, tandis que le modèle pour la prédiction de la durée d'hospitalisation était associé à une aire sous la courbe de **0.857 +/- 0.123**, avec une **sensibilité de 94 %** et une **spécificité de 75 %** pour un seuil de probabilité défini à **0.26**.

C. Analyse du procédé méthodologique

L'ensemble de la discussion proposée ci-après a été élaborée à partir d'une documentation personnelle sur l'apprentissage automatique et plus précisément sur les machines à vecteurs de support (Cihan *et al.*, 2017 ; Ding *et al.*, 2021 ; Ghosh et Dasgupta, 2022 ; Hassan *et al.*, 2022 ; Qin, 2020 ; Rebala *et al.*, 2019 ; Schofield *et al.*, 2021 ; Scholkopf *et al.*, 1997 ; Tan *et al.*, 2011 ; Thurnhofer-Hemsi *et al.*, 2020).

a. Intérêts de l'apprentissage automatique

L'intérêt majeur de l'apprentissage automatique dans le cadre de notre étude a été de mettre en évidence le pouvoir discriminant de certaines **expositions non linéaires**, souvent consensuellement prises en compte en clinique, sans qu'aucune étude n'ait réussi à en démontrer objectivement le réel intérêt avec des outils statistiques usuels. En particulier, l'utilisation d'un SVM à base radiale nous a permis de révéler l'importance de nombreuses expositions non linéaires qui n'apparaissaient pas corrélées au pronostic par la

méthode de Pearson. C'est le cas notamment de la température, du pH sanguin, de la p_vCO₂, des bicarbonates, du potassium, du chlore, du trou anionique, du ratio Na/K, des lymphocytes et du fibrinogène.

De plus, l'utilisation de l'intelligence artificielle, en prodiguant à l'ordinateur la capacité « d'apprendre » et de résoudre des tâches grâce à une forme d'autonomie et d'inventivité, nous a permis de garantir la conception d'un **modèle a priori le plus optimisé possible** à partir de nos données.

Par ailleurs, l'emploi d'un SVM nous a permis au terme de l'étude de proposer un modèle combinant **plusieurs paramètres**. Le choix du nombre d'expositions d'entrée a été défini à six mais un modèle **potentiellement bien plus complexe**, et difficile à définir avec des outils statistiques simples, aurait pu être élaboré.

Cette méthode s'est avérée particulièrement adaptée à la **démarche exploratoire** de notre étude. Elle permettait de traiter **individuellement** et **collectivement** un grand nombre de données, en y associant des **critères de performance**. Les **potentiels biais induits par le hasard** ont pu être **minimisés** par rapport à certaines analyses statistiques classiques : en variant la façon de définir les cohortes d'entraînement et de validation et la proportion des effectifs entre les deux cohortes, en utilisant des boucles informatiques qui nous ont permis de répéter les opérations un grand nombre de fois et de définir des critères objectifs à partir des performances moyennes, par exemple.

b. Discussion autour du choix de la méthode d'apprentissage automatique choisie

Une étude en médecine vétérinaire se place la plupart du temps dans un contexte d'**apprentissage supervisé** : les données d'entraînement sont associées à une **issue connue**, et l'objectif du modèle est de concevoir une méthode de prédiction de nouvelles données dont l'issue n'est pas connue. Il existe par ailleurs des méthodes d'apprentissages non supervisé, semi-supervisé, par renforcement, par transfert et en ligne qui trouvent moins d'application ce jour en médecine vétérinaire.

Plusieurs **méthodes d'apprentissage supervisé** existent. Les plus fréquentes sont :

- La **régression linéaire** (Linear regression) : modélisation d'une relation linéaire entre une variable continue et une ou plusieurs variables indépendantes (potentiellement continues) ; elle repose sur l'utilisation d'une fonction linéaire appliquée aux caractéristiques ;
- La **régression logistique** (Logistic Regression) : estimation de la probabilité pour une variable d'appartenir à une classe donnée – dans un contexte de classification binaire ou de classification multiclasse ; elle repose sur l'utilisation d'une fonction logistique ;
- Les **arbres de décision** (Decision Trees) : modélisation d'une prédiction sous forme d'une série de décisions successives basées sur les caractéristiques des données ; ils reposent sur un processus de division récursif ;
- Les **forêts aléatoires** (Random Forest) : modélisation d'une prédiction grâce au travail conjoint de plusieurs arbres de décision fournissant une prédiction individuelle à partir d'un sous ensemble aléatoire des données d'entraînement ;
- La **proximité des voisins** (k-Nearest-Neighbors) : estimation d'une prédiction en déterminant et en considérant les issues des voisins les plus proches de la donnée d'entrée ;
- Les **machines à vecteurs de support** (Support Vector Machines) : estimation d'une prédiction en déterminant un hyperplan qui optimise la séparation (et en particulier maximise la distance) entre les données de différentes classes ; ils peuvent nécessiter l'utilisation de fonctions noyaux pour traiter des variables non linéaires ;
- Les **réseaux de neurone** (Neural Networks) : réalisation d'une tâche variable par coopération de couches de neurones interconnectées, chaque neurone étant une unité de calcul qui applique une transformation linéaire ou non.

Grâce à notre utilisation en clinique mais aussi à l'étude descriptive de certaines de nos expositions, nous avons suspecté que certaines d'entre elles pourraient potentiellement être associées au pronostic selon une

relation non linéaire. L'emploi de régressions linéaire et logistique, toutes deux permettant d'étudier des relations linéaires, semblait donc à ce titre peu adapté pour notre étude.

De plus, l'objectif premier de cette étude était de produire **un modèle global généralisable et directement applicable en clinique** sous la forme, par exemple, d'une formule mathématique ou d'une application digitale. Dans une optique d'optimisation clinique – notamment de **minimisation des examens complémentaires**, pour des questions de bien-être animal et de coût – mais aussi de **compréhension des mécanismes physiopathologiques** relatifs à l'affection étudiée, il nous a semblé important de choisir une méthode qui s'intéressait à la **distribution des données** : ce critère nous a permis d'exclure en particulier les algorithmes de proximité des voisins, qui présentent par ailleurs le risque d'apporter trop d'importance aux valeurs aberrantes. De même, les réseaux de neurones les plus usuellement conçus à ce jour, étant donnée leur complexité, sont souvent considérés comme des « boîtes noires » et ne permettent pas une compréhension de l'importance des différentes composantes étudiées : ils n'ont pas été retenus pour notre étude.

Entre les arbres de décisions et le SVM, notre choix s'est finalement porté sur le SVM, qui présentait l'avantage supplémentaire de pouvoir être **extrait sous la forme d'une formule mathématique** directement utilisable en clinique au chevet du patient et propice à l'interprétation et à la compréhension clinique. Il est intéressant de noter que nos maladies ont toutes les trois été **classifiées de façon binaire**. Néanmoins, si elles avaient pris une forme continue, l'utilisation d'un SVM n'aurait pas été possible et une autre méthode aurait dû être envisagée.

Un SVM admet une **fonction noyau** (kernel). Celle-ci permet, si besoin, de transformer les données d'entrée dans un espace de dimension supérieure afin de **ramener la distribution des données à un problème linéaire**. Les fonctions noyau les plus courantes sont :

- La **fonction linéaire** : elle ne transforme pas les données d'entrée ;
- La **fonction polynômiale** : elle transforme les données en utilisant un polynôme de degré d aux données ;
- La **fonction sigmoïde** : elle transforme les données en utilisant une fonction sigmoïde ;
- La **fonction à base radiale** (ou fonction gaussienne) : elle transforme les données en utilisant une fonction exponentielle de la distance entre les vecteurs d'entrée et les vecteurs de support, c'est-à-dire les points les plus discriminants permettant de définir la frontière de décision.

Dans notre cas, nous suspectons des relations non linéaires pour certaines expositions, et nous ne disposons d'aucun argument pour avoir recours à une fonction polynômiale ou sigmoïde. Un **SVM à base radiale**, capable de modéliser une grande variété de relations non linéaires, semblait donc le choix le plus adapté pour notre étude exploratoire.

c. Limites de l'apprentissage automatique

Notre étude nous a permis de mettre en exergue plusieurs limites de l'apprentissage automatique. La première constitue le **risque de surapprentissage** (overfitting), c'est-à-dire le risque de proposer un modèle, certes très performant, mais trop calqué sur les données d'entraînement et **non généralisable**. Nous avons notamment observé ce phénomène lorsque nous déterminions les **valeurs de C et gamma optimales par validation croisée** (Figure 61).

L'une des façons de minimiser cette limite dans notre étude a été de **valider graphiquement** les modèles proposés et d'**imposer des valeurs de C et gamma faibles**, au détriment parfois de la performance effective.

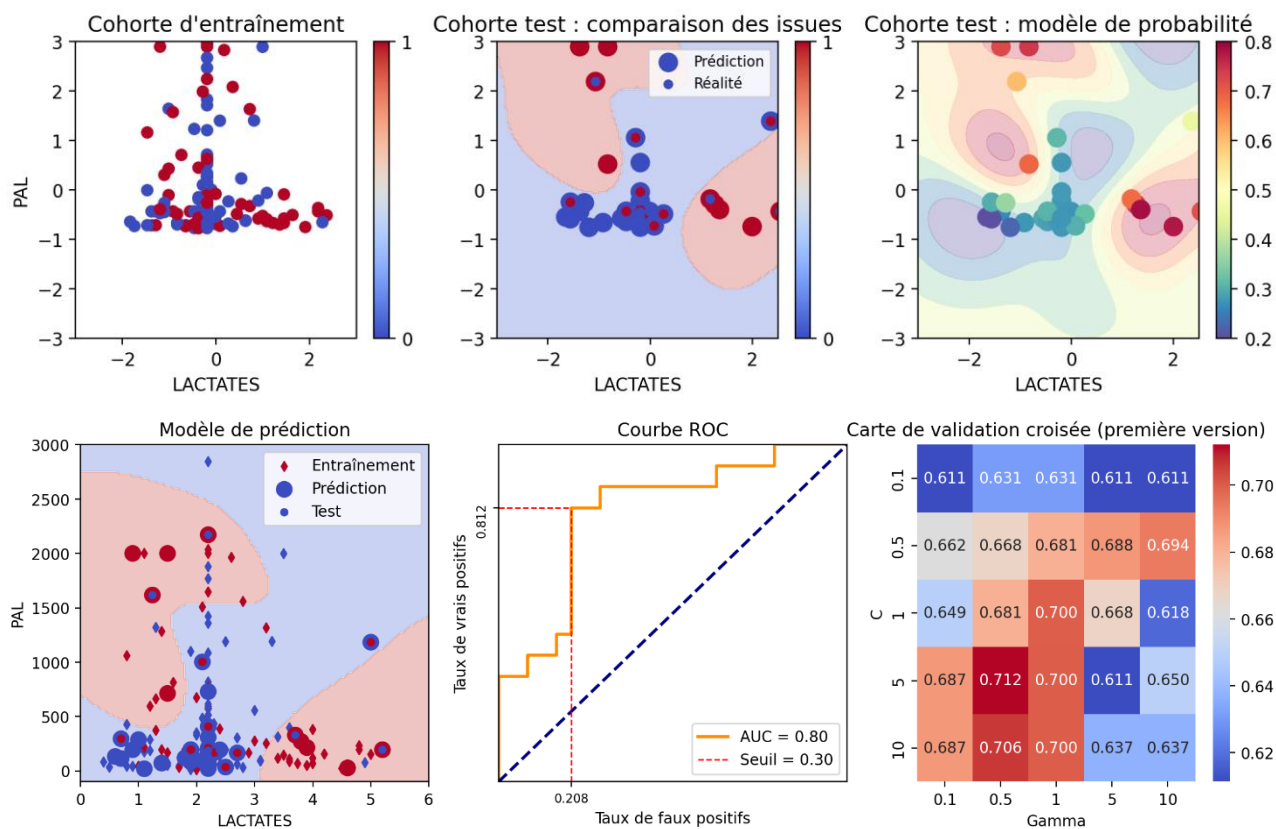


Figure 61 : Illustration du risque de surapprentissage par une machine à vecteurs de support à base radiale

La **puissance de l'ordinateur et le temps de traitement** constituent des freins majeurs à l'élaboration de modèles toujours plus complexes et plus optimisés. En particulier, certains **paramètres définis par l'opérateur par convention** – par exemple, le fait de séparer l'échantillon en une cohorte d'entraînement et une cohorte de validation selon une proportion 80 % - 20 %, le choix des paramètres C et gamma à respectivement 1 et 0.1 – ou **choisis au hasard** – par exemple, la méthode de séparation des cohortes d'entraînement et de test – peuvent être potentiellement à l'origine de biais dans la conception du modèle et dans l'évaluation de ses performances. Une puissance de calcul infinie pourrait en théorie minimiser drastiquement ces biais mais reste peu disponible en pratique.

Dans notre étude, nous avons essayé de limiter ces biais en **vérifiant la répétabilité des performances après variation manuelle** de ces paramètres définis arbitrairement ou au hasard. Conservons par ailleurs à l'esprit que ce type de biais **existe également en cas d'utilisation des méthodes statistiques usuelles**, et que l'apprentissage automatique reste probablement une option, quoiqu'encore perfectible, permettant une plus grande maîtrise de ces biais.

De plus, l'utilisation d'un SVM s'est avérée très peu performante en cas de **faible recrutement**, et en particulier une occurrence non suffisante de la maladie. En cas de paramètre potentiellement réellement discriminant, le manque de données, pour l'entraînement mais aussi pour la validation, pouvait aboutir dans certaines configurations de séparation des cohortes à des **performances très décevantes** par rapport à la réalité. Ainsi, il pouvait arriver que l'entraînement aboutisse à un modèle cohérent mais que l'absence d'occurrence de la maladie dans la cohorte de validation conduise à de mauvais résultats de performance – en l'absence de validation possible (Figure 62).

A contrario, un manque de recrutement pouvait aboutir à un entraînement non adapté du SVM et à un modèle aboutissant à la **prédiction d'un bon pronostic de façon systématique** : la maladie ne se produisant

que très rarement dans l'échantillon, ce type de configuration pouvait aboutir à une **évaluation complètement surestimée de la performance** d'une exposition donnée (Figure 63).

Dans notre étude, ces configurations ont été minimisées par **évaluation graphique systématique** des expositions d'intérêt et **élimination des expositions associées à un trop faible recrutement pour certaines maladies**. Il convient ainsi de conserver à l'esprit que certaines de nos expositions auraient pu avoir un potentiel discriminant mais n'ont pas été conservées dans notre étude à cause d'un trop faible recrutement.

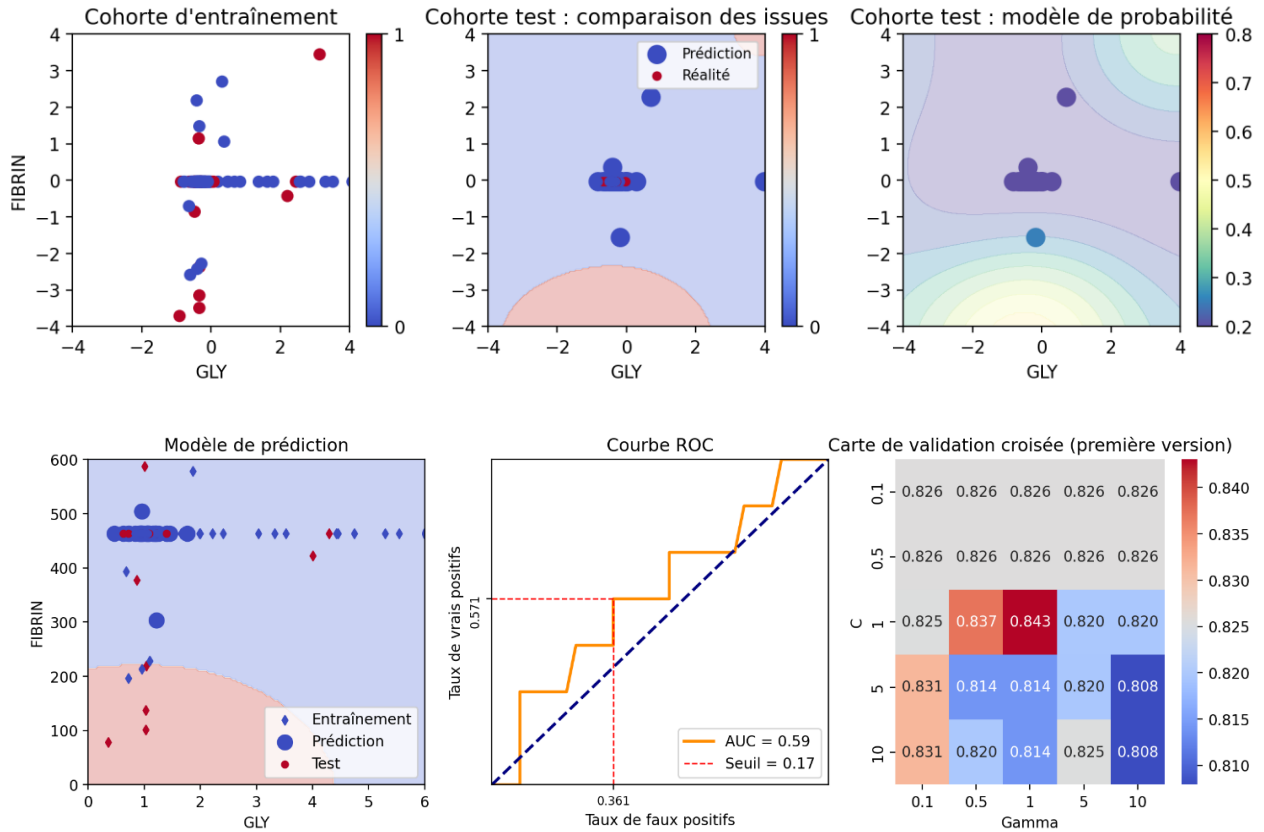


Figure 62 : Illustration de l'impact possible du manque de données sur les performances évaluées par l'algorithme d'apprentissage automatique pour une exposition a priori discriminante pour le pronostic

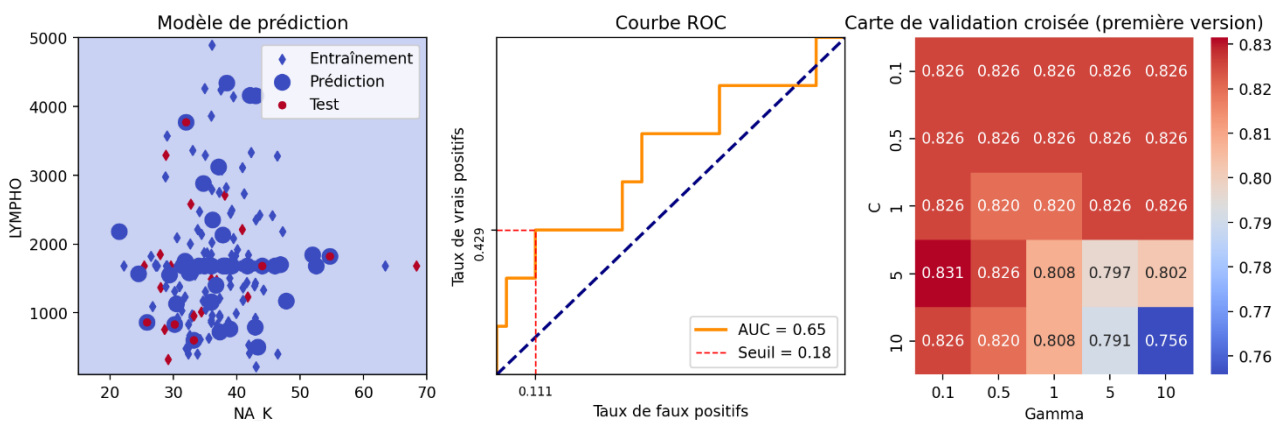


Figure 63 : Illustration de l'impact possible du manque de données sur les performances évaluées par l'algorithme d'apprentissage automatique pour une exposition a priori non discriminante pour le pronostic

Enfin, il convient de rappeler que, malgré tous les avantages que peut présenter l'apprentissage automatique, il ne saurait, au stade actuel des avancées technologiques, être utilisé sans la **vérification d'un humain**, et plus particulièrement, dans notre cas, d'un praticien vétérinaire. La **conscience des limites** d'utilisation de chaque méthode et la **maîtrise de chaque étape du code**, mais aussi une **capacité d'interprétation des données et des résultats** proposés par le SVM semblent ainsi indispensables à son utilisation fiable et optimale.

d. Perspectives

Si notre modèle a été évalué sur une cohorte de validation, un **processus de validation** à plus **large échelle**, semble nécessaire afin d'en certifier la fiabilité et la performance. En particulier, une validation sur une **cohorte multicentrique** permettrait de s'assurer que le modèle proposé s'affranchit des pratiques cliniques exercées au CHUVA et apparaît indispensable à une généralisation universelle des résultats proposés.

Beaucoup de **méthodes d'apprentissage automatique** pourraient trouver des applications en médecine vétérinaire, en fonction du **type de données**, de l'ampleur du **recrutement** et de l'**objectif clinique** de l'étude. Dans notre cas, la **réalisation d'un arbre de décision** – ou d'une forêt aléatoire – aurait pu être pertinente. Le principe est d'aboutir à une décision – dans notre cas, le pronostic final – par cheminement en plusieurs étapes, celles-ci étant conditionnées les unes par rapport aux autres. A chaque embranchement, l'arbre invite à considérer la valeur d'un paramètre donné et de la comparer à un seuil. En fonction du résultat de cette comparaison, différentes branches peuvent être empruntées : l'utilisateur aboutit alors à un pronostic établi ou à un nouveau nœud, qui à son tour reprend la même démarche. La proposition d'un arbre de décision simple et explicite, comme illustrée dans les Figures 64 et 65 pour la prédiction du décès et de la durée d'hospitalisation respectivement en cas de PA chez le chien, pourrait connaître de nombreuses applications concrètes en clinique.

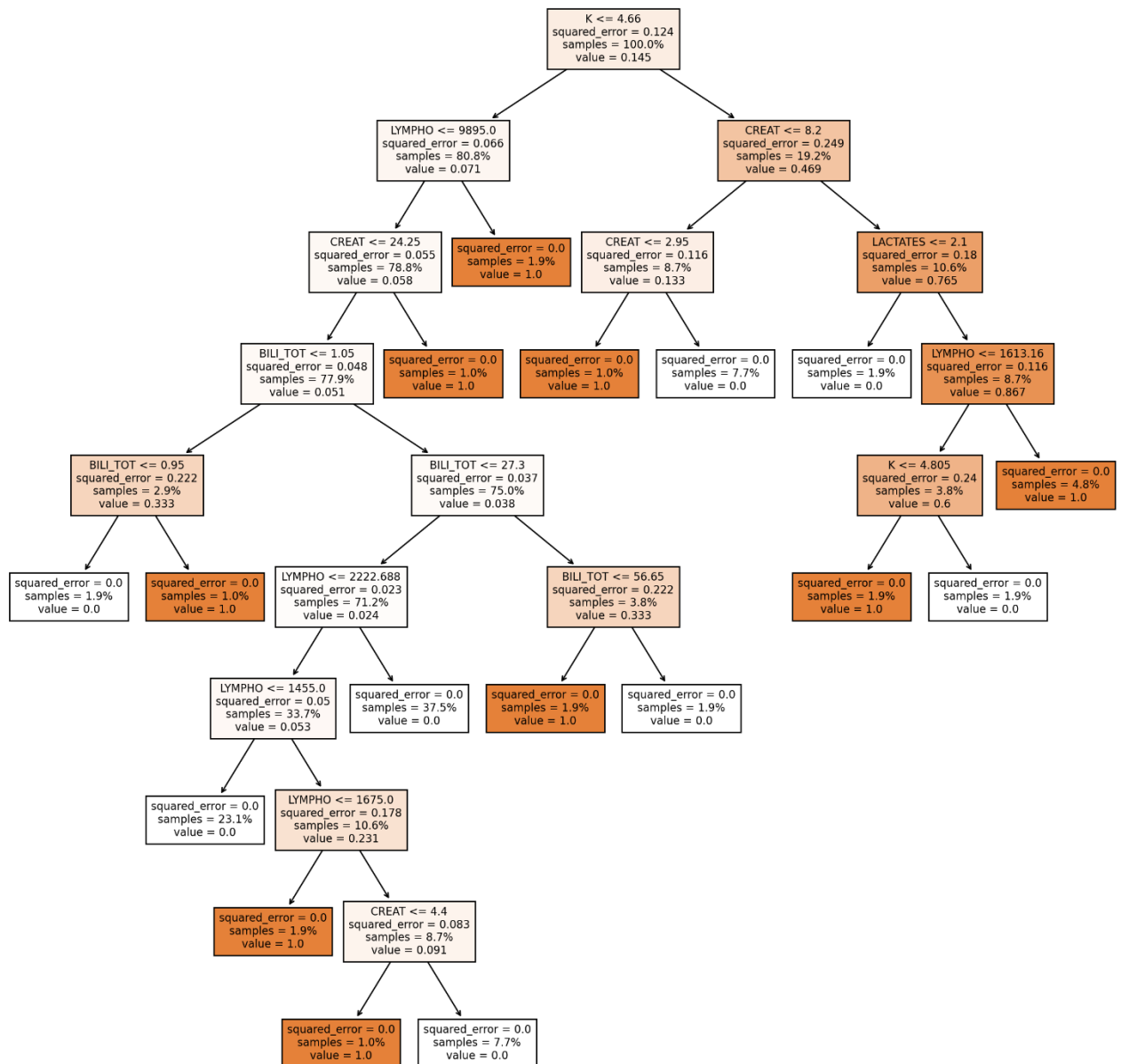


Figure 64 : Perspective de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire : exemple d'un arbre de décision pour la prédiction du décès grâce à la kaliémie, à la concentration sanguine en lymphocytes, à la créatininémie, à la lactatémie et à la bilirubinémie totale par algorithme de forêt aléatoire

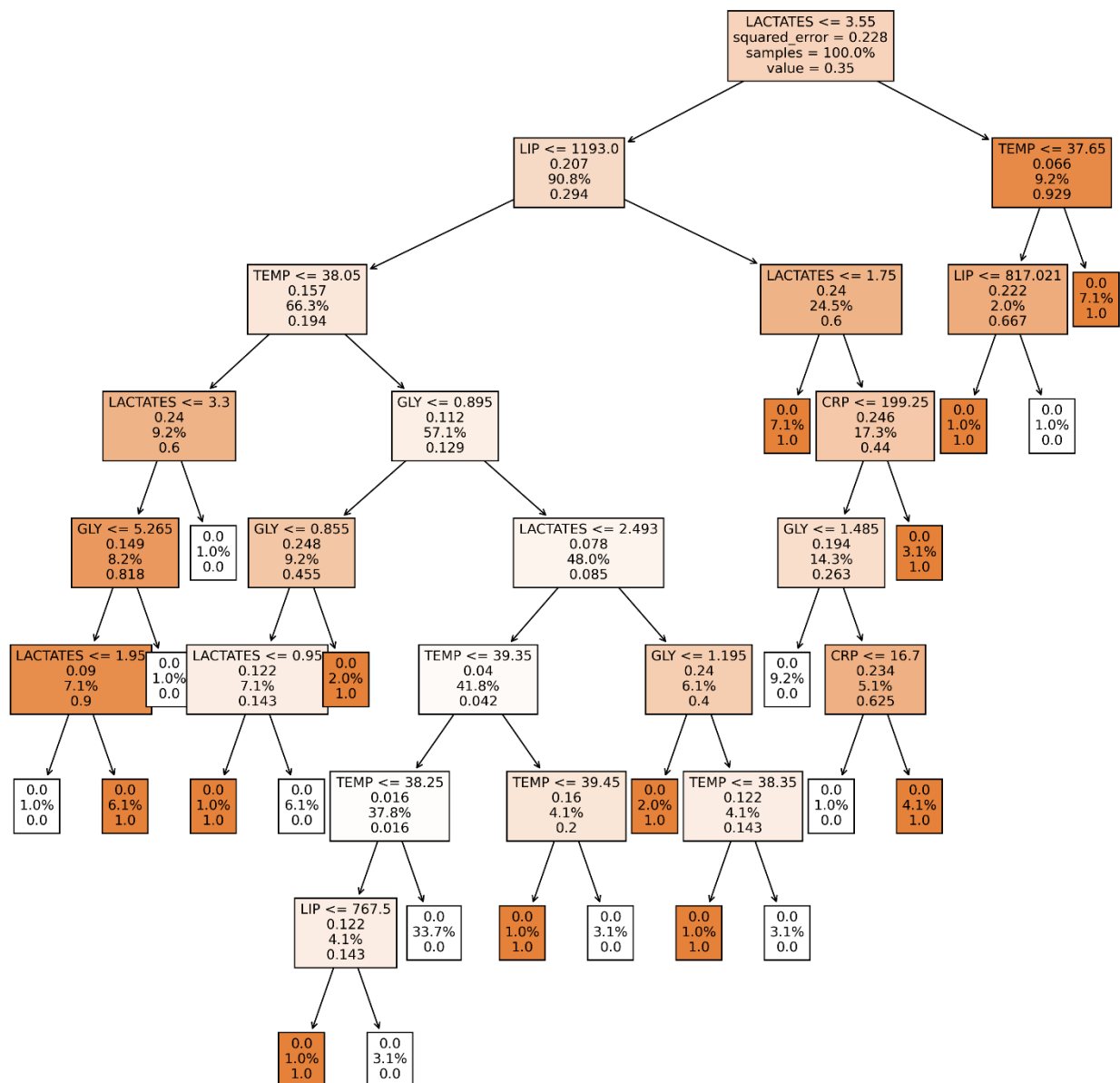


Figure 65 : Perspective de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire : exemple d'un arbre de décision pour la prédiction de la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs grâce aux lactates, à la protéine C réactive, à la glycémie, à l'immunoréactivité de la lipase spécifique pancréatique canine et à la température par algorithme de forêt aléatoire

L'un des objectifs de cette étude était méthodologique. Nous avons cherché à montrer que l'apprentissage automatique pouvait présenter un intérêt en médecine vétérinaire en proposant un exemple de protocole pour la prédiction de la PA du chien. L'apprentissage automatique pourrait trouver toutes sortes d'**applications concrètes** en médecine vétérinaire : prédiction d'un **diagnostic**, aide à la décision d'une **prise en charge thérapeutique**, prédiction d'un **pronostic** ... La prise en charge de nombreuses affections qui constituent encore aujourd'hui des défis cliniques pour le praticien pourrait être considérablement améliorée par l'utilisation croissante de l'apprentissage automatique.

Cette étude constitue donc un exemple d'utilisation de ce type de méthodes en médecine vétérinaire, démontrant en particulier ces nombreux atouts : notamment, les possibilités de mettre en évidence des **corrélations non linéaires** entre deux paramètres, d'élaborer des **modèles complexes** et **a priori les plus optimisés** possibles et de **réduire des biais** par répétition des opérations.

Elle nous a également permis d'en illustrer les limites, comme celles imposées par **la puissance de l'ordinateur**, le **temps de traitement** et le **faible recrutement**, ou encore le risque de **surapprentissage**.

Nous avons conçu dans le cadre de cette étude une machine à vecteurs de support à base radiale mais d'autres outils, comme les **arbres de décision**, auraient pu être envisagés et connaître des applications majeures en clinique.

Conclusion

La pancréatite aiguë est une affection fréquente qui peut toucher des chiens de tout âge, de tout sexe et de toute race. Encore mal comprise dans sa physiopathologie, et de cause idiopathique dans la majorité des cas, elle n'en reste pas moins une affection grave pouvant aboutir au décès dans 20 à 58 % des cas. La prise en charge de cette affection, mais aussi de ses fréquentes complications, constitue un défi encore majeur en médecine vétérinaire. Elle peut par ailleurs requérir des soins hospitaliers lourds et coûteux pour le propriétaire qui nécessitent d'être pris en considération.

Dans ce contexte, l'estimation du risque de mortalité et d'une hospitalisation de longue durée, ainsi que l'anticipation d'éventuelles dégradations cliniques – se caractérisant notamment par un transfert depuis un service d'hospitalisation vers le service de soins intensifs - semblent donc primordiales et indispensables à la réalisation d'une prise en charge optimale, avec une précocité et une agressivité adaptées, mais aussi à la préparation émotionnelle et financière du propriétaire. Étonnamment, malgré de nombreuses études, très peu de facteurs de mortalité et d'hospitalisation de longue durée ont été consensuellement admis par la communauté vétérinaire. De même, les facteurs de risque pour un transfert retour en service de soins intensifs en cas de pancréatite aiguë chez le chien n'ont jamais été évalués. Une nouvelle étude semblait donc nécessaire afin de compléter ces données.

La partie expérimentale de cette thèse s'est portée sur l'étude de facteurs pronostiques de la pancréatite aiguë canine à partir d'une cohorte de 215 chiens atteints de cette affection, un effectif plutôt conséquent pour ce contexte clinique. Au total, 95 critères cliniques et paracliniques, prenant des valeurs binaires, semi-quantitatives ou quantitatives, ont été étudiés.

Les premiers facteurs pronostiques mis en évidence étaient cohérents avec les données de la littérature. Des augmentations de l'urémie, de la lipase spécifique pancréatique canine, des lactates, de la CRP et une diminution du calcium ionisé étaient ainsi corrélés à la durée d'hospitalisation, tandis que des augmentations de la créatininémie, de la bilirubinémie totale, des lactates et la présence de signes en faveur d'un épanchement thoracique à la radiographie thoracique l'étaient avec la mortalité.

De plus, notre étude a permis de révéler des corrélations jusqu'alors jamais rapportées – car jamais démontrées ou jamais évaluées - dans la littérature vétérinaire dans le contexte de la pancréatite aiguë du chien : la durée d'hospitalisation était ainsi corrélée à la présence d'une hypovigilance et/ou d'un abattement marqué, à la diminution et à l'augmentation de la température rectale, à la présence d'une glucosurie, à la diminution et à l'augmentation du pH sanguin, à la diminution et à l'augmentation de la pression partielle veineuse en CO₂, à la diminution et à l'augmentation de la bicarbonatémie, à la diminution et à l'augmentation de la chlorémie, à la diminution et à l'augmentation du trou anionique, à la diminution et l'augmentation du ratio natrémie/kaliémie (Na/K), à l'augmentation de la glycémie, à l'augmentation de la protéinémie totale, à l'augmentation de la bilirubinémie totale, à l'augmentation du score albumine bilirubine (ALBI), à l'augmentation du ratio concentration sanguine en CRP/albuminémie (CRP/albumine), à l'augmentation de la numération réticulocytaire, à la diminution de la folatémie, à la diminution et à l'augmentation du fibrinogénémie et à l'augmentation du ratio Temps de Quick sur la borne supérieure de son intervalle de référence. La mortalité était quant à elle corrélée à une augmentation de la pression artérielle, à la diminution et à l'augmentation de la kaliémie, à l'augmentation de l'activité des PAL, à l'augmentation de la numération lymphocytaire et à l'augmentation de la cobalaminémie. Par ailleurs, notre étude a permis de montrer une corrélation entre une dégradation à l'origine d'un transfert retour en service de soins intensifs et l'augmentation de la pression artérielle et la présence de zones d'opacification alvéolaire à la radiographie thoracique.

Plus particulièrement, cette étude constitue l'une des rares dans la littérature vétérinaire à avoir évalué l'intérêt des indices de pulsatilité (IP) de résistivité (IR) chez le chien, constituant donc une source rare de données descriptives et analytiques pour cette méthode émergente. Elle a notamment permis de mettre en évidence l'existence de certaines conditions – telles qu'un poids faible, une fréquence respiratoire élevée, une

pression artérielle élevée et une glycémie élevée – qui semblent devoir être considérées lors de l'interprétation des valeurs des indices de pulsatilité et de résistivité. De plus, ses résultats suggèrent un potentiel intérêt des mesures de Doppler rénal dans la détection d'une insuffisance rénale aiguë, mais aussi dans la détermination du pronostic de la pancréatite aiguë.

A la lumière de ces résultats, deux modèles de prédiction de la mortalité et de la durée d'hospitalisation en service de soins intensifs lors de pancréatite aiguë du chien, incluant plusieurs critères cliniques et paracliniques, ont été proposés. Leur élaboration a reposé sur des critères de pertinence mais aussi de disponibilité et de coût. Tous deux ont été validés sur une cohorte isolée avec des performances très intéressantes, avec notamment des aires sous la courbe ROC de respectivement 0.845 ± 0.157 et de 0.857 ± 0.123 . Seuls quatre scores pour la mortalité, dont un seul réellement validé par la communauté vétérinaire, et aucun pour la durée d'hospitalisation, ayant été proposés dans la littérature vétérinaire, les résultats de notre étude trouvent donc une application clinique majeure et pourraient permettre à terme une amélioration de la prise en charge de cette affection. Si leur utilisation en pratique courante reste peu accessible à ce jour en l'absence d'application informatique, leur composition pourrait d'ores et déjà inviter le clinicien à systématiser la réalisation d'un examen clinique complet - incluant en particulier la mesure de la température rectale et de la pression artérielle, d'un examen biochimique classique, d'un ionogramme et d'une numération formule sanguine et la mesure de la concentration sanguine en CRP, de la lactatémie et de la bilirubinémie totale dans un contexte de pancréatite aiguë chez le chien.

Cette étude exploratoire a donc permis d'ouvrir de nouvelles perspectives sur de nombreux paramètres prometteurs et innovants. Une étude prospective multicentrique de validation reste néanmoins nécessaire afin d'en confirmer les éventuels intérêts pronostiques et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Enfin, notre étude a reposé sur l'utilisation de l'apprentissage automatique. L'intelligence artificielle comme aide à la prise de décisions et comme outils diagnostique, thérapeutique ou pronostique ne fait l'objet que de rares études en médecine vétérinaire mais est probablement vouée à connaître une expansion majeure dans les années qui viennent étant données les perspectives qu'elle offre.

Cette étude, pilote, constitue la première description de l'usage de l'apprentissage automatique pour la détermination du pronostic d'une affection en médecine vétérinaire. Elle nous a permis d'en illustrer les nombreux atouts, mais aussi les limites.

Notre étude a donc permis de répondre à notre double objectif initial, médical et méthodologique : médical, tout d'abord, car elle nous a permis de confirmer et de révéler des potentiels nouveaux facteurs pronostiques pour la pancréatite aiguë du chien, avec une étude en particulier des mesures de Doppler rénal, et de proposer deux modèles incluant plusieurs paramètres facilement utilisables en clinique généraliste, validés dans une cohorte isolée avec des performances excellentes ; méthodologique, ensuite, car elle a reposé sur l'emploi de l'apprentissage automatique, une technique peu décrite mais très prometteuse en médecine vétérinaire.

Nous espérons que cette étude contribuera à améliorer l'estimation du pronostic et à optimiser la prise en charge, aujourd'hui encore difficile, de la pancréatite aiguë du chien, mais aussi qu'elle ouvrira la voie, grâce à ses résultats innovants, à de nombreuses autres explorations et publications sur le sujet. Par ailleurs, la méthodologie prometteuse proposée dans cette étude pourrait être reproduite dans de nombreux autres contextes physiologiques et pathologiques, et permettre une amélioration de la compréhension, du diagnostic et de la prise en charge de nombreuses autres affections en médecine vétérinaire.

Liste des références bibliographiques

- ABU-ZIDAN, F.M., WINDSOR, J.A. (2002) Lexipafant and acute pancreatitis: a critical appraisal of the clinical trials. *The European Journal of Surgery* vol. 168, n° 4, p. 215-219. [https://doi.org/10.1080/11024150260102816]
- ADRIAN, A.M., TWEDT, D.C., KRAFT, S.L., *et al.* (2015) Computed tomographic angiography under sedation in the diagnosis of suspected canine pancreatitis: a pilot study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 29, n° 1, p. 97-103. [https://doi.org/10.1111/jvim.12467]
- AKSHINTALA, V.S., SPERNA WEILAND, C.J., BHULLAR, F.A., *et al.* (2021) Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* vol. 6, n° 9, p. 733-742. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00170-9]
- ALBARRACIN, V., TELES, M., MELÉNDEZ-LAZO, A., *et al.* (2015) Canine Pancreas-Specific Lipase and C-reactive Protein in Dogs Treated With Anticonvulsants (Phenobarbital and Potassium Bromide). *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 30, n° 2, p. 57-61. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2015.07.007]
- ALBERTI, P., PANDO, E., MATA, R., *et al.* (2022) The role of procalcitonin as a prognostic factor for acute cholangitis and infections in acute pancreatitis: a prospective cohort study from a European single center. *HPB* vol. 24, n° 6, p. 875-884. [https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.10.016]
- ALDRIDGE, C.F., BEHREND, E.N., SMITH, J.R., *et al.* (2020) Accuracy of urine dipstick tests and urine glucose-to-creatinine ratios for assessment of glucosuria in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 257, n° 4, p. 391-396. [https://doi.org/10.2460/javma.257.4.391]
- ALSFASSER, G., SCHWANDNER, F., PERTSCHY, A., *et al.* (2012) Treatment of necrotizing pancreatitis: redefining the role of surgery. *World Journal of Surgery* vol. 36, n° 5, p. 1142-1147. [https://doi.org/10.1007/s00268-012-1504-5]
- AMES, M.K., ATKINS, C.E., PITT, B. (2019) The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 363-382. [https://doi.org/10.1111/jvim.15454]
- ANDERSON, C.R., BIRCHARD, S.J., POWERS, B.E., *et al.* (2001) Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 37, n° 1, p. 93-97. [https://doi.org/10.5326/15473317-37-1-93]
- ANDERSON, J.R., CORNELL, K.K., PARNELL, N.K., *et al.* (2008) Pancreatic abscess in 36 dogs: a retrospective analysis of prognostic indicators. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 44, n° 4, p. 171-179. [https://doi.org/10.5326/0440171]
- ANDRÈS, E., SERRAJ, K., ZHU, J., *et al.* (2013) The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* vol. 106, n° 6, p. 505-515. [https://doi.org/10.1093/qjmed/hct051]
- ANG, A.D., ADHIKARI, S., NG, S.W., *et al.* (2009) Expression of nitric oxide synthase isoforms and nitric oxide production in acute pancreatitis and associated lung injury. *Pancreatology* vol. 9, n° 1-2, p. 150-159. [https://doi.org/10.1159/000178886]
- ANNANE, D., PASTORES, S.M., ROCHWERG, B., *et al.* (2017) Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Critical Care Medicine* vol. 45, n° 12, p. 2078-2088. [https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002737]
- APPERLEY, S., PARK, H.Y., HOLMES, D.T., *et al.* (2015) Serum Bilirubin and Disease Progression in Mild COPD. *Chest* vol. 148, n° 1, p. 169-175. [https://doi.org/10.1378/chest.14-2150]
- ARENDRT, J.F.B., NEXO, E. (2013) Unexpected high plasma cobalamin : proposal for a diagnostic strategy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* vol. 51, n° 3, p. 489-496. [https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0545]

- AROCH, I., SEGEV, G., KLEMENT, E., *et al.* (2004) Fatal *Vipera xanthina palestinae* envenomation in 16 dogs. *Veterinary and Human Toxicology* vol. 46, n° 5, p. 268-272.
- ARSENAULT, W.G., MESSICK, J.B. (2005) Acute granulocytic ehrlichiosis in a rottweiler. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 41, n° 5, p. 323-326. [https://doi.org/10.5326/0410323]
- ARTINIAN, V., KRAYEM, H., DIGIOVINE, B. (2006) Effects of Early Enteral Feeding on the Outcome of Critically Ill Mechanically Ventilated Medical Patients. *Chest* vol. 129, n° 4, p. 960-967. [https://doi.org/10.1378/chest.129.4.960]
- ASHRAF, H., COLOMBO, J.P., MARCUCCI, V., *et al.* (2021) A Clinical Overview of Acute and Chronic Pancreatitis: The Medical and Surgical Management. *Cureus* vol. 13, n° 11, p. e19764. [https://doi.org/10.7759/cureus.19764]
- ASSIS, M.M.Q. (2012) Valores da dopplerfluxometria renal em cães clinicamente sadios de distintas faixas etárias. *Sao Paulo*. [https://doi.org/https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/98002/assis_mmq_me_botfmvz.pdf?sequence=1&isAllowed=y]
- ASTE, G., DI TOMMASO, M., STEINER, J.M., *et al.* (2005) Pancreatitis associated with N-methylglucamine therapy in a dog with leishmaniasis. *Veterinary Research Communications* vol. 29 Suppl 2, p. 269-272. [https://doi.org/10.1007/s11259-005-0059-4]
- AUPPERLE-LELLBACH, H., TÖRNER, K., STAUDACHER, M., *et al.* (2020) Histopathological findings and canine pancreatic lipase immunoreactivity in normal dogs and dogs with inflammatory and neoplastic diseases of the pancreas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 3, p. 1127-1134. [https://doi.org/10.1111/jvim.15779]
- AUPPERLE-LELLBACH, H., TÖRNER, K., STAUDACHER, M., *et al.* (2019) Characterization of 22 Canine Pancreatic Carcinomas and Review of Literature. *Journal of Comparative Pathology* vol. 173, p. 71-82. [https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.10.008]
- AVANTE, L., FELICIANO, M., USCATEGUI, R., *et al.* (2020) Pancreatic Evaluation in Dogs Using Different Ultrasonographic Techniques – Preliminary Results. *Acta Veterinaria* vol. 70. [https://doi.org/10.2478/acve-2020-0018]
- AWLA, D., ABDULLA, A., ZHANG, S., *et al.* (2011) Lymphocyte function antigen-1 regulates neutrophil recruitment and tissue damage in acute pancreatitis. *British Journal of Pharmacology* vol. 163, n° 2, p. 413-423. [https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01225.x]
- AYOUB, A.L., HACKNER, S.G., PRITTIE, J. (2010) Clinical management of canine babesiosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 20, n° 1, p. 77-89. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00489.x]
- AZUSHIMA, K., GURLEY, S.B., COFFMAN, T.M. (2018) Modelling diabetic nephropathy in mice. *Nature Reviews. Nephrology* vol. 14, n° 1, p. 48-56. [https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.142]
- BACHMANN, M., WALDROP, J.E. (2012) Noncardiogenic pulmonary edema. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* vol. 34, n° 11, p. E1.
- BADEA, R., SEICEAN, A., DIACONU, B., *et al.* (2009) Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas--a method beyond its potential or a new diagnostic standard? *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* vol. 18, n° 2, p. 237-242.
- BALCI, N.C., BIENEMAN, B.K., BILGIN, M., *et al.* (2009) Magnetic resonance imaging in pancreatitis. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* vol. 20, n° 1, p. 25-30. [https://doi.org/10.1097/RMR.0b013e3181b483c2]
- BANG, U.-C., SEMB, S., NOJGAARD, C., *et al.* (2008) Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 14, n° 19, p. 2968-2976. [https://doi.org/10.3748/wjg.14.2968]
- BANKS, P.A., BOLLEN, T.L., DERVENIS, C., *et al.* (2013) Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* vol. 62, n° 1, p. 102-111. [https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779]
- BANSAL, D., BHALLA, A., BHASIN, D.K., *et al.* (2011) Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Saudi Journal of Gastroenterology* vol. 17, n° 3, p. 174-179. [https://doi.org/10.4103/1319-3767.80379]

- BARTHOLOMEW, K.J., FERREIRA, T.H. (2021) Ultrasound-guided erector spinae plane block as part of a multimodal analgesic approach in a dog with acute pancreatitis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 48, n° 4, p. 629-632. [https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.04.004]
- BASIT, H., RUAN, G.J., MUKHERJEE, S. (2022) Ranson Criteria. *In StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- BAUER, J.E. (2004) Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 224, n° 5, p. 668-675. [https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.668]
- BEALL, M.J., CAHILL, R., PIGEON, K., *et al.* (2011) Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 23, n° 1, p. 115-119. [https://doi.org/10.1177/104063871102300120]
- BEALL, M.J., HUTH, S.P., KRAH, E.R. (2007) Antibodies that bind canine pancreatic lipase. *Idexx Laboratories*.
- BECHER, A., SUCHODOLSKI, J.S., STEINER, J.M., *et al.* (2021) Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a diagnostic marker in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 33, n° 3, p. 516-527. [https://doi.org/10.1177/1040638721992057]
- BEDEL, C., KORKUT, M., SELVI, F. (2021) New markers in predicting the severity of acute pancreatitis in the emergency department: Immature granulocyte count and percentage. *Journal of Postgraduate Medicine* vol. 67, n° 1, p. 7-11. [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_784_20]
- BELLAH, J.R., BELL, G. (1989) Serum amylase and lipase activities after exploratory laparotomy in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 50, n° 9, p. 1638-1641.
- BELLENGER, C.R., ILKIW, J.E., MALIK, R. (1989) Cystogastrostomy in the treatment of pancreatic pseudocyst/abscess in two dogs. *The Veterinary Record* vol. 125, n° 8, p. 181-184. [https://doi.org/10.1136/vr.125.8.181]
- BENDELER, K.S., HOWARD, J., FRANCEY, T., *et al.* (2023) Hyperlipasemia in dogs with acute kidney injury treated with and without hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. [https://doi.org/10.1111/jvim.16693]
- BENNAIM, M., SHIEL, R.E., MOONEY, C.T. (2019) Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. *Veterinary Journal* vol. 252, p. 105342. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105342]
- BENVENUTI, E., PIERINI, A., GORI, E., *et al.* (2020) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Veterinary Sciences* vol. 7, n° 3, p. E141. [https://doi.org/10.3390/vetsci7030141]
- BERBÍS, M.A., PAULANO GODINO, F., ROYUELA DEL VAL, J., *et al.* (2023) Clinical impact of artificial intelligence-based solutions on imaging of the pancreas and liver. *World Journal of Gastroenterology* vol. 29, n° 9, p. 1427-1445. [https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i9.1427]
- BERENT, A., WEISSE, C., SCHATTNER, M., *et al.* (2015) Initial experience with endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic retrograde biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 246, n° 4, p. 436-446. [https://doi.org/10.2460/javma.246.4.436]
- BEREZNÉ, A., BONO, W., GUILLEVIN, L., *et al.* (2006) Orientation diagnostique devant une lymphopénie. *La Presse Médicale*, Dossier thématique : Déficits immunitaires primitifs de l'adulte vol. 35, n° 5, Part 2, p. 895-902. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74709-1]
- BERMAN, C.F., LOBETTI, R.G., LINDQUIST, E. (2020) Comparison of clinical findings in 293 dogs with suspect acute pancreatitis: Different clinical presentation with left lobe, right lobe or diffuse involvement of the pancreas. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 91, n° 0, p. e1-e10. [https://doi.org/10.4102/jsava.v91i0.2022]
- BERTI, M., BACIARELLO, M., TROGLIO, R., *et al.* (2009) Clinical uses of low-dose ketamine in patients undergoing surgery. *Current Drug Targets* vol. 10, n° 8, p. 707-715. [https://doi.org/10.2174/138945009788982496]

- BESSELINK, M.G., VAN SANTVOORT, H.C., BUSKENS, E., *et al.* (2008) Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* vol. 371, n° 9613, p. 651-659. [[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60207-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X)]
- BHATIA, M. (2009) Acute pancreatitis as a model of SIRS. *Frontiers in Bioscience* vol. 14, p. 2042-2050. [<https://doi.org/10.2741/3362>]
- BHATIA, M., BRADY, M., SHOKUHI, S., *et al.* (2000a) Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology* vol. 190, n° 2, p. 117-125. [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K)]
- BHATIA, M., BRADY, M., SHOKUHI, S., *et al.* (2000b) Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology* vol. 190, n° 2, p. 117-125. [[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:2<117::AID-PATH494>3.0.CO;2-K)]
- BHATIA, M., SALUJA, A.K., HOFBAUER, B., *et al.* (1998) Role of substance P and the neurokinin 1 receptor in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol. 95, n° 8, p. 4760-4765. [<https://doi.org/10.1073/pnas.95.8.4760>]
- BHOOMAGOUD, M., JUNG, T., ATLADOTTIR, J., *et al.* (2009) Reducing extracellular pH sensitizes the acinar cell to secretagogue-induced pancreatitis responses in rats. *Gastroenterology* vol. 137, n° 3, p. 1083-1092. [<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.041>]
- BICZO, G., VEGH, E.T., SHALBUEVA, N., *et al.* (2018) Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology* vol. 154, n° 3, p. 689-703. [<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.012>]
- BIONOTE (2020) Vcheck cPL | Pancreatitis Test for Dogs. *In Bionote USA*. [<https://www.bionote.com/vcheck-cpl>] (consulté le 09/03/2022).
- BISHOP, M.A., STEINER, J.M., MOORE, L.E., *et al.* (2004) Evaluation of the cationic trypsinogen gene for potential mutations in miniature schnauzers with pancreatitis. *Canadian Journal of Veterinary Research* vol. 68, n° 4, p. 315-318.
- BISHOP, M.A., XENOULIS, P.G., LEVINSKI, M.D., *et al.* (2010) Identification of variants of the SPINK1 gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *American Journal of Veterinary Research* vol. 71, n° 5, p. 527-533. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.71.5.527>]
- BJØRNKJÆR-NIELSEN, K.-A., BJØRNVAD, C.R. (2021) Corticosteroid treatment for acute/acute-on-chronic experimental and naturally occurring pancreatitis in several species: a scoping review to inform possible use in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica* vol. 63, n° 1, p. 28. [<https://doi.org/10.1186/s13028-021-00592-0>]
- BLUNDELL, R., ADAM, F. (2013) Haemolytic anaemia and acute pancreatitis associated with zinc toxicosis in a dog. *The Veterinary Record* vol. 172, n° 1, p. 17. [<https://doi.org/10.1136/vr.100376>]
- BODDI, M. (2017) Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 956, p. 191-208. [https://doi.org/10.1007/5584_2016_170]
- BOURGAUX, J.-F., DEFEZ, C., MULLER, L., *et al.* (2007) Infectious complications, prognostic factors and assessment of anti-infectious management of 212 consecutive patients with acute pancreatitis. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique* vol. 31, n° 4, p. 431-435. [[https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(07\)89406-1](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89406-1)]
- BOUYSSOU, S., SPECCHI, S., DESQUILBET, L., *et al.* (2017) Radiographic appearance of presumed noncardiogenic pulmonary edema and correlation with the underlying cause in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 58, n° 3, p. 259-265. [<https://doi.org/10.1111/vru.12468>]
- BRAGATO, N., BORGES, N.C., FIORAVANTI, M.C.S. (2017) B-mode and Doppler ultrasound of chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Research Communications* vol. 41, n° 4, p. 307-315. [<https://doi.org/10.1007/s11259-017-9694-9>]
- BRAH, S., CHICHE, L., MANCINI, J., *et al.* (2014) Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: Results from a prospective cohort

- study. *European Journal of Internal Medicine* vol. 25, n° 5, p. e57-e58. [https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.014]
- BRESHEARS, M.A., CONFER, A.W. (2017) The Urinary System. *Pathologic Basis of Veterinary Disease* p. 617- 681.e1. [https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35775-3.00011-4]
- BRIAN HAIG, T.H. (1970) Experimental pancreatitis intensified by a high fat diet. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* vol. 131, n° 5, p. 914-918.
- BRIOLA, C. (2022) Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Cholangiopancreatography of the Pancreas in Small Animals. *Veterinary Sciences* vol. 9, n° 8, p. 378. [https://doi.org/10.3390/vetsci9080378]
- BROBST, D., FERGUSON, A.B., CARTER, J.M. (1970) Evaluation of serum amylase and lipase activity in experimentally induced pancreatitis in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 157, n° 11, p. 1697-1702.
- BRODEUR, A., WRIGHT, A., CORTES, Y. (2017) Hypothermia and targeted temperature management in cats and dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 27, n° 2, p. 151-163. [https://doi.org/10.1111/vec.12572]
- BROWNE, G.W., PITCHUMONI, C. (2006) Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 12, n° 44, p. 7087-7096. [https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i44.7087]
- BÜLBÜLLER, N., DOĞRU, O., AYTEN, R., *et al.* (2006) Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* vol. 12, n° 2, p. 115-120.
- BURDAN, F., SIEZIENIEWSKA, Z., MACIEJEWSKI, R., *et al.* (2000) Temporary elevation of pancreatic lysosomal enzymes, as a result of the omeprazole-induced peripancreatic inflammation in male Wistar rats. *Journal of Physiology and Pharmacology* vol. 51, n° 3, p. 463-470.
- BUSCAGLIA, J., SIMONS, B., PROSSER, B., *et al.* (2008) Etanercept, a TNF-alpha Binding Agent, Is Ineffective in the Prevention of Post-ERCP Pancreatitis in Canines. *Journal of the Pancreas* vol. 9, p. 456-67.
- BUSCAGLIA, J.M., SIMONS, B.W., PROSSER, B.J., *et al.* (2008) Severity of post-ERCP pancreatitis directly proportional to the invasiveness of endoscopic intervention: a pilot study in a canine model. *Endoscopy* vol. 40, n° 6, p. 506-512. [https://doi.org/10.1055/s-2007-995653]
- BUSH, N., RANA, S.S., GUPTA, P., *et al.* (2020) Renal doppler changes in patients with acute pancreatitis: A prospective study. *Pancreatology* vol. 20, n° 7, p. 1275-1280. [https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.08.007]
- CAI, J., ZHOU, W., LUO, H.-S., *et al.* (2007) Effect of proton pump inhibitor on amylase release from isolated pancreatic acini. *In Vitro Cellular & Developmental Biology. Animal* vol. 43, n° 1, p. 25-27. [https://doi.org/10.1007/s11626-006-9004-2]
- CAI, W., LIU, F., WEN, Y., *et al.* (2021) Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Frontiers in Medicine* vol. 8, p. 782151. [https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782151]
- CAO, Y., XU, Y., LU, T., *et al.* (2008) Meta-analysis of enteral nutrition versus total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. *Annals of Nutrition & Metabolism* vol. 53, n° 3-4, p. 268-275. [https://doi.org/10.1159/000189382]
- CAPOTONDO, L., NICOLAI, G.A., GAROSI, G. (2010) The role of color Doppler in acute kidney injury. *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia* vol. 82, n° 4, p. 275-279.
- CARRASCO, L., DE LARA, F.C., MARTIN, E., *et al.* (1997) Acute haemorrhagic pancreatitis associated with canine visceral leishmaniasis. *The Veterinary Record* vol. 141, n° 20, p. 519-521. [https://doi.org/10.1136/vr.141.20.519]
- CASSUTO, J., SINCLAIR, R., BONDEROVIC, M. (2006) Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* vol. 50, n° 3, p. 265-282. [https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x]
- CHAN, D.L., ROZANSKI, E.A., FREEMAN, L.M. (2009) Relationship among plasma amino acids, C-reactive protein, illness severity, and outcome in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 23, n° 3, p. 559-563. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0296.x]

- CHAPMAN, S.E., HOSTUTLER, R.A. (2013) A laboratory diagnostic approach to hepatobiliary disease in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 43, n° 6, p. 1209-1225, v. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.005]
- CHEN, Y., CHEN, T.-W., WU, C.-Q., *et al.* (2019) Radiomics model of contrast-enhanced computed tomography for predicting the recurrence of acute pancreatitis. *European Radiology* vol. 29, n° 8, p. 4408-4417. [https://doi.org/10.1007/s00330-018-5824-1]
- CHETBOUL, V., DASTE, T., GOUNI, V., *et al.* (2012) Renal resistive index in 55 dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 1, p. 101-108. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00840.x]
- CHIKAMUNE, T., KATAMOTO, H., NOMURA, K., *et al.* (1998) Lipoprotein profile in canine pancreatitis induced with oleic acid. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 60, n° 4, p. 413-421. [https://doi.org/10.1292/jvms.60.413]
- CHO, H., YANG, S., SUH, G., *et al.* (2022) Correlating two-dimensional shear wave elastography of acute pancreatitis with Spec cPL in dogs. *Journal of Veterinary Science* vol. 23, n° 5, p. e79. [https://doi.org/10.4142/jvs.22055]
- CHOI, H.-I., KO, H.-Y., SHIN, I.-S., *et al.* (2019) Malarone® induced pancreatitis and alopecia in a dog: a case report. *BMC Veterinary Research* vol. 15, n° 1, p. 314. [https://doi.org/10.1186/s12917-019-2056-9]
- CHOI, S.-W., KIM, Y.-H., KANG, M.S., *et al.* (2021) Serum Concentration of Inflammatory Cytokines in Dogs with Suspected Acute Pancreatitis. *Veterinary Sciences* vol. 8, n° 3, p. 51. [https://doi.org/10.3390/vetsci8030051]
- CHOUDHURI, A.H., DUGGAL, S., BISWAS, P.S., *et al.* (2020) A Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score and Serum Procalcitonin Change for Predicting Mortality in Acute Pancreatitis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* vol. 24, n° 3, p. 190-194. [https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23377]
- CIHAN, P., GOKCE, E., KALIPSIZ, O. (2017) A Review of Machine Learning Applications in Veterinary Field. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* vol. 23, n° 4. [https://doi.org/10.9775/kvfd.2016.17281]
- COCKER, S.E., LAWRENCE, Y.A., LIDBURY, J.A., *et al.* (2022) Serum pancreatic lipase immunoreactivity in sick dogs after chronic administration of supraphysiologic doses of glucocorticoids. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 50 Suppl 1, p. 63-69. [https://doi.org/10.1111/vcp.12943]
- CODDOU, M.F., CONSTANTINO-CASAS, F., SCASE, T., *et al.* (2020) Chronic Inflammatory Disease in the Pancreas, Kidney and Salivary Glands of English Cocker Spaniels and Dogs of Other Breeds Shows Similar Histological Features to Human IgG4-related Disease. *Journal of Comparative Pathology* vol. 177, p. 18-33. [https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.03.008]
- CONSTANTINESCU, R., CRIVINEANU, V., GORAN, G., *et al.* (2015) Evaluation of renal vascular resistance and blood pressure in dogs with different renal diseases. *Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine* vol. LXI, p. 178.
- CONWAY, E.A., PIZARRO DEL VALLE, C., WAUGH, E.M., *et al.* (2021) Retrospective investigation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dogs with pneumonia: 49 cases (2011-2016). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 31, n° 4, p. 490-497. [https://doi.org/10.1111/vec.13067]
- COOK, A.K., BREITSCHWERDT, E.B., LEVINE, J.F., *et al.* (1993) Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 203, n° 5, p. 673-679.
- CORAPI, W.V., AJITHDOSS, D.K., SNOWDEN, K.F., *et al.* (2011) Multi-organ involvement of *Heterobilharzia americana* infection in a dog presented for systemic mineralization. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 23, n° 4, p. 826-831. [https://doi.org/10.1177/1040638711407894]
- CORDNER, A.P., ARMSTRONG, P.J., NEWMAN, S.J., *et al.* (2010) Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 22, n° 5, p. 702-707. [https://doi.org/10.1177/104063871002200505]

- CORDNER, A.P., SHARKEY, L.C., ARMSTRONG, P.J., *et al.* (2015) Cytologic findings and diagnostic yield in 92 dogs undergoing fine-needle aspiration of the pancreas. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 27, n° 2, p. 236-240. [https://doi.org/10.1177/1040638715574862]
- CORTESE, L., TERRAZZANO, G., PELAGALLI, A. (2019) Leptin and Immunological Profile in Obesity and Its Associated Diseases in Dogs. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 20, n° 10, p. E2392. [https://doi.org/10.3390/ijms20102392]
- COVIN, M.A., STEINER, J.M. (2022) Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 50 Suppl 1, p. 29-36. [https://doi.org/10.1111/vcp.13100]
- CREEDON, J.M.B. (2015) Controversies surrounding critical illness-related corticosteroid insufficiency in animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 25, n° 1, p. 107-112. [https://doi.org/10.1111/vec.12270]
- CRIDDLE, D.N., MCLAUGHLIN, E., MURPHY, J.A., *et al.* (2007) The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology* vol. 7, n° 5-6, p. 436-446. [https://doi.org/10.1159/000108960]
- CRIDGE, H., LANGLOIS, D.K., STEINER, J.M., *et al.* (2023) Cardiovascular abnormalities in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 1, p. 28-36. [https://doi.org/10.1111/jvim.16597]
- CRIDGE, H., LIM, S.Y., ALGÜL, H., *et al.* (2022a) New insights into the etiology, risk factors, and pathogenesis of pancreatitis in dogs: Potential impacts on clinical practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 3, p. 847-864. [https://doi.org/10.1111/jvim.16437]
- CRIDGE, H., MACKIN, A.J., LIDBURY, J.A., *et al.* (2020a) Comparative repeatability of pancreatic lipase assays in the commercial and in-house laboratory environments. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 3, p. 1150-1156. [https://doi.org/10.1111/jvim.15763]
- CRIDGE, H., MACLEOD, A.G., PACHTINGER, G.E., *et al.* (2018a) Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL Rapid Test, and Precision PSL Assays for the Diagnosis of Clinical Pancreatitis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 2, p. 658-664. [https://doi.org/10.1111/jvim.15039]
- CRIDGE, H., MACLEOD, A.G., PACHTINGER, G.E., *et al.* (2018b) Evaluation of SNAP cPL, Spec cPL, VetScan cPL Rapid Test, and Precision PSL Assays for the Diagnosis of Clinical Pancreatitis in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 2, p. 658-664. [https://doi.org/10.1111/jvim.15039]
- CRIDGE, H., SCOTT, N., STEINER, J.M. (2022b) Risk Factors and Clinical Presentation in Dogs with Increased Serum Pancreatic Lipase Concentrations-A Descriptive Analysis. *Animals* vol. 12, n° 12, p. 1581. [https://doi.org/10.3390/ani12121581]
- CRIDGE, H., SULLIVANT, A., LEE, A.M. (2020b) Response to letter regarding « Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1689. [https://doi.org/10.1111/jvim.15900]
- CRIDGE, H., SULLIVANT, A.M., WILLS, R.W., *et al.* (2020c) Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 2, p. 636-643. [https://doi.org/10.1111/jvim.15693]
- CRIDGE, H., TWEDT, D.C., MAROLF, A.J., *et al.* (2021) Advances in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 6, p. 2572-2587. [https://doi.org/10.1111/jvim.16292]
- CROCKETT, S.D., WANI, S., GARDNER, T.B., *et al.* (2018) American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* vol. 154, n° 4, p. 1096-1101. [https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032]
- CUTHBERTSON, C.M., CHRISTOPHI, C. (2006) Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery* vol. 93, n° 5, p. 518-530. [https://doi.org/10.1002/bjs.5316]
- DA RIZ, F., HIGGS, P., RUIZ, G. (2021) Diseases associated with hypercobalaminemia in dogs in United Kingdom: A retrospective study of 47 dogs. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 62, n° 6, p. 611-616.

- DANI, C., POGGI, C., PRATESI, S. (2019) Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radical Research* vol. 53, n° 1, p. 2-7. [https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1478089]
- DAVISON, L.J. (2015) Diabetes mellitus and pancreatitis--cause or effect? *The Journal of Small Animal Practice* vol. 56, n° 1, p. 50-59. [https://doi.org/10.1111/jsap.12295]
- DE LA PUENTE-REDONDO, V.A., SIEDEK, E.M., BENCHAOUI, H.A., *et al.* (2007) The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 48, n° 2, p. 93-98. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00321.x]
- DE LOOR, J., DAMINET, S., SMETS, P., *et al.* (2013) Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 27, n° 5, p. 998-1010. [https://doi.org/10.1111/jvim.12155]
- DEEG, K.-H., WÖRLE, K., WOLF, A. (2003) Doppler Sonographic Estimation of Normal Values for Flow Velocity and Resistance Indices in Renal Arteries of Healthy Infants. *Ultraschall in der Medizin* vol. 24, p. 312-22. [https://doi.org/10.1055/s-2003-42913]
- DEL VECCHIO BLANCO, G., GESUALE, C., VARANESE, M., *et al.* (2019) Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clinical Journal of Gastroenterology* vol. 12, n° 6, p. 511-524. [https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7]
- DELAFORCADE, A., BACEK, L., BLAIS, M.-C., *et al.* (2019) Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE): Domain 1-Defining populations at risk. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 29, n° 1, p. 37-48. [https://doi.org/10.1111/vec.12797]
- DEVOR, M., WALL, P.D., CATALAN, N. (1992) Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* vol. 48, n° 2, p. 261-268. [https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90067-L]
- DIBARTOLA, S.P. (2012) Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice, 4th ed. St. Louis, Mo, Saunders/Elsevier.
- DIMAGNO, M.J. (2007) Nitric oxide pathways and evidence-based perturbations in acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 7, n° 5-6, p. 403-408. [https://doi.org/10.1159/000108956]
- DING, X., LIU, J., YANG, F., *et al.* (2021) Random radial basis function kernel-based support vector machine. *Journal of the Franklin Institute* vol. 358, n° 18, p. 10121-10140. [https://doi.org/10.1016/j.jfranklin.2021.10.005]
- DINLER AY, C. (2022) Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in puppies with acute diarrhea. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 32, n° 1, p. 83-89. [https://doi.org/10.1111/vec.13159]
- DOBOSZ, M., HAC, S., MIONSKOWSKA, L., *et al.* (2005) Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis. A role of nitric oxide. *Physiological Research* vol. 54, n° 4, p. 363-368.
- DOMBERNOWSKY, T., KRISTENSEN, M.Ø., RYSGAARD, S., *et al.* (2016) Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 16, n° 5, p. 756-760. [https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.06.664]
- DONALDSON, L.A., SCHENK, W.G. (1979) Experimental acute pancreatitis: the changes in pancreatic oxygen consumption and the effect of Dextran 40. *Annals of Surgery* vol. 190, n° 6, p. 728-731. [https://doi.org/10.1097/00000658-197912000-00009]
- D'ONOFRIO, M., ZAMBONI, G., FACCIOLI, N., *et al.* (2007) Ultrasonography of the pancreas. 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdominal Imaging* vol. 32, n° 2, p. 171-181. [https://doi.org/10.1007/s00261-006-9010-6]
- DRESSEL, T.D., GOODALE, R.L., ARNESON, M.A., *et al.* (1979) Pancreatitis as a complication of anticholinesterase insecticide intoxication. *Annals of Surgery* vol. 189, n° 2, p. 199-204. [https://doi.org/10.1097/00000658-197902000-00011]
- EBIK, B., KACMAZ, H., TUNCEL, E.T., *et al.* (2022) What does the Procalcitonin Level Tell us in Patients with Acute Pancreatitis? *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan* vol. 32, n° 10, p. 1272-1277. [https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.10.1272]

- EDINOFF, A.N., KAPLAN, L.A., KHAN, S., *et al.* (2021) Full Opioid Agonists and Tramadol: Pharmacological and Clinical Considerations. *Anesthesiology and Pain Medicine* vol. 11, n° 4, p. e119156. [https://doi.org/10.5812/aapm.119156]
- EDWARDS, D.F., BAUER, M.S., WALKER, M.A., *et al.* (1990) Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 26, n° 2, p. 189-198.
- ELGAZZAR, Y.M.Y., GHANEM, M.M., ABDEL-RAOF, Y.M., *et al.* (2022) Evaluation of symmetric dimethylarginine and Doppler ultrasonography in the diagnosis of gentamicin-induced acute kidney injury in dogs. *Environmental Science and Pollution Research International* vol. 29, n° 6, p. 8779-8789. [https://doi.org/10.1007/s11356-021-16086-5]
- ESCRIBANO, D., NICOLAS-BARCELO, P., VIVO-ROMERO, N., *et al.* (2018) Analytical and clinical validation of a point-of-care assay for lipase activity determination in canine serum, International Society for Animal Clinical Pathology Tokyo 4-8 August 2018.
- ETTINGER, S.J., FELDMAN, E.C., CÔTÉ, E. (Éd.) (2017) Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat, 8th ed. St. Louis, Mo, Elsevier.
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 2, p. 499-507. [https://doi.org/10.1111/jvim.15421]
- FALKO, J.M. (2018) Familial Chylomicronemia Syndrome: A Clinical Guide For Endocrinologists. *Endocrine Practice* vol. 24, n° 8, p. 756-763. [https://doi.org/10.4158/EP-2018-0157]
- FEI, Y., GAO, K., LI, W.-Q. (2018) Artificial neural network algorithm model as powerful tool to predict acute lung injury following to severe acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 18, n° 8, p. 892-899. [https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.007]
- FINK, M.P. (1991) Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Critical Care Medicine* vol. 19, n° 5, p. 627-641. [https://doi.org/10.1097/00003246-199105000-00009]
- FITTSCHEN, C., BELLAMY, J.E. (1984) Prednisone treatment alters the serum amylase and lipase activities in normal dogs without causing pancreatitis. *Canadian Journal of Comparative Medicine* vol. 48, n° 2, p. 136-140.
- FLECKNELL, P.A. (Éd.) (2001) Pain management in animals, Reprinted. London, Saunders.
- FLINT, R.S., WINDSOR, J.A. (2003) The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* vol. 5, n° 2, p. 69-85. [https://doi.org/10.1080/13651820310001108]
- FORMELA, L.J., WOOD, L.M., WHITTAKER, M., *et al.* (1994) Amelioration of experimental acute pancreatitis with a potent platelet-activating factor antagonist. *The British Journal of Surgery* vol. 81, n° 12, p. 1783-1785. [https://doi.org/10.1002/bjs.1800811224]
- FREITAG, F.A., BOZAK, V.L., DO CARMO, M.P., *et al.* (2018) Continuous transversus abdominis plane block for analgesia in three dogs with abdominal pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 45, n° 4, p. 581-583. [https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.02.003]
- FRENCH, J.M., TWEDT, D.C., RAO, S., *et al.* (2020) CT angiographic changes in dogs with acute pancreatitis: A prospective longitudinal study. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 61, n° 1, p. 33-39. [https://doi.org/10.1111/vru.12816]
- FRENCH, J.M., TWEDT, D.C., RAO, S., *et al.* (2019) Computed tomographic angiography and ultrasonography in the diagnosis and evaluation of acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 1, p. 79-88. [https://doi.org/10.1111/jvim.15364]
- FROSSARD, J.-L., LESCUYER, P., PASTOR, C.M. (2009) Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 15, n° 42, p. 5260-5265. [https://doi.org/10.3748/wjg.15.5260]
- FROSSARD, J.-L., PASTOR, C.M. (2002) Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Frontiers in Bioscience* vol. 7, p. d275-287. [https://doi.org/10.2741/A727]
- FUCHS, J., MORITZ, A., GRUSSENDORF, E., *et al.* (2018) Reticulocytosis in non-anaemic cats and dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. [https://doi.org/10.1111/jsap.12831]

- FUKUYAMA, K., IWAKIRI, R., NODA, T., *et al.* (2001) Apoptosis induced by ischemia-reperfusion and fasting in gastric mucosa compared to small intestinal mucosa in rats. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 46, n° 3, p. 545-549. [<https://doi.org/10.1023/a:1005695031233>]
- FURROW, E., ARMSTRONG, P.J., PATTERSON, E.E. (2012) High prevalence of the c.74A>C SPINK1 variant in miniature and standard Schnauzers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 6, p. 1295-1299. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.01013.x>]
- GAL, A., BURCHELL, R.K. (2023) Diabetes Mellitus and the Kidneys. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 53, n° 3, p. 565-580. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.01.006>]
- GALEZOWSKI, A.M., SNEAD, E.C.R., KIDNEY, B.A., *et al.* (2010) C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 22, n° 3, p. 395-401. [<https://doi.org/10.1177/104063871002200308>]
- GAO, N., YANG, R.-N., MENG, Z., *et al.* (2018) The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Bioscience Reports* vol. 38, n° 6, p. BSR20180686. [<https://doi.org/10.1042/BSR20180686>]
- GASKILL, C.L., CRIBB, A.E. (2000) Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 41, n° 7, p. 555-558.
- GAYNOR, J.S. (2008) Control of cancer pain in veterinary patients. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 38, n° 6, p. 1429-1448, viii. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.009>]
- GE, P., LUO, Y., OKOYE, C.S., *et al.* (2020) Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* vol. 132, p. 110770. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770>]
- GHOSH, S., DASGUPTA, R. (2022) Machine Learning in the Study of Animal Health and Veterinary Sciences. In Ghosh, S., Dasgupta, R. (Éd.), *Machine Learning in Biological Sciences: Updates and Future Prospects*. Singapore, Springer Nature, p. 251-259. [https://doi.org/10.1007/978-981-16-8881-2_29]
- GOGGS, R., BENIGNI, L., FUENTES, V.L., *et al.* (2009) Pulmonary thromboembolism. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 19, n° 1, p. 30-52. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00388.x>]
- GOGGS, R., BLAIS, M.-C., BRAINARD, B.M., *et al.* (2019) American College of Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC) Consensus on the Rational Use of Antithrombotics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) guidelines: Small animal. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 29, n° 1, p. 12-36. [<https://doi.org/10.1111/vec.12801>]
- GOLEA, A., BADEA, R., SOCACIU, M., *et al.* (2010) Quantitative analysis of tissue perfusion using contrast-enhanced transabdominal ultrasound (CEUS) in the evaluation of the severity of acute pancreatitis. *Medical Ultrasonography* vol. 12, n° 3, p. 198-204.
- GOMERCIC, C., GELSI, E., VAN GYSEL, D., *et al.* (2016) Assessment of D-Dimers for the Early Prediction of Complications in Acute Pancreatitis. *Pancreas* vol. 45, n° 7, p. 980-985. [<https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000654>]
- GÓMEZ-CAMBRONERO, L.G., SABATER, L., PEREDA, J., *et al.* (2002) Role of cytokines and oxidative stress in the pathophysiology of acute pancreatitis: therapeutical implications. *Current Drug Targets. Inflammation and Allergy* vol. 1, n° 4, p. 393-403. [<https://doi.org/10.2174/1568010023344544>]
- GONZÁLEZ-AROSTEGUI, L.G., RUBIO, C.P., CERÓN, J.J., *et al.* (2022) Proteomics in dogs: a systematic review. *Research in Veterinary Science* vol. 143, p. 107-114. [<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.12.026>]
- 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. *Veterinary Record Open* vol. 5, n° 1, p. e000270. [<https://doi.org/10.1136/vetrec-2017-000270>]
- GORI, E., LIPPI, I., GUIDI, G., *et al.* (2019) Acute pancreatitis and acute kidney injury in dogs. *Veterinary Journal* vol. 245, p. 77-81. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.002>]

- GORI, Eleonora, PIERINI, A., CECCHERINI, G., *et al.* (2020a) Pulmonary complications in dogs with acute presentation of pancreatitis. *BMC Veterinary Research* vol. 16, n° 1, p. 209. [https://doi.org/10.1186/s12917-020-02427-y]
- GORI, E., PIERINI, A., LIPPI, I., *et al.* (2021) Evaluation of diagnostic and prognostic usefulness of abdominal ultrasonography in dogs with clinical signs of acute pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 259, n° 6, p. 631-636. [https://doi.org/10.2460/javma.259.6.631]
- GORI, Eleonora, PIERINI, A., LIPPI, I., *et al.* (2020b) Evaluation of Symmetric Dimethylarginine (SDMA) in Dogs with Acute Pancreatitis. *Veterinary Sciences* vol. 7, n° 2, p. E72. [https://doi.org/10.3390/vetsci7020072]
- GORI, Eleonora, PIERINI, A., LIPPI, I., *et al.* (2020c) Evaluation of asymmetric dimethylarginine as an inflammatory and prognostic marker in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 3, p. 1144-1149. [https://doi.org/10.1111/jvim.15785]
- GORI, E., PIERINI, A., LIPPI, I., *et al.* (2020) Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. *New Zealand Veterinary Journal* vol. 68, n° 6, p. 345-348. [https://doi.org/10.1080/00480169.2020.1780995]
- GORI, Eleonora, PIERINI, A., LIPPI, I., *et al.* (2019) Urinalysis and Urinary GGT-to-Urinary Creatinine Ratio in Dogs with Acute Pancreatitis. *Veterinary Sciences* vol. 6, n° 1. [https://doi.org/10.3390/vetsci6010027]
- GRACA, R., MESSICK, J., MCCULLOUGH, S., *et al.* (2005) Validation and diagnostic efficacy of a lipase assay using the substrate 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6' methyl resorufin)-ester for the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 34, n° 1, p. 39-43. [https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2005.tb00007.x]
- GRAHAM, A.M., DAVENPORT, A., MOSHNIKOVA, V.S., *et al.* (2021) Heterobilharzia americana infection in dogs: A retrospective study of 60 cases (2010-2019). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 3, p. 1361-1367. [https://doi.org/10.1111/jvim.16127]
- GRANADOS, L.M., BALLESTER, F., SUÁREZ, F., *et al.* (1997) [Acute postoperative pancreatitis, is it associated with the use of ondansetron?]. *Revista Espanola De Anestesiologia Y Reanimacion* vol. 44, n° 2, p. 87.
- GREEN, T.I., TONOZZI, C.C., KIRBY, R., *et al.* (2011) Evaluation of initial plasma lactate values as a predictor of gastric necrosis and initial and subsequent plasma lactate values as a predictor of survival in dogs with gastric dilatation-volvulus: 84 dogs (2003-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 21, n° 1, p. 36-44. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00599.x]
- GRIESBACHER, T. (2000) Kallikrein-kinin system in acute pancreatitis: potential of B(2)-bradykinin antagonists and kallikrein inhibitors. *Pharmacology* vol. 60, n° 3, p. 113-120. [https://doi.org/10.1159/000028355]
- GROOVER, J., SCHAER, M., LONDOÑO, L. (2020) Suspected acute pancreatitis in a dog following honeybee envenomation. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 61, n° 4, p. 411-414.
- GUGLIELMINI, C., CRISI, P.E., TARDO, A.M., *et al.* (2022) Prognostic Role of Red Cell Distribution Width and Other Routine Clinico-Pathological Parameters in Dogs with Acute Pancreatitis. *Animals* vol. 12, n° 24, p. 3483. [https://doi.org/10.3390/ani12243483]
- GUIJA DE ARESPOCHAGA, A., 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? *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* vol. 53, n° 3, p. 119-122. [https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2006.00807.x]
- GÜRLEYİK, G., ZAHIDULLAHOĞLU CIRPICI, O., AKTEKIN, A., *et al.* (2004) [The value of Ranson and APACHE II scoring systems, and serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein in the early diagnosis of the severity of acute pancreatitis]. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* vol. 10, n° 2, p. 83-88.
- HACKERT, T., TUDOR, S., FELIX, K., *et al.* (2010) Effects of pantoprazole in experimental acute pancreatitis. *Life Sciences* vol. 87, n° 17-18, p. 551-557. [https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.008]

- HAITSMA MULIER, J.L.G., ROZEMEIJER, S., RÖTTGERING, J.G., *et al.* (2018) Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PloS One* vol. 13, n° 6, p. e0197967. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197967]
- HAMMES, K., KOOK, P.H. (2022) Effects of medical history and clinical factors on serum lipase activity and ultrasonographic evidence of pancreatitis: Analysis of 234 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 3, p. 935-946. [https://doi.org/10.1111/jvim.16426]
- HAMMOND, G.M., LOEWEN, M.E., BLAKLEY, B.R. (2004) Diagnosis and treatment of zinc poisoning in a dog. *Veterinary and Human Toxicology* vol. 46, n° 5, p. 272-275.
- HARDIE, E.M., VADEN, S.L., SPAULDING, K., *et al.* (1995) Splenic infarction in 16 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 9, n° 3, p. 141-148. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03287.x]
- HARDWICK, J.J., REEVE, E.J., HEZZELL, M.J., *et al.* (2022) Prevalence of ultrasonographic gastrointestinal wall changes in dogs with acute pancreatitis: A retrospective study (2012-2020). *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 3, p. 947-956. [https://doi.org/10.1111/jvim.16414]
- HARRIS, J.P., PARNELL, N.K., GRIFFITH, E.H., *et al.* (2017) Retrospective evaluation of the impact of early enteral nutrition on clinical outcomes in dogs with pancreatitis: 34 cases (2010-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 27, n° 4, p. 425-433. [https://doi.org/10.1111/vec.12612]
- HASSAN, F.A.M., MOAWED, S.A., EL-ARABY, I.E., *et al.* (2022) Machine Learning Based Prediction for Solving Veterinary Data Problems: A Review. *Journal of Advanced Veterinary Research* vol. 12, n° 6, p. 798-802.
- HAWORTH, M.D., HOSGOOD, G., SWINDELLS, K.L., *et al.* (2014) Diagnostic accuracy of the SNAP and Spec canine pancreatic lipase tests for pancreatitis in dogs presenting with clinical signs of acute abdominal disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* vol. 24, n° 2, p. 135-143. [https://doi.org/10.1111/vec.12158]
- HE, Q., DING, J., HE, S., *et al.* (2022) The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* vol. 34, n° 7, p. 744-750. [https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002376]
- HE, Y.-H., LU, L., WANG, Y.-F., *et al.* (2018) Acetaminophen-induced acute pancreatitis: A case report and literature review. *World Journal of Clinical Cases* vol. 6, n° 9, p. 291-295. [https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i9.291]
- HECHT, S., HENRY, G. (2007) Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* vol. 22, n° 3, p. 115-121. [https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.05.005]
- HEINE, G.H., REICHART, B., ULRICH, C., *et al.* (2007) Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease? *Nephrology, Dialysis, Transplantation* vol. 22, n° 1, p. 163-170. [https://doi.org/10.1093/ndt/gfl484]
- HEINRICH, S., SCHÄFER, M., ROUSSON, V., *et al.* (2006) Evidence-Based Treatment of Acute Pancreatitis. *Annals of Surgery* vol. 243, n° 2, p. 154-168. [https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197334.58374.70]
- HERMANSON, J.W., DE LAHUNTA, A., EVANS, H.E., *et al.* (2020) Miller and Evans' anatomy of the dog. St. Louis, Elsevier.
- HESS, R.S., KASS, P.H., SHOFER, F.S., *et al.* (1999) Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 214, n° 1, p. 46-51.
- HESS, R.S., SAUNDERS, H.M., VAN WINKLE, T.J., *et al.* (1998) Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 213, n° 5, p. 665-670.
- HODGSON, N., LLEWELLYN, E.A., SCHAEFFER, D.J. (2018) Utility and Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Dogs with Septic Peritonitis. *Journal of the American*

- Animal Hospital Association* vol. 54, n° 6, p. 351-359. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6808>]
- HOE, S., SAKALS, S. (2020) Multiple acquired portosystemic shunts subsequent to traumatic diaphragmatic hernia in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 61, n° 2, p. 153-156.
- HOLAHAN, M.L., BROWN, A.J., DROBATZ, K.J. (2010) The association of blood lactate concentration with outcome in dogs with idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 173 cases (2003-2006). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 20, n° 4, p. 413-420. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00551.x>]
- HOLLMANN, M.W., GROSS, A., JELACIN, N., *et al.* (2001) Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology* vol. 95, n° 1, p. 113-122. [<https://doi.org/10.1097/00000542-200107000-00021>]
- HOLM, J.L., ROZANSKI, E.A., FREEMAN, L.M., *et al.* (2004) C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 14, n° 3, p. 183-186. [<https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04010.x>]
- HOLLOWAYCHUK, M.K. (2013) Hypocalcemia of critical illness in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 43, n° 6, p. 1299-1317, vi- vii. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.07.008>]
- HOPE, A., BAILEN, E.L., SHIEL, R.E., *et al.* (2021) Retrospective study evaluation of DGGR lipase for diagnosis, agreement with pancreatic lipase and prognosis in dogs with suspected acute pancreatitis. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 62, n° 12, p. 1092-1100. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13379>]
- HOPPER, K. (2023) Acid-Base. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 53, n° 1, p. 191-206. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.07.014>]
- HORSFALL, L.J., NAZARETH, I., PETERSEN, I. (2012) Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. *Circulation* vol. 126, n° 22, p. 2556-2564. [<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114066>]
- HOUSTON, D.M., TAYLOR, J.A. (1991) Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 32, n° 8, p. 496-497.
- HRITZ, I., CZAKÓ, L., DUBRAVCSIK, Z., *et al.* (2015) Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orvosi Hetilap* vol. 156, n° 7, p. 244-261. [<https://doi.org/10.1556/OH.2015.30059>]
- HUANG, W., DE LA IGLESIA-GARCÍA, D., BASTON-REY, I., *et al.* (2019) Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 64, n° 7, p. 1985-2005. [<https://doi.org/10.1007/s10620-019-05568-9>]
- HUANG, Y., XIAO, J., CAI, T., *et al.* (2019) Immature granulocytes: A novel biomarker of acute respiratory distress syndrome in patients with acute pancreatitis. *Journal of Critical Care* vol. 50, p. 303-308. [<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.002>]
- HULSEBOSCH, S.E., PALM, C.A., SEGEV, G., *et al.* (2016) Evaluation of Canine Pancreas-Specific Lipase Activity, Lipase Activity, and Trypsin-Like Immunoreactivity in an Experimental Model of Acute Kidney Injury in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 192-199. [<https://doi.org/10.1111/jvim.13806>]
- IDEXX LABORATORIES (2016) IDEXX SNAP cPL Test—reference laboratory accuracy pet-side. In *SNAP cPL Test—reference laboratory accuracy pet-side*. [<https://www.idexx.com/files/snap-cpl-accuracy-white-paper.pdf>] (consulté le 01/03/2023).
- IKEURA, T., TAKAOKA, M., UCHIDA, K., *et al.* (2014) Beneficial Effect of Low-Fat Elemental Diet Therapy on Pain in Chronic Pancreatitis. *International Journal of Chronic Diseases* vol. 2014, p. 862091. [<https://doi.org/10.1155/2014/862091>]
- IMAMURA, M., MIKAMI, Y., TAKAHASHI, H., *et al.* (1998) Effect of a specific synthetic inhibitor of neutrophil elastase (ONO-5046) on the course of acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* vol. 5, n° 4, p. 422-428. [<https://doi.org/10.1007/s005340050067>]
- ISAKSSON, G., IHSE, I. (1983) Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 28, n° 2, p. 97-102. [<https://doi.org/10.1007/BF01315137>]

- ISHIOKA, K., HAYAKAWA, N., NAKAMURA, K., *et al.* (2011) Patient-side assay of lipase activity correlating with pancreatic lipase immunoreactivity in the dog. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 73, n° 11, p. 1481-1483. [<https://doi.org/10.1292/jvms.11-0166>]
- ISRAELI, I., STEINER, J., SEGEV, G., *et al.* (2012) Serum pepsinogen-A, canine pancreatic lipase immunoreactivity, and C-reactive protein as prognostic markers in dogs with gastric dilatation-volvulus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 4, p. 920-928. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00940.x>]
- JACOBSON, L.S. (2006) The South African form of severe and complicated canine babesiosis: clinical advances 1994-2004. *Veterinary Parasitology* vol. 138, n° 1-2, p. 126-139. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.01.047>]
- JAFFE, R.A., ROWE, M.A. (1995) Subanesthetic concentrations of lidocaine selectively inhibit a nociceptive response in the isolated rat spinal cord. *Pain* vol. 60, n° 2, p. 167-174. [[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00117-W](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00117-W)]
- JAKUS, P., STRAGE, E., ABRAHAMSSON, J., *et al.* (2023) Partial validation of the Vcheck canine pancreatic lipase assay. *Veterinary Clinical Pathology*. [<https://doi.org/10.1111/vcp.13207>]
- JEFFERY, U., STABER, J., LEVINE, D. (2016) Using the laboratory to predict thrombosis in dogs: An achievable goal? *Veterinary Journal* vol. 215, p. 10-20. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.027>]
- JENSEN, K.B., CHAN, D.L. (2014) Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 24, n° 3, p. 240-250. [<https://doi.org/10.1111/vec.12180>]
- JENSSEN, C., DIETRICH, C.F. (2009) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology - An overview. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology* vol. 23, n° 5, p. 743-759. [<https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.05.006>]
- JEONG, S.H., JUNG, D.C., KIM, Sun Ho, *et al.* (2011) Renal venous doppler ultrasonography in normal subjects and patients with diabetic nephropathy: value of venous impedance index measurements. *Journal of Clinical Ultrasound* vol. 39, n° 9, p. 512-518. [<https://doi.org/10.1002/jcu.20835>]
- JIN, Y., TAO, S., YU, G., *et al.* (2023) Predictive value of hyperglycemia on infection in critically ill patients with acute pancreatitis. *Scientific Reports* vol. 13, n° 1, p. 4106. [<https://doi.org/10.1038/s41598-023-30608-w>]
- JOHNSON, C.D., KINGSNORTH, A.N., IMRIE, C.W., *et al.* (2001) Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* vol. 48, n° 1, p. 62-69. [<https://doi.org/10.1136/gut.48.1.62>]
- JOHNSON, M.D., MANN, F.A. (2006) Treatment for pancreatic abscesses via omentalization with abdominal closure versus open peritoneal drainage in dogs: 15 cases (1994-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 228, n° 3, p. 397-402. [<https://doi.org/10.2460/javma.228.3.397>]
- KALLI, I.V., ADAMAMA-MORAITOU, K.K., PATSIKA, M.N., *et al.* (2017) Prevalence of increased canine pancreas-specific lipase concentrations in young dogs with parvovirus enteritis. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 46, n° 1, p. 111-119. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12447>]
- KANDIL, E., LIN, Y.-Y., BLUTH, M.-H., *et al.* (2006) Dexamethasone mediates protection against acute pancreatitis via upregulation of pancreatitis-associated proteins. *World Journal of Gastroenterology* vol. 12, n° 42, p. 6806-6811. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i42.6806>]
- KAPLAN, M., ATES, I., AKPINAR, M.Y., *et al.* (2017) Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* vol. 16, n° 4, p. 424-430. [[https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60007-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60007-9)]
- KARAKULAK, S., NARCI, H., AYRIK, C., *et al.* (2021) The prognostic value of immature granulocyte in patients with acute pancreatitis. *The American Journal of Emergency Medicine* vol. 44, p. 203-207. [<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.028>]
- KARANJIA, N.D., LUTRIN, F.J., CHANG, Y.B., *et al.* (1990) Low dose dopamine protects against hemorrhagic pancreatitis in cats. *The Journal of Surgical Research* vol. 48, n° 5, p. 440-443. [[https://doi.org/10.1016/0022-4804\(90\)90009-q](https://doi.org/10.1016/0022-4804(90)90009-q)]

- KARPAVICIUS, A., DAMBRAUSKAS, Z., SILEIKIS, A., *et al.* (2012) Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology* vol. 18, n° 45, p. 6620-6627. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i45.6620>]
- KATHER, S., GRÜTZNER, N., KOOK, P.H., *et al.* (2020a) Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 1, p. 13-28. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15638>]
- KATHER, S., SIELSKI, L., DENGLER, F., *et al.* (2020b) Prevalence and clinical relevance of hypercobalaminemia in dogs and cats. *Veterinary Journal* vol. 265, p. 105547. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105547>]
- KATHRANI, A., STEINER, J.M., SUCHODOLSKI, J., *et al.* (2009) Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 3, p. 126-132. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00693.x>]
- KAZANTSEV, G.B., HECHT, D.W., RAO, R., *et al.* (1994) Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *American Journal of Surgery* vol. 167, n° 1, p. 201-206; discussion 206-207. [[https://doi.org/10.1016/0002-9610\(94\)90074-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(94)90074-4)]
- KEANY, K.M., FOSGATE, G.T., PERRY, S.M., *et al.* (2021) Serum concentrations of canine pancreatic lipase immunoreactivity and C-reactive protein for monitoring disease progression in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16218>]
- KECK, T., FRIEBE, V., WARSHAW, A.L., *et al.* (2005) Pancreatic proteases in serum induce leukocyte-endothelial adhesion and pancreatic microcirculatory failure. *Pancreatology* vol. 5, n° 2-3, p. 241-250. [<https://doi.org/10.1159/000085278>]
- KEIR, I., KELLUM, J.A. (2015) Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 25, n° 2, p. 200-209. [<https://doi.org/10.1111/vec.12297>]
- KELLUM, J.A. (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Critical Care Medicine* vol. 30, n° 2, p. 300-305. [<https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00006>]
- KENWARD, H., ELLIOTT, J., LEE, T., *et al.* (2017) Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. *BMC Veterinary Research* vol. 13, n° 1, p. 244. [<https://doi.org/10.1186/s12917-017-1156-7>]
- KERR, C.L. (2016) Pain management I: systemic analgesics. In Duke-Novakovski, de Vries, Seymour (Éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*, 3rd ed. Gloucester, British Small Animal Veterinary Association, p. 124-142. [<https://doi.org/10.22233/9781910443231.10>]
- KHANNA, A.K., MEHER, S., PRAKASH, S., *et al.* (2013) Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery* vol. 2013, p. 367581. [<https://doi.org/10.1155/2013/367581>]
- KIM, D.-I., KIM, H., SON, P., *et al.* (2017) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in dogs with suspected acute pancreatitis. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 79, n° 8, p. 1366-1373. [<https://doi.org/10.1292/jvms.16-0647>]
- KIM, H., KANG, J.-H., HEO, T.-Y., *et al.* (2019) Evaluation of Hypertriglyceridemia as a Mediator Between Endocrine Diseases and Pancreatitis in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 55, n° 2, p. 92-100. [<https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6791>]
- KIM, H., OH, Y., CHOI, J., *et al.* (2014) Use of laparoscopy for diagnosing experimentally induced acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Science* vol. 15, n° 4, p. 551-556. [<https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.4.551>]
- KIM, J., TABNER, A.J., JOHNSON, G.D., *et al.* (2020) Increased Risk of Acute Pancreatitis with Codeine Use in Patients with a History of Cholecystectomy. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 65, n° 1, p. 292-300. [<https://doi.org/10.1007/s10620-019-05803-3>]

- KIM, S.D., BAKER, P., DELAY, J., *et al.* (2016) Thrombomodulin Expression in Tissues From Dogs With Systemic Inflammatory Disease. *Veterinary Pathology* vol. 53, n° 4, p. 797-802. [https://doi.org/10.1177/0300985815626571]
- KLAINBART, S., KELMER, E., VIDMAYER, B., *et al.* (2014) Peripheral and central venous blood glucose concentrations in dogs and cats with acute arterial thromboembolism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 5, p. 1513-1519. [https://doi.org/10.1111/jvim.12400]
- KLAR, E., MESSMER, K., WARSHAW, A.L., *et al.* (1990) Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *The British Journal of Surgery* vol. 77, n° 11, p. 1205-1210. [https://doi.org/10.1002/bjs.1800771104]
- KLEINE, L., HORNBUCKLE, W. (2005) Acute Pancreatitis: The Radiographic Findings in 182 Dogs. *Veterinary Radiology* vol. 19, p. 102-106. [https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1978.tb01149.x]
- KLUGER, E.K., MALIK, R., ILKIN, W.J., *et al.* (2008) Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 233, n° 8, p. 1270-1277. [https://doi.org/10.2460/javma.233.8.1270]
- KNAPP, R., PLÖTZENEDER, A., FRAUSCHER, F., *et al.* (1995) Variability of Doppler parameters in the healthy kidney: an anatomic-physiologic correlation. *Journal of Ultrasound in Medicine* vol. 14, n° 6, p. 427-429. [https://doi.org/10.7863/jum.1995.14.6.427]
- KO, T.C., BERTRAM, M.F., PRINZ, R.A., *et al.* (1992) Effect of somatostatin analogue and cholecystikinin receptor antagonist on bile-induced acute canine pancreatitis. *The American Surgeon* vol. 58, n° 4, p. 213-219.
- KOGIKA, M.M., DE MORAIS, H.A. (2017a) A Quick Reference on Hypokalemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 229-234. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.010]
- KOGIKA, M.M., DE MORAIS, H.A. (2017b) A Quick Reference on Hyperkalemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 223-228. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.10.009]
- KOHEN, C.J., HOPPER, K., KASS, P.H., *et al.* (2018) Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration, base deficit, pH, and anion gap in canine and feline emergency patients. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 28, n° 1, p. 54-61. [https://doi.org/10.1111/vec.12676]
- KONG, W., HE, Y., BAO, H., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Disease Markers* vol. 2020. [https://doi.org/10.1155/2020/9731854]
- KONTUREK, P.C., JAWOREK, J., MANIATOGLOU, A., *et al.* (2002) Leptin modulates the inflammatory response in acute pancreatitis. *Digestion* vol. 65, n° 3, p. 149-160. [https://doi.org/10.1159/000064935]
- KONTUREK, P.C., KONTUREK, S.J., BRZOZOWSKI, T., *et al.* (2001) Role of leptin in the stomach and the pancreas. *Journal of Physiology, Paris* vol. 95, n° 1-6, p. 345-354. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00047-x]
- KOOK, P.H., BALOI, P., RUETTEN, M., *et al.* (2012) Feasibility and safety of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 3, p. 513-517. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00898.x]
- KOOK, P.H., KOHLER, N., HARTNACK, S., *et al.* (2014) Agreement of serum Spec cPL with the 1,2-o-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay and with pancreatic ultrasonography in dogs with suspected pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 3, p. 863-870. [https://doi.org/10.1111/jvim.12334]
- KOOK, P.H., KRANJC, A., DENNLER, M., *et al.* (2009) Pancreatitis associated with clomipramine administration in a dog. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 50, n° 2, p. 95-98. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00690.x]
- KOST, W. de O., PEREIRA, S.A., FIGUEIREDO, F.B., *et al.* (2021) Frequency of detection and load of amastigotes in the pancreas of Leishmania infantum-seropositive dogs: clinical signs and histological changes. *Parasites & Vectors* vol. 14, n° 1, p. 321. [https://doi.org/10.1186/s13071-021-04813-3]

- KÖSTER, L.S., STEINER, J.M., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2015) Serum canine pancreatic-specific lipase concentrations in dogs with naturally occurring *Babesia rossi* infection. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 86, n° 1, p. E1-7. [<https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1297>]
- KOTANI, J., USAMI, M., NOMURA, H., *et al.* (1999) Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Archives of Surgery* vol. 134, n° 3, p. 287-292. [<https://doi.org/10.1001/archsurg.134.3.287>]
- KRALOVA, S., LEVA, L., TOMAN, M. (2010) Changes in lymphocyte function and subsets in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Canadian Journal of Veterinary Research* vol. 74, n° 2, p. 124-129.
- KUKANICH, B., PAPICH, M.G. (2004) Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 27, n° 4, p. 239-246. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00578.x>]
- KUMAR, P., GUPTA, P., RANA, S. (2019) Thoracic complications of pancreatitis. *JGH Open* vol. 3, n° 1, p. 71-79. [<https://doi.org/10.1002/jgh3.12099>]
- KUNDRAPU, S., NOGUEZ, J. (2018) Chapter Six - Laboratory Assessment of Anemia. In Makowski, G.S. (Ed.), *Advances in Clinical Chemistry*. Amsterdam, Elsevier, p. 197-225. [<https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.10.006>]
- KUZI, S., MAZAKI-TOVI, M., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2020a) Protease inhibitors, inflammatory markers, and their association with outcome in dogs with naturally occurring acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1801-1812. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15895>]
- KUZI, S., MAZOR, R., SEGEV, G., *et al.* (2020b) Prognostic markers and assessment of a previously published clinical severity index in 109 hospitalised dogs with acute presentation of pancreatitis. *The Veterinary Record* vol. 187, n° 2, p. e13. [<https://doi.org/10.1136/vr.105364>]
- KUZI, S., SEGEV, G., HARUVI, E., *et al.* (2010) Plasma antithrombin activity as a diagnostic and prognostic indicator in dogs: a retrospective study of 149 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 3, p. 587-596. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0497.x>]
- KYLÄNPÄÄ, L., RAKONCZAY, Z., O'REILLY, D.A. (2012) The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *International Journal of Inflammation* vol. 2012, p. 360685. [<https://doi.org/10.1155/2012/360685>]
- KYLÄNPÄÄ-BÄCK, M.L., TAKALA, A., KEMPPAINEN, E., *et al.* (2001) Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery* vol. 88, n° 2, p. 222-227. [<https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01673.x>]
- LAGUNAS-RANGEL, F.A. (2020) Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of Medical Virology* vol. 92, n° 10, p. 1733-1734. [<https://doi.org/10.1002/jmv.25819>]
- LAKANANURAK, N., GRAMLICH, L. (2020) Nutrition management in acute pancreatitis: Clinical practice consideration. *World Journal of Clinical Cases* vol. 8, n° 9, p. 1561-1573. [<https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i9.1561>]
- LAMB, C.R., WRIGLEY, R.H., SIMPSON, K.W., *et al.* (1996) Ultrasonographic Diagnosis of Portal Vein Thrombosis in Four Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 37, n° 2, p. 121-129. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1996.tb01209.x>]
- LAMONT, L.A. (2008) Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Update on Pain Management vol. 38, n° 6, p. 1187-1203. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.002>]
- LANGSTON, C. (2017) Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 471-490. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.011>]
- LARUSCH, J., WHITCOMB, D.C. (2011) Genetics of pancreatitis. *Current Opinion in Gastroenterology* vol. 27, n° 5, p. 467-474. [<https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328349e2f8>]
- LAURENSEN, M.P., HOPPER, K., HERRERA, M.A., *et al.* (2010) Concurrent diseases and conditions in dogs with splenic vein thrombosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 24, n° 6, p. 1298-1304. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0593.x>]

- LAWRENCE, Y.A., STEINER, J.M. (2017) Laboratory Evaluation of the Liver. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 3, p. 539-553. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.005]
- LEE, D., YUN, T., KOO, Y., *et al.* (2023) Evaluation of serum miR-216a and miR-375 as biomarkers in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 37, n° 1, p. 92-100. [https://doi.org/10.1111/jvim.16593]
- LEE, H.-B., PARK, H.-K., CHOI, H.-J., *et al.* (2018) Evaluation of Circulating MicroRNA Biomarkers in the Acute Pancreatic Injury Dog Model. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 19, n° 10. [https://doi.org/10.3390/ijms19103048]
- LEE, J.-H., SONG, W.-J., AN, J.-H., *et al.* (2021) Role of serum high-motility group box-1 (HMGB1) concentration as a prognostic factor in canine acute pancreatitis: A pilot study. *Research in Veterinary Science* vol. 141, p. 26-32. [https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.09.013]
- LEE, P.J., PAPACHRISTOU, G.I. (2019) New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* vol. 16, n° 8, p. 479-496. [https://doi.org/10.1038/s41575-019-0158-2]
- LEEM, A.Y., KIM, Y.S., LEE, J.-H., *et al.* (2019) Serum bilirubin level is associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* vol. 20, n° 1, p. 279. [https://doi.org/10.1186/s12931-019-1241-5]
- 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. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* vol. 73, n° 4, p. 207-214.
- LEM, K.Y., FOSGATE, G.T., NORBY, B., *et al.* (2008) Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 233, n° 9, p. 1425-1431. [https://doi.org/10.2460/javma.233.9.1425]
- LEMKE, K.A., CREIGHTON, C.M. (2010) Analgesia for anesthetized patients. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 25, n° 2, p. 70-82. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.12.003]
- LEUNG, P.S., CHAN, W.P., WONG, T.P., *et al.* (1999) Expression and localization of the renin-angiotensin system in the rat pancreas. *The Journal of Endocrinology* vol. 160, n° 1, p. 13-19. [https://doi.org/10.1677/joe.0.1600013]
- LI, W., OU, L., FU, Y., *et al.* (2022) Risk factors for concomitant infectious pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* vol. 46, n° 5, p. 101901. [https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101901]
- LIANG, X.-Y., JIA, T.-X., ZHANG, M. (2021) Intestinal bacterial overgrowth in the early stage of severe acute pancreatitis is associated with acute respiratory distress syndrome. *World Journal of Gastroenterology* vol. 27, n° 15, p. 1643-1654. [https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i15.1643]
- LIANG, Y., ZHAO, X., MENG, F. (2019) Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iranian Journal of Public Health* vol. 48, n° 12, p. 2177-2186.
- LIDBURY, J.A., SUCHODOLSKI, J.S. (2016) New advances in the diagnosis of canine and feline liver and pancreatic disease. *Veterinary Journal* vol. 215, p. 87-95. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.02.010]
- LIM, S.Y., NAKAMURA, K., MORISHITA, K., *et al.* (2015) Quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of naturally occurring pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 29, n° 1, p. 71-78. [https://doi.org/10.1111/jvim.12470]
- LIM, S.Y., NAKAMURA, K., MORISHITA, K., *et al.* (2014) Qualitative and quantitative contrast-enhanced ultrasonographic assessment of cerulein-induced acute pancreatitis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 2, p. 496-503. [https://doi.org/10.1111/jvim.12319]
- LIM, S.Y., XENOULIS, P.G., STAVROULAKI, E.M., *et al.* (2020) The 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester (DGGR) lipase assay in cats and dogs is not specific for pancreatic lipase. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 49, n° 4, p. 607-613. [https://doi.org/10.1111/vcp.12906]

- LIN, Z.Y., WANG, L.Y., YU, M.L., *et al.* (2003) Influence of age on intrarenal resistive index measurement in normal subjects. *Abdominal Imaging* vol. 28, n° 2, p. 230-232. [https://doi.org/10.1007/s00261-002-0024-4]
- LINDSAY, S., ENTENMAN, C., CHAIKOFF, I. (1948) Pancreatitis accompanying hepatic disease in dogs fed a high fat, low protein diet. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* vol. 45, n° 635, p. 8.
- LIU, D.T., BROWN, D.C., SILVERSTEIN, D.C. (2012) Early nutritional support is associated with decreased length of hospitalization in dogs with septic peritonitis: A retrospective study of 45 cases (2000-2009). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 22, n° 4, p. 453-459. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00771.x]
- LIU, S., OGUCHI, Y., BORNER, J.W., *et al.* (1990) Increased canine pancreatic acinar cell damage after organophosphate and acetylcholine or cholecystokinin. *Pancreas* vol. 5, n° 2, p. 177-182. [https://doi.org/10.1097/00006676-199003000-00009]
- LIU, Z., MENG, Z., LI, Y., *et al.* (2019) Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* vol. 27, n° 1, p. 51. [https://doi.org/10.1186/s13049-019-0609-3]
- LÓPEZ, A., LANE, I.F., HANNA, P. (1995) Adult respiratory distress syndrome in a dog with necrotizing pancreatitis. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 36, n° 4, p. 240-241.
- LU, Y., ZHANG, Q., LOU, J. (2021) Blood glucose-related indicators are associated with in-hospital mortality in critically ill patients with acute pancreatitis. *Scientific Reports* vol. 11, n° 1, p. 15351. [https://doi.org/10.1038/s41598-021-94697-1]
- LUCE, B.D., HANS, E.C. (2022) Gastrointestinal foreign body obstruction is not associated with abnormal point-of-care pancreas-specific lipase test results in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 260, n° 10, p. 1187-1193. [https://doi.org/10.2460/javma.22.01.0011]
- LUCENA, R., GINEL, P.J., NOVALES, M., *et al.* (1999) Effects of dexamethasone administration on serum trypsin-like immunoreactivity in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 60, n° 11, p. 1357-1359.
- LUO, Z., SHI, J., FANG, Y., *et al.* (2023) Development and evaluation of machine learning models and nomogram for the prediction of severe acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* vol. 38, n° 3, p. 468-475. [https://doi.org/10.1111/jgh.16125]
- LV, Y., JING, G., ZHU, G., *et al.* (2020) Effects and mechanism of the etanercept on pancreatic encephalopathy. *Molecular Medicine Reports* vol. 21, n° 6, p. 2615-2623. [https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11062]
- MA, X., LIU, L., TONG, H., *et al.* (2017a) A Randomized Controlled Trial of Proton Pump Inhibitors in the Treatment of Acute Pancreatitis Patients: The Benefits and Harms. *Gastroenterology* vol. 152, p. S73. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)30598-X]
- MA, X., TANG, C.-W., HUANG, Z.-Y., *et al.* (2017b) Effect of Proton Pump Inhibitors on Severe Acute Pancreatitis--a Prospective Randomized Trial. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Sichuan University. Medical science edition* vol. 48, p. 933-936.
- MA, Y., YAN, T., XU, F., *et al.* (2022) Infusion of Human Albumin on Acute Pancreatitis Therapy: New Tricks for Old Dog? *Frontiers in Pharmacology* vol. 13, p. 842108. [https://doi.org/10.3389/fphar.2022.842108]
- MAKHJIA, R., KINGSNORTH, A.N. (2002) Cytokine storm in acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* vol. 9, n° 4, p. 401-410. [https://doi.org/10.1007/s005340200049]
- MALIN, K., WITKOWSKA-PIŁASZEWICZ, O. (2022) C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals* vol. 12, n° 20, p. 2888. [https://doi.org/10.3390/ani12202888]
- MÁNDI, Y., FARKAS, G., TAKÁCS, T., *et al.* (2000) Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 28, n° 1, p. 41-49. [https://doi.org/10.1385/IJGC:28:1:41]
- MANN, S.K., MARWAHA, R. (2022) Chlorpromazine. *In StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.

- MANSFIELD, C. (2012a) Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 27, n° 3, p. 123-132. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.003]
- MANSFIELD, C. (2012b) Pathophysiology of acute pancreatitis: potential application from experimental models and human medicine to dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 4, p. 875-887. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00949.x]
- MANSFIELD, C., BETHS, T. (2015) Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 56, n° 1, p. 27-39. [https://doi.org/10.1111/jsap.12296]
- 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. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 24, n° 2, p. 312-318. [https://doi.org/10.1177/1040638711433598]
- MANSFIELD, C.S., JAMES, F.E., ROBERTSON, I.D. (2008) Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 233, n° 6, p. 936-944. [https://doi.org/10.2460/javma.233.6.936]
- MANSFIELD, C.S., JAMES, F.E., STEINER, J.M., *et al.* (2011) A pilot study to assess tolerability of early enteral nutrition via esophagostomy tube feeding in dogs with severe acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 3, p. 419-425. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0703.x]
- MANSFIELD, C.S., JONES, B.R. (2000) Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Australian Veterinary Journal* vol. 78, n° 6, p. 416-422. [https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2000.tb11833.x]
- MARCHETTI, M., PIERINI, A., FAVILLA, G., *et al.* (2021) Critical illness-related corticosteroid insufficiency in dogs with systemic inflammatory response syndrome: A pilot study in 21 dogs. *Veterinary Journal* vol. 273, p. 105677. [https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105677]
- MARCHETTI, V., GORI, E., LIPPI, I., *et al.* (2017) Elevated serum creatinine and hyponatraemia as prognostic factors in canine acute pancreatitis. *Australian Veterinary Journal* vol. 95, n° 11, p. 444-447. [https://doi.org/10.1111/avj.12638]
- MARCHEVSKY, A.M., YOVICH, J.C., WYATT, K.M. (2000) Pancreatic pseudocyst causing extrahepatic biliary obstruction in a dog. *Australian Veterinary Journal* vol. 78, n° 2, p. 99-101. [https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2000.tb10534.x]
- MARIK, P.E., PASTORES, S.M., ANNANE, D., *et al.* (2008) Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine* vol. 36, n° 6, p. 1937-1949. [https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817603ba]
- MARKS, S.L., KOOK, P.H., PAPICH, M.G., *et al.* (2018) ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 6, p. 1823-1840. [https://doi.org/10.1111/jvim.15337]
- MAROLF, A.J. (2016) Computed Tomography and MRI of the Hepatobiliary System and Pancreas. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 46, n° 3, p. 481-497, vi. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.12.006]
- MAROLF, A.J., KRAFT, S.L., DUNPHY, T.R., *et al.* (2013) Magnetic resonance (MR) imaging and MR cholangiopancreatography findings in cats with cholangitis and pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* vol. 15, n° 4, p. 285-294. [https://doi.org/10.1177/1098612X12466084]
- MASHAYEKHI, R., PAREKH, V.S., FAGHIH, M., *et al.* (2020) Radiomic features of the pancreas on CT imaging accurately differentiate functional abdominal pain, recurrent acute pancreatitis, and chronic pancreatitis. *European Journal of Radiology* vol. 123, p. 108778. [https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108778]
- MASTROCINQUE, S., FANTONI, D.T. (2003) A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Veterinary*

- Anaesthesia and Analgesia* vol. 30, n° 4, p. 220-228. [<https://doi.org/10.1046/j.1467-2995.2003.00090.x>]
- MASUDA, M., OTSUKA-YAMASAKI, Y., SHIRANAGA, N., *et al.* (2019) Retrospective study on intercurrent pancreatitis with *Babesia gibsoni* infection in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 81, n° 11, p. 1558-1563. [<https://doi.org/10.1292/jvms.19-0280>]
- MÁTHÉ, A., VÖRÖS, K., PAPP, L., *et al.* (2006) Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica* vol. 54, n° 3, p. 367-385. [<https://doi.org/10.1556/AVet.54.2006.3.7>]
- MATTHIESEN, D.T., MULLEN, H.S. (1990) Problems and complications associated with endocrine surgery in the dog and cat. *Problems in Veterinary Medicine* vol. 2, n° 4, p. 627-667.
- 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. *The Veterinary Record* vol. 174, n° 14, p. 349. [<https://doi.org/10.1136/vr.101950>]
- MATULL, W.R., PEREIRA, S.P., O'DONOHUE, J.W. (2006) Biochemical markers of acute pancreatitis. *Journal of Clinical Pathology* vol. 59, n° 4, p. 340-344. [<https://doi.org/10.1136/jcp.2002.002923>]
- MAWBY, D.I., WHITTEMORE, J.C., FECTEAU, K.A. (2014) Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 4, p. 1244-1250. [<https://doi.org/10.1111/jvim.12376>]
- MCARTHUR, C., GEDDES, C.C., BAXTER, G.M. (2011) Early Measurement of Pulsatility and Resistive Indexes: Correlation with Long-term Renal Transplant Function. *Radiology* vol. 259, n° 1, p. 278-285. [<https://doi.org/10.1148/radiol.10101329>]
- MCCORD, K., MORLEY, P.S., ARMSTRONG, J., *et al.* (2012) A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 4, p. 888-896. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00951.x>]
- MEIER, R., OCKENGA, J., PERTKIEWICZ, M., *et al.* (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clinical Nutrition* vol. 25, n° 2, p. 275-284. [<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.019>]
- MEMBERS OF THE VETERINARY AND COMPARATIVE CLINICAL IMMUNOLOGY SOCIETY DIAGNOSTIC TASK FORCE, MACNEILL, A.L., DANDRIEUX, J., *et al.* (2019) The utility of diagnostic tests for immune-mediated hemolytic anemia. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 48 Suppl 1, p. 7-16. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12771>]
- MENDOZA, B., DIAS, M.J., NUNES, T., *et al.* (2020) Effect of prednisolone therapy on serum levels of 1,2-O-dilauryl-rac-glycero glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 6, p. 2330-2336. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15946>]
- MENG, L.-B., YU, Z.-M., GUO, P., *et al.* (2018) Neutrophils and neutrophil-lymphocyte ratio: Inflammatory markers associated with intimal-media thickness of atherosclerosis. *Thrombosis Research* vol. 170, p. 45-52. [<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.002>]
- MIKSZEWSKI, J.S., SAUNDERS, H.M., HESS, R.S. (2003) Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 44, n° 4, p. 177-180. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00141.x>]
- MITHÖFER, 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* vol. 83, n° 6, p. 1266-1273. [<https://doi.org/10.1097/00000542-199512000-00017>]
- MIYAMOTO, T., FUJITANI, M., FUKUYAMA, H., *et al.* (2019) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Useful for Predicting Short-Term Survival in Cancer and Noncancer Patients. *Journal of Palliative Medicine* vol. 22, n° 5, p. 532-537. [<https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0404>]
- MOFIDI, R., SUTTIE, S.A., PATIL, P.V., *et al.* (2009) The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery* vol. 146, n° 1, p. 72-81. [<https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.02.013>]
- MOHR, A.J., LEISEWITZ, A.L., JACOBSON, L.S., *et al.* (2003) Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral

- enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 6, p. 791-798. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02516.x]
- MÖHR, A.J., LOBETTI, R.G., VAN DER LUGT, J.J. (2000) Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 71, n° 4, p. 232-239. [https://doi.org/10.4102/jsava.v71i4.721]
- MONTEALEGRE, F., LYONS, B.M. (2021) Fluid Therapy in Dogs and Cats With Sepsis. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 622127. [https://doi.org/10.3389/fvets.2021.622127]
- MOONEY, E., RAW, C., HUGHES, D. (2014) Plasma lactate concentration as a prognostic biomarker in dogs with gastric dilation and volvulus. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 29, n° 3, p. 71-76. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2014.09.005]
- MORIELLO, K.A., BOWEN, D., MEYER, D.J. (1987) Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 191, n° 6, p. 695-696.
- MORITA, Y., TAKIGUCHI, M., YASUDA, J., *et al.* (1998) Endoscopic and transcutaneous ultrasonographic findings and grey-scale histogram analysis in dogs with caerulein-induced pancreatitis. *The Veterinary Quarterly* vol. 20, n° 3, p. 89-92. [https://doi.org/10.1080/01652176.1998.9694846]
- MORITZ, A., STEUBER, S., GREINER, M. (1998) Clinical follow-up examination after treatment of canine leishmaniasis. *The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine* vol. 23, n° 6, p. 279-283.
- MORROW, K.L., SALMAN, M.D., LAPPIN, M.R., *et al.* (1996) Comparison of the Resistive Index to Clinical Parameters in Dogs with Renal Disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 37, n° 3, p. 193-199. [https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1996.tb01220.x]
- MÖSSNER, J. (1999) Palliation of pain in chronic pancreatitis. Use of enzymes. *The Surgical Clinics of North America* vol. 79, n° 4, p. 861-872, xi. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70048-7]
- MUDDANA, V., WHITCOMB, D.C., PAPACHRISTOU, G.I. (2009) Current management and novel insights in acute pancreatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* vol. 3, n° 4, p. 435-444. [https://doi.org/10.1586/egh.09.27]
- MURAKAMI, M., HENG, H.G., LIM, C.K., *et al.* (2019) Ultrasonographic features of presumed gastric wall edema in 14 dogs with pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 33, n° 3, p. 1260-1265. [https://doi.org/10.1111/jvim.15507]
- MUSHTAQ, S., FAROOQ, I., FAROOQ, I., *et al.* (2017) Acute pancreatitis in dogs: A review. *The Pharma Innovation Journal* vol. 6, n° 12, p. 509-516. [https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=12&ArticleId=1589]
- MYLONAKIS, M.E., XENOULIS, P.G., THEODOROU, K., *et al.* (2014) Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology* vol. 169, n° 3-4, p. 198-202. [https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.01.008]
- NAGY, A., JUHÁSZ, M.F., GÖRBE, A., *et al.* (2021) Glucose levels show independent and dose-dependent association with worsening acute pancreatitis outcomes: Post-hoc analysis of a prospective, international cohort of 2250 acute pancreatitis cases. *Pancreatology* vol. 21, n° 7, p. 1237-1246. [https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.06.003]
- NAKAMURA, M., TAKAHASHI, M., OHNO, K., *et al.* (2008) C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 70, n° 2, p. 127-131. [https://doi.org/10.1292/jvms.70.127]
- NATHENS, A.B., CURTIS, J.R., BEALE, R.J., *et al.* (2004) Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Critical Care Medicine* vol. 32, n° 12, p. 2524-2536. [https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000148222.09869.92]
- 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. *American Journal of Veterinary Research* vol. 72, n° 3, p. 302-307. [https://doi.org/10.2460/ajvr.72.3.302]

- NEL, M., LOBETTI, R.G., KELLER, N., *et al.* (2004) Prognostic value of blood lactate, blood glucose, and hematocrit in canine babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 4, p. 471-476. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<471:pvobl>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<471:pvobl>2.0.co;2)]
- NELSON, R.W., COUTO, C.G. (2020) Small animal internal medicine, 6th edition. St Louis, Elsevier.
- NEUMANN, S. (2021) Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in dogs and cats with acute pancreatitis. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 50, n° 1, p. 45-51. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12979>]
- NEWMAN, S., STEINER, J., WOOSLEY, K., *et al.* (2004) Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 4, p. 488-493. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<488:lopian>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<488:lopian>2.0.co;2)]
- NEWMAN, S.J., STEINER, J.M., WOOSLEY, K., *et al.* (2006) Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 18, n° 1, p. 115-118. [<https://doi.org/10.1177/104063870601800119>]
- NICHOLSON, L.J. (2011) Acute pancreatitis: should we use antibiotics? *Current Gastroenterology Reports* vol. 13, n° 4, p. 336-343. [<https://doi.org/10.1007/s11894-011-0198-4>]
- NIELSEN, L., HOLM, J., ROZANSKI, E., *et al.* (2019) Multicenter investigation of hemostatic dysfunction in 15 dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 29, n° 3, p. 264-268. [<https://doi.org/10.1111/vec.12840>]
- NIJVELDT, R.J., TEERLINK, T., VAN DER HOVEN, B., *et al.* (2003) Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clinical Nutrition* vol. 22, n° 1, p. 23-30. [<https://doi.org/10.1054/clnu.2002.0613>]
- NINET, S., SCHNELL, D., DEWITTE, A., *et al.* (2015) Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care* vol. 30, n° 3, p. 629-635. [<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.008>]
- NOVELLAS, R., ESPADA, Y., RUIZ DE GOPEGUI, R. (2007) Doppler ultrasonographic estimation of renal and ocular resistive and pulsatility indices in normal dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 48, n° 1, p. 69-73. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00206.x>]
- NYLAND, T.G., MULVANY, M.H., STROMBECK, D.R. (1983) Ultrasonic Features of Experimentally Induced, Acute Pancreatitis in the Dog. *Veterinary Radiology* vol. 24, n° 6, p. 260-266. [<https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1983.tb00729.x>]
- OETTL, K., STAUBER, R.E. (2007) Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *British Journal of Pharmacology* vol. 151, n° 5, p. 580-590. [<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707251>]
- OHNISHI, M., WADA, A., TSUTAMOTO, T., *et al.* (2002) Endothelin stimulates an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine, in experimental heart failure. *Clinical Science* vol. 103 Suppl 48, p. 241S-244S. [<https://doi.org/10.1042/CS103S241S>]
- OHTA, H., MORITA, T., YOKOYAMA, N., *et al.* (2017) Serial measurement of pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with immune-mediated disease treated with prednisolone. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 58, n° 6, p. 342-347. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12652>]
- OIKONOMOU, T., DOUMTSIS, P., CHOLONGITAS, E. (2017) Acute pancreatitis and rhabdomyolysis: a rare association. *Hippokratia* vol. 21, n° 2, p. 112.
- OKANISHI, H., NAGATA, T., NAKANE, S., *et al.* (2019) Comparison of initial treatment with and without corticosteroids for suspected acute pancreatitis in dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 60, n° 5, p. 298-304. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12994>]
- OKUGAWA, Y., TOIYAMA, Y., YAMAMOTO, A., *et al.* (2020) Lymphocyte-C-reactive Protein Ratio as Promising New Marker for Predicting Surgical and Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Annals of Surgery* vol. 272, n° 2, p. 342-351. [<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003239>]
- OLIN, S.J., BARTGES, J.W. (2015) Urinary tract infections: treatment/comparative therapeutics. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 45, n° 4, p. 721-746. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.005>]

- OLIVEIRA, R.A.G., MENDES, P.V., PARK, M., *et al.* (2019) Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Annals of Intensive Care* vol. 9, n° 1, p. 23. [https://doi.org/10.1186/s13613-019-0500-4]
- ONG, Y., SHELAT, V.G. (2021) Ranson score to stratify severity in Acute Pancreatitis remains valid - Old is gold. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* vol. 15, n° 8, p. 865-877. [https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1924058]
- ORTOLANI, J.M., BELLIS, T.J. (2021) Evaluation of the quick sequential organ failure assessment score plus lactate in critically ill dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 62, n° 10, p. 874-880. [https://doi.org/10.1111/jsap.13381]
- PAEK, J., KANG, J.-H., KIM, H.-S., *et al.* (2014) Serum adipokine concentrations in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 28, n° 6, p. 1760-1769. [https://doi.org/10.1111/jvim.12437]
- PAEZ, L.F., CURY, M. de S., MELLO, M.P.M., *et al.* (2021) Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis: evaluation of two different NSAID regimens. *Arquivos De Gastroenterologia* vol. 58, n° 3, p. 270-275. [https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202100000-47]
- PAK, S.I. (2000) The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Science* vol. 1, n° 1, p. 61-65.
- PALERMO, S., BROWN, D., MEHLER, S., *et al.* (2020) Clinical and Prognostic Findings in Dogs with Suspected Extrahepatic Biliary Obstruction and Pancreatitis. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 56. [https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6985]
- PANTEGHINI, M., BONORA, R., PAGANI, F. (2001) Measurement of pancreatic lipase activity in serum by a kinetic colorimetric assay using a new chromogenic substrate. *Annals of Clinical Biochemistry* vol. 38, n° Pt 4, p. 365-370. [https://doi.org/10.1258/0004563011900876]
- PANTOJA, J.L., RENNER, I.G., ABRAMSON, S.B., *et al.* (1983) Production of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog using venom of the scorpion, *Buthus quinquestratus*. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 28, n° 5, p. 429-439. [https://doi.org/10.1007/BF02430532]
- PÁPA, K., MÁTHÉ, A., ABONYI-TÓTH, Z., *et al.* (2011) Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Veterinaria Hungarica* vol. 59, n° 1, p. 37-52. [https://doi.org/10.1556/AVet.59.2011.1.4]
- PAPASTEFANOU, A.K., GALATOS, A.D., PAPPA, E., *et al.* (2015) The effect of butorphanol on the incidence of dexmedetomidine-induced emesis in cats. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* vol. 42, n° 6, p. 608-613. [https://doi.org/10.1111/vaa.12260]
- PARENT, J. (1982) Effects of dexamethasone on pancreatic tissue and on serum amylase and lipase activities in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 180, n° 7, p. 743-746.
- PARK, J.E., CHUNG, K.S., SONG, J.H., *et al.* (2018) The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *Journal of Clinical Medicine* vol. 7, n° 10, p. E333. [https://doi.org/10.3390/jcm7100333]
- PARK, J.M., SHIN, S.P., CHO, S.K., *et al.* (2020) Triglyceride and glucose (TyG) index is an effective biomarker to identify severe acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 20, n° 8, p. 1587-1591. [https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.018]
- PARK, J.S., PARK, J.H., SEO, K.W., *et al.* (2019) Correlation between NT-proBNP and lipase levels according to the severity of chronic mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Science* vol. 20, n° 4. [https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e43]
- PATEL, B.K., PATEL, K.H., BHATIA, M., *et al.* (2021) Gut microbiome in acute pancreatitis: A review based on current literature. *World Journal of Gastroenterology* vol. 27, n° 30, p. 5019-5036. [https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.5019]
- PATTULLO, K.M., KIDNEY, B.A., TAYLOR, S.M., *et al.* (2015) Reticulocytosis in nonanemic dogs: increasing prevalence and potential etiologies. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 44, n° 1, p. 26-36. [https://doi.org/10.1111/vcp.12215]
- PENG, Y.-F., WANG, J.-L., PAN, G.-G. (2017) The correlation of serum bilirubin levels with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* vol. 469, p. 187-190. [https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.04.006]

- PEOPLE'S DISPENSARY FOR SICK ANIMALS (2018) Position du prieur. *In Pancreatitis in Dogs*. [https://www.pdsa.org.uk/pet-help-and-advice/pet-health-hub/conditions/pancreatitis-in-dogs] (consulté le 01/09/2022).
- PEREZ, V., CHANG, E.T. (2014) Sodium-to-potassium ratio and blood pressure, hypertension, and related factors. *Advances in Nutrition* vol. 5, n° 6, p. 712-741. [https://doi.org/10.3945/an.114.006783]
- PETERS, L.M., GLANEMANN, B., GARDEN, O.A., *et al.* (2016) Cytological Findings of 140 Bile Samples from Dogs and Cats and Associated Clinical Pathological Data. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 123-131. [https://doi.org/10.1111/jvim.13645]
- PETERS, L.M., HOWARD, J., LEEB, T., *et al.* (2022) Identification of regenerating island-derived protein 3E in dogs. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 1010809. [https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1010809]
- PETERSEN, L.J., PETERSEN, J.R., TALLERUPHUUS, U., *et al.* (1997) The pulsatility index and the resistive index in renal arteries. Associations with long-term progression in chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* vol. 12, n° 7, p. 1376-1380. [https://doi.org/10.1093/ndt/12.7.1376]
- PEZZILLI, R. (2009) Pharmacotherapy for acute pancreatitis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* vol. 10, n° 18, p. 2999-3014. [https://doi.org/10.1517/14656560903382630]
- POLZIN, D.J., OSBORNE, C.A., STEVENS, J.B., *et al.* (1983) Serum amylase and lipase activities in dogs with chronic primary renal failure. *American Journal of Veterinary Research* vol. 44, n° 3, p. 404-410.
- PRESCOTT, J.F., MCEWEN, B., TAYLOR, J., *et al.* (2002) Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 43, n° 12, p. 955-961.
- PUCCHINI LEONI, F., PELLIGRA, T., CITI, S., *et al.* (2020) Ultrasonographic Monitoring in 38 Dogs with Clinically Suspected Acute Pancreatitis. *Veterinary Sciences* vol. 7, n° 4, p. E180. [https://doi.org/10.3390/vetsci7040180]
- QIN, H.-L., SU, Z.-D., GAO, Q., *et al.* (2002a) Early intrajejunal nutrition: bacterial translocation and gut barrier function of severe acute pancreatitis in dogs. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* vol. 1, n° 1, p. 150-154.
- QIN, H.-L., SU, Z.-D., HU, L.-G., *et al.* (2007) Effect of parenteral and early intrajejunal nutrition on pancreatic digestive enzyme synthesis, storage and discharge in dog models of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 13, n° 7, p. 1123-1128. [https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i7.1123]
- QIN, H.-L., SU, Z.-D., HU, L.-G., *et al.* (2003) Parenteral versus early intrajejunal nutrition: effect on pancreatic natural course, entero-hormones release and its efficacy on dogs with acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 9, n° 10, p. 2270-2273. [https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i10.2270]
- QIN, H.-L., SU, Z.-D., HU, L.-G., *et al.* (2002b) Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clinical Nutrition* vol. 21, n° 6, p. 469-473. [https://doi.org/10.1054/clnu.2002.0574]
- QIN, T. (2020) Machine Learning Basics. *In Dual Learning*. Singapore, Springer, p. 11-23. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-8884-6_2]
- QIU, Q., NIAN, Y.-J., GUO, Y., *et al.* (2019) Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology* vol. 19, n° 1, p. 118. [https://doi.org/10.1186/s12876-019-1016-y]
- RADEMACHER, N., SCHUR, D., GASCHEN, F., *et al.* (2016) Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas in healthy dogs and in dogs with acute pancreatitis. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 57, n° 1, p. 58-64. [https://doi.org/10.1111/vru.12285]
- RAGHU, M.G., WIG, J.D., KOCHHAR, R., *et al.* (2007) Lung complications in acute pancreatitis. *JOP: Journal of the pancreas* vol. 8, n° 2, p. 177-185.
- RAJARATNAM, S.G., MARTIN, I.G. (2006) Admission serum glucose level: an accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. *Pancreas* vol. 33, n° 1, p. 27-30. [https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000222315.36490.9b]

- RANZANI, O.T., ZAMPIERI, F.G., FORTE, D.N., *et al.* (2013) C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One* vol. 8, n° 3, p. e59321. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059321]
- RAU, B.M., KEMPPAINEN, E.A., GUMBS, A.A., *et al.* (2007) Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Annals of Surgery* vol. 245, n° 5, p. 745-754. [https://doi.org/10.1097/01.sla.0000252443.22360.46]
- REAGAN, K.L., DENG, S., SHENG, J., *et al.* (2022) Use of machine-learning algorithms to aid in the early detection of leptospirosis in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 34, n° 4, p. 612-621. [https://doi.org/10.1177/10406387221096781]
- REBALA, G., RAVI, A., CHURIWALA, S. (2019) Machine Learning Definition and Basics. In *An Introduction to Machine Learning*. Cham, Springer International Publishing, p. 1-17. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-15729-6_1]
- REN, Y., FAN, X., CHEN, G., *et al.* (2019) Preoperative C-reactive protein/albumin ratio to predict mortality and recurrence of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Medicina Clinica* vol. 153, n° 5, p. 183-190. [https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.010]
- RESPESS, M., O'TOOLE, T.E., TAEYMANS, O., *et al.* (2012) Portal vein thrombosis in 33 dogs: 1998-2011. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 2, p. 230-237. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00893.x]
- RICCI, Z., ROMAGNOLI, S. (2018) Acute Kidney Injury: Diagnosis and Classification in Adults and Children. *Contributions to Nephrology* vol. 193, p. 1-12. [https://doi.org/10.1159/000484956]
- RIESER, T.M. (2013) Arterial and venous blood gas analyses. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 28, n° 3, p. 86-90. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.04.002]
- RIPANTI, D., DINO, G., PIOVANO, G., *et al.* (2012) Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: preliminary results. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* vol. 154, n° 8, p. 325-330. [https://doi.org/10.1024/0036-7281/a000356]
- RIVERS, B.J., WALTER, P.A., POLZIN, D.J., *et al.* (1997) Duplex doppler estimation of intrarenal pourcelot resistive index in dogs and cats with renal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 11, n° 4, p. 250-260. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00099.x]
- RIVOLTA, R., MAGGI, A., CAZZANIGA, M., *et al.* (1998) Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology* vol. 28, n° 5, p. 1235-1240. [https://doi.org/10.1002/hep.510280510]
- RODRIGUEZ, J.Y., LEWIS, B.C., SNOWDEN, K.F. (2014) Distribution and characterization of *Heterobilharzia americana* in dogs in Texas. *Veterinary Parasitology* vol. 203, n° 1-2, p. 35-42. [https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.026]
- ROSS, L. (2022) Acute Kidney Injury in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 52, n° 3, p. 659-672. [https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.005]
- ROSS, M.H., PAWLINA, W. (2020) Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology, 8th edition. Philadelphia, Wolters Kluwer Health.
- ROUSE, R., ROSENZWEIG, B., SHEA, K., *et al.* (2017) MicroRNA biomarkers of pancreatic injury in a canine model. *Experimental and Toxicologic Pathology* vol. 69, n° 1, p. 33-43. [https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.11.001]
- ROWELL, L.B., BLACKMON, J.R., KENNY, M.A., *et al.* (1984) Splanchnic vasomotor and metabolic adjustments to hypoxia and exercise in humans. *The American Journal of Physiology* vol. 247, n° 2 Pt 2, p. H251-258. [https://doi.org/10.1152/ajpheart.1984.247.2.H251]
- ROZEMEIJER, S., HAITSMA MULIER, J.L.G., RÖTTGERING, J.G., *et al.* (2019) Renal Resistive Index: Response to Shock and its Determinants in Critically Ill Patients. *Shock* vol. 52, n° 1, p. 43-51. [https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001246]
- RUAUX, C.G., ATWELL, R.B. (1998) A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Australian Veterinary Journal* vol. 76, n° 12, p. 804-808. [https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1998.tb12331.x]
- RYZEN, E., RUDE, R.K. (1990) Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. *The Western Journal of Medicine* vol. 152, n° 2, p. 145-148.

- SAGOO, M.K., GNUDI, L. (2020) Diabetic Nephropathy: An Overview. *Methods in Molecular Biology* vol. 2067, p. 3-7. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9841-8_1]
- SAKASHITA, T., KANEKO, Y., IZZATI, U.Z., *et al.* (2020) Disseminated Pneumocystosis in a Toy Poodle. *Journal of Comparative Pathology* vol. 175, p. 85-89. [<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.12.009>]
- SALISBURY, S.K., LANTZ, G.C., NELSON, R.W., *et al.* (1988) Pancreatic abscess in dogs: six cases (1978-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 193, n° 9, p. 1104-1108.
- SATEESH, J., BHARDWAJ, P., SINGH, N., *et al.* (2009) Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomised controlled trial. *Tropical Gastroenterology* vol. 30, n° 4, p. 201-206.
- 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. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 79, n° 1, p. 35-40. [<https://doi.org/10.1292/jvms.16-0009>]
- SATOH, A., MASAMUNE, A., KIMURA, K., *et al.* (2003) Nuclear factor kappa B expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis. *Pancreas* vol. 26, n° 4, p. 350-356. [<https://doi.org/10.1097/00006676-200305000-00007>]
- SAUNDERS, H.M. (1991) Ultrasonography of the pancreas. *Problems in Veterinary Medicine* vol. 3, n° 4, p. 583-603.
- SCHERMERHORN, T., PEMBLETON-CORBETT, J.R., KORNREICH, B. (2004) Pulmonary thromboembolism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 18, n° 4, p. 533-535. [[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18<533:ptic>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18<533:ptic>2.0.co;2)]
- SCHLEIS, S.E., RIZZO, S.A., PHILLIPS, J.C., *et al.* (2011) Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 52, n° 9, p. 1009-1012.
- SCHMIDT, J., FERNANDEZ-DEL CASTILLO, C., RATTNER, D.W., *et al.* (1993) Hyperoncotic ultrahigh molecular weight dextran solutions reduce trypsinogen activation, prevent acinar necrosis, and lower mortality in rodent pancreatitis. *American Journal of Surgery* vol. 165, n° 1, p. 40-44; discussion 45. [[https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80402-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80402-7)]
- SCHOFIELD, I., BRODBELT, D.C., KENNEDY, N., *et al.* (2021) Machine-learning based prediction of Cushing's syndrome in dogs attending UK primary-care veterinary practice. *Scientific Reports* vol. 11, n° 1, p. 9035. [<https://doi.org/10.1038/s41598-021-88440-z>]
- SCHOLKOPF, B., SUNG, K.-K., BURGESS, C.J.C., *et al.* (1997) Comparing support vector machines with Gaussian kernels to radial basis function classifiers. *IEEE Transactions on Signal Processing* vol. 45, n° 11, p. 2758-2765. [<https://doi.org/10.1109/78.650102>]
- SCHRÖDER, T., LEMPINEN, M., NORDLING, S., *et al.* (1981) Chlorpromazine treatment of experimental acute fulminant pancreatitis in pigs. *European Surgical Research* vol. 13, n° 2, p. 143-151. [<https://doi.org/10.1159/000128180>]
- SCHUELER, R.O., WHITE, G., SCHUELER, R.L., *et al.* (2018) Canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations associated with intervertebral disc disease in 84 dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 59, n° 5, p. 305-310. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12818>]
- SCHWARTZ, P., KOVAK, J.R., KOPROWSKI, A., *et al.* (2008) Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 232, n° 1, p. 77-84. [<https://doi.org/10.2460/javma.232.1.77>]
- SEERAM, E. (2018) Computed Tomography: A Technical Review. *Radiologic Technology* vol. 89, n° 3, p. 279CT-302CT.
- SETA, T., NOGUCHI, Y., SHIMADA, T., *et al.* (2004) Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* vol. 16, n° 12, p. 1287-1293. [<https://doi.org/10.1097/00042737-200412000-00009>]
- SHARKEY, L.C., WELLMAN, M.L. (2015) Use of Lactate in Small Animal Clinical Practice. *Clinics in Laboratory Medicine* vol. 35, n° 3, p. 567-577. [<https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.05.006>]
- SHARUN, K., JAMBAGI, K., ARYA, M., *et al.* (2021) Clinical Applications of Substance P (Neurokinin-1 Receptor) Antagonist in Canine Medicine. *Archives of Razi Institute* vol. 76, n° 5, p. 1175-1182. [<https://doi.org/10.22092/ari.2021.356171.1797>]

- SHI, L., ZHANG, D., ZHANG, J. (2020) Albumin-bilirubin score is associated with in-hospital mortality in critically ill patients with acute pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* vol. 32, n° 8, p. 963-970. [https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001753]
- SHUKLA, A. (2010) Acute pancreatitis attributed to dietary indiscretion in a female mixed breed canine. *The Canadian Veterinary Journal* vol. 51, n° 2, p. 201-203.
- SIGRIST, N. e., HOFER-INTEEWORN, N., JUD SCHEFER, R., *et al.* (2017) Hyperfibrinolysis and Hypofibrinogenemia Diagnosed With Rotational Thromboelastometry in Dogs Naturally Infected With *Angiostrongylus vasorum*. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 31, n° 4, p. 1091-1099. [https://doi.org/10.1111/jvim.14723]
- SIGRIST, R.M.S., LIAU, J., KAFFAS, A.E., *et al.* (2017) Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics* vol. 7, n° 5, p. 1303-1329. [https://doi.org/10.7150/thno.18650]
- SIMENTAL-MENDÍA, L.E., RODRÍGUEZ-MORÁN, M., GUERRERO-ROMERO, F. (2008) The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* vol. 6, n° 4, p. 299-304. [https://doi.org/10.1089/met.2008.0034]
- SIMPSON, K.W., BEECHEY-NEWMAN, N., LAMB, C.R., *et al.* (1995) Cholecystokinin-8 induces edematous pancreatitis in dogs associated with short burst of trypsinogen activation. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 40, n° 10, p. 2152-2161. [https://doi.org/10.1007/BF02208999]
- SIMPSON, K.W., SIMPSON, J.W., LAKE, S., *et al.* (1991) Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Research in Veterinary Science* vol. 51, n° 1, p. 78-82. [https://doi.org/10.1016/0034-5288(91)90035-m]
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C.S., SEYMOUR, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* vol. 315, n° 8, p. 801-810. [https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287]
- SINGH, V.P., CHARI, S.T. (2005) Protease inhibitors in acute pancreatitis: lessons from the bench and failed clinical trials. *Gastroenterology* vol. 128, n° 7, p. 2172-2174. [https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.03.087]
- SIRIWARDENA, A.K., MASON, J.M., BALACHANDRA, S., *et al.* (2007) Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* vol. 56, n° 10, p. 1439-1444. [https://doi.org/10.1136/gut.2006.115873]
- SMALLE, T.M., CAHALANE, A.K., KÖSTER, L.S. (2015) Gallbladder mucocoele: A review. *Journal of the South African Veterinary Association* vol. 86, n° 1, p. 1318. [https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1318]
- SOTELO, C.K., SHROPSHIRE, S.B., QUIMBY, J., *et al.* (2022) Pharmacokinetics and anti-nausea effects of intravenous ondansetron in hospitalized dogs exhibiting clinical signs of nausea. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. [https://doi.org/10.1111/jvp.13087]
- SPADAFORA, D., HAWKINS, E.C., MURPHY, K.E., *et al.* (2010) Naturally occurring mutations in the canine CFTR gene. *Physiological Genomics* vol. 42, n° 3, p. 480-485. [https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00092.2010]
- SPELLMANN, T., HAPPONEN, I., SANKARI, S., *et al.* (2004) Evaluation of serum values of pancreatic enzymes after endoscopic retrograde pancreatography in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 65, n° 5, p. 616-619. [https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.616]
- SPELLMANN, T., SCHNELL-KRETSCHMER, H., DICK, M., *et al.* (2005) Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in dogs with chronic gastrointestinal problems. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 46, n° 4, p. 293-299. [https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00053.x]
- SPINELLA, G., DONDI, F., GRASSATO, L., *et al.* (2018) Prognostic value of canine pancreatic lipase immunoreactivity and lipase activity in dogs with gastric dilatation-volvulus. *PloS One* vol. 13, n° 9, p. e0204216. [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204216]
- SPODSBERG, E.H., WIINBERG, B., JESSEN, L.R., *et al.* (2013) Endogenous fibrinolytic potential in tissue-plasminogen activator-modified thromboelastography analysis is significantly

- decreased in dogs suffering from diseases predisposing to thrombosis. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 42, n° 3, p. 281-290. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12068>]
- STEINER, J., FINCO, D.R., WILLIAMS, D.A. (2010) Serum lipase activity and canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentration in dogs with experimentally induced chronic renal failure. *Veterinary Research* vol. 3, p. 58-63.
- STEINER, J.M., GOMEZ, R., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2017) Specificity of, and influence of hemolysis, lipemia, and icterus on serum lipase activity as measured by the v-LIP-P slide. *Veterinary Clinical Pathology* vol. 46, n° 3, p. 508-515. [<https://doi.org/10.1111/vcp.12517>]
- STEINER, Jorg M., NEWMAN, S., XENOULIS, P., *et al.* (2008) Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* vol. 9, n° 4, p. 263-273.
- STEINER, Jörg M., XENOULIS, P.G., ANDERSON, J.A., *et al.* (2008) Serum pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs treated with potassium bromide and/or phenobarbital. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine* vol. 9, n° 1, p. 37-44.
- STEWART, A.F. (1994) Pancreatitis in dogs and cats: cause, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* vol. 16, p. 1423-1431.
- STEYN, P.F., WITTUM, T.E. (1993) Radiographic, epidemiologic, and clinical aspects of simultaneous pleural and peritoneal effusions in dogs and cats: 48 cases (1982-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 202, n° 2, p. 307-312.
- STROBL, A., KÜNZEL, F., TICHY, A., *et al.* (2020) Complications and risk factors regarding the outcomes of canine babesiosis in Central Europe - A retrospective analysis of 240 cases. *Acta Veterinaria Hungarica* vol. 68, n° 2, p. 160-168. [<https://doi.org/10.1556/004.2020.00031>]
- SUMMERS, A.M., CULLER, C., YAXLEY, P.E., *et al.* (2021) Retrospective evaluation of the use of hydrocortisone for treatment of suspected critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in dogs with septic shock (2010-2017): 47 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 31, n° 3, p. 371-379. [<https://doi.org/10.1111/vec.13037>]
- SUN, H., HE, B., NIE, Z., *et al.* (2017) A nomogram based on serum bilirubin and albumin levels predicts survival in gastric cancer patients. *Oncotarget* vol. 8, n° 25, p. 41305-41318. [<https://doi.org/10.18632/oncotarget.17181>]
- SUN, R., SUN, X., YANG, H., *et al.* (2016) Retrospective analysis of serum C-reactive protein/albumin ratio for the prognosis of the adult patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* vol. 28, n° 5, p. 413-417.
- SUN, W., WATANABE, Y., TOKI, A., *et al.* (2007) Beneficial effects of hydrocortisone in induced acute pancreatitis of rats. *Chinese Medical Journal* vol. 120, p. 1757-61. [<https://doi.org/10.1097/00029330-200710020-00005>]
- SUNDSTRÖM, A., BLOMGREN, K., ALFREDSSON, L., *et al.* (2006) Acid-suppressing drugs and gastroesophageal reflux disease as risk factors for acute pancreatitis--results from a Swedish Case-Control Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* vol. 15, n° 3, p. 141-149. [<https://doi.org/10.1002/pds.1137>]
- SZABÓ, A., SAHIN-TÓTH, M. (2012) Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C. *The Journal of Biological Chemistry* vol. 287, n° 24, p. 20701-20710. [<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.360065>]
- SZABÓ, C. (2003) Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicology Letters* vol. 140-141, p. 105-112. [[https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00507-6)]
- SZCZEPANKIEWICZ, B., PASŁAWSKA, U., SIWIŃSKA, N., *et al.* (2021) Evaluation of the diagnostic value of the renal resistive index as a marker of the subclinical development of cardiorenal syndrome in MMVD dogs. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system* vol. 22, n° 1, p. 1470320321995082. [<https://doi.org/10.1177/1470320321995082>]
- TALBOT, C.T., CHEUNG, R., HOLMES, E.J., *et al.* (2022) Medical and surgical management of pancreatic fluid accumulations in dogs: A retrospective study of 15 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 3, p. 919-926. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16411>]

- TALUKDAR, R., SWAROOP VEGE, S. (2011) Early management of severe acute pancreatitis. *Current Gastroenterology Reports* vol. 13, n° 2, p. 123-130. [<https://doi.org/10.1007/s11894-010-0174-4>]
- TAN, X., BI, W., HOU, X., *et al.* (2011) Reliability analysis using radial basis function networks and support vector machines. *Computers and Geotechnics* vol. 38, n° 2, p. 178-186. [<https://doi.org/10.1016/j.compgeo.2010.11.002>]
- TANG, Z., CHEN, H., HE, H., *et al.* (2019) Assays for alkaline phosphatase activity: Progress and prospects. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* vol. 113, p. 32-43. [<https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.01.019>]
- TELLO, L., PEREZ-FREYTES, R. (2017) Fluid and Electrolyte Therapy During Vomiting and Diarrhea. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* vol. 47, n° 2, p. 505-519. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.013>]
- TENNER, S., BAILLIE, J., DEWITT, J., *et al.* (2013) American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology* vol. 108, n° 9, p. 1400-1415; 1416. [<https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>]
- TERUKINA, H., MORITA, T., YAMASAKI, M. (2023) The repeatability, reproducibility, and influencing factors of intrarenal Doppler ultrasonography in dogs without heart disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound* vol. 64, n° 2, p. 337-344. [<https://doi.org/10.1111/vru.13194>]
- TESKE, E., RUTTEMAN, G.R., VAN HEERDE, P., *et al.* (1990) Polyethylene glycol-L-asparaginase versus native L-asparaginase in canine non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Cancer* vol. 26, n° 8, p. 891-895. [[https://doi.org/10.1016/0277-5379\(90\)90193-w](https://doi.org/10.1016/0277-5379(90)90193-w)]
- TEXAS A&M UNIVERSITY (2023) Pancreatic Lipase Immunoreactivity (PLI). In *Gastrointestinal Laboratory*. [<https://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/pli/>] (consulté le 09/03/2022).
- THAPA, R., IQBAL, Z., GARIKIPATI, A., *et al.* (2022) Early prediction of severe acute pancreatitis using machine learning. *Pancreatology* vol. 22, n° 1, p. 43-50. [<https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.10.003>]
- THOMPSON, L.J., SESHADRI, R., RAFFE, M.R. (2009) Characteristics and outcomes in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 19, n° 2, p. 165-173. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00401.x>]
- THOMSON, J.M., WILLIAMS, T.L. (2022) Retrospective analysis of association between hepatopathy and serum DGGR lipase activity in dogs: a pilot study. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* vol. 34, n° 5, p. 854-858. [<https://doi.org/10.1177/10406387221106401>]
- THURNHOFER-HEMSI, K., LÓPEZ-RUBIO, E., MOLINA-CABELLO, M.A., *et al.* (2020) Radial basis function kernel optimization for Support Vector Machine classifiers. [<https://doi.org/10.48550/arXiv.2007.08233>]
- TIAN, S., LI, J., LI, R., *et al.* (2018) Decreased Serum Bilirubin Levels and Increased Uric Acid Levels are Associated with Ulcerative Colitis. *Medical Science Monitor* vol. 24, p. 6298-6304. [<https://doi.org/10.12659/MSM.909692>]
- TONG, G.M., RUDE, R.K. (2005) Magnesium deficiency in critical illness. *Journal of Intensive Care Medicine* vol. 20, n° 1, p. 3-17. [<https://doi.org/10.1177/0885066604271539>]
- TREPANIER, L.A. (2004) Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 27, n° 3, p. 129-138. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2004.00576.x>]
- TREPANIER, L.A., DANHOF, R., TOLL, J., *et al.* (2003) Clinical findings in 40 dogs with hypersensitivity associated with administration of potentiated sulfonamides. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 17, n° 5, p. 647-652. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02495.x>]
- 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 6, p. 1241-1247. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00793.x>]

- TSUKAMOTO, A., OHGODA, M., HARUKI, N., *et al.* (2018) The anti-inflammatory action of maropitant in a mouse model of acute pancreatitis. *The Journal of Veterinary Medical Science* vol. 80, n° 3, p. 492-498. [<https://doi.org/10.1292/jvms.17-0483>]
- TSUKAMOTO, A., SUGIMOTO, T., ONUKI, Y., *et al.* (2017) The 5-HT₃ Receptor Antagonist Ondansetron Attenuates Pancreatic Injury in Cerulein-Induced Acute Pancreatitis Model. *Inflammation* vol. 40, n° 4, p. 1409-1415. [<https://doi.org/10.1007/s10753-017-0584-7>]
- TUSA, N.V., ABUELO, A., LEVY, N.A., *et al.* (2022) Peripheral biomarkers of oxidative stress in dogs with acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 36, n° 6, p. 1958-1965. [<https://doi.org/10.1111/jvim.16535>]
- TZIOMALOS, K., ATHYROS, V.G. (2015) Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *The Review of Diabetic Studies* vol. 12, n° 1-2, p. 110-118. [<https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.110>]
- UHL, W., BÜCHLER, M.W., MALFERTHEINER, P., *et al.* (1999) A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* vol. 45, n° 1, p. 97-104. [<https://doi.org/10.1136/gut.45.1.97>]
- ÜNAL, Y., BARLAS, A.M. (2019) Role of increased immature granulocyte percentage in the early prediction of acute necrotizing pancreatitis. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* vol. 25, n° 2, p. 177-182. [<https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.70679>]
- UNGER, K., MARTIN, L.G. (2023) Noncardiogenic pulmonary edema in small animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 33, n° 2, p. 156-172. [<https://doi.org/10.1111/vec.13278>]
- USUI, M., MATSUOKA, H., MIYAZAKI, H., *et al.* (1998) Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sciences* vol. 62, n° 26, p. 2425-2430. [[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00225-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00225-2)]
- VAN DEN BERG, F.F., DE BRUIJN, A.C., VAN SANTVOORT, H.C., *et al.* (2020) Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* vol. 20, n° 7, p. 1302-1311. [<https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.09.007>]
- VAN WINKLE, T.J., BRUCE, E. (1993) Thrombosis of the portal vein in eleven dogs. *Veterinary Pathology* vol. 30, n° 1, p. 28-35. [<https://doi.org/10.1177/030098589303000104>]
- VAN WINKLE, T.J., LIU, S.M., HACKNER, S.G. (1993) Clinical and Pathological Features of Aortic Thromboembolism in 36 Dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 3, n° 1, p. 13-21. [<https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.1993.tb00099.x>]
- VENKATESH, N.R., VIJAYAKUMAR, C., BALASUBRAMANIYAN, G., *et al.* (2020) Comparison of Different Scoring Systems in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Prospective Observational Study. *Cureus* vol. 12, n° 2, p. e6943. [<https://doi.org/10.7759/cureus.6943>]
- VERKEST, K.R., FLEEMAN, L.M., MORTON, J.M., *et al.* (2012) Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 26, n° 1, p. 46-53. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00844.x>]
- VIGNEAULT, L., TURGEON, A.F., CÔTÉ, D., *et al.* (2011) Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Anaesthesia* vol. 58, n° 1, p. 22-37. [<https://doi.org/10.1007/s12630-010-9407-0>]
- VLASOV, A.P., ANASKIN, S.G., VLASOVA, T.I., *et al.* (2021) [Systemic inflammatory response syndrome in pancreatic necrosis: triggers and organ damage]. *Khirurgiia* n° 4, p. 21-28. [<https://doi.org/10.17116/hirurgia202104121>]
- VON STADE, L.E., SHROPSHIRE, S.B., RAO, S., *et al.* (2021) Prevalence of portal vein thrombosis detected by computed tomography angiography in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13315>]
- WAGNER, A.E., WALTON, J.A., HELLYER, P.W., *et al.* (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 221, n° 1, p. 72-75. [<https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.72>]

- WANG, G.-J., GAO, C.-F., WEI, D., *et al.* (2009) Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology* vol. 15, n° 12, p. 1427-1430. [https://doi.org/10.3748/wjg.15.1427]
- WANG, Y., LIU, K., XIE, X., *et al.* (2021) Potential role of imaging for assessing acute pancreatitis-induced acute kidney injury. *The British Journal of Radiology* vol. 94, n° 1118, p. 20200802. [https://doi.org/10.1259/bjr.20200802]
- WARZECHA, Z., DEMBIŃSKI, A., CERANOWICZ, P., *et al.* (2002) Influence of leptin administration on the course of acute ischemic pancreatitis. *Journal of Physiology and Pharmacology* vol. 53, n° 4 Pt 2, p. 775-790.
- WASHABAU, R.J., DAY, M.J. (2013) Canine & feline gastroenterology. St. Louis, Missouri, Elsevier.
- WATSON, P. (2015) Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 56, n° 1, p. 3-12. [https://doi.org/10.1111/jsap.12293]
- WATSON, P. (2012) Chronic pancreatitis in dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 27, n° 3, p. 133-139. [https://doi.org/10.1053/j.tcam.2012.04.006]
- WATSON, P.J. (2003) Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 44, n° 7, p. 306-312. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00159.x]
- WATSON, P.J., ARCHER, J., ROULOIS, A.J., *et al.* (2010) Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *The Veterinary Record* vol. 167, n° 25, p. 968-976. [https://doi.org/10.1136/vr.c4912]
- WATSON, P.J., ROULOIS, A., SCASE, T., *et al.* (2011) Characterization of chronic pancreatitis in English Cocker Spaniels. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 4, p. 797-804. [https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0744.x]
- 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. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 48, n° 11, p. 609-618. [https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00448.x]
- WEATHERTON, L.K., STREETER, E.M. (2009) Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* vol. 19, n° 6, p. 617-622. [https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00483.x]
- WEINGART, C., KOHN, B. (2009) Zinc intoxication in a Yorkshire Terrier due to Euro cent ingestion. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde* vol. 151, n° 2, p. 75-81. [https://doi.org/10.1024/0036-7281.151.2.75]
- WEINGARTEN, M.A., SANDE, A.A. (2015) Acute liver failure in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* vol. 25, n° 4, p. 455-473. [https://doi.org/10.1111/vec.12304]
- WENNOGLE, S.A., OLVER, C.S., SHROPSHIRE, S.B. (2021) Coagulation status, fibrinolysis, and platelet dynamics in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 35, n° 2, p. 892-901. [https://doi.org/10.1111/jvim.16092]
- WHITCOMB, D.C., GORRY, M.C., PRESTON, R.A., *et al.* (1996) Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genetics* vol. 14, n° 2, p. 141-145. [https://doi.org/10.1038/ng1096-141]
- WHITNEY, M.S., BOON, G.D., REBAR, A.H., *et al.* (1987) Effects of acute pancreatitis on circulating lipids in dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 48, n° 10, p. 1492-1497.
- WIBERG, M.E., WESTERMARCK, E. (2002) Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 220, n° 8, p. 1183-1187. [https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.1183]
- WILKINSON, A.R., DEMONACO, S.M., PANCIERA, D.L., *et al.* (2020) Bile duct obstruction associated with pancreatitis in 46 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1794-1800. [https://doi.org/10.1111/jvim.15879]
- WILKINSON, R., GIANNITRAPANI, I., GRIFFIN, B., *et al.* (2020) Letter regarding « Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices, and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1688. [https://doi.org/10.1111/jvim.15901]

- WILLIAMS, D.A. (1994) Diagnosis and management of pancreatitis. *Journal of Small Animal Practice* vol. 35, n° 9, p. 445-454. [<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1994.tb03945.x>]
- WILLIAMS, D.A., BATT, R.M. (1988) Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 192, n° 2, p. 195-201.
- WILMORE, D.W., SMITH, R.J., O'DWYER, S.T., *et al.* (1988) The gut: a central organ after surgical stress. *Surgery* vol. 104, n° 5, p. 917-923.
- WINDSOR, J.A., FEARON, K.C., ROSS, J.A., *et al.* (1993) Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis. *The British Journal of Surgery* vol. 80, n° 8, p. 1042-1046. [<https://doi.org/10.1002/bjs.1800800840>]
- WINDSOR, J.A., HAMMODAT, H. (2000) Metabolic management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Surgery* vol. 24, n° 6, p. 664-672. [<https://doi.org/10.1007/s002689910108>]
- WINKLER, M.S., KLUGE, S., HOLZMANN, M., *et al.* (2017) Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study. *Critical Care* vol. 21, n° 1, p. 189. [<https://doi.org/10.1186/s13054-017-1782-2>]
- WINKLER, M.S., NIERHAUS, A., RÖSLER, G., *et al.* (2018) Symmetrical (SDMA) and asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in sepsis: high plasma levels as combined risk markers for sepsis survival. *Critical Care* vol. 22, n° 1, p. 216. [<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2090-1>]
- WOLFE, D., KANJI, S., YAZDI, F., *et al.* (2020) Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One* vol. 15, n° 4, p. e0231883. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231883>]
- WOLFE, M.L., MOORE, E.V., JEYAKUMAR, S. (2022) Perioperative outcomes in dogs and cats undergoing pancreatic surgery: 81 cases (2008-2019). *The Journal of Small Animal Practice* vol. 63, n° 9, p. 692-698. [<https://doi.org/10.1111/jsap.13524>]
- WORKING GROUP IAP/APA ACUTE PANCREATITIS GUIDELINES (2013) IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* vol. 13, n° 4 Suppl 2, p. e1-15. [<https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>]
- WORKING PARTY OF THE BRITISH SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY, ASSOCIATION OF SURGEONS OF GREAT BRITAIN AND IRELAND, PANCREATIC SOCIETY OF GREAT BRITAIN AND IRELAND, *et al.* (2005) UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* vol. 54 Suppl 3, p. iii1-9. [<https://doi.org/10.1136/gut.2004.057026>]
- WRIGHT, Z., STEINER, J., SUCHODOLSKI, J., *et al.* (2009) A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *Canadian Journal of Veterinary Research* vol. 73, n° 2, p. 103-110.
- WU, B.U., CONWELL, D.L. (2010) Acute pancreatitis part II: approach to follow-up. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* vol. 8, n° 5, p. 417-422. [<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.021>]
- WU, B.U., HWANG, J.Q., GARDNER, T.H., *et al.* (2011) Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* vol. 9, n° 8, p. 710-717.e1. [<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.04.026>]
- WU, J., XU, Z., ZHANG, H., *et al.* (2019) Clinical study on the early predictive value of renal resistive index in acute kidney injury associated with severe acute pancreatitis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* vol. 31, n° 8, p. 998-1003. [<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.017>]
- WU, P., LI, L., SUN, W. (2018) Efficacy comparisons of enteral nutrition and parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis from randomized controlled trials. *Bioscience Reports* vol. 38, n° 6, p. BSR20181515. [<https://doi.org/10.1042/BSR20181515>]
- XENOULIS, P.G. (2015) Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice* vol. 56, n° 1, p. 13-26. [<https://doi.org/10.1111/jsap.12274>]
- XENOULIS, P.G., CAMMARATA, P.J., WALZEM, R.L., *et al.* (2020) Serum triglyceride and cholesterol concentrations and lipoprotein profiles in dogs with naturally occurring

- pancreatitis and healthy control dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 2, p. 644-652. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15715>]
- XENOULIS, P.G., LEVINSKI, M.D., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2011) Serum triglyceride concentrations in Miniature Schnauzers with and without a history of probable pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 25, n° 1, p. 20-25. [<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0644.x>]
- XENOULIS, P.G., SARIDOMICHELAKIS, M.N., CHATZIS, M.K., *et al.* (2014) Prospective evaluation of serum pancreatic lipase immunoreactivity and troponin I concentrations in Leishmania infantum-infected dogs treated with meglumine antimonate. *Veterinary Parasitology* vol. 203, n° 3-4, p. 326-330. [<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.03.033>]
- XENOULIS, P.G., STEINER, J.M. (2010) Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal* vol. 183, n° 1, p. 12-21. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.10.011>]
- XENOULIS, P.G., SUCHODOLSKI, J.S., RUAUX, C.G., *et al.* (2010) Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in miniature schnauzers. *Journal of the American Animal Hospital Association* vol. 46, n° 4, p. 229-234. [<https://doi.org/10.5326/0460229>]
- XU, X., AI, F., HUANG, M. (2020) Deceased serum bilirubin and albumin levels in the assessment of severity and mortality in patients with acute pancreatitis. *International Journal of Medical Sciences* vol. 17, n° 17, p. 2685-2695. [<https://doi.org/10.7150/ijms.49606>]
- YALCINKAYA, A., UNAL, S., OZTAS, Y. (2019) Altered HDL particle in sickle cell disease: decreased cholesterol content is associated with hemolysis, whereas decreased Apolipoprotein A1 is linked to inflammation. *Lipids in Health and Disease* vol. 18, n° 1, p. 225. [<https://doi.org/10.1186/s12944-019-1174-5>]
- YAMAGISHI, F., HARUTA, K., HOMMA, N., *et al.* (1985) Metoclopramide enhances bethanechol-induced pancreatic exocrine secretion of the dog. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* vol. 12, n° 6, p. 565-571. [<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1985.tb00909.x>]
- YANG, D., ZHAO, L., KANG, J., *et al.* (2022) Development and validation of a predictive model for acute kidney injury in patients with moderately severe and severe acute pancreatitis. *Clinical and Experimental Nephrology* vol. 26, n° 8, p. 770-787. [<https://doi.org/10.1007/s10157-022-02219-8>]
- YANG, N., HAO, J., ZHANG, D. (2017) Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *The Journal of International Medical Research* vol. 45, n° 1, p. 147-158. [<https://doi.org/10.1177/0300060516677929>]
- YANG, N., ZHANG, D.-L., HAO, J.-Y. (2015) Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international* vol. 14, n° 6, p. 633-641. [[https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(15\)60376-9](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(15)60376-9)]
- YANG, Y., HUANG, Q., LUO, C., *et al.* (2020) MicroRNAs in acute pancreatitis: From pathogenesis to novel diagnosis and therapy. *Journal of Cellular Physiology* vol. 235, n° 3, p. 1948-1961. [<https://doi.org/10.1002/jcp.29212>]
- YANG, Y., XIAO, W., LIU, X., *et al.* (2022) Machine Learning-Assisted Ensemble Analysis for the Prediction of Acute Pancreatitis with Acute Kidney Injury. *International Journal of General Medicine* vol. 15, p. 5061-5072. [<https://doi.org/10.2147/IJGM.S361330>]
- YAO, A., WANG, B. (2019) Blindness and acute pancreatitis: Purtscher-like retinopathy. *The Medical Journal of Australia* vol. 210, n° 8, p. 351- 351.e1. [<https://doi.org/10.5694/mja2.50135>]
- YEGNESWARAN, B., KOSTIS, J.B., PITCHUMONI, C.S. (2011) Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. *Journal of Critical Care* vol. 26, n° 2, p. 225.e11-18. [<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.10.013>]
- YOKOYAMA, Y., ONO, A., YOSHIDA, M., *et al.* (2019) Toxicological significance of increased serum alkaline phosphatase activity in dog studies of pesticides: Analysis of toxicological data evaluated in Japan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* vol. 109, p. 104482. [<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104482>]
- YOSHIMURA, A., OHMORI, T., HIRAO, D., *et al.* (2022) Protective Effect on Pancreatic Acinar Cell by Maintaining Cardiac Output in Canine Heart Failure Model With Decreased Pancreatic

- Blood Flow. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 925847. [https://doi.org/10.3389/fvets.2022.925847]
- YU, Z., NI, Q., ZHANG, P., *et al.* (2022) Clinical utility of the pancreatitis activity scoring system in severe acute pancreatitis. *Frontiers in Physiology* vol. 13, p. 935329. [https://doi.org/10.3389/fphys.2022.935329]
- YUKI, M., HIRANO, T., NAGATA, N., *et al.* (2016) Clinical Utility of Diagnostic Laboratory Tests in Dogs with Acute Pancreatitis: A Retrospective Investigation in a Primary Care Hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, n° 1, p. 116-122. [https://doi.org/10.1111/jvim.13660]
- YUKI, M., HIRANO, T., NAGATA, N., *et al.* (2015) Clinical Utility of Diagnostic Laboratory Tests in Dogs with Acute Pancreatitis: A Retrospective Investigation in a Primary Care Hospital. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 30, p. n/a-n/a. [https://doi.org/10.1111/jvim.13660]
- ZACHER, L.A., BERG, J., SHAW, S.P., *et al.* (2010) Association between outcome and changes in plasma lactate concentration during presurgical treatment in dogs with gastric dilatation-volvulus: 64 cases (2002-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* vol. 236, n° 8, p. 892-897. [https://doi.org/10.2460/javma.236.8.892]
- ZHANG, G.-Q., WANG, G., LI, L., *et al.* (2019) Plasma D-Dimer Level Is an Early Predictor of Severity of Acute Pancreatitis Based on 2012 Atlanta Classification. *Medical Science Monitor* vol. 25, p. 9019-9027. [https://doi.org/10.12659/MSM.918311]
- ZHANG, L., ZHANG, X., WESTLUND, K.N. (2004) Restoration of spontaneous exploratory behaviors with an intrathecal NMDA receptor antagonist or a PKC inhibitor in rats with acute pancreatitis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* vol. 77, n° 1, p. 145-153. [https://doi.org/10.1016/j.pbb.2003.10.004]
- ZHANG, X.P., WANG, L., ZHOU, Y.F. (2008) The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Digestive Diseases and Sciences* vol. 53, n° 2, p. 297-306. [https://doi.org/10.1007/s10620-007-9866-5]
- ZHAO, Y., WEI, J., XIAO, B., *et al.* (2023) Early prediction of acute pancreatitis severity based on changes in pancreatic and peripancreatic computed tomography radiomics nomogram. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* vol. 13, n° 3, p. 1927-1936. [https://doi.org/10.21037/qims-22-821]
- ZHAO, Z., YU, Y., XIE, R., *et al.* (2020) Prognostic value of the creatinine-albumin ratio in acute pancreatitis debridement. *BMC Surgery* vol. 20, n° 1, p. 322. [https://doi.org/10.1186/s12893-020-00991-6]
- ZHI, H.J., ZHAO, J., NIE, S., *et al.* (2019) Prediction of acute kidney injury: the ratio of renal resistive index to semiquantitative power Doppler ultrasound score-a better predictor?: A prospective observational study. *Medicine* vol. 98, n° 21, p. e15465. [https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015465]
- ZHONG, J., HU, Y., XING, Y., *et al.* (2022) A systematic review of radiomics in pancreatitis: applying the evidence level rating tool for promoting clinical transferability. *Insights into Imaging* vol. 13, n° 1, p. 139. [https://doi.org/10.1186/s13244-022-01279-4]
- ZHU, Z., ZHANG, W. (2021) Efficacy and Safety of Butorphanol Use in Patient-Controlled Analgesia: A Meta-Analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* vol. 2021, p. 5530441. [https://doi.org/10.1155/2021/5530441]

Annexe 1 : Codes pour les SVM, les matrices de corrélation et la Random Forest

1. Mise en place initiale

- Importer les différents outils informatiques

```
import numpy as np
import pandas as pd
import seaborn as sns
import matplotlib.pyplot as plt
import random
import itertools
import tqdm
import sklearn
import pickle
import os

from sklearn.svm import SVC
from sklearn.impute import SimpleImputer
from sklearn.metrics import roc_curve, auc, roc_auc_score
from sklearn.preprocessing import StandardScaler
from sklearn.model_selection import GridSearchCV, cross_val_score, KFold, train_test_split
from tabulate import tabulate
from scipy.stats import pearsonr
from sklearn import svm, datasets
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.metrics import accuracy_score

from sklearn.ensemble import RandomForestRegressor
from sklearn.model_selection import train_test_split
from sklearn.tree import DecisionTreeRegressor
from sklearn import tree

import warnings
warnings.filterwarnings("ignore")
```

- Importation des données du tableur

```
df = pd.read_excel('../Donnees.xlsx')

# Remplacement des données sous forme de lettres dans le tableur par une case vide
df = df.replace(to_replace = ['x', '', ' ', ' ', 'PP', 'ND'], value = np.nan)
```


Définition des différentes listes contenant les paramètres à étudier de façon générale

```
maladie = ['DECES','DUREE_HOSPIT_SI','RETOUR_SI']
```

```
exposition_quant = ['AGE','POIDS','DGGR','LIP','DUREE_SC','FC','FR','TEMP','PA','NA','K','CL','MG','I_CA','NA_K','N_A_CL','TROU_ANION','PH_SG','HCO3','PCO2','LACTATES','HT','UREE','CREAT','PAL','ALAT','GLY','PT','ALB','GLOB','BILI_TOT','CRP','CRP_ALB','LIP_CRP','DGGR_CRP','SCORE_ALBI','IDR','RETICUL','LEUCO','NEUTRO','LYMPHO','PLT','NEUTRO_LYMPHO','LYMPHO_CRP','NEUTRO_CRP','PLT_LYMPHO','RDW_Ca','DDIM','AT3','FIBRIN','TQ_LIM','TCA_LIM','TLI','B9','B12','CHOL_TOT','TRIGLY','TyG-INDEX','RPCU','LACT_DIFF','LACT_RATIO','DOPPLER_IR','DOPPLER_IP']
```

```
exposition_bin = ['BRACHY','DIABETE','CUSHING','HYPOTHYR','VIGIL','CLIN_RESP','FAST_TH','FAST_ABD','LEU_UR','BILI_UR','GR_UR','PROT_UR','GLY_UR','CET_UR','RX_BRONCH','RX_INTERST','RX_ALV','RX_EPANCH','SIRS_BIN','CAPS_BIN','sCAPS_BIN','LACT_SUP']
```

```
exposition_semiquant = ['PH_UR','SIRS_SEMIQ','qSOFA','L2qSOFA','L3qSOFA','L4qSOFA','L5qSOFA','CAPS_SEMIQ','sCAPS_SEMIQ']
```

```
clin = ['AGE','POIDS','BRACHY','DUREE_SC','VIGIL','FC','FR','CLIN_RESP','TEMP','PA','FAST_TH','FAST_ABD']
```

```
iono = ['NA','K','CL','MG','I_CA','NA_K','NA_CL','TROU_ANION']
```

```
gaz = ['PH_SG','HCO3','PCO2','LACTATES']
```

```
bioch = ['HT','UREE','CREAT','PAL','ALAT','GLY','PT','ALB','GLOB','BILI_TOT','CRP','DGGR','LIP','CRP_ALB','LIP_CRP','DGGR_CRP','SCORE_ALBI']
```

```
nf = ['IDR','RETICUL','LEUCO','NEUTRO','LYMPHO','PLT','NEUTRO_LYMPHO','LYMPHO_CRP','NEUTRO_CRP','PLT_LYMPHO','RDW_Ca']
```

```
coag = ['DDIM','AT3','FIBRIN','TQ_LIM','TCA_LIM']
```

```
endocrino = ['DIABETE','CUSHING','HYPOTHYR','GLY','GLY_UR','CET_UR','TLI','B9','B12','CHOL_TOT','TRIGLY','TyG-INDEX']
```

```
urine = ['PH_UR','LEU_UR','BILI_UR','GR_UR','PROT_UR','GLY_UR','CET_UR','RPCU']
```

```
lactate = ['LACT_DIFF','LACT_RATIO','LACT_SUP']
```

```
radio = ['RX_BRONCH','RX_INTERST','RX_ALV','RX_EPANCH']
```

```
respi = ['BRACHY','CLIN_RESP','FR','FAST_TH','PCO2','PH_SG','HCO3','RX_BRONCH','RX_INTERST','RX_ALV','RX_EPANCH']
```

```
doppler = ['DOPPLER_IR','DOPPLER_IP']
```

```
score = ['SIRS_BIN','SIRS_SEMIQ','CAPS_BIN','CAPS_SEMIQ','sCAPS_BIN','sCAPS_SEMIQ','qSOFA','L2qSOFA','L3qSOFA','L4qSOFA','L5qSOFA']
```

```
liste_exams = [clin,iono,gaz,bioch,nf,coag,endocrino,urine,lactate,radio,respi,doppler,score]
```

```
liste_noms = ["clinique","ionogramme","gaz du sang","biochimie","numération formule sanguine","bilan de coagulation","endocrinologie","analyse d'urine","suivi des lactates","radiographie thoracique","anomalies respiratoires","mesures de Doppler rénal","scores"]
```

2. SVM

A. Code pour un SVM à deux expositions (SVM2)

```
exposition_test = ['PH_SG','TQ_LIM']
```

```
xlim_min = 6.9
```

```
xlim_max = 7.8
```

```
ylim_min = 0
```

```

ylim_max = 7.5
random_state = 100
gamma = 0.1
C = 1

# Définition des expositions d'intérêt, X_brut, pour la prédiction de la maladie Y_brut
X_brut = df[exposition_test]
Y_brut = df['DUREE_HOSPIT_SI']

# Conception d'une fonction ('mask') permettant de supprimer les cas censurés par manque d'information sur la ma
ladie
mask = (Y_brut != 'x')*np.isfinite(Y_brut)

# Application de la fonction mask à X et Y
X_nox = X_brut[mask]
Y_nox = Y_brut[mask]

# Remplacement des éventuelles données manquantes par la médiane des valeurs prises par le paramètre étudié
imp = SimpleImputer(missing_values=np.nan,strategy='median')
imp.fit(X_nox)
X = imp.transform(X_nox)
Y = Y_nox

# Séparation du jeu de données en une cohorte d'entraînement (X_train) et une cohorte test (X_test) selon un ratio 8
0/20 %, au hasard, de façon stratifiée sur Y
fraction_train = 0.8
X_train,X_test,Y_train,Y_test = train_test_split(X,Y,train_size = fraction_train, stratify = Y, random_state=random_s
tate)

# Calibrage des données
scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

# Réalisation du validation croisée à cv (ici 5) folds pour déterminer les gamma et C optimaux
# Rem : les performances du modèle ont ici été estimées via l'accuracy = (VP + FP) / Total
param_grid = {'C': [0.1,0.5,1,5,10], 'gamma': [0.1,0.5,1,5,10]}
svc = SVC(kernel='rbf')
grid_search = GridSearchCV(svc, param_grid=param_grid, cv=5, scoring='accuracy')
grid_search.fit(X_train_scaled, Y_train)
print("Meilleurs paramètres :", grid_search.best_params_)
print("Score maximal :", grid_search.best_score_)

# Extraction de la moyenne des scores de cross-validation pour chaque combinaison de paramètres
cv_results = grid_search.cv_results_
mean_scores = np.array(cv_results['mean_test_score']).reshape(len(param_grid['C']), len(param_grid['gamma']))

```

```

# Démarche identique à précédemment
#best_svc = SVC(kernel='rbf', C=best_param[0], gamma=best_param[1], probability=True) # à partir des meilleurs p
aramètres déterminés par validation croisée
best_svc = SVC(kernel='rbf', C=C, gamma=gamma, probability=True) # paramètres choisis arbitrairement au déb
ut du code pour éviter le surapprentissage

best_svc.fit(X_train_scaled, Y_train)

Y_prediction_best = best_svc.predict(X_test_scaled)
Y_prediction_proba_best = best_svc.predict_proba(X_test_scaled)

# Préparation pour la représentation graphique
x_sc = np.linspace(-10,10,500)
xx1_sc,xx2_sc = np.meshgrid(x_sc,x_sc)
xx1_sc,xx2_sc = xx1_sc.flatten(),xx2_sc.flatten()
contour_pred = best_svc.predict(np.array([xx1_sc,xx2_sc]).T)
contour_pred = contour_pred.reshape((len(x_sc),(len(x_sc))))

plt.figure(figsize=(12,3), dpi = 200)

# Représentation graphique des données d'entraînement
plt.subplot(131)
c = plt.scatter(X_train_scaled[:,0],X_train_scaled[:,1], c = Y_train, cmap='coolwarm')
cbar = plt.colorbar(c)
cbar.set_ticks([0, 1])
plt.xlim(-3.5,3), plt.ylim(-1,1.5)
plt.xlabel(exposition_test[0])
plt.ylabel(exposition_test[1])
plt.title("Cohorte d'entraînement")

# Représentation graphique de la prédiction opérée par le SVM "optimisé"
plt.subplot(132)
plt.contourf(x_sc,x_sc,contour_pred, alpha = 0.3, zorder = 0,cmap = 'coolwarm')
plt.scatter(X_test_scaled[:,0],X_test_scaled[:,1], s=100, c = Y_prediction_best, cmap='coolwarm', label="Prédiction
")
c = plt.scatter(X_test_scaled[:,0],X_test_scaled[:,1], s=20, c = Y_test,cmap='coolwarm',label="Réalité")
cbar = plt.colorbar(c)
cbar.set_ticks([0, 1])
plt.xlim(-3.5,3), plt.ylim(-1,1)
plt.xlabel(exposition_test[0])
plt.title ('Cohorte test : comparaison des issues')
plt.legend(fontsize=8)

# Représentation graphique du modèle de probabilité proposé par le SVM "optimisé"
plt.subplot(133)
contour_pred_prob = best_svc.predict_proba(np.array([xx1_sc,xx2_sc]).T)[: ,0]
contour_pred_prob = contour_pred_prob.reshape((len(x_sc),(len(x_sc))))

```

```

plt.contourf(x_sc,x_sc,1-contour_pred_prob, alpha = 0.3, zorder = 0, cmap = plt.cm.Spectral_r, vmin = 0.2, vmax =
0.8)
c = plt.scatter(X_test_scaled[:,0],X_test_scaled[:,1], s=100, c = Y_prediction_proba_best[:,1], cmap = plt.cm.Spectra
l_r, vmin = 0.2, vmax = 0.8)
plt.colorbar(c)
plt.xlim(-3.5,3), plt.ylim(-1,1)
plt.xlabel(exposition_test[0])
plt.title ('Cohorte test : modèle de probabilité')
plt.show()

```

Conception d'une courbe ROC

```

fpr, tpr, thresholds = roc_curve(Y_test, Y_prediction_proba_best[:,1])
roc_auc = auc(fpr, tpr)

```

Détermination du seuil de probabilité optimal à partir duquel il faut considérer la survenue de la maladie comme effective grâce à l'indice de Youden généralisé

```

youden = np.array(tpr) - np.array(fpr)
idx_best_youden = np.argmax(youden)
best_threshold = thresholds[idx_best_youden]
Se = tpr[idx_best_youden]
Sp = 1 - fpr[idx_best_youden]

```

```

print("Seuil correspondant à la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité : ", best_threshold)
print("Sensibilité : ", Se)
print("Spécificité : ", Sp)
print("AUC : ",roc_auc)

```

Préparation pour la représentation graphique

```

xx1, xx2 = scaler.inverse_transform(np.array([xx1_sc.flatten(),xx2_sc.flatten()]).T).T
xx1, xx2 = xx1.reshape((len(x_sc),(len(x_sc)))), xx2.reshape((len(x_sc),(len(x_sc))))

```

```

plt.figure(figsize=(14,4), dpi = 200)

```

Représentation graphique de la prédiction

```

plt.subplot(131)
plt.contourf(xx1, xx2,contour_pred, alpha = 0.3, zorder = 0, cmap = 'coolwarm')
plt.scatter(X_train[:,0],X_train[:,1], s = 20, c = Y_train, cmap = 'coolwarm', marker = 'd', label = 'Entraînement')
plt.scatter(X_test[:,0], X_test[:,1], s = 100, c = Y_prediction_best, cmap = 'coolwarm', label = 'Prédiction')
plt.scatter(X_test[:,0], X_test[:,1], s = 20, c = Y_test, cmap = 'coolwarm', label = 'Test')
plt.title("Modèle de prédiction")

```

```

plt.xlabel(exposition_test[0]), plt.ylabel(exposition_test[1])
plt.xlim(xlim_min,xlim_max)
plt.ylim(ylim_min, ylim_max)
plt.legend()

```

Représentation graphique de la courbe ROC

```

plt.subplot(132)
plt.plot(fpr, tpr, color='darkorange', lw=2, label='AUC = %0.2f % roc_auc')
plt.plot([0, 1], [0, 1], color='navy', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.0])
plt.xlabel('Taux de faux positifs')
plt.ylabel('Taux de vrais positifs')
plt.title('Courbe ROC')

# Représentation du seuil de probabilité optimal
plt.plot([(1-Sp), (1-Sp)], [0, Se], color='red', lw=1, linestyle='--', label='Seuil = %0.2f % best_threshold')

plt.plot([0, (1-Sp)], [Se, Se], color='red', lw=1, linestyle='--')
plt.yticks([Se], rotation=90, fontsize=8)
plt.xticks([1-Sp], fontsize=8)
plt.legend(loc="lower right")

# Représentation graphique de la carte de validation croisée pour C et gamma (première version)
plt.subplot(133)
sns.heatmap(mean_scores, cmap='coolwarm', annot=True, fmt='.3f', xticklabels=param_grid['gamma'], yticklabels=param_grid['C'])
plt.xlabel('Gamma')
plt.ylabel('C')
plt.title('Carte de validation croisée (première version)')

plt.show()

```

B. Code pour l'évaluation de toutes les combinaisons de deux expositions quantitatives grâce au SVM2

```

table = []
param_grid = {'C': [0.1,0.5,1,5,10], 'gamma': [0.1,0.5,1,5,10]}
svc = SVC(kernel='rbf')

# Boucle pour tester toutes les expositions quantitatives deux à deux pour chaque maladie
for m in [0,1,2]:
    Y_brut = df[maladie[m]]
    for i in range(0, len(exposition_quant)-1):
        exp_1 = exposition_quant[i]
        for k in range(i+1, len(exposition_quant)):
            exp_2 = exposition_quant[k]
            exposition_test = [exp_1, exp_2]
            X_brut = df[exposition_test]
            mask = (Y_brut != 'x') * np.isfinite(Y_brut)
            X_nox = X_brut[mask]
            Y = Y_brut[mask]
            imp = SimpleImputer(missing_values=np.nan, strategy='mean')
            imp.fit(X_nox)

```

```

X = imp.transform(X_nox)

# Cohortes d'entrainement et test
fraction_train = 0.8
X_train,X_test,Y_train,Y_test = train_test_split(X,Y,train_size = fraction_train, stratify = Y, random_state=50)

# Calibrage des données
scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

# Cross validation pour les meilleurs paramètres C et Gamma première version
grid_search = GridSearchCV(svc, param_grid=param_grid, cv=5, scoring='accuracy')
grid_search.fit(X_train_scaled, Y_train)
best_param = grid_search.best_params_
maxi_score = grid_search.best_score_

# Cross validation pour les meilleurs paramètres C et Gamma deuxième version
#cv_outer = KFold(n_splits=20, shuffle=True, random_state=42)
#scores_cv = np.zeros((len(param_grid['C']), len(param_grid['gamma'])))
#for cross_index, valid_index in cv_outer.split(X_train_scaled):
#    #X_cross_outer, X_valid_outer = X_train_scaled[cross_index], X_train_scaled[valid_index]
#    #Y_cross_outer, Y_valid_outer = np.array(Y_train)[cross_index], np.array(Y_train)[valid_index]
#    #cv_inner = KFold(n_splits=20, shuffle=True, random_state=42)
#    #grid_search = GridSearchCV(svc, param_grid, cv=cv_inner)
#    #grid_search.fit(X_cross_outer, Y_cross_outer)
#    #for i, C in enumerate(param_grid['C']):
#        #for j, gamma in enumerate(param_grid['gamma']):
#            #svc = SVC(kernel='rbf', C=C, gamma=gamma)
#            #svc.fit(X_cross_outer, Y_cross_outer)
#            #scores_cv[i, j] += svc.score(X_valid_outer, Y_valid_outer)
#scores_cv /= cv_outer.get_n_splits()
#maxi_score = 0
#best_param = None
#for i in range(len(param_grid['C'])):
#    #for j in range(len(param_grid['gamma'])):
#        #if scores_cv[i][j] > maxi_score :
#            #maxi_score = scores_cv[i][j]
#            #best_param = [param_grid['C'][i],param_grid['gamma'][j]]

# Code du meilleur SVM
best_svc = SVC(kernel='rbf', C=best_param['C'], gamma=best_param['gamma'], probability=True)
best_svc.fit(X_train_scaled, Y_train)
Y_prediction_best = best_svc.predict(X_test_scaled)
Y_prediction_proba_best = best_svc.predict_proba(X_test_scaled)

# Conception de la courbe ROC et détermination du seuil
fpr, tpr, thresholds = roc_curve(Y_test, Y_prediction_proba_best[:,1])

```

```

roc_auc = auc(fpr, tpr)
youden = np.array(tpr) - np.array(fpr)
idx_best_youden = np.argmax(youden)
best_threshold = thresholds[idx_best_youden]
Se = tpr[idx_best_youden]
Sp = 1 - fpr[idx_best_youden]

# Conception du tableau
table.append([maladie[m],exposition_quant[i],exposition_quant[k],best_param['C'],best_param['gamma'],
maxi_score,roc_auc,best_threshold,Se,Sp])
headers = ["Maladie", "Exposition 1", "Exposition 2", "C", "Gamma", "Score de C et Gamma", "AUC", "Seuil optimal", "Se", "Sp"]
print(tabulate(table, headers=headers))
table_ordre = table.sort(key=lambda x: x[6])

```

C. Code pour l'évaluation de toutes les combinaisons de maximum 6 expositions d'intérêt par un SVM à plus de deux expositions (SVM+)

```

df = pd.read_excel('./Donnees.xlsx')
df = df.replace(to_replace = ['x', '', ' ', 'PP', 'ND'], value = np.nan)

m = df['DECES']
liste_hospit_tot = ['PCO2', 'LACTATES', 'TEMP', 'GLY', 'HCO3', 'LIP', 'I_CA', 'UREE', 'TQ_LIM', 'PH_SG', 'NA_K', 'SCORE_ALBI', 'TROU_ANION',
'CRP_ALB', 'BILI_TOT', 'PT', 'CRP', 'FIBRIN', 'CL', 'RETICUL']
val_hospit = [[] for i in range(len(liste_hospit_tot))]

liste_deces_tot = ['CREAT', 'BILI_TOT', 'K', 'LYMPHO', 'PAL', 'LACTATES']
val_deces = [[] for i in range(len(liste_deces_tot))]

liste_hospit = ['LACTATES', 'TEMP', 'GLY', 'LIP', 'CRP']
liste_deces = ['CREAT', 'BILI_TOT', 'K', 'LACTATES', 'LYMPHO']

table = []
table_val = []
gamma = 0.1
C = 1
svc = SVC(kernel='rbf')

for i in range(2, 7):
    combinaisons = itertools.combinations(liste_deces_tot, i)
    for combinaison in tqdm.tqdm(combinaisons):
        liste = list(combinaison)

# Définition des variables
Y_brut = m

```

```

X_brut = df[liste]
mask = (Y_brut != 'x')*np.isfinite(Y_brut)
X_nox = X_brut[mask]
Y = Y_brut[mask]
imp = SimpleImputer(missing_values=np.nan,strategy='mean')
imp.fit(X_nox)
X = imp.transform(X_nox)

# Cohortes d'entrainement et test
aire = 0
fraction_train = 0.8
X_train,X_test,Y_train,Y_test = train_test_split(X,Y,train_size = fraction_train, stratify = Y, random_state=70)

# Calibrage des données
scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

# Code du meilleur SVM
best_svc = SVC(kernel='rbf', C=C, gamma=gamma, probability=True)
best_svc.fit(X_train_scaled, Y_train)
Y_prediction_best = best_svc.predict(X_test_scaled)
Y_prediction_proba_best = best_svc.predict_proba(X_test_scaled)

# Conception de la courbe ROC
auc, ci = delong_roc_and_ci(Y_test, Y_prediction_proba_best[:,1])

# Conception du tableau avec les AUC
table.append([liste,auc,ci[0],ci[1]])

# Pondération des expositions
for j in range(0,i):
    index = 0
    for var in liste_deces_tot :
        if liste[j] == var :
            val_deces[index].append(auc)
            index = index + 1

# Calcul de la moyenne et de l'écart type des pondérations
matrix_pond_deces = np.array(val_deces)

name = liste_deces_tot
mean = np.mean(matrix_pond_deces, axis = 1)
liste_mean = list(mean)
std = np.std(matrix_pond_deces, axis = 1)
liste_standard = list(std)
x_ax = np.linspace(1,len(std),len(std))

```



```

mean, std, name = zip(*sorted(zip(mean, std, name)))

    # Conception du tableau avec les pondérations
for i in range(0,len(val_deces)):
    table_val.append([liste_deces_tot[i],liste_mean[i],liste_standard[i]])

    # Représentations graphiques des tableaux
    # Tableau AUC
headers = ["Expositions", "AUC", "Borne inférieure", "Borne supérieure"]
print(tabulate(table, headers=headers))

table_ordre = table.sort(key=lambda x: x[1])

    # Tableau avec les pondérations
headers_val = ["Expositions", "Moyenne AUC", "Ecart type AUC"]

    # Représentation graphique des pondérations
plt.figure(figsize=(5,4), dpi = 300)

width_bar = 0.1
for m,s,x in zip(mean, std, x_ax):
    plt.plot([x,x],[m-s,m+s], c = 'k', linewidth = 1)
    plt.plot([x-width_bar,x+width_bar],[m-s,m-s], c = 'k', linewidth = 1)
    plt.plot([x-width_bar,x+width_bar],[m+s,m+s], c = 'k', linewidth = 1)

plt.scatter(x_ax, mean, c = mean, s = 70, zorder = 2, cmap = plt.cm.Red, vmax = None, vmin = 0.45)

plt.xticks(x_ax, name)
plt.ylabel('Moyenne des aires sous la courbe')
plt.title("Moyennes des aires sous la courbe pour la prédiction de la mortalité",fontsize=10)
plt.grid()
plt.tight_layout()

    # Export des tableaux sous forme de fichiers excels
exp,aire,ci_inf,ci_sup= list(zip(*table))
df1 = pd.DataFrame({'Exposition': exp,'AUC' : aire,'Borne inférieure' : ci_inf,'Borne supérieure': ci_sup})
df1.to_excel('SVM_complexe_deces_ic.xlsx', index = False)

var,mean,std= list(zip(*table_val))
df1 = pd.DataFrame({'Exposition': var,'Moyenne des AUC' : mean, 'Ecart type des AUC': std })
df1.to_excel('SVM_complexe_deces_pondération.xlsx', index = False)

    # Export de la figure
nom_fichier = "Pondérations_deces.png"
dossier = "C:\\Users\\benoi\\Documents\\ENVA\\Thèse\\Figures thèse\\Figures python\\SVM complexe\\"
plt.savefig(dossier + nom_fichier, dpi=300)

```

```
plt.show()
```

D. Code du SVM+ pour les deux modèles de prédiction globaux

```
df = pd.read_excel('./Donnees.xlsx')
df = df.replace(to_replace = ['x',",",',', ' ', 'PP', 'ND'], value = np.nan)

m_hospit= df['DUREE_HOSPIT_SI']
m_deces = df['DECES']
liste_hospit = ['LACTATES','TEMP','GLY','LIP','CRP']
liste_deces = ['CREAT','BILI_TOT','K','LACTATES','LYMPHO']

gamma = 0.1
C = 1

liste = liste_deces
m = m_deces

# Définition des variables
Y_brut = m
X_brut = df[liste]
mask = (Y_brut != 'x')*np.isfinite(Y_brut)
X_nox = X_brut[mask]
Y = Y_brut[mask]
imp = SimpleImputer(missing_values=np.nan,strategy='mean')
imp.fit(X_nox)
X = imp.transform(X_nox)

# Cohortes d'entrainement et test grâce à la validation croisée
random_state = 70
fraction_train = 0.8
X_train,X_test,Y_train,Y_test = train_test_split(X,Y,train_size = fraction_train, stratify = Y, random_state=random_s
tate)

# Calibrage des données
scaler = StandardScaler()
X_train_scaled = scaler.fit_transform(X_train)
X_test_scaled = scaler.transform(X_test)

best_svc = SVC(kernel='rbf', C=C, gamma=gamma, probability=True)
best_svc.fit(X_train_scaled, Y_train)
Y_prediction_best = best_svc.predict(X_test_scaled)
Y_prediction_proba_best = best_svc.predict_proba(X_test_scaled)

# Conception de la courbe ROC et détermination du seuil
fpr, tpr, thresholds = roc_curve(Y_test, Y_prediction_proba_best[:,1])
roc_auc = auc(fpr, tpr)
```

```

youden = np.array(tpr) - np.array(fpr)
idx_best_youden = np.argmax(youden)
best_threshold = thresholds[idx_best_youden]
Se = tpr[idx_best_youden]
Sp = 1 - fpr[idx_best_youden]

# Représentation graphique de la courbe ROC
plt.plot(fpr, tpr, color='darkorange', lw=2, label='AUC = %0.2f % roc_auc)
plt.plot([0, 1], [0, 1], color='navy', lw=2, linestyle='--')
plt.xlim([0.0, 1.0])
plt.ylim([0.0, 1.0])
plt.xlabel('Taux de faux positifs')
plt.ylabel('Taux de vrais positifs')
plt.title("Courbe ROC du modèle global pour la prédiction de la mortalité")

# Représentation du seuil de probabilité optimal
plt.plot([(1-Sp), (1-Sp)], [0, Se], color='red', lw=1, linestyle='--',label='Seuil = %0.2f % best_threshold)

plt.plot([0, (1-Sp)], [Se, Se], color='red', lw=1, linestyle='--')
plt.yticks([Se],rotation=90,fontsize=8)
plt.xticks([1-Sp],fontsize=8)
plt.legend(loc="lower right")

print(roc_auc,Se,Sp)

# Extraction des moyennes et écarts types
moyenne = scaler.mean_
ecart_type = scaler.scale_
for i in range(0,len(liste_deces)) :
    print(liste_deces[i],moyenne[i], ecart_type[i])

# Extraction de la fonction explicite
# Calcul du kernel
def kernel(gam, x_supp, x):
    k = np.exp(-gam * np.linalg.norm(x_supp-x, axis = 1)**2)
    return k

# Calcul la fonction de décision
def f_X(x_supp, x, alp, gam, b):
    f = np.sum(alp * kernel(gam, x_supp, x), axis = 1) + b
    return f

# Conversion de la fonction de décision en probabilité
def probability(flist, A, B):
    fApB = flist * A + B
    p = 1/(1+np.exp(fApB))

```

```

return p

# Coefficient dual
alpha = best_svc.dual_coef_

# Vecteur support
vec_supp = best_svc.support_vectors_

# 1,2,...,n. Ou n est le nombre de vecteurs support
num = np.linspace(1,len(vec_supp),len(vec_supp), dtype = int)

# Intercept
beta = best_svc.intercept_

# Gamma
gamma = best_svc.gamma

# Scaling factor
A_scale, B_scale=best_svc.probA_,best_svc.probB_

print("p(x,y) = 1 / ( 1 + exp( A * f(x,y) + B)")
print("-----")
print("p(x,y) = 1 / ( 1 + exp("+str(A_scale[0])+" * f(x,y) "+str(B_scale[0])+" )")
print()
print("f(x,y) = SUM(K_n(x,y)) + b")
print("-----")
print("f(x,y) = SUM(K_n(x,y)) + (" +str(beta[0])+" )")
print()
print("K_n(X) = alpha_n * exp( -gamma * || X_n - X ||^2 ) ")
print("-----")
for a, n, xs in zip(alpha[0], num, vec_supp):

    x_print = '('
    for i in xs:
        x_print += str(i)
        x_print += ', '
    x_print = x_print[:-2]
    x_print += ')'

    print("K_"+str(n)+"(X) = "+str(a)+" * exp( -"+str(gamma)+" * || "+x_print+" - X ||^2 ) ")

```

3. Matrice de corrélation

A. Conception et représentation graphique de la matrice de corrélation

```

# Conception de la matrice de corrélation
for k in range(0,len(liste_exams)) :

```

```
L = liste_exams[k] + maladie
matrix=df[L].corr()
```

```
# Représentation graphique de la matrice de corrélation
plt.figure(figsize=(14, 14),dpi=300)
sns.heatmap(matrix,annot=True,cmap='coolwarm',alpha=0.5)
```

B. Détermination des coefficients de corrélation pertinents et significatifs

```
# Calcul individuel pour chaque variable du coefficient de corrélation et du petit p
```

```
table = []
```

```
threshold = 0.3
```

```
p_limite = 0.05
```

```
for k in range(0,len(liste_exams)) :
```

```
    L = liste_exams[k] + maladie
```

```
    print(L)
```

```
    P_list, R_list = [],[]
```

```
    for i in tqdm.tqdm(range(0,len(L))):
```

```
        p_tmp, r_tmp = [],[]
```

```
        for j in range(0,len(L)):
```

```
            var1,var2 = df[L[i]], df[L[j]]
```

```
            mask = np.logical_and(np.isfinite(var1),np.isfinite(var2))
```

```
            var1,var2 = var1[mask], var2[mask]
```

```
            if np.sum(mask)>1 :
```

```
                rval, pval = pearsonr(var1,var2)
```

```
            else:
```

```
                rval, pval =np.nan, np.nan
```

```
            p_tmp.append(pval), r_tmp.append(rval)
```

```
            if rval !=1 and abs(rval) >= threshold and pval < p_limite:
```

```
                table.append([L[i], L[j],rval,pval])
```

```
    P_list.append(p_tmp), R_list.append(r_tmp)
```

```
P_list = np.array(P_list)
```

```
R_list = np.array(R_list)
```

```
zm = np.ma.masked_less(P_list, p_limite)
```

```
# Représentation graphique de la matrice
```

```
plt.figure(figsize=(14, 14),dpi=300)
```

```
ax = sns.heatmap(R_list, annot=True, cmap='coolwarm', alpha = 0.5)
```

```
ax.pcolor(zm, hatch = '//', alpha = 0)
```

```
ax.set_xticklabels(L, rotation=90, fontsize=8)
```

```
ax.set_yticklabels(L, rotation=0, fontsize=8)
```

```
plt.title('Matrice de corrélation de Pearson : {}'.format(liste_noms[k]))
```

```

# Export de la figure
nom_fichier = "{}_p_value.png".format(liste_noms[k])
dossier = "C:\\Users\\benoi\\Documents\\ENVA\\Thèse\\Figures thèse\\Figures python\\Matrices de cova
riance\\"
plt.savefig(dossier + nom_fichier, dpi=300)
plt.show()

# Représentation du tableau
headers = ["Variable 1", "Variable 2", "Coefficient de corrélation de Pearson", "p"]
print(tabulate(table, headers=headers))
table_ordre = table.sort(key=lambda x: x[2])
print(tabulate(table_ordre, headers = headers))

# Export du tableau sous forme de fichier excel
var1,var2,rval,pval= list(zip(*table))
df = pd.DataFrame({'Variable 1': var1,'Variable 2' : var2, "Coefficient de Pearson" : rval, "P_value" : pval})
df.to_excel('Corrélation_p_value_significatif.xlsx', index = False)

```

4. Random Forest

```

df = pd.read_excel('./Donnees.xlsx')
df = df.replace(to_replace = ['x',",",',', ' ', 'PP', 'ND'], value = np.nan)

m_hospit = df['DUREE_HOSPIT_SI']
m_deces = df['DECES']
liste_hospit = ['LACTATES','TEMP','GLY','LIP','CRP']
liste_deces = ['CREAT','BILI_TOT','K','LACTATES','LYMPHO']

liste = liste_hospit
m = m_hospit

# Définition des variables
Y_brut = m
X_brut = df[liste]
mask = (Y_brut != 'x')*np.isfinite(Y_brut)
X_nox = X_brut[mask]
Y = Y_brut[mask]
imp = SimpleImputer(missing_values=np.nan,strategy='mean')
imp.fit(X_nox)
X = imp.transform(X_nox)

# Cohortes d'entrainement et test grâce à la validation croisée
random_state = 70
fraction_train = 0.8

```

```
X_train,X_test,Y_train,Y_test = train_test_split(X,Y,train_size = fraction_train, stratify = Y, random_state=random_s  
tate)
```

```
# Création du modèle Random Forest
```

```
model = RandomForestRegressor()
```

```
# Entraînement du modèle
```

```
model.fit(X_train, Y_train)
```

```
# Sélection d'un arbre individuel du modèle
```

```
arbre_individuel = model.estimators_[0]
```

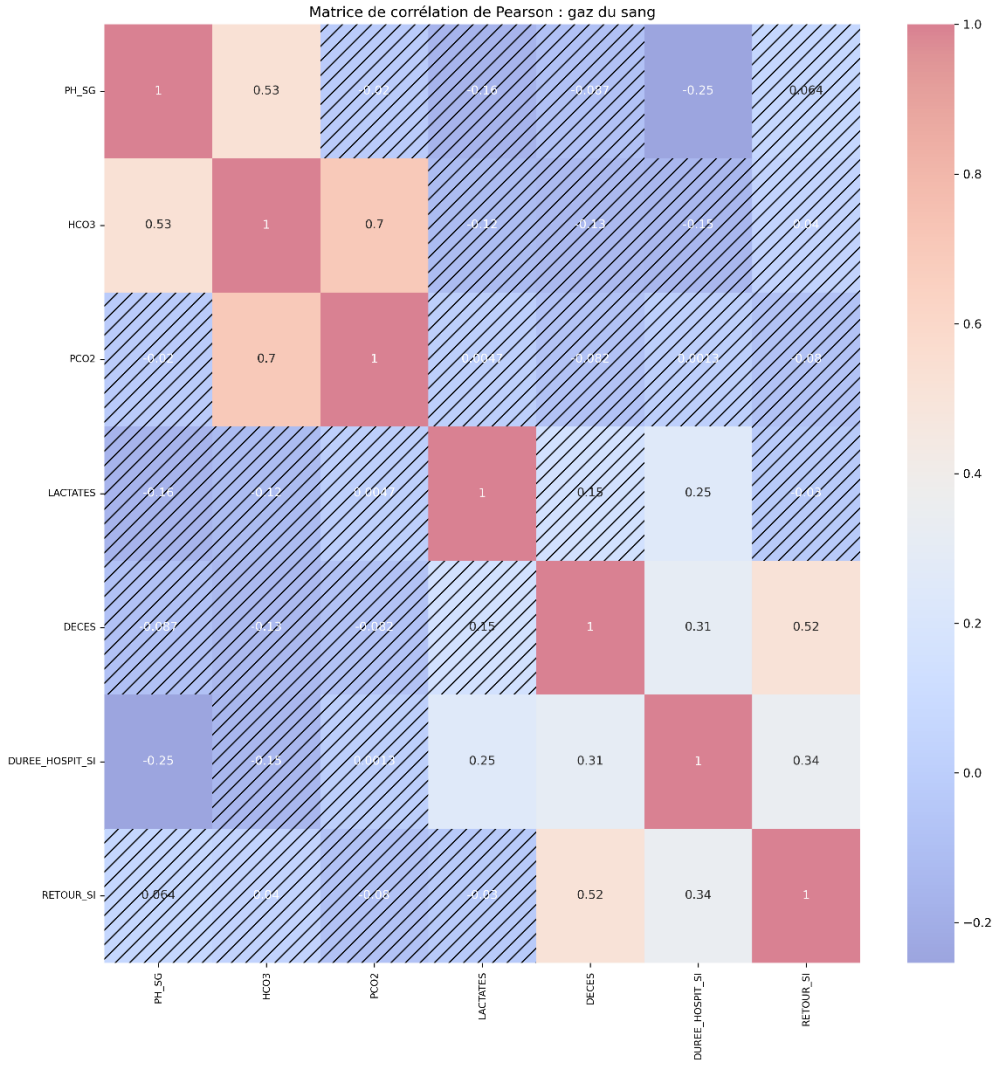
```
# Création du graphique de l'arbre de décision
```

```
plt.figure(figsize=(15, 15),dpi = 300)
```

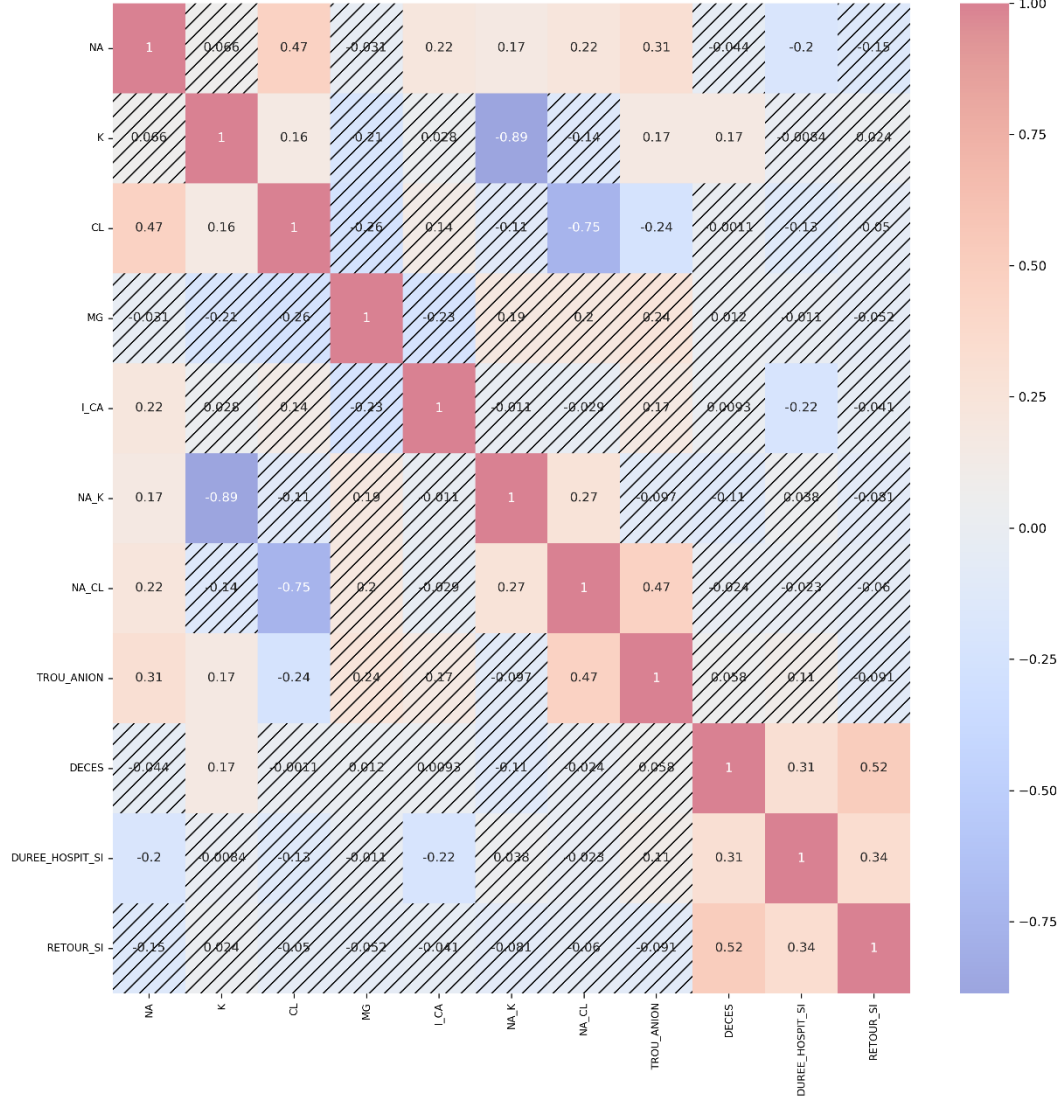
```
tree.plot_tree(arbre_individuel, feature_names=['LACTATES','TEMP','GLY','LIP','CRP'], label='root', filled=True,p  
roportion = True, fontsize = 10)
```

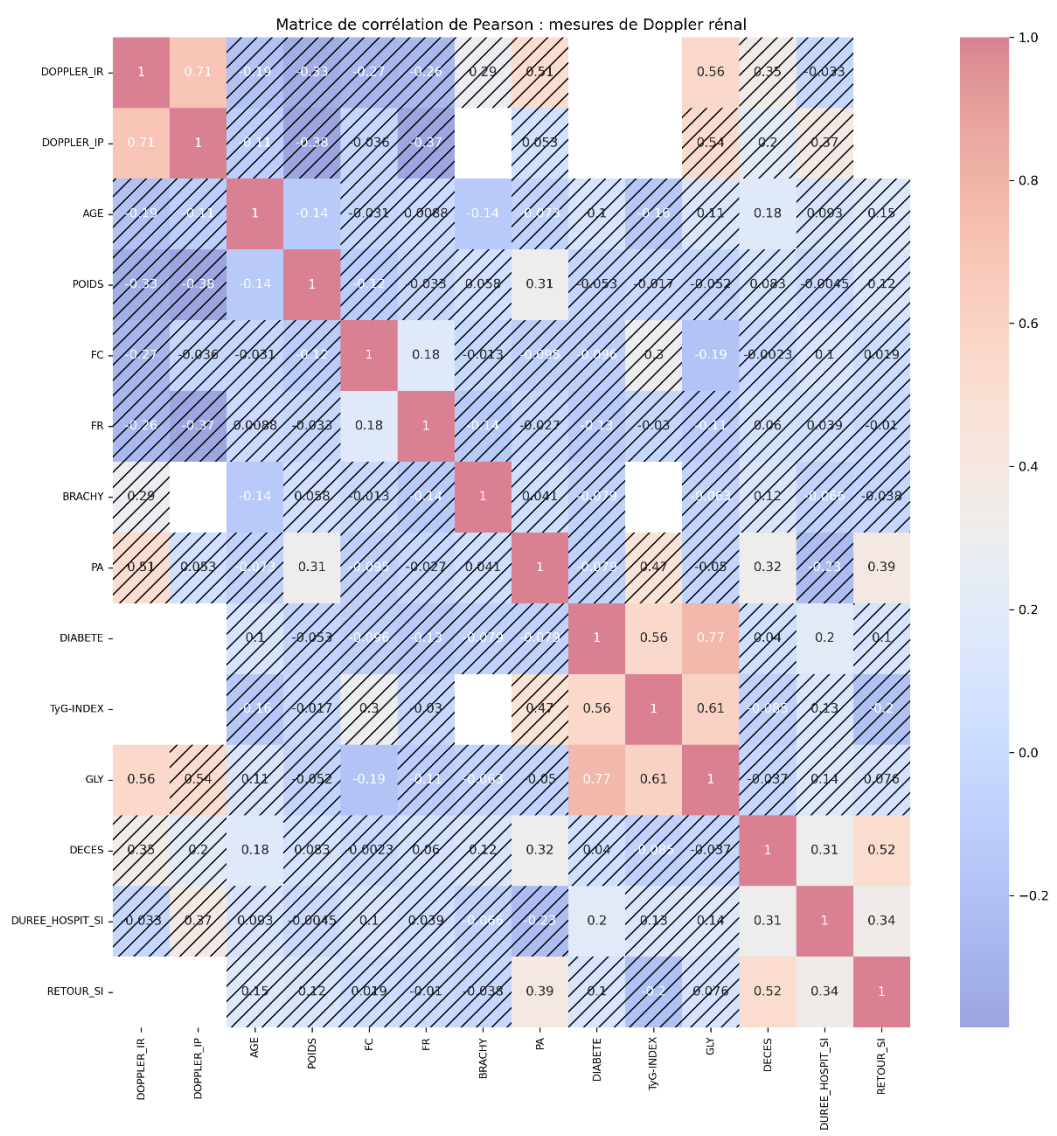
```
plt.show()
```

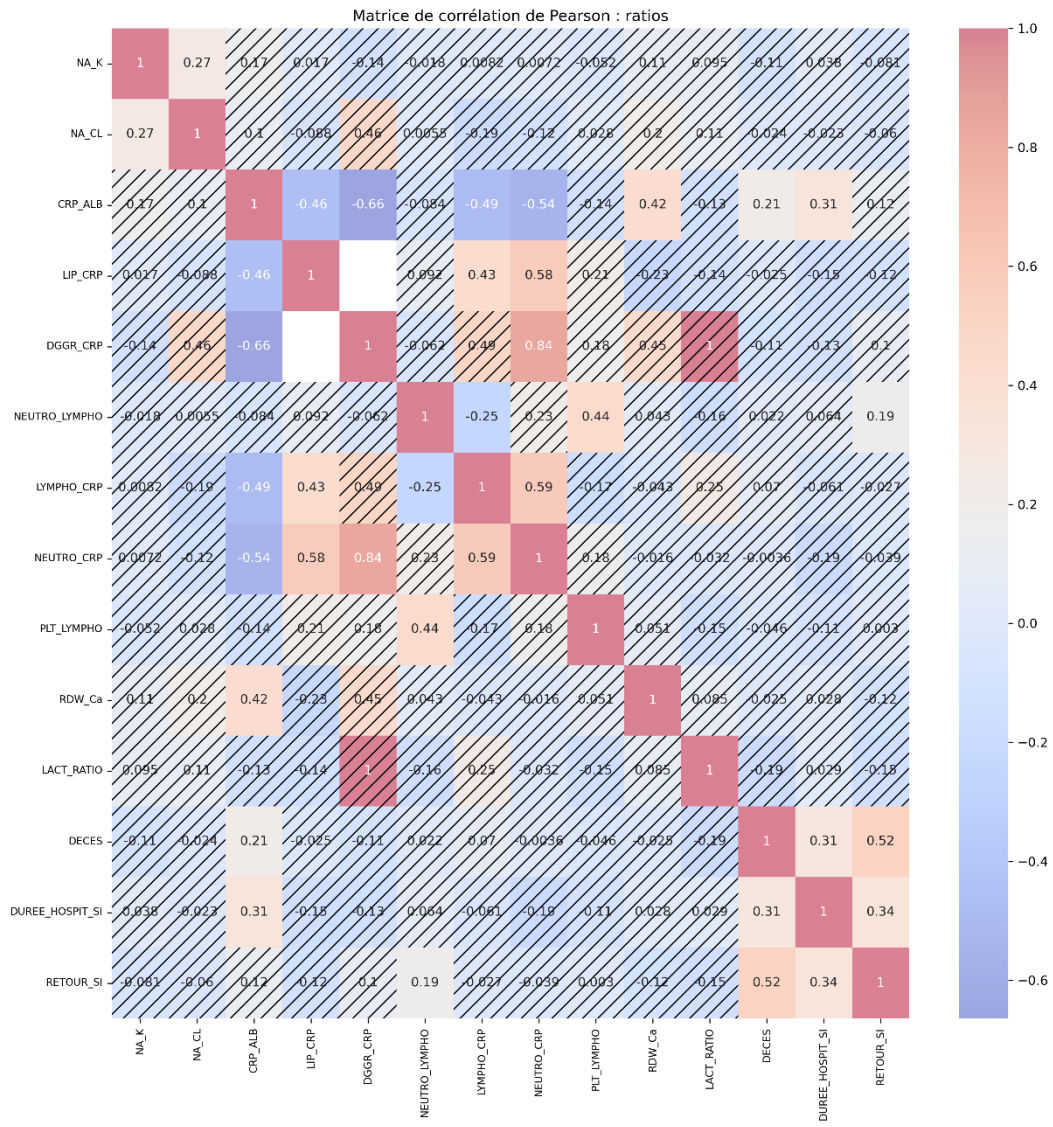
Annexe 2 : Matrices de corrélation

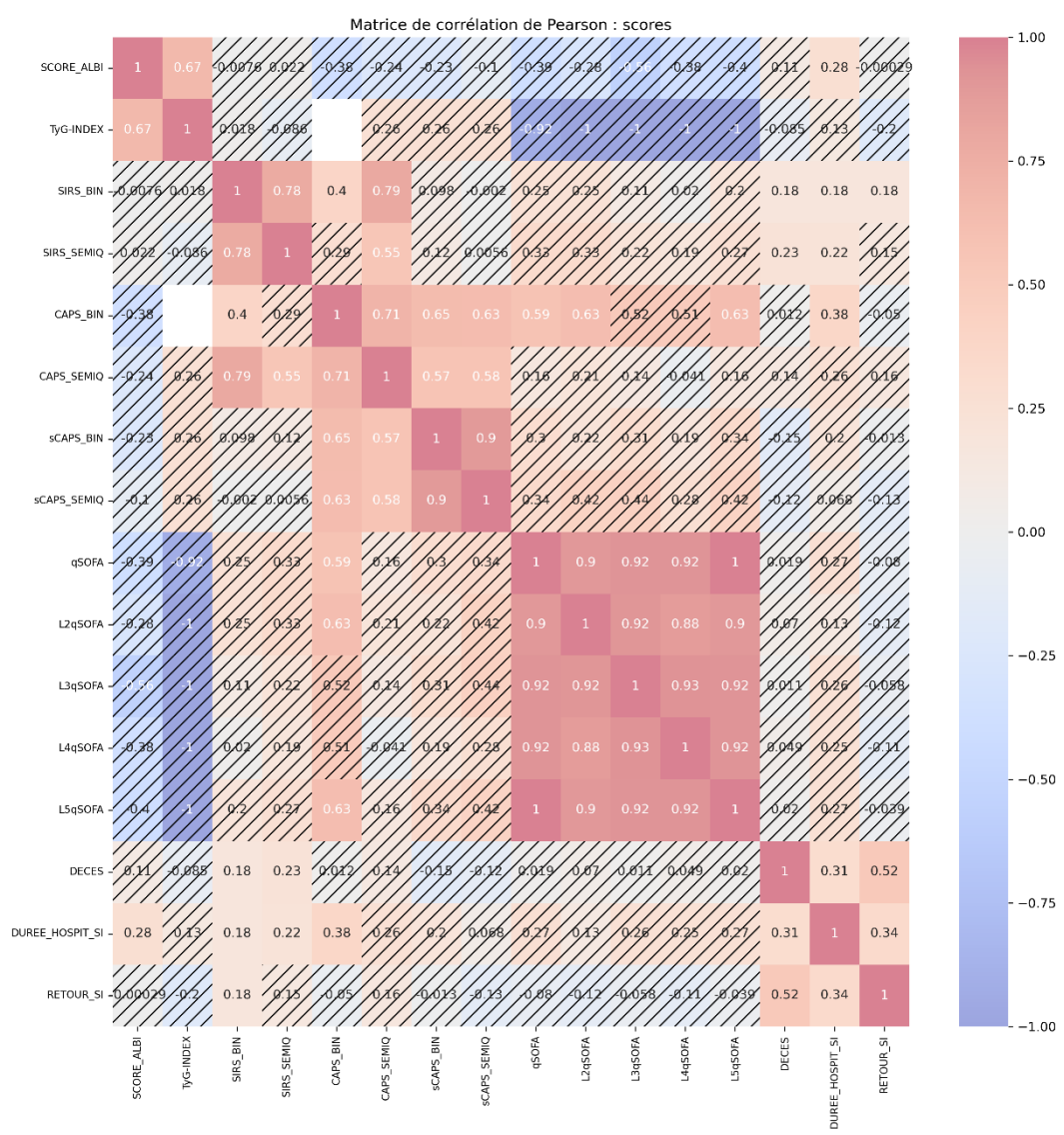


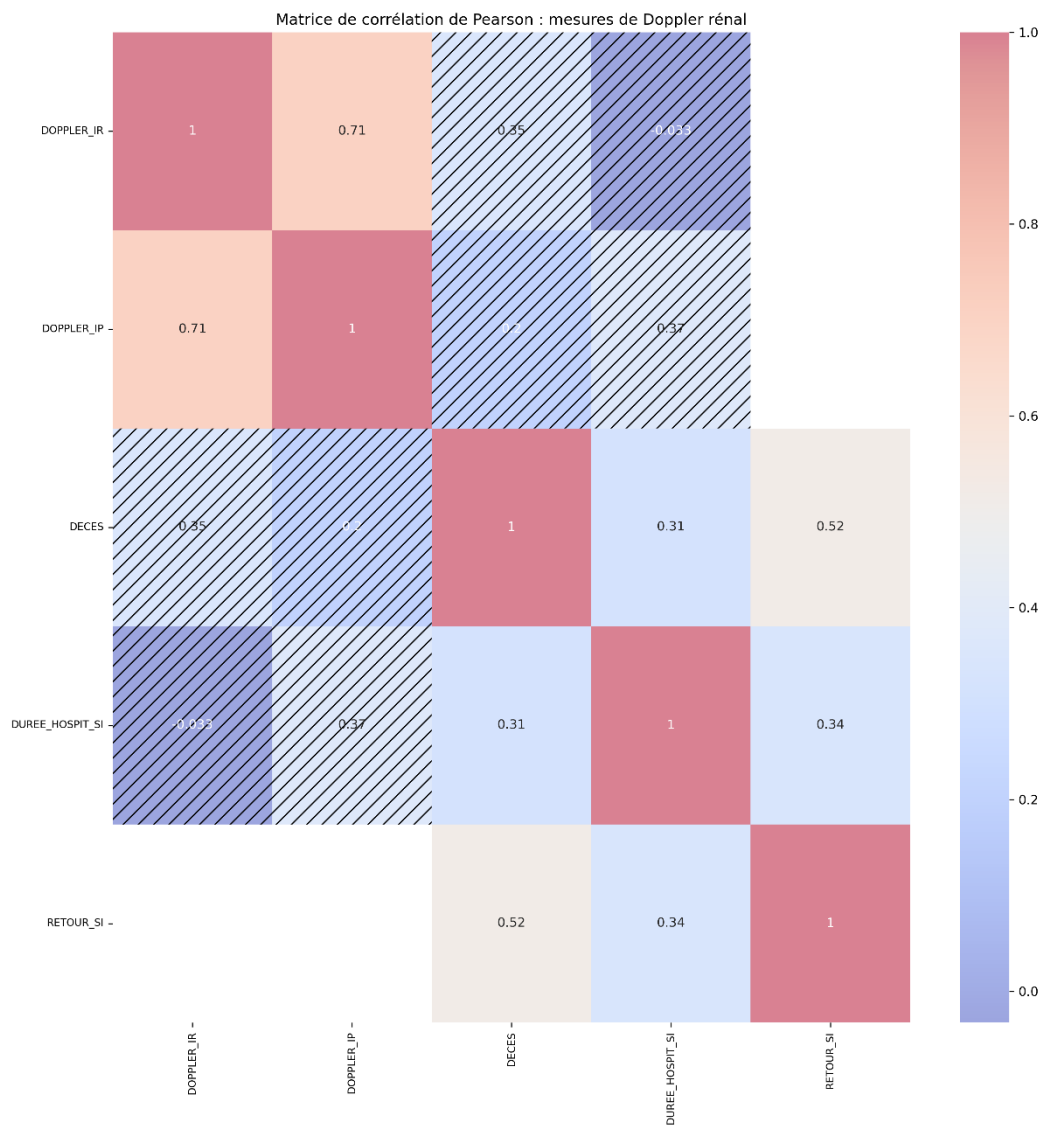
Matrice de corrélation de Pearson : ionogramme

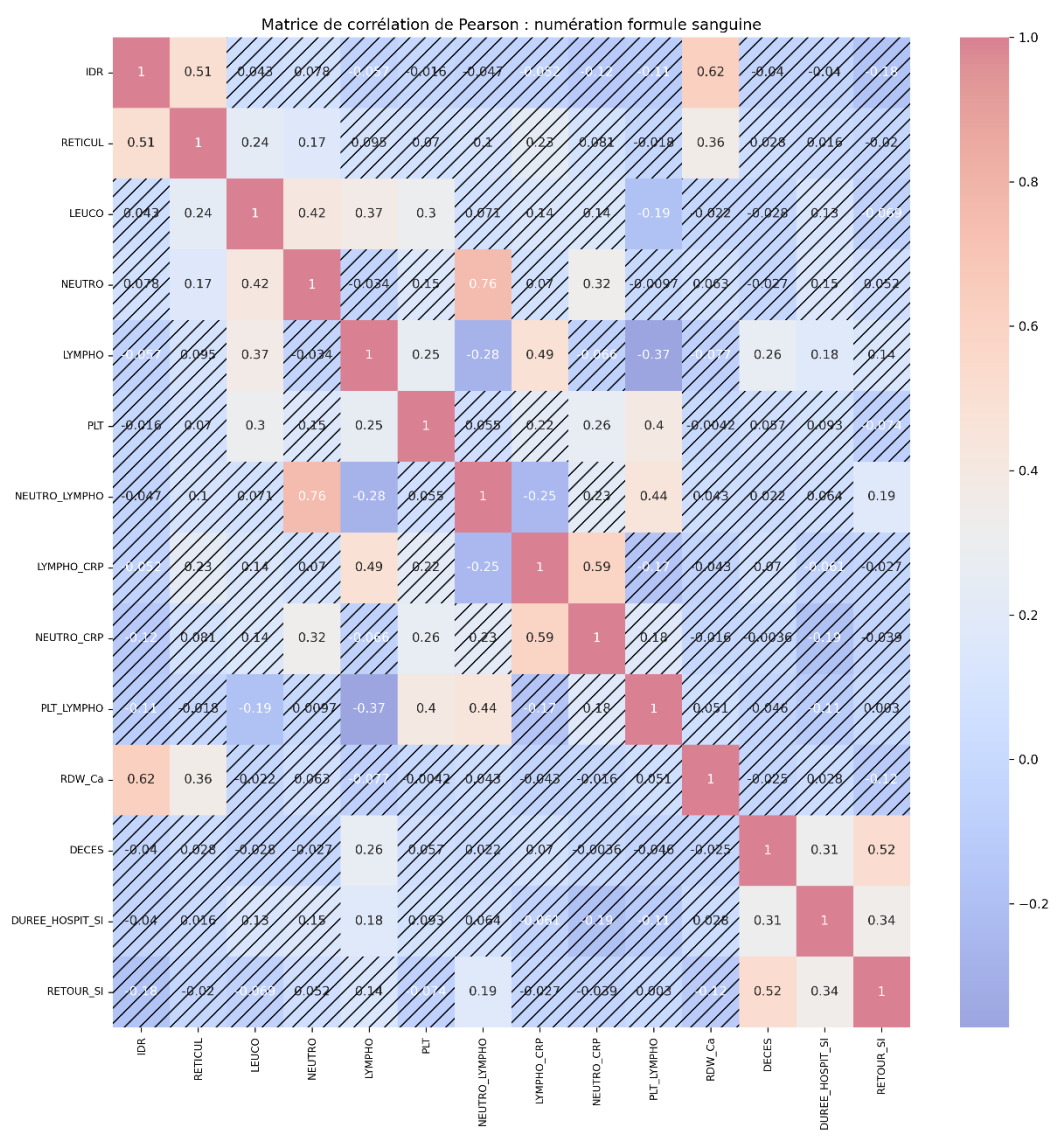




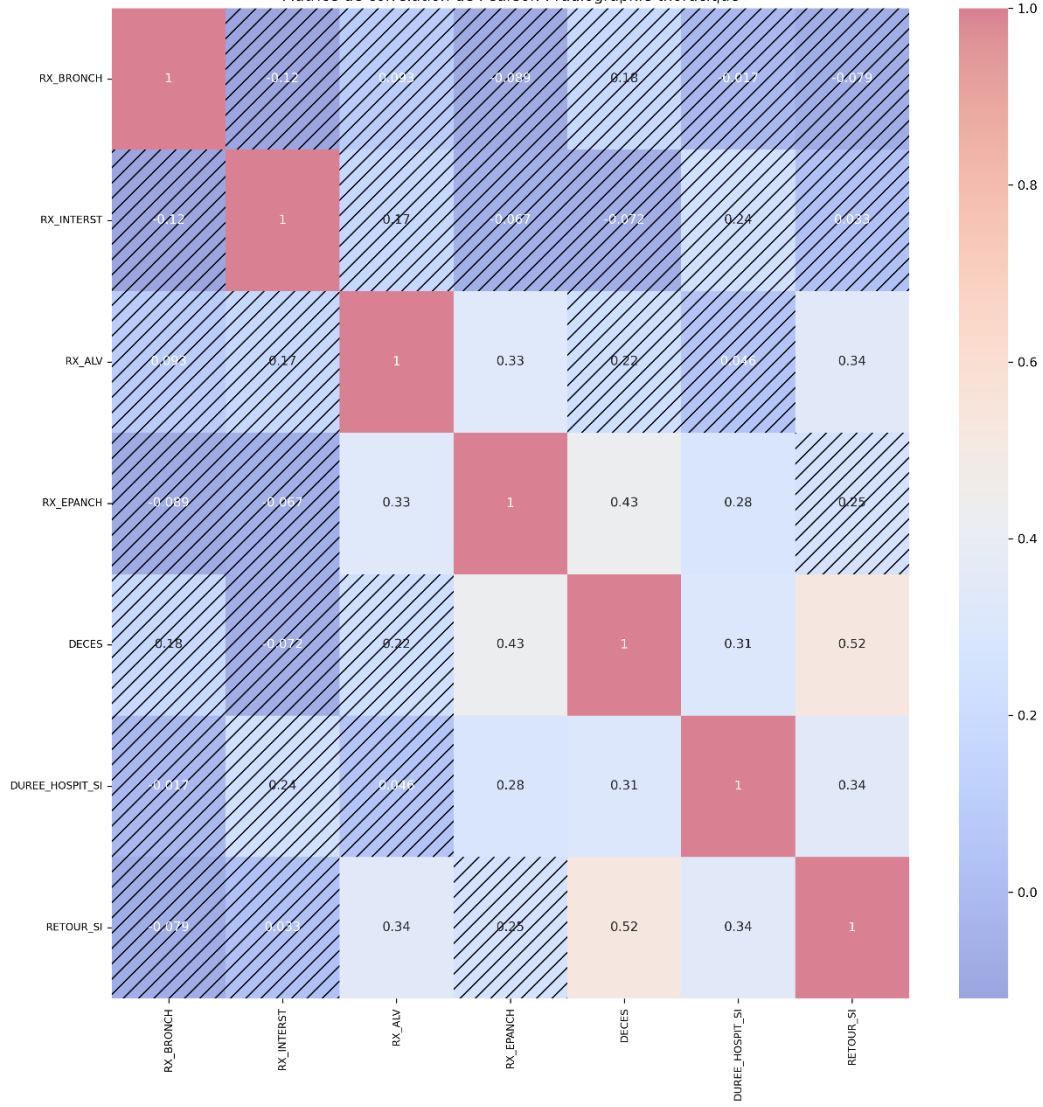


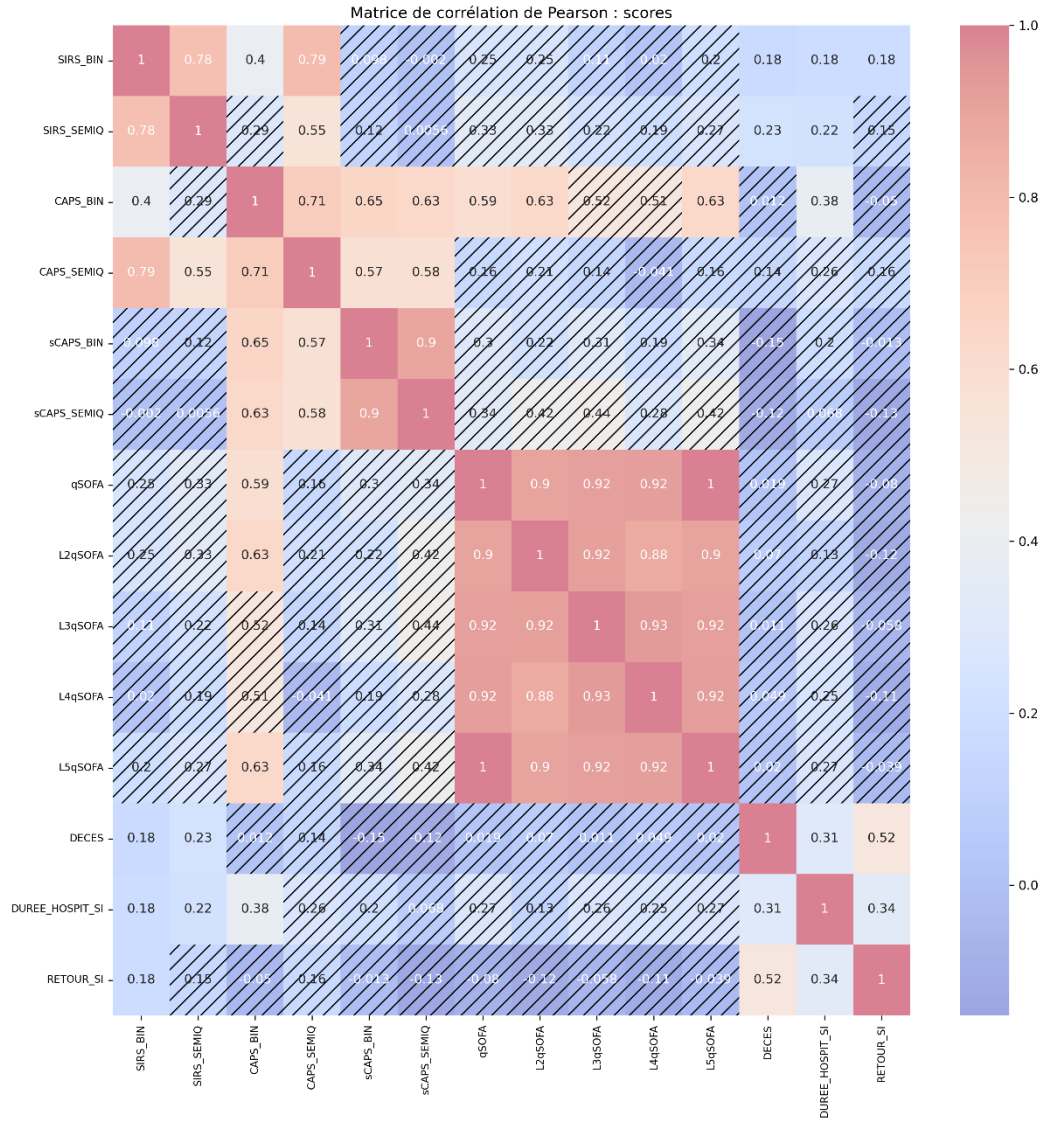


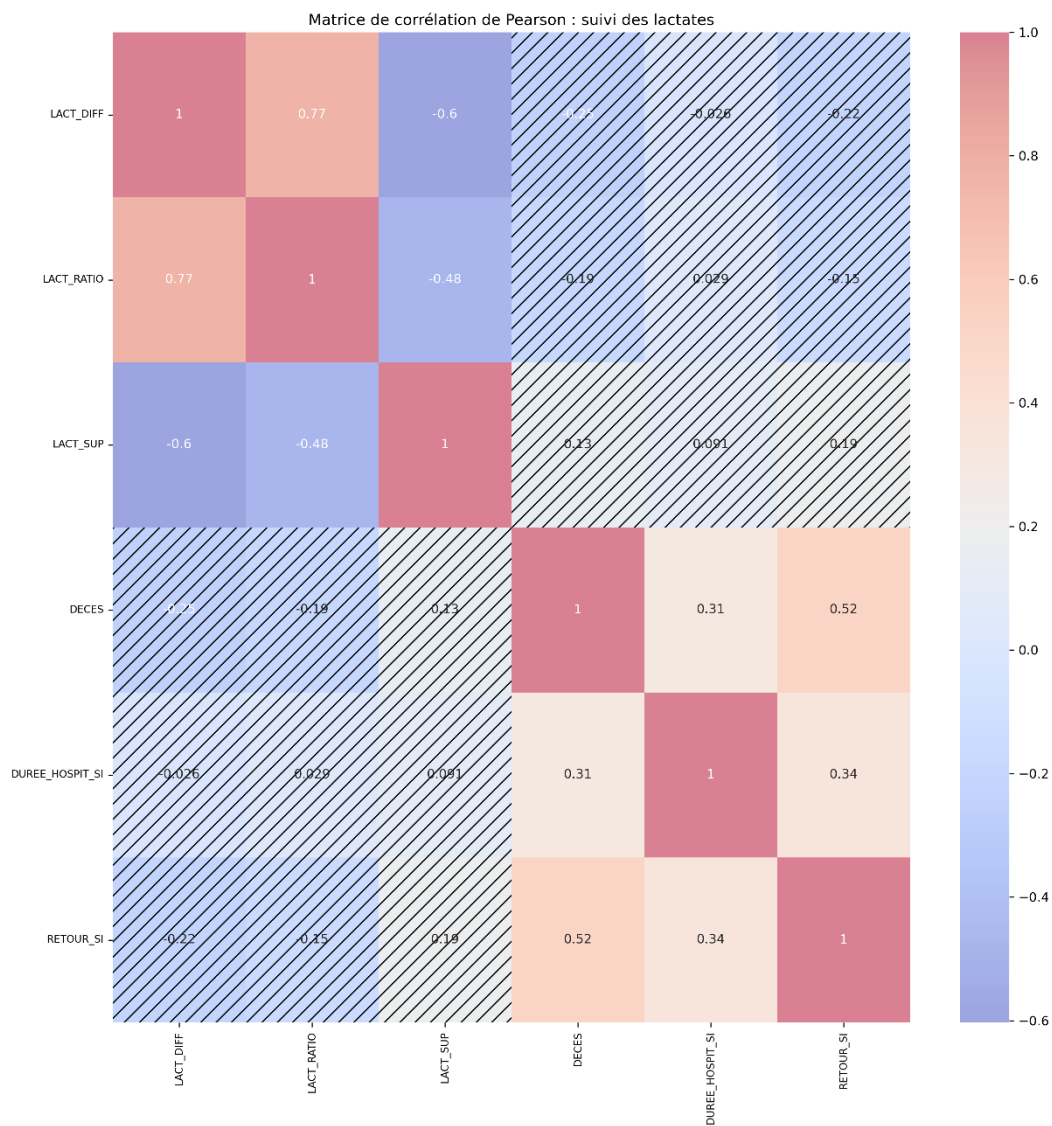




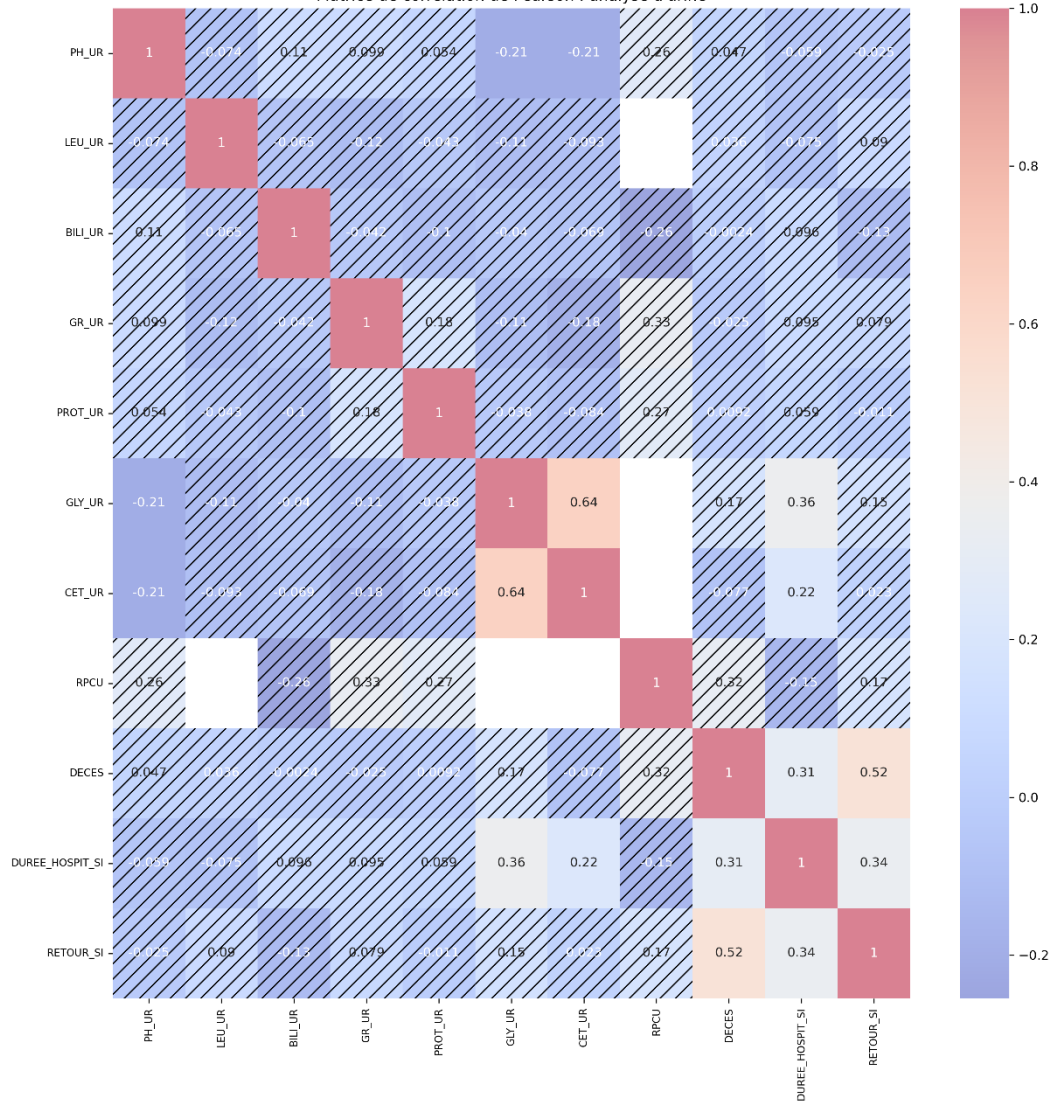
Matrice de corrélation de Pearson : radiographie thoracique



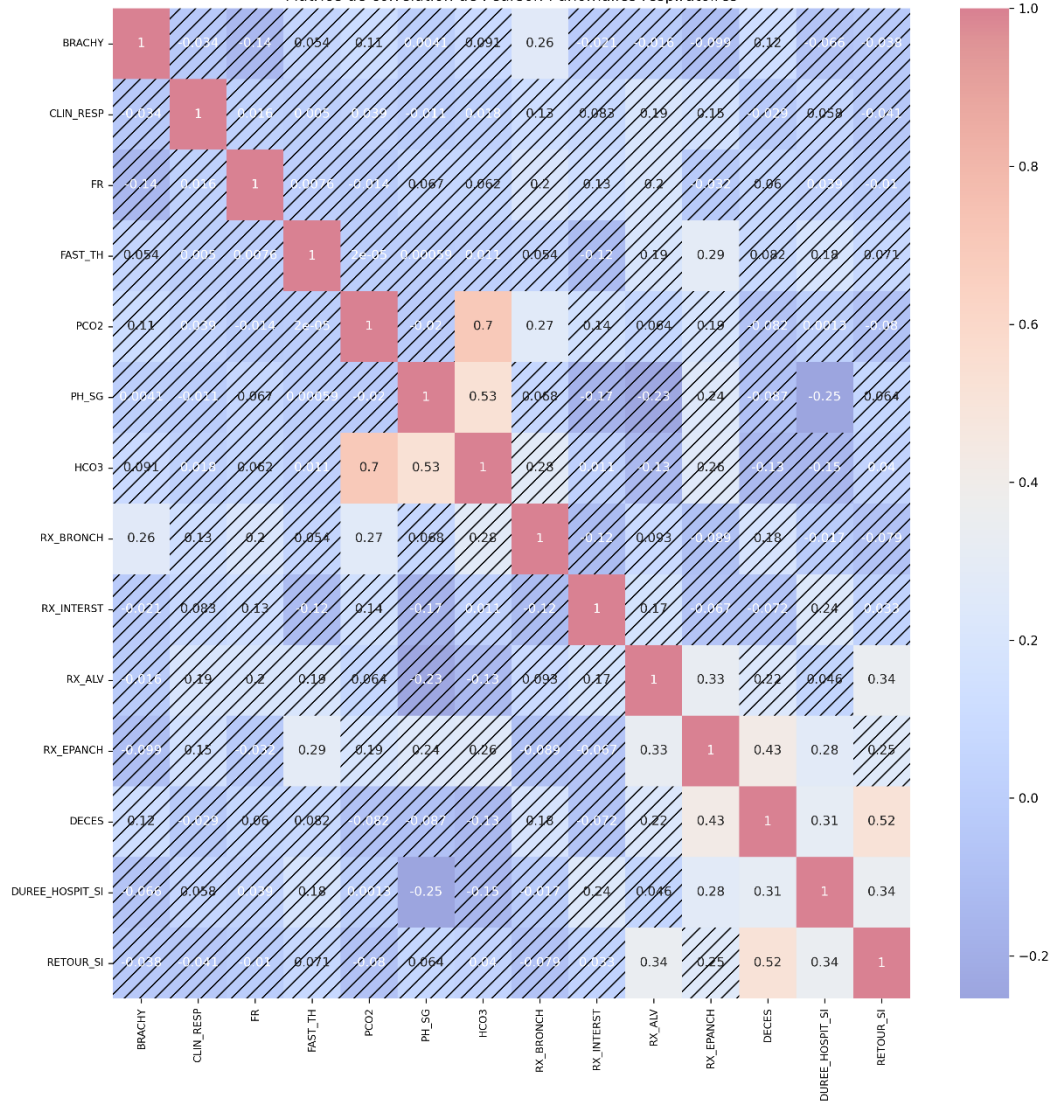




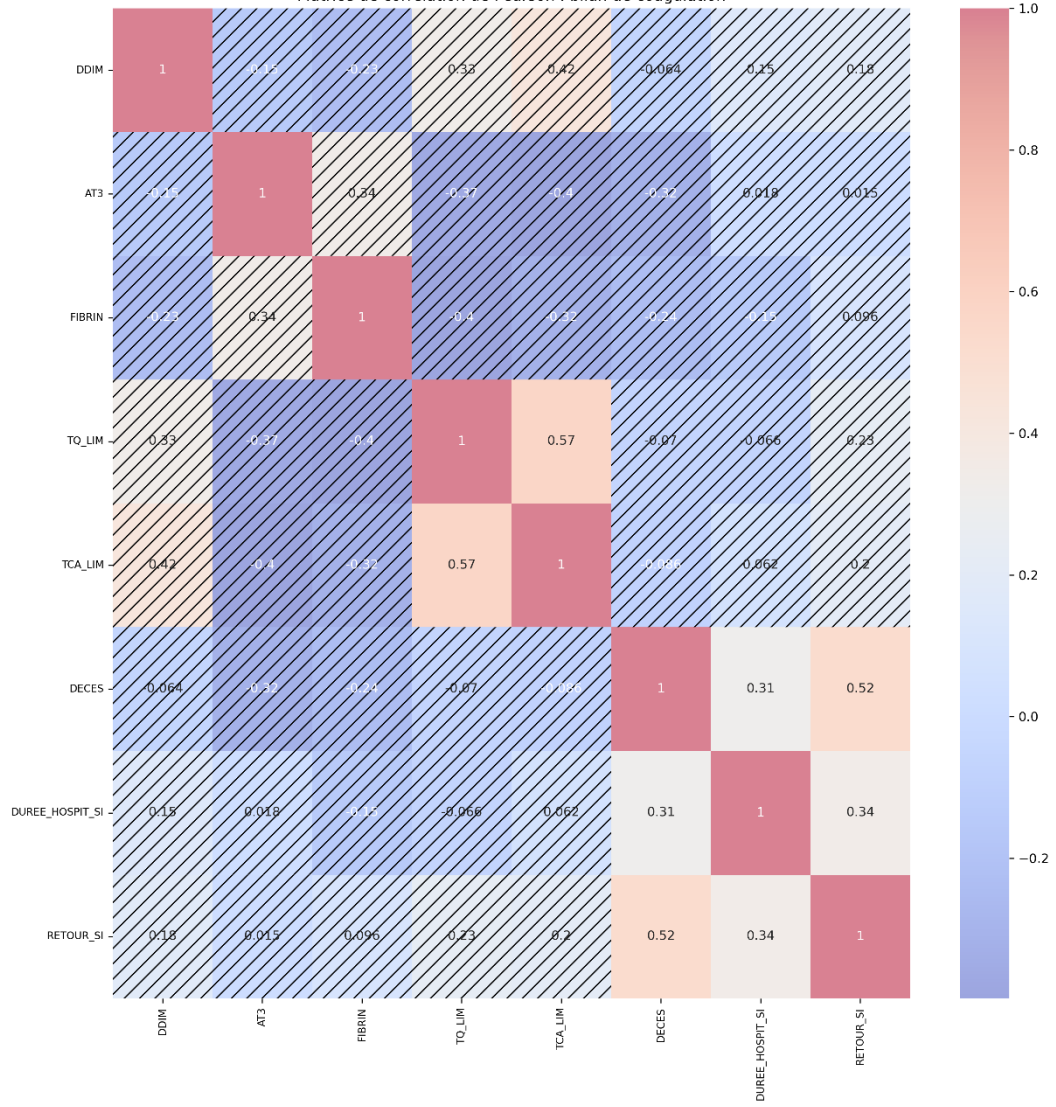
Matrice de corrélation de Pearson : analyse d'urine



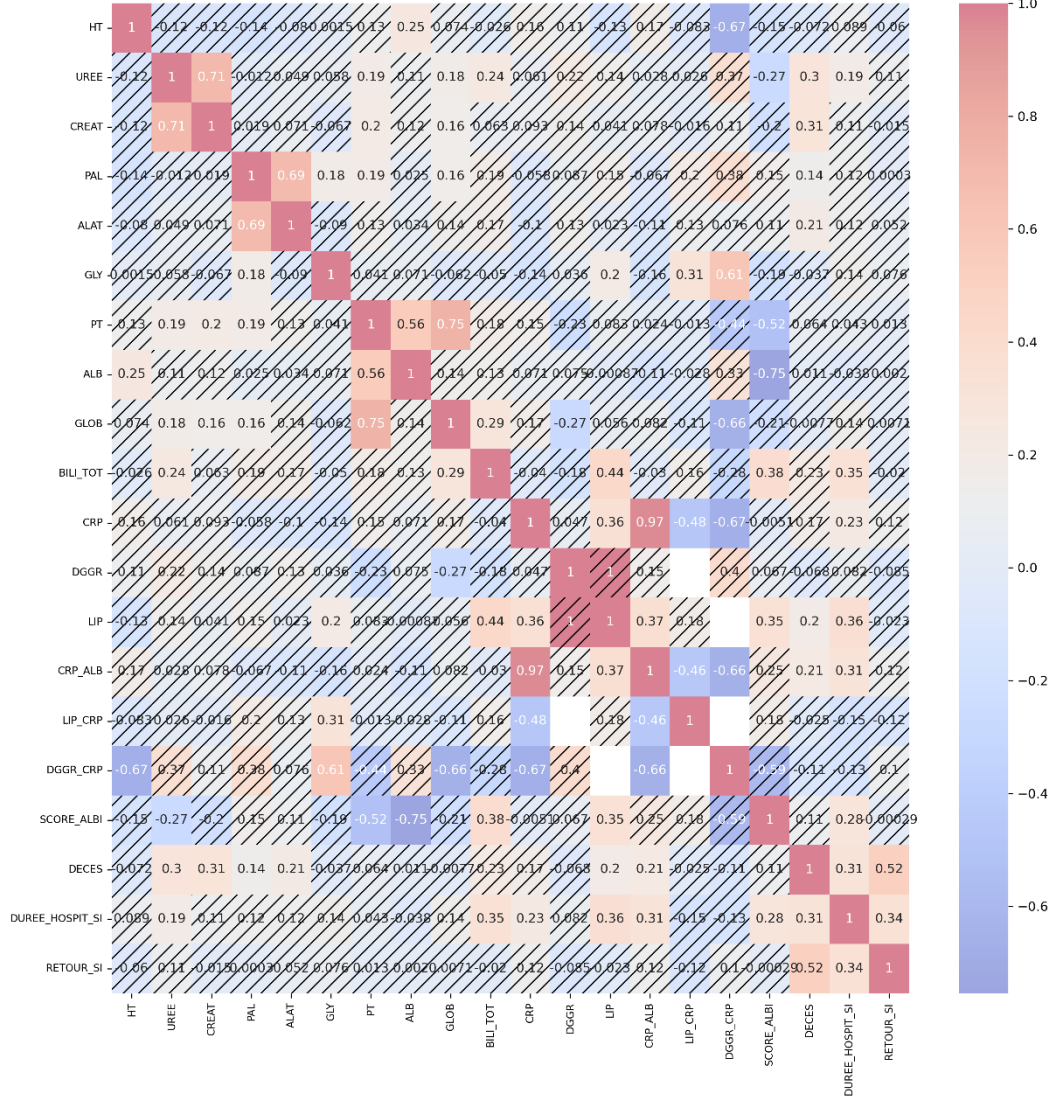
Matrice de corrélation de Pearson : anomalies respiratoires



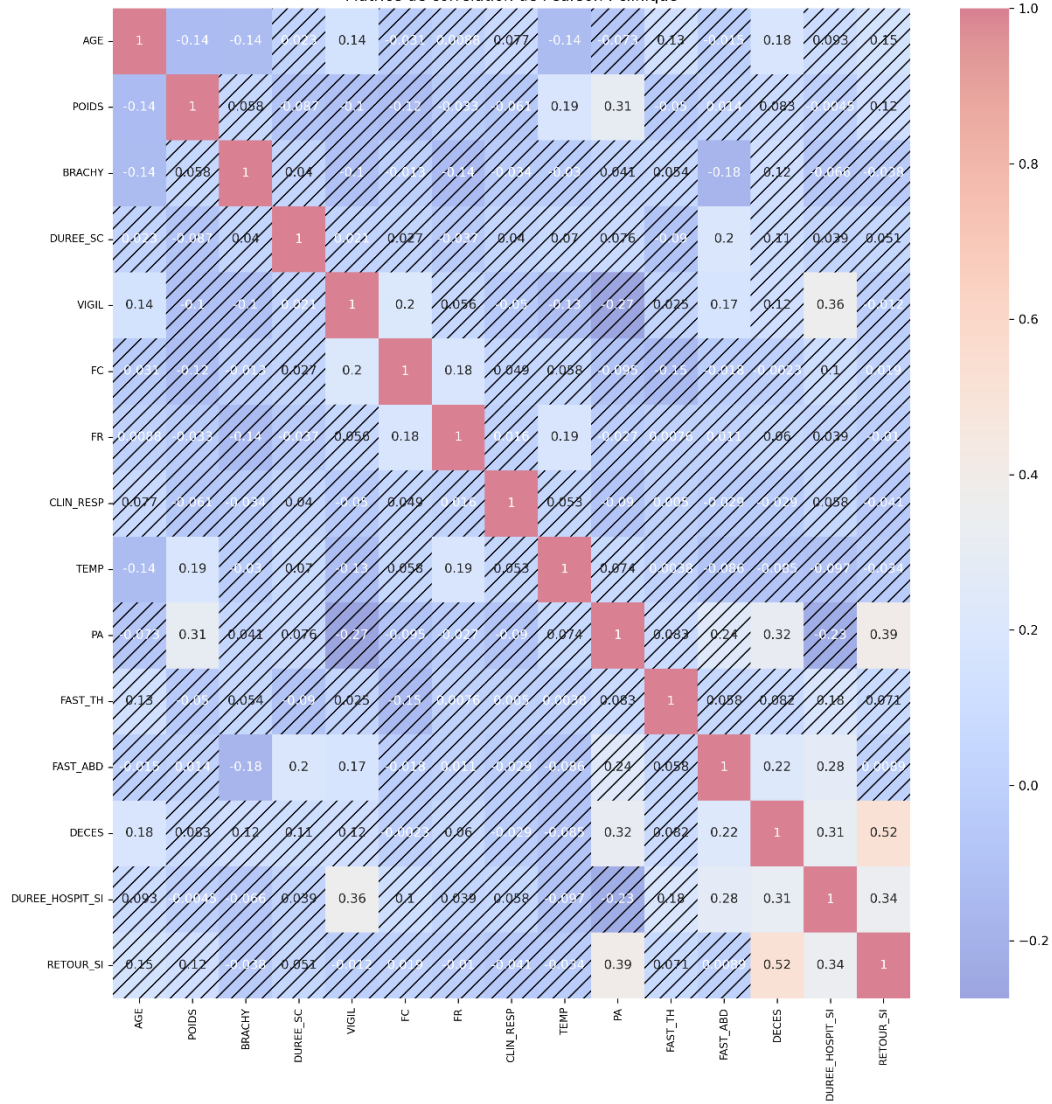
Matrice de corrélation de Pearson : bilan de coagulation



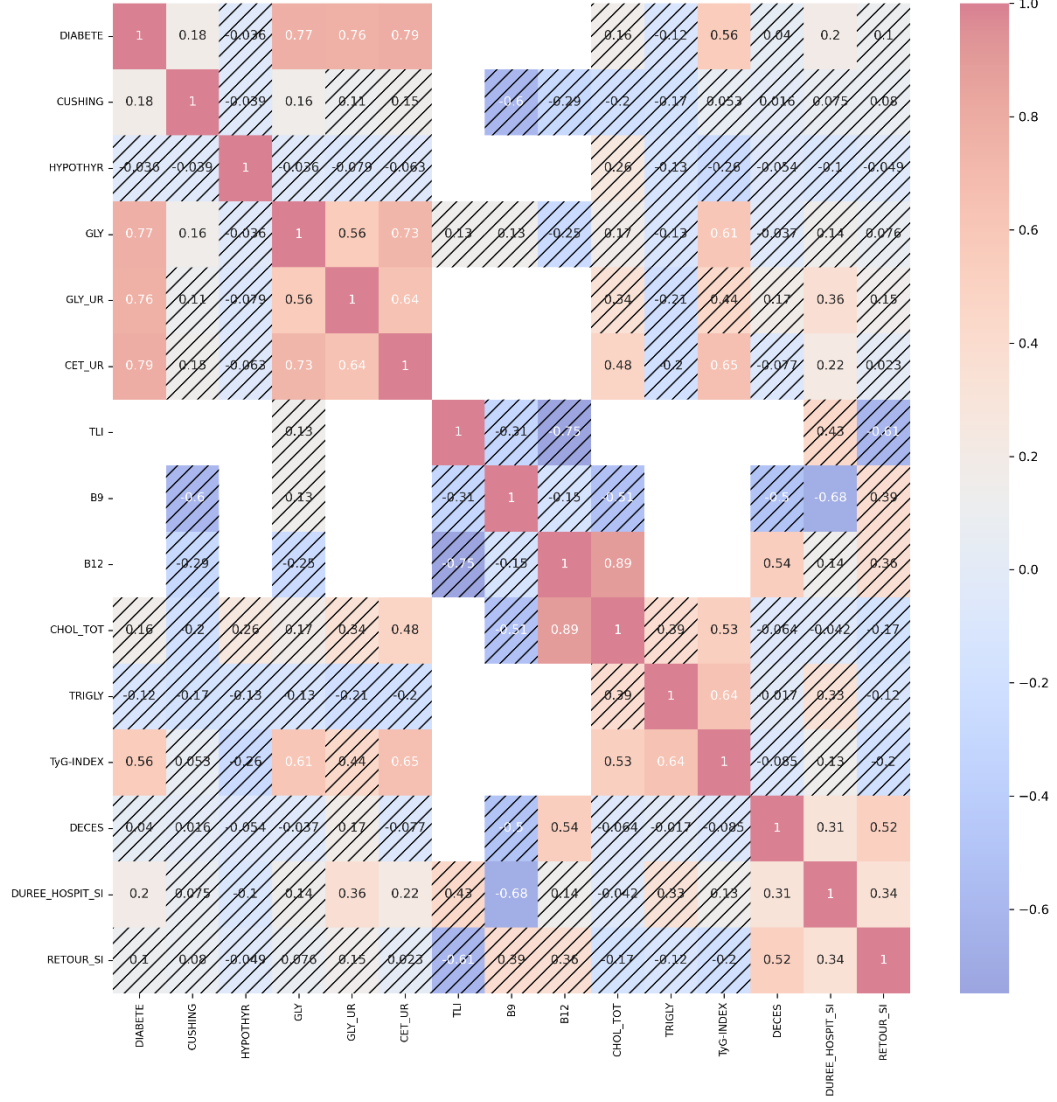
Matrice de corrélation de Pearson : biochimie



Matrice de corrélation de Pearson : clinique



Matrice de corrélation de Pearson : endocrinologie



Annexe 3 : Fonctions explicites des modèles globaux

1. Fonction explicite du modèle global pour la prédiction du décès par machine à vecteurs de support à base radiale

X est un vecteur qui contient l'ensemble des données relatives à la créatinine, la bilirubine totale, le potassium, les lactates et les lymphocytes, dans l'ordre, pour un patient donné.

Pour chaque exposition, les données doivent être centrées réduites selon la formule suivante :

$$x_{centrée} = \frac{x - \mu}{\sigma} \text{ avec } \mu \text{ la moyenne et } \sigma \text{ l'écart type}$$

Exposition	Moyenne (μ)	Ecart type (σ)
Créatinine	11.878103175980566	10.604440326059198
Bilirubine totale	14.889864864864844	17.400007544584547
Potassium	4.15628749578699	0.7674361906723248
Lactates	2.553582677165357	1.1267412436612227
Lymphocytes	2163.323454947794	1806.0487820324056

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{(A*f(X)+B)}} \text{ avec } f(x) = \sum_{k=0}^n K_n(X) + b \text{ et } K_n(X) = \alpha_n * e^{-\gamma * \|X_n - X\|^2}$$

A = -1.8520991394827462 ; B = 0.16047981717929025 ; b = 0.09841822854214409 ; γ = 0.1

Donc :

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{(-1.8520991394827462 * f(X) + 0.16047981717929025)}}$$

avec $f(x) = \sum_{k=0}^n K_n(X) + 0.09841822854214409$
 et $K_n(X) = \alpha_n * e^{-0.1 * \|X_n - X\|^2}$

$K_1(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.6391759458841174, -0.0006601426152852427, 0.9430262906665764, 0.3962021673974217, 0.03989487399589432) - X\|^2)$

$K_2(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(0.8884860053261087, -0.0006601426152852427, 0.565144711032, 0.5737052109090996, 0.03989487399589432) - X\|^2)$

$K_3(X) = -0.16417107796036431 * \exp(-0.1 * \|(-0.5637358495280569, -0.0006601426152852427, 0.3566583222680957, -0.40256152840512843, -0.9763432042868014) - X\|^2)$

$K_4(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(1.8786372699994034, -0.0006601426152852427, 0.903935092773344, -0.07791964311637114, -0.4724808451671616) - X\|^2)$

$K_5(X) = -0.32465385201851543 * \exp(-0.1 * \|(-0.8372061988187763, -0.7752792537761475, 1.2296950752169442, -0.007791964311637114, -0.19009644610011073) - X\|^2)$

$K_6(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.8372061988187763, -0.0006601426152852427, 0.056959138419984026, -0.007791964311637114, -0.9763432042868014) - X\|^2)$

$K_7(X) = -0.2907848364354892 * \exp(-0.1 * \|(0.020924897231412318, -0.0006601426152852427, 2.8194037895417146, -0.935070658940162, 0.03989487399589432) - X\|^2)$

$K_8(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (1.8220571977323579, -0.5453942959822682, 1.750911047126705, -0.007791964311637114, -0.5942937231960855) - X ||^2)$
 $K_9(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.0757629976217783, -0.0006601426152852427, -0.855168812422097, -1.4675797894751954, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{10}(X) = -0.9051985635831225 * \exp(-0.1 * || (-0.05451519912464813, -0.0006601426152852427, -1.2069895934611852, -0.7575676154284842, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{11}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.9503663433528671, -0.0006601426152852427, -0.0863752538552005, -0.22505848489345084, -0.8496578111367206) - X ||^2)$
 $K_{12}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (1.4354267039075477, -0.5109115523131863, -0.38607443770331273, -0.007791964311637114, 1.9180968861504701) - X ||^2)$
 $K_{13}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.4788657411274888, -0.7867735016658415, -0.12546645174843285, -1.91133739825439, -0.16241170109353711) - X ||^2)$
 $K_{14}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.7281758005694801, -0.0006601426152852427, -0.8030472152311209, 1.2837173849558108, -0.544461182184253) - X ||^2)$
 $K_{15}(X) = -0.36600388599357647 * \exp(-0.1 * || (0.5112855235458059, -0.0006601426152852427, -1.246080791354417, -0.007791964311637114, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{16}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.5543058374835493, -0.0006601426152852427, -1.246080791354417, 3.236250863584267, 0.6171907182915759) - X ||^2)$
 $K_{17}(X) = -0.2248139177141701 * \exp(-0.1 * || (0.0757629976217783, -0.0006601426152852427, -1.1288071976747212, 2.3487356460258777, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{18}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.5071557772610115, -0.6143597833204321, 1.2427254745146892, 1.0174628196882942, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{19}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (1.708897053198267, -0.0006601426152852427, -0.025251979854671994, -0.007791964311637114, -0.70503270322238) - X ||^2)$
 $K_{20}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.6108859097505946, -0.0006601426152852427, -1.3242631871408812, -1.2013252242076786, 0.13741408732765512) - X ||^2)$
 $K_{21}(X) = -0.7938599470962442 * \exp(-0.1 * || (-0.6203159217951023, -0.0006601426152852427, -0.9724424061017929, -1.3788282677193564, -0.42818525315664385) - X ||^2)$
 $K_{22}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (1.0959462703052751, -0.0006601426152852427, -0.5554696285739847, 2.1712326025141997, 0.3631554981112565) - X ||^2)$
 $K_{23}(X) = -0.08824326084390646 * \exp(-0.1 * || (-1.0258064397089277, -0.0006601426152852427, -0.07334485455745678, -0.007791964311637114, -0.6164415192013444) - X ||^2)$
 $K_{24}(X) = -0.851260936180933 * \exp(-0.1 * || (0.9450660775931539, -0.0006601426152852427, 1.2296950752169442, -0.007791964311637114, -0.43372220215795854) - X ||^2)$
 $K_{25}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.12995529548070875, -0.0006601426152852427, 0.2002935306951674, 1.816226515490844, 2.9272058416400784) - X ||^2)$
 $K_{26}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.2525454520593072, 2.535064138455714, 0.0830199370154715, -0.13630696313761187, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{27}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (1.6145969327531915, -0.0006601426152852427, 2.0115190330815858, -0.007791964311637114, -0.25653983411588743) - X ||^2)$
 $K_{28}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (5.678932123935953, -0.6890723946034427, 0.2133239299929123, -0.7575676154284842, -0.47447414680763483) - X ||^2)$
 $K_{29}(X) = -0.681904673597511 * \exp(-0.1 * || (0.7376058126139875, -0.0006601426152852427, 0.5781751103297438, -1.733834354742712, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{30}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.16767534365873904, 0.023570974557583124, -0.09940565315294424, 1.0174628196882942, -0.6662740602131769) - X ||^2)$
 $K_{31}(X) = -0.03754371869725595 * \exp(-0.1 * || (-0.4882957531719963, -0.5856241635961971, -0.3469832398100804, -1.1125737024518398, -0.8157716832486744) - X ||^2)$
 $K_{32}(X) = -0.7616692648409134 * \exp(-0.1 * || (0.6527357042134195, 7.707475688817999, -0.4381960348942888, -1.2900767459635176, 1.5097468973035093) - X ||^2)$
 $K_{33}(X) = -0.9327963912156902 * \exp(-0.1 * || (-0.3939956327269206, 4.776442476946038, -1.6760839681799695, -0.846319137184323, 0.009233717947219292) - X ||^2)$
 $K_{34}(X) = -0.9254499190513941 * \exp(-0.1 * || (-0.5543058374835493, -0.0006601426152852427, 0.969087089262065, -0.007791964311637114, -0.5167764371776794) - X ||^2)$
 $K_{35}(X) = -0.6438545607454419 * \exp(-0.1 * || (-0.9032162831303293, -0.8212562453349234, 0.0830199370154715, -0.49131305016096743, 0.6625937001023566) - X ||^2)$

$K_{36}(X) = -0.1851188086083588 * \exp(-0.1 * || (0.3886953669672075, 6.431614173061968, 0.3045367250771196, -0.6688160936726452, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{37}(X) = -0.9956834649704995 * \exp(-0.1 * || (0.34154530674466965, -0.0006601426152852427, -0.855168812422097, -0.007791964311637114, -0.9708062552854867) - X ||^2)$
 $K_{38}(X) = -0.6160886482379228 * \exp(-0.1 * || (0.8696259812370937, -0.625854031210126, 1.6727286513402415, 0.3962021673974217, 0.7788696291299658) - X ||^2)$
 $K_{39}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.780626126551731, -0.0006601426152852427, -1.154867996270209, -1.4675797894751954, -0.5167764371776794) - X ||^2)$
 $K_{40}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.2373964509728888, -0.22355535507083718, 0.5781751103297438, -0.007791964311637114, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{41}(X) = 0.972436838145553 * \exp(-0.1 * || (-0.16767534365873904, -0.0006601426152852427, 7.744894724088949, -0.22505848489345084, -0.07935746607381627) - X ||^2)$
 $K_{42}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.14881531956972383, -0.0006601426152852427, 0.030898339824495406, -0.13630696313761187, -0.638146359286498) - X ||^2)$
 $K_{43}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.0205061739492145, -0.0006601426152852427, -0.8030472152311209, -0.935070658940162, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{44}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.7753258607920179, -0.0006601426152852427, 1.5554550576605446, 1.1062143414441328, 3.2871075267255354) - X ||^2)$
 $K_{45}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.9639261016821693, 0.2706973041860034, -0.37304403840556843, 2.1712326025141997, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{46}(X) = 0.8996527825491936 * \exp(-0.1 * || (-0.05451519912464813, 1.6500070509492792, -0.33395284051233665, 5.011281298701045, 8.600363788387144) - X ||^2)$
 $K_{47}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (4.132410148636712, -0.0006601426152852427, 1.2036342766214567, 1.3724689067116493, -0.7792278198399972) - X ||^2)$
 $K_{48}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.0487962100827373, -0.7350493861622186, -0.025251979854671994, -0.007791964311637114, -0.37281576314349657) - X ||^2)$
 $K_{49}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (2.859358522628191, -0.0006601426152852427, -0.4251656355965445, 0.2186991238857437, 0.30269201501689963) - X ||^2)$
 $K_{50}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.22425541592578443, -0.0006601426152852427, 0.7084791033071846, 0.8399597761766162, -0.4414739307597992) - X ||^2)$
 $K_{51}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.2714054761483223, -0.0006601426152852427, 0.7866614990936481, -0.007791964311637114, -0.7391099112204613) - X ||^2)$
 $K_{52}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.8183461747297613, -0.7982677495555355, 0.31756712437486445, -0.007791964311637114, 0.11443574897219903) - X ||^2)$
 $K_{53}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.2525454520593072, -0.6660838988240548, 0.3566583222680957, -0.007791964311637114, 0.2300472441196503) - X ||^2)$
 $K_{54}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.3562755845488904, -0.0006601426152852427, 0.2524151278861435, 4.301269124654334, -0.6694854906339395) - X ||^2)$
 $K_{55}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.34684557250438286, -0.0006601426152852427, 0.46090151665004786, 3.946263037630978, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{56}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.33211529470016216, 1.4028807213208587, -2.4579079260446104, -0.31381000664928943, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{57}(X) = 0.9421556408487328 * \exp(-0.1 * || (6.518203195897127, -0.8384976171694642, 1.2296950752169442, -0.007791964311637114, 0.6238350570931536) - X ||^2)$
 $K_{58}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.1771053557032466, -0.7235551382725246, -0.685773621551425, -1.2013252242076786, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{59}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.0757629976217783, -0.0006601426152852427, 0.8387830962846242, -0.007791964311637114, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{60}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.8466362108632839, 1.1155245240785097, 0.7084791033071846, -0.007791964311637114, -0.2620767831172021) - X ||^2)$
 $K_{61}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.42599669186304, -0.0006601426152852427, 0.9299958913688327, -0.007791964311637114, -0.17552319632865043) - X ||^2)$
 $K_{62}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.3886953669672075, -0.0006601426152852427, 0.969087089262065, -0.007791964311637114, -1.0206387962973191) - X ||^2)$
 $K_{63}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.3374155604598752, 2.264949313047906, -0.1384968510461766, -0.04755544138177287, 0.03989487399589432) - X ||^2)$

$K_{64}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * ||(-0.7240460542846855, -0.7350493861622186, -0.9203208089108168, -0.935070658940162, 0.02584456495116346) - X ||^2)$
 $K_{65}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * ||(3.7174896186783783, -0.0006601426152852427, 1.8942454394018897, -0.31381000664928943, 0.03989487399589432) - X ||^2)$
 $K_{66}(X) = 0.9748544662478297 * \exp(-0.1 * ||(-0.4788657411274888, 3.0580524174367896, -0.46425683348977687, -1.2013252242076786, 5.634773903282978) - X ||^2)$
 $K_{67}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * ||(-0.46000571703847365, -0.0006601426152852427, -0.07334485455745678, -0.007791964311637114, -0.38388966114612605) - X ||^2)$
 $K_{68}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * ||(0.3886953669672075, -0.0006601426152852427, 0.18726313139742368, -0.007791964311637114, -0.2731506811198316) - X ||^2)$

2. Fonction explicite du modèle global pour la prédiction de la durée d'hospitalisation en soins intensifs par machine à vecteurs de support à base radiale

X est un vecteur qui contient l'ensemble des données relatives aux lactates, à la température, à la glycémie, à la cPLi et à la CRP, dans l'ordre, pour un patient donné.

Pour chaque exposition, les données doivent être centrées réduites selon la formule suivante :

$$X_{centrée} = \frac{x - \mu}{\sigma} \text{ avec } \mu \text{ la moyenne et } \sigma \text{ l'écart type}$$

Exposition	Moyenne (μ)	Ecart type (σ)
Lactates	2.5384131819440596	1.0801630676974001
Température	38.496343477235186	0.8606167874605405
Glycémie	1.4512541695669638	1.1572947461924339
cPLi	1123.4125568698832	486.25770752130995
CRP	115.19520071100575	64.43258228511813

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{(A * f(X) + B)}} \text{ avec } f(x) = \sum_{k=0}^n K_n(X) + b \text{ et } K_n(X) = \alpha_n * e^{-\gamma * \|X_n - X\|^2}$$

A = -1.0114793684048127; B = -0.0065822124455938305; b = 0.7120677902492353 ; γ = 0.1

Donc :

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{(-1.0114793684048127 * f(X) - 0.0065822124455938305)}}$$

avec $f(x) = \sum_{k=0}^n K_n(X) + 0.7120677902492353$
 et $K_n(X) = \alpha_n * e^{-0.1 * \|X_n - X\|^2}$

$K_1(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.04771836611350208, 0.46903166269379837, -0.0356470723665622, 0.1389951091462232, 0.0365286694219641) - X\|^2)$

$K_2(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.04771836611350208, 0.0749498319707457, -0.007399763451624796, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X\|^2)$

$K_3(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(0.24217345128598847, -2.087274502901265, -0.11341464220657489, 0.05476581627615049, 0.2608121340633529) - X\|^2)$

$K_4(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.5910340772018569, -0.6929256853039599, -0.28623146407327, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X\|^2)$

$K_5(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-1.5168202199661296, 0.12044445829447417, -0.1566188476732487, -0.031696272637915565, 1.3161788070781923) - X\|^2)$

$K_6(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.04771836611350208, -1.854883033301718, -0.3294356695399438, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X\|^2)$

$K_7(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.12814100581972052, -0.5767299505041824, -0.4763299681266347, 1.8027219508735517, -1.6326398381103295) - X\|^2)$

$K_8(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * \|(-0.04771836611350208, -0.22814274610485827, -0.38992155719328714, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X\|^2)$

$K_9(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.4984554629254295, 0.23664019309425163, 3.325640112940658, -0.617805234185862, -0.7324741464212019) - X ||^2)$
 $K_{10}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.5199092941152705, -0.11194701130508079, -0.3380765106332786, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{11}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.9797132913482658, 0.5852273974935758, -0.44176660375329574, 0.012080901156533523, -1.3563820913505629) - X ||^2)$
 $K_{12}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.004248723494696689, -0.007399763451624796, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{13}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.747184745491334, -0.41584408047329147, 0.12665597311363486, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{14}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.5767299505041824, -0.16525968876658348, 0.05476581627615049, -1.6326398381103295) - X ||^2)$
 $K_{15}(X) = -0.6001114230915464 * \exp(-0.1 * || (0.14959483700956153, 0.23664019309425163, -0.34671735172661333, -1.0661271767032385, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{16}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 2.095771949890658, -0.2603089407932659, -0.6404269835789406, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{17}(X) = -0.8351979715460829 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.7014231322933533, -0.007399763451624796, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{18}(X) = -0.09705637776346884 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.3443384809046275, -0.22574557641992682, -1.2861751026177306, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{19}(X) = -0.6545357113017061 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.166206071492455, -0.21710473532659205, -2.2074972597176603, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{20}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 2.211967684690436, -0.41584408047329147, 0.05476581627615049, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{21}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.7050665226681249, 0.004248723494696689, 0.698824420566892, 0.05476581627615049, 1.708837289832243) - X ||^2)$
 $K_{22}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.747184745491334, -0.7960410885800207, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{23}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.46053421570440495, -0.43312576265996094, -0.20650069976625043, -0.9326834123313699) - X ||^2)$
 $K_{24}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.11194701130508079, 4.34525936195416, 1.8027219508735517, -1.6326398381103295) - X ||^2)$
 $K_{25}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.9338146018929, -0.007399763451624796, 0.05476581627615049, 0.5122377238110056) - X ||^2)$
 $K_{26}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.42733067983884315, 0.12044445829447417, -0.28623146407327, -0.15714415563589706, -1.2865416497539925) - X ||^2)$
 $K_{27}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.35283592789402085, -0.43312576265996094, -2.1828189876524835, -1.0956444427233674) - X ||^2)$
 $K_{28}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.22071962009614787, -1.3901000941026165, -0.2603089407932659, 0.05476581627615049, -0.7728264015658868) - X ||^2)$
 $K_{29}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.46053421570440495, -0.4763299681266347, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{30}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (4.232311726600004, 1.514793275891779, -0.05292875455323173, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{31}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.22071962009614787, 0.46903166269379837, -0.8478861351400293, 1.8027219508735517, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{32}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.6929256853039599, -0.21710473532659205, 1.3667391443887635, -1.5395192493149026) - X ||^2)$
 $K_{33}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.7976451369445522, -1.273904359302839, -0.21710473532659205, -1.0620141313590423, -0.18151066271492539) - X ||^2)$
 $K_{34}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.8633804802911116, -0.5108933324999737, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{35}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.8902237512209795, 0.12044445829447417, -0.21710473532659205, 0.10609074639265428, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{36}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.3132982343725748, 1.0500103366926774, -0.19982305313992252, 1.3317782589630964, 0.0365286694219641) - X ||^2)$

$K_{37}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (2.1863243510909616, -1.1577086245030617, -0.38992155719328714, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{38}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.035562391543293166, -1.9710787681014956, -0.11341464220657489, 0.39400392048638233, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{39}(X) = -0.8940852403583002 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.004248723494696689, -0.3726398750066176, 0.05476581627615049, 0.1692435550811829) - X ||^2)$
 $K_{40}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.0415128897032842, -0.007399763451624796, 1.8027219508735517, 1.2928986598793355) - X ||^2)$
 $K_{41}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.0749498319707457, 0.8284370369669136, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{42}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.9828023654974068, -0.11194701130508079, -0.41584408047329147, 1.8027219508735517, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{43}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.2390843771368476, 0.7014231322933533, -0.2516680996999311, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{44}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.1465057628604203, -0.3443384809046275, -0.5973017434333213, -1.8352666560679118, -1.6326398381103295) - X ||^2)$
 $K_{45}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (0.5199092941152705, 0.46903166269379837, -0.07885127783323582, 1.8027219508735517, -0.5850332141617758) - X ||^2)$
 $K_{46}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.46053421570440495, -0.044287913459896966, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{47}(X) = -0.9280693164932962 * \exp(-0.1 * || (-0.9613485343075658, 0.46903166269379837, -0.40720323937995667, -0.5581660766950183, 1.28513861081305) - X ||^2)$
 $K_{48}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.273904359302839, 4.0169074004074385, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{49}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.3443384809046275, 4.111956652434121, 0.05476581627615049, -1.6326398381103295) - X ||^2)$
 $K_{50}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.8871346770718385, 0.46903166269379837, -0.2775906229799354, 1.1240694690811928, -0.9218193436385701) - X ||^2)$
 $K_{51}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.12814100581972052, -1.3901000941026165, -0.0356470723665622, -1.3848881908784374, 1.1625298355657376) - X ||^2)$
 $K_{52}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.46053421570440495, -0.3294356695399438, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{53}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.3443384809046275, -0.007399763451624796, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{54}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.4984554629254295, 0.004248723494696689, 0.007557133100111618, 1.8027219508735517, 0.49826963549169195) - X ||^2)$
 $K_{55}(X) = -1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.3901000941026165, -0.007399763451624796, -0.9406792937052569, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{56}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.2605382083266885, 0.7014231322933533, -0.35535819281994807, 1.8027219508735517, 0.2515000751838103) - X ||^2)$
 $K_{57}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.5852273974935758, -0.3294356695399438, -0.05226149935889614, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{58}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.5852273974935758, 0.46552171104685375, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{59}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.6124879083916979, -0.6929256853039599, -0.45040744448466304, -0.4594529884343115, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{60}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.2824018062922324, -0.502252491406639, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{61}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.683612691478284, -0.8091214201037374, -0.3035131462599395, 0.05476581627615049, -0.9311314025181128) - X ||^2)$
 $K_{62}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.6124879083916979, -0.5767299505041824, -0.5627383790599823, 0.05476581627615049, -0.28239130057663797) - X ||^2)$
 $K_{63}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.1124124254844052, -1.6224915637021633, -0.35535819281994807, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{64}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.3443384809046275, -0.4244849215666262, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$

$K_{65}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.0539271485839932, -1.0415128897032842, -0.48497080921996943, 0.2644429921442047, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{66}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.2390843771368476, 0.004248723494696689, -0.36399903391328287, 1.8027219508735517, -1.0894364034703388) - X ||^2)$
 $K_{67}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (2.093745736814534, 0.35283592789402085, -0.41584408047329147, -0.9735836564588258, -0.6300414987462323) - X ||^2)$
 $K_{68}(X) = 0.5525554740570521 * \exp(-0.1 * || (4.500789708001643, 0.7014231322933533, -0.31215398735327426, 1.8027219508735517, 0.6270864499920323) - X ||^2)$
 $K_{69}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.331662991413275, -0.46053421570440495, 0.36183161792683677, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{70}(X) = 0.8288207409494918 * \exp(-0.1 * || (0.8902237512209795, -0.3443384809046275, 2.4615560036071824, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{71}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.9828023654974068, -0.8091214201037374, -0.19982305313992252, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{72}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.24217345128598847, 0.8176188670931308, -0.6232242667133256, -0.6373421995707934, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{73}(X) = 0.27744168892891685 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.273904359302839, -0.17390052985991825, 1.8027219508735517, 7.586298452636943) - X ||^2)$
 $K_{74}(X) = 0.37121948766330404 * \exp(-0.1 * || (-1.4242416056897023, -0.8091214201037374, 3.152823291073963, 1.132295559769585, -1.18566101189228) - X ||^2)$
 $K_{75}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.9253171549035066, -0.19982305313992252, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{76}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.3132982343725748, 0.46903166269379837, 0.05076133856678544, 1.5783553273476538, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{77}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.3531168226031158, 0.35283592789402085, 0.2754232069934891, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{78}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.514793275891779, -0.3812807160999524, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{79}(X) = 0.7560690055175151 * \exp(-0.1 * || (1.8160098939852523, -2.900644646499699, -0.24302725860659635, -1.3149664200271034, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{80}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -0.9253171549035066, 2.5738869378205345, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{81}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.6093988342425567, 0.23664019309425163, -0.5973017434333213, -0.6640769943080682, 1.0507851290112253) - X ||^2)$
 $K_{82}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.5910340772018569, -1.1577086245030617, -0.3812807160999524, 0.455699600649324, -0.5927932632280614) - X ||^2)$
 $K_{83}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.035562391543293166, -0.22814274610485827, -0.31215398735327426, -0.2126702677825446, -0.8892271375601707) - X ||^2)$
 $K_{84}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.35283592789402085, -0.46768912703329996, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{85}(X) = 0.29562245865832903 * \exp(-0.1 * || (2.093745736814534, -0.3443384809046275, -0.08749211892657059, -1.0023749738681986, -1.4091504250013047) - X ||^2)$
 $K_{86}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.8687699200311385, 0.0749498319707457, -0.182541370953253, 1.8027219508735517, -1.0739163053377676) - X ||^2)$
 $K_{87}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.4984554629254295, 1.747184745491334, -0.36399903391328287, 1.8027219508735517, 1.1764979238850517) - X ||^2)$
 $K_{88}(X) = 0.6015658608665896 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.12044445829447417, 4.6736113235008805, 1.8027219508735517, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{89}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.7761913057547114, -0.3443384809046275, -0.36399903391328287, 0.1245994504415368, -1.6202237596042728) - X ||^2)$
 $K_{90}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.8176188670931308, 0.6642610561935534, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{91}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.854883033301718, -0.044287913459896966, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{92}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.1465057628604203, -1.0415128897032842, 1.3728100258470033, 0.05476581627615049, -1.5550393474474737) - X ||^2)$

$K_{93}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.5382740511559705, -0.22814274610485827, -0.17390052985991825, -1.1237098115219841, 0.7388311565465451) - X ||^2)$
 $K_{94}(X) = 0.9663245384360939 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.23664019309425163, 3.541661140274027, 0.7127649346615812, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{95}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, -1.1577086245030617, -0.23438641751326159, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{96}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.42733067983884315, -0.6929256853039599, 2.8503938528072466, 0.14722119983461543, -1.4246705231338759) - X ||^2)$
 $K_{97}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.12814100581972052, 0.9338146018929, -0.36399903391328287, 0.05476581627615049, -1.3734541992963911) - X ||^2)$
 $K_{98}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.331662991413275, -1.854883033301718, 0.11988806731346355, 1.8027219508735517, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{99}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.1465057628604203, 0.23664019309425163, -0.44176660375329574, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{100}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 1.0500103366926774, -0.3812807160999524, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{101}(X) = 0.35943678547710833 * \exp(-0.1 * || (-0.4984554629254295, -5.340755077294993, -0.821963611860025, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{102}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.4984554629254295, -0.6929256853039599, -0.41584408047329147, -1.0949184941126113, -0.8783630688673708) - X ||^2)$
 $K_{103}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.23664019309425163, -0.3294356695399438, 0.05476581627615049, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{104}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.9613485343075658, -1.273904359302839, -0.4244849215666262, -0.2661398572570941, -1.1670368941331946) - X ||^2)$
 $K_{105}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.9828023654974068, -1.273904359302839, 0.4741625521401885, -0.582844348760195, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{106}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.3531168226031158, 3.3739250326881938, -0.44176660375329574, 0.13488206380202708, -1.3951823366819907) - X ||^2)$
 $K_{107}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.40587684864900214, 1.514793275891779, -0.6664284721799993, 0.5215083261564619, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{108}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.7976451369445522, 1.2824018062922324, -0.49361165031330423, -0.9674140884425316, 0.9312803733904271) - X ||^2)$
 $K_{109}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (0.3347520655624158, 0.004248723494696689, -0.22574557641992682, -0.907774930951688, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{110}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (1.3531168226031158, 0.004248723494696689, -0.36399903391328287, -1.2162533317663966, 0.0365286694219641) - X ||^2)$
 $K_{111}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-0.04771836611350208, 0.7014231322933533, -0.40720323937995667, 1.7595349747594924, 1.3161788070781923) - X ||^2)$
 $K_{112}(X) = 1.0 * \exp(-0.1 * || (-1.0539271485839932, 0.7014231322933533, -0.6318651078066604, 1.8027219508735517, 1.3161788070781923) - X ||^2)$

MISE EN ÉVIDENCE DE FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA PANCRÉATITE AIGUË DU CHIEN PAR APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE : UNE ÉTUDE PILOTE SUR 215 CHIENS

AUTEUR : Coralie BENOIT

RÉSUMÉ :

La pancréatite aiguë est une affection fréquente, encore mal comprise et associée à une mortalité élevée chez le chien. Malgré leur importance dans la mise en place d'une prise en charge thérapeutique adaptée et dans la préparation émotionnelle et financière du propriétaire, peu de facteurs pronostiques mesurés à l'admission ont été clairement identifiés pour cette affection dans la littérature vétérinaire. L'objectif de cette étude était la mise en évidence de facteurs de mortalité, d'une hospitalisation longue en service de soins intensifs et d'un transfert en service de soins intensifs depuis un service d'hospitalisation standard, mesurés à l'admission, lors de pancréatite aiguë chez le chien. Chez 215 chiens atteints de pancréatite aiguë entre 2015 et 2023, l'association entre 95 paramètres cliniques et paracliniques et chacun des trois critères pronostiques a été évaluée de façon rétrospective. L'utilisation de la méthode de corrélation de Pearson a permis de mettre en évidence des corrélations linéaires significatives entre la mortalité et une augmentation de l'urémie (0.30), de la créatininémie (0.31), de la pression artérielle (0.32), de la cobalaminémie (0.54) et la présence de signes radiographiques en faveur d'un épanchement thoracique (0.43), entre une durée d'hospitalisation supérieure ou égale à 3 jours en soins intensifs et une augmentation du ratio concentration sanguine en protéine C réactive (CRP)/albuminémie (0.31), de la bilirubinémie totale (0.35), de la concentration sanguine en lipase spécifique canine (cPL) (0.36), la présence d'un abattement marqué et/ou d'une hypovigilance (0.36), d'une glucosurie (0.36) et d'un score CAPS positif (0.38) et une diminution de la folatémie (0.68), et enfin entre la survenue d'un transfert en service de soins intensifs depuis un service d'hospitalisation standard et une augmentation de la pression artérielle (0.39) et la présence d'une opacification de type alvéolaire à la radiographie thoracique (0.34). Il existait des corrélations positives entre l'indice de résistivité (IR) par mesure de Doppler rénal avec la créatinine (0.31) et le décès (0.35), et entre l'indice de pulsatilité (IP) et l'urémie (0.44) et la durée d'hospitalisation (0.37), mais celles-ci n'étaient pas significatives, à l'exception de la corrélation en l'IP et l'urémie. Un algorithme d'apprentissage automatique a été conçu et appliqué aux paramètres quantitatifs afin d'aboutir à deux modèles de prédiction du pronostic de la pancréatite aiguë chez le chien. Les modèles ont été entraînés avec les données de 172 chiens (80 %). Leurs performances ont été évaluées sur une cohorte de 43 chiens (20 %), non incluse dans la cohorte d'entraînement. Le modèle d'estimation de la probabilité de décès a été défini à partir des valeurs de la créatininémie, de la bilirubinémie totale, des lactatémie, de la kaliémie et de la numération lymphocytaire, et était associé à une aire sous la courbe ROC de 0.845 +/- 0.157, avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 83 % pour un seuil de probabilité défini à 0.18. Le modèle estimant la probabilité d'une durée d'hospitalisation en service de soins intensifs supérieure ou égale à trois jours a été défini à partir de la concentration sanguine en lipase spécifique canine (cPL), de la température rectale, de la lactatémie, de la glycémie et de la concentration sanguine en CRP, et était associé à une aire sous la courbe de 0.857 +/- 0.123, avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 75 % pour un seuil de probabilité défini à 0.26. Cette étude exploratoire a donc permis d'ouvrir de nouvelles perspectives sur de nombreux facteurs pronostiques, prometteurs et innovants, de la pancréatite aiguë du chien. Une étude prospective multicentrique de validation reste néanmoins nécessaire afin d'en confirmer les éventuels intérêts pronostiques et d'améliorer la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Elle constitue par ailleurs une des rares études illustrant l'utilisation de l'apprentissage automatique en médecine vétérinaire, et la première dans le cadre de la détermination du pronostic d'une affection. Elle illustre les nombreux atouts, mais aussi les limites.

MOTS CLÉS :

PANCRÉATITE AIGUË ; CHIEN ; PRONOSTIC ; MORTALITÉ ; DURÉE D'HOSPITALISATION ; SCORE ; DOPPLER RENAL ; MACHINE LEARNING ; APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE ; MACHINE À VECTEURS DE SUPPORT

JURY :

Président : Pr Loïc DESQUILBET

Directrice de thèse : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Examinateur : Dr Jérémie MORTIER

IDENTIFICATION OF PROGNOSTIC FACTORS IN ACUTE CANINE PANCREATITIS USING MACHINE LEARNING: A PILOT STUDY ON 215 DOGS

AUTHOR: Coralie BENOIT

SUMMARY:

Acute pancreatitis is a common condition, still poorly understood and associated with a high mortality rate in dogs. Despite their importance in establishing appropriate therapeutic management and in preparing the owner emotionally and financially, few prognostic factors measured on admission have been clearly identified for this condition in the veterinary literature. The aim of this study was to identify the factors associated with mortality, long intensive care unit (ICU) hospitalisation and transfer to an ICU from a standard hospital ward, measured at admission, in acute pancreatitis in dogs. In 215 dogs diagnosed with acute pancreatitis between 2015 and 2023, the association between 95 clinical and paraclinical parameters and each of the three prognostic criteria was retrospectively assessed. Using Pearson's correlation method, significant linear correlations were found between mortality and an increase in uremia (0.30), creatininemia (0.31), blood pressure (0.32), cobalaminemia (0.54) and the presence of radiographic signs in favour of a thoracic effusion (0.43), between a hospital stay of 3 days or more in intensive care and an increase in the blood ratio of concentration of C-reactive protein (CRP)/albuminemia (0.31), total bilirubinemia (0.35), blood concentration of canine-specific lipase (cPL) (0.36), the presence of lethargy and/or hypovigilance (0.36), glucosuria (0.36) and a positive CAPS score (0.38) and a decrease in folatemia (0.68), and finally between the occurrence of a transfer to intensive care from a standard hospital ward and an increase in blood pressure (0.39) and the presence of alveolar pattern on chest X-ray (0.34). There were positive correlations between the renal Doppler resistivity index (RI) and creatininemia (0.31) and death (0.35), and between the pulsatility index (PI) and uremia (0.44) and length of hospital stay (0.37), but these were not significant, with the exception of the correlation between PI and uremia. A machine learning algorithm was designed and applied to the quantitative parameters to produce two models for predicting the prognosis of acute pancreatitis in dogs. The models were trained using data from 172 dogs (80%). Their performance was evaluated on a cohort of 43 dogs (20%), not included in the training cohort. The model estimating the probability of death was defined on the basis of the values of creatininemia, total bilirubinemia, lactatemia, kaliemia and lymphocyte count, and was associated with an area under the ROC curve of 0.845 +/- 0.157, with a sensitivity of 86% and a specificity of 83% for a probability threshold defined as 0.18. The model estimating the probability of an ICU stay of three days or more was defined on the basis of the blood concentration of canine-specific lipase (cPL), rectal temperature, lactatemia, blood glucose and blood concentration of CRP, and was associated with an area under the curve of 0.857 +/- 0.123, with a sensitivity of 94% and a specificity of 75% for a probability threshold defined as 0.26. This exploratory study therefore opened up new perspectives on a number of promising and innovative prognostic factors for acute pancreatitis in dogs. However, a prospective multicentre validation study is still needed to confirm any prognostic benefits and improve understanding of the underlying pathophysiological mechanisms. It is also one of the few studies to illustrate the use of machine learning in veterinary medicine, and the first to determine the prognosis of a disease. It illustrates the many advantages of machine learning, but also its limitations.

KEYWORDS:

ACUTE PANCREATITIS; DOG; PROGNOSIS; MORTALITY; HOSPITALISATION TIME; SCORE; RENAL DOPPLER; MACHINE LEARNING; SUPPORT VECTOR MACHINE

JURY:

Chairperson: Pr Loïc DESQUILBET

Thesis Director: Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Reviewer: Dr Jérémy MORTIER