

Table des matières

INTRODUCTION.....	15
RAPPELS FONDAMENTAUX.....	17
I / RAPPELS ANATOMIQUES.....	21
I / A. Le pancréas chez le chien.....	21
I / A. 1) Embryologie.....	21
I / A. 2) Anatomie pancréatique.....	21
I / A. 2) a) Présentation générale.....	21
I / A. 2) b) Système canaliculaire.....	23
I / A. 2) c) Vascularisation sanguine.....	26
I / A. 2) d) Innervation.....	28
I / A. 2) e) Système lymphatique.....	28
I / A. 2) f) Organes voisins.....	29
I / A. 3) Structure histologique du pancréas.....	29
I / A. 4) Radiographie pancréatique.....	30
I / A. 4) a) Aspect normal.....	30
I / A. 4) b) Sémiologie radiographique.....	30
I / A. 5) Echographie pancréatique.....	32
I / B. Les particularités du pancréas chez le chat.....	34
I / B. 1) Anatomie pancréatique.....	34
I / B. 2) Echographie pancréatique.....	35
II / RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	37
II / A. Les fonctions pancréatiques chez le chien.....	37
II / A. 1) Fonctions exocrines.....	37
II / A. 1) a) Composition du suc pancréatique.....	37

II / A. 1) b) Régulation de la sécrétion du suc pancréatique.....	38
II / A. 2) Fonctions endocrines.....	39
II / A. 2) a) Généralités.....	39
II / A. 2) b) Hormones pancréatiques.....	39
II / B. Les particularités des fonctions pancréatiques chez le chat.....	42

DIAGNOSTIC ET APPROCHE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE DES AFFECTIONS PANCREATIQUES.....	43
--	----

I / INDICATIONS DE LA CHIRURGIE DU PANCREAS.....	45
I / A. Récupération de suc pancréatique.....	45
I / B. Affections tumorales pancréatiques.....	45
I / B. 1) Tumeurs du pancréas endocrine.....	45
I / B. 1) a) Insulinome ou carcinome des cellules Bêta du pancréas.....	46
I / B. 1) a) α. Présentation.....	46
I / B. 1) a) β. Epidémiologie.....	48
I / B. 1) a) γ. Pathogénie.....	50
I / B. 1) a) δ. Présentation clinique.....	50
I / B. 1) a) ε. Diagnostic des insulinomes.....	55
Examen clinique.....	55
Epreuve de jeûne hypoglycémique.....	56
Analyses sanguines.....	56
Imagerie.....	58
I / B. 1) a) ζ. Traitements.....	63
I / B. 1) b) Gastrinomes.....	64
I / B. 1) b) α. Présentation.....	64
I / B. 1) b) β. Epidémiologie.....	65
I / B. 1) b) γ. Pathogénèse.....	65
I / B. 1) b) δ. Présentation clinique.....	66
I / B. 1) b) ε. Diagnostic.....	67

I / B. 1) b) ζ. Traitement.....	69
I / B. 1) c) Glucagonome.....	71
I / B. 1) c) α. Présentation.....	71
I / B. 1) c) β. Epidémiologie.....	71
I / B. 1) c) γ. Pathogenèse.....	71
I / B. 1) c) δ. Présentation clinique.....	71
I / B. 1) c) ε. Diagnostic.....	72
I / B. 1) c) ζ. Traitement.....	73
I / B. 1) d) Peptidome pancréatique.....	73
I / B. 1) d) α. Présentation.....	73
I / B. 1) d) β. Présentation clinique.....	73
I / B. 1) d) γ. Pathogenèse.....	74
I / B. 1) d) δ. Diagnostic.....	74
I / B. 1) e) VIPome (diarrhée liquidienne, hypokaliémie, syndrome achlorhydrique).....	74
I / B. 1) f) Somatostatine (syndrome d'inhibition).....	75
I / B. 1) g) Autres APUDomes.....	75
I / B. 1) h) Tumeurs endocrines multiples.....	75
I / B. 2) Tumeurs du pancréas exocrine.....	77
I / B. 2) a) Présentation.....	77
I / B. 2) b) Epidémiologie.....	78
I / B. 2) c) Présentation clinique.....	79
I / B. 2) d) Diagnostic.....	80
I / B. 2) e) Traitement.....	82
I / C. Traumatismes pancréatiques.....	83
I / D. Inflammation et kystes pancréatiques.....	83
I / D. 1) Pancréatites.....	83
I / D. 1) a) Présentation.....	83
I / D. 1) b) Epidémiologie.....	85
I / D. 1) c) Etiologie.....	85
I / D. 1) d) Pathogenèse.....	86

I / D. 1) e) Présentation clinique.....	87
I / D. 1) e) α . Pancréatite canine.....	87
I / D. 1) e) β . Pancréatite féline.....	87
I / D. 1) f) Diagnostic.....	88
I / D. 1) f) α . Radiographie.....	88
I / D. 1) f) β . Echographie abdominale.....	88
I / D. 1) f) γ . Autres outils de diagnostic.....	90
I / D. 2) Complications.....	90
I / D. 2) a) Pseudo-kystes et abcès pancréatiques.....	90
I / D. 2) a) α . Présentation.....	90
I / D. 2) a) β . Diagnostic.....	91
I / D. 2) b) Autres complications.....	92
I / D. 3) Indications chirurgicales.....	93
II / TECHNIQUES CHIRURGICALES.....	95
II / A. Anesthésie.....	95
II / A. 1) Considérations pré-anesthésiques.....	95
II / A. 1) a) Pancréatites.....	95
II / A. 1) b) Insulinomes : hypoglycémie pré et péri-opératoire.....	96
II / A. 2) Effets de l'anesthésie sur la fonction pancréatique.....	98
II / B. Techniques chirurgicales.....	99
II / B. 1) Objectifs.....	100
II / B. 1) a) Pancréatites.....	100
II / B. 1) b) Tumeurs pancréatiques endocrines.....	100
II / B. 2) Voies d'abord.....	101
II / B. 3) Matériel.....	101
II / B. 4) Description des différentes techniques.....	102
II / B. 4) a) Fistules pancréatiques.....	102
II / B. 4) b) Pancréatites.....	105
II / B. 4) c) Biopsies.....	105

II / B. 4) c) α. Biopsies pancréatiques.....	105
II / B. 4) c) β. Biopsie par laparoscopie.....	106
II / B. 4) c) γ. Biopsies après laparotomie.....	107
II / B. 4) d) Pancréatectomies.....	107
II / B. 4) d) α. Enucléation.....	107
II / B. 4) d) β. Pancréatectomie partielle.....	108
Indications.....	108
Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques.....	108
Traumatismes.....	113
Adénocarcinome du pancréas exocrine.....	113
Insulinome et gastrinome.....	114
Technique de pancréatectomie partielle.....	114
Perfusion intra-veineuse de bleu de méthylène.....	114
Explication de la technique de la pancréatectomie partielle.....	116
II / B. 4) d) γ. Pancréatectomie totale.....	121
Pancréatectomie totale simple.....	122
Pancréatectomie totale avec gastro-jéjunostomie.....	122
Gastrojéjunostomie.....	123
Cholécystoentérostomie.....	131
Gastrectomie.....	133
Drainage.....	134
III / PRISE EN CHARGE POST-OPERATOIRE.....	137
III / A. Prise en charge post-opératoire immédiate et complications.....	137
III / A. 1) Prise en charge post-opératoire.....	137

III / A. 1) a). Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques.....	137
III / A. 1) b) Insulinome.....	138
III / A. 1) b) α . Traitement post-opératoire.....	138
III / A. 1) b) β . Suivi.....	144
III / A. 1) c) Gastrinome.....	145
III / A. 1) d) Glucagonome.....	145
III / A. 1) e) Peptidome.....	145
III / A. 2) Complications.....	145
III / A. 2) a) Biopsies pancréatiques.....	146
III / A. 2) a) α . Biopsie par laparoscopie.....	146
III / A. 2) a) β . Biopsies chirurgicales.....	147
Pancréatite iatrogénique.....	147
Lésions du système canaliculaire et/ou de la vascularisation.....	148
Erreur de diagnostic.....	148
III / A. 2) b) Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques.....	148
III / A. 2) c) Insulinome.....	150
III / A. 2) c) α . Hypoglycémie post-opératoire.....	150
III / A. 2) c) β . Hyperglycémie post-opératoire et diabète.....	150
III / A. 2) c) γ . Pancréatite post-opératoire.....	151
III / A. 2) d) Glucagonome.....	152
III / A. 2) e) Pancréatectomie partielle.....	152
III / A. 2) e) α . Pancréatite post-opératoire.....	152
III / A. 2) e) β . Lésions des vaisseaux des organes voisins.....	152
III / A. 2) e) γ . Rupture et occlusion du système canalaire.....	153
III / A. 2) e) δ . Hernie interne.....	154

III / A. 2) f) Pancréatectomie totale.....	154
III / A. 2) f) α. Hémorragies.....	154
III / A. 2) f) β. Lésions des vaisseaux des organes adjacents.....	155
III / A. 2) f) γ. Rupture du canal biliaire principal et du tractus intestinal.....	155
III / A. 2) g) δ. Baisse de la motilité du tractus intestinal proximal.....	156
III / A. 2) f) ε. Diabète.....	156
III / A. 2) f) ζ. Insuffisance pancréatique exocrine.....	156
III / A. 2) f) η. Gastrojéjunostomie.....	156
III / B. Transplantations de pancréas.....	158
III / B. 1) Autogreffes.....	159
III / B. 2) Allogreffes.....	161
III / B. 2) a) Techniques d'isolement et de purification des cellules.....	162
III / B. 2) b) Sélection des tissus destinés à former le Greffon de cellules des îlots.....	163
III / B. 2) c) Protection des cellules transplantées vis-à-vis de la destruction à médiation immune.....	164
III / B. 2) d) Site optimal pour la transplantation d'îlots permettant la survie et le meilleur fonctionnement du greffon.....	165
III / B. 2) e) Sélection d'un régime immunosuppresseur optimal qui améliorerait la survie du greffon sans en altérer le fonctionnement.....	166
III / B. 2) f) Immunoisolation.....	167
III / B. 2) g) Immunotolérance et immunoaltération.....	169
III / B. 3) Xénogreffes.....	170

CONCLUSION.....	179
BIBLIOGRAPHIE.....	181

Liste des figures

1 : Mise en évidence du lobe pancréatique droit dans le mésoduodénum (A) et du lobe pancréatique gauche dans la partie dorsale de l'épiploon (B).

2 : Système excréteur du pancréas canin.

3 : Pourcentage de chaque type de système canaliculaire pancréatique chez le chien.

4 : Vascularisation artérielle du pancréas du chien.

5 : Vascularisation veineuse du pancréas du chien.

6 : Pancréatographie rétrograde par endoscopie chez un chien. Les structures radio-opaques sont le cathéter (C), l'extrémité de l'endoscope (E) et les branches du conduit pancréatique accessoire (flèches).

7 : Coupe échographique longitudinale d'un pancréas normal (flèches blanches). La veine pancréatico-duodénale est visible (pointe de flèche).

8 : Les actions des deux hormones pancréatiques (insuline et glucagon) sont globalement opposées. Généralement, les actions biologiques de l'une sont inhibées par l'autre.

9 : Apparence macroscopique d'un insulinome de pancréas de chien. La taille et l'aspect de cet insulinome sont typiques.

10 : Aspect histo-pathologique d'un insulinome canin.

11 : Radiographie ventro-dorsale. Une masse de densité tissulaire (flèches), localisée caudalement à l'estomac et crânialement au rein gauche, déplace le colon médialement dans l'abdomen.

12 : Images échographiques de processus néoplasiques pancréatiques.

13 : Intérêt comparé du scanner et de la scintigraphie pour le diagnostic des tumeurs primitives du pancréas.

(B) et (C) Scintigraphie et scanner correspondants. Sur la coupe transversale, on peut identifier le rein droit (K), le fundus gastrique (F), la rate (S), le foie (L) et la tumeur primaire (T).

14 : Aspect endoscopique d'un estomac de chien présentant un gastrinome. A noter l'hypertrophie rugueuse marquée des villosités, liée aux effets de la trophine sur les muqueuses.

15 : Images endoscopiques d'un gastrinome de chien : obstruction de l'antrum pylorique et pétéchies au même site.

16 : Gastrinome de la paroi duodénale d'un chien : des anticorps polyclonaux anti-gastrine permettent de révéler la richesse en gastrine du cytoplasme.

17 : Adénocarcinome pancréatique.

18 : Coupe échographique d'un adénocarcinome pancréatique (flèche blanche). Plusieurs nodules (LN) de petite taille ont été trouvés à l'angle pyloro-duodéal. Ils représentaient la tumeur pancréatique ainsi que des métastases lymphatiques régionales.

19 : Coupe échographique d'un adénocarcinome pancréatique. Une large masse faiblement échogène (PANC) ainsi que de nombreuses métastases hépatiques ont été détectées (M).

20 : Aspect macroscopique d'une pancréatite. Le pancréas est tuméfié, couvert de zones de nécrose lipidiques blanchâtres (cytostéatonecrose), hémorragique et comporte des zones de nécrose parenchymateuse.

21 : Aspect macroscopique d'une pancréatite chronique fibrosante à l'origine d'une cholestase.

22 : Coupe échographique longitudinale d'un pancréas hypertrophié et diffusément hypoéchogène par rapport au tissu adipeux mésentérique qui l'entoure (duo = duodénum descendant, panc = pancréas).

23 : Coupe échographique d'un abcès pancréatique. La cavité faiblement échogène représente l'abcès (entre les curseurs). Une ponction échoguidée a été réalisée afin d'obtenir le diagnostic.

24 : Coupe échographique du pancréas

(1) d'un chien présentant un pseudo-kyste unique

(2) d'un chat présentant de multiples pseudo-kystes.

25 : Photographie per-opératoire d'une cavité pseudo-kystique débridée.

26 : Photographie per-opératoire de l'omentisation totale d'une cavité pseudo-kystique débridée.

27 : Pancréatectomie partielle du lobe gauche chez une chienne atteinte d'insulinome.

28 : Coloration des îlots tumoraux après l'injection de bleu de méthylène en intra-veineuse.

29 : Technique de pancréatectomie : dissection/ligature et séparation du pancréas et du duodénum.

30 : Le pancréas est disséqué de part et d'autre des vaisseaux et du duodénum.

31 : Technique de suture/fracture pour la pancréatectomie partielle :

Une incision est réalisée dans le mésoduodénum de part et d'autre du site d'exérèse ;

Une ligature est mise en place autour du site de biopsie, isolant le tissu à prélever et ligaturant les conduits et les vaisseaux sanguins ;

La pièce de biopsie est prélevée ;

L'espace béant créé dans le mésoduodénum est ligaturé à l'aide d'un surjet simple (2).

32 : L'agrafeuse est utilisée pour exciser le lobe droit du pancréas dans ce cas de figure.

33 : Pancréatectomie totale par pancréatoduodéno-gastrectomie. La reconstruction des voies digestives se fait par fermeture de la gastrectomie partielle, gastrojéjunostomie et cholécystoduodéno-stomie.

34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II.

A : Anatomie de la région gastro-duodénale.

B : Ligature et section des artères gastriques droite et gauche.

C : Suture et section de la partie proximale du duodénum.

D : Suture et section de l'antre pylorique.

E : Incision sur le jéjunum et sur l'estomac à l'aide du fil de traction.

F : Mise en place de l'agrafeuse TA.

G : Intérêt des fils de soutien pour élever les bords de l'incision.

H : Suture à l'aide d'agrafes TA.

I : Suture supplémentaire servant à diminuer les tensions.

35 : Résection en bloc d'une gastro-jéjunostomie de Billroth II. Les flèches pleine et vide représentent respectivement les lobes droit et gauche du pancréas.

36 : Technique d'apposition des muqueuses lors de cholécystoduodénostomie chez le chien.

37 : Aspects des Bio-AEPs après leur exérèse. Deux des trois Bio-AEPs ont été complètement détruits (A,C). Le dernier Bio-AEP était encapsulé dans un tissu fibreux avec une prolifération vasculaire et une effusion autour de la capsule.

38 : Schéma du distributeur bio-artificiel d'insuline et de la chambre Millipore utilisés pour l'étude dynamique de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans.

39 : Immunoréaction à l'insuline (flèches) 13 mois après la xénotransplantation dans l'aorte abdominale.

40 : Macroencapsulation des îlots pancréatiques : situés entre le tissu conjonctif et les vaisseaux sanguins, les îlots transplantés sont similaires aux îlots de Langerhans (flèches) 6 mois après la xénotransplantation.

Liste des tableaux

1 : Distribution raciale à partir de 222 chiens présentant un insulinome et distribution raciale par rapport à la population canine totale présentée à l'Hôpital Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie.

2 : Incidence des signes cliniques sur 113 cas d'insulinome canin.

Introduction

Le pancréas est un organe de relativement petite taille, puisqu'il représente 0,23% du poids d'un chien. Il constitue néanmoins une glande exocrine et endocrine vitale pour l'organisme. Les connaissances actuelles concernant le fonctionnement pancréatique proviennent essentiellement d'études expérimentales et certains éléments de physiopathologie de cet organe restent encore obscurs. Ceci explique peut-être pourquoi la chirurgie pancréatique se limite aujourd'hui aux biopsies et au traitement des affections néoplasiques ou traumatiques. Cependant ces techniques restent encore mal connues des praticiens vétérinaires. En effet, le pancréas constitue l'un des organes les plus sensibles et fragiles aux yeux du chirurgien, même expérimenté. Cette thèse s'efforcera de démontrer qu'une bonne connaissance de l'anatomie et de la physiologie de cet organe permet au vétérinaire praticien d'être plus serein face aux affections pancréatiques. Le but de ce travail est donc de faire le point sur l'état actuel des connaissances concernant la chirurgie pancréatique, pour faire de cet ouvrage un outil de travail destiné aux praticiens vétérinaires qui se retrouvent confrontés à une affection pancréatique.

Afin de faire de cette thèse une étude pratique d'utilisation, il paraît tout d'abord nécessaire de mettre en place quelques rappels d'anatomie et de physiologie. Le pancréas est en effet un organe complexe de par sa structure et son fonctionnement : méconnaître ces notions préliminaires entraînerait l'échec de toute opération. Nous nous efforcerons ensuite de faire l'inventaire des indications de la chirurgie pancréatique. Cela permettra au praticien d'associer le traitement adéquat au diagnostic, toute affection ne nécessitant pas forcément une intervention. Puis, les différentes techniques chirurgicales seront abordées, en s'efforçant de mettre l'accent sur leurs avantages et leurs inconvénients respectifs. En effet, ce genre d'intervention n'est en aucun cas anodine et nécessite un suivi post-opératoire lourd à gérer. Afin d'éviter ces complications, les recherches actuelles s'orientent vers la transplantation. Bien que ces expériences visent la greffe de pancréas sur l'Homme, le chien sert actuellement

d'animal de laboratoire. Il est donc intéressant de faire un point sur les avancées et les difficultés que rencontrent actuellement les greffes de pancréas.

RAPPELS FONDAMENTAUX

La plupart des affections du pancréas exocrine et endocrine, à l'exclusion des tumeurs, se traitent médicalement (58, 92). Néanmoins la chirurgie joue un rôle dans la prise en charge des affections néoplasiques pancréatiques et occasionnellement des pancréatites aiguës ou chroniques. Afin d'éviter toute complication durant la manipulation chirurgicale du pancréas, une bonne connaissance de l'anatomie de cet organe et de la pathophysiologie des effets produits par les affections et la manipulation chirurgicale est nécessaire (92). En cas de manipulation chirurgicale excessive, un état de pancréatite iatrogène peut survenir. Lors d'une chirurgie pancréatique, un soin particulier devra être apporté à la dissection du parenchyme et à la ligature des canaux excrétoires afin d'éviter la libération d'enzymes digestives dans la cavité péritonéale (10).

Par ailleurs, même si la plupart des affections impliquant le pancréas ne nécessitent pas de traitement chirurgical, elles causent parfois l'obstruction ou le mauvais fonctionnement des organes adjacents, nécessitant alors une chirurgie extra-pancréatique. Le duodénum et le système biliaire extra-hépatique sont souvent impliqués (58).

I / Rappels anatomiques

I / A. Le pancréas chez le chien

I / A. 1) Embryologie

Chez l'embryon, le pancréas se présente comme un bourgeon issu de l'endoderme situé sur la paroi dorsale du duodénum : le bourgeon pancréatique dorsal (11, 50). Un bourgeon supplémentaire apparaît ensuite sur la portion caudale de l'angle formé par le duodénum et les bourgeons hépatiques en développement (11). Le bourgeon le plus tardif est le bourgeon pancréatique ventral (11, 50). Le pancréas dorsal a une croissance plus rapide que le pancréas ventral, et la rotation du duodénum et du canal cholédoque principal emmène le pancréas ventral du côté droit (11). La fusion se produit par la suite (11). Tout défaut de fusion entraîne la formation d'un pancréas accessoire (50).

I / A. 2) Anatomie pancréatique

I / A. 2) a) Présentation générale

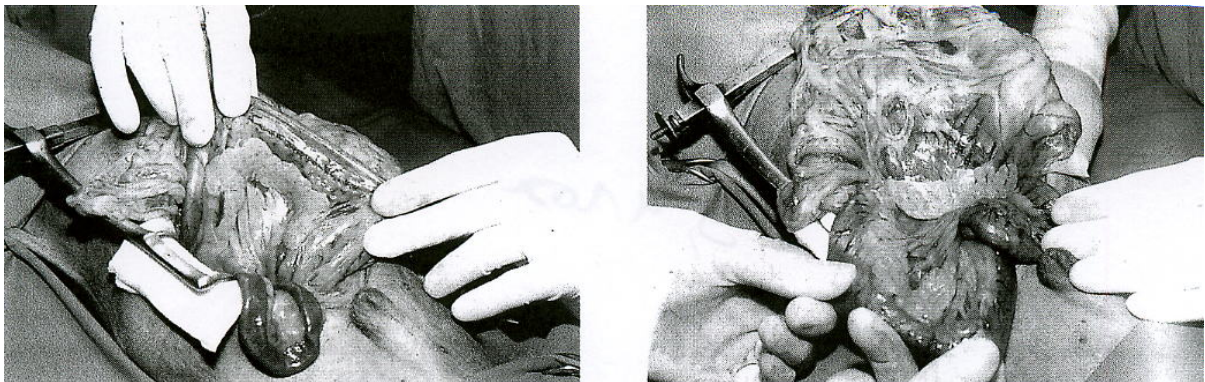
Le pancréas est une glande digestive mixte, blanchâtre, en forme de « V » ouvert, située dans la partie crâniale de l'abdomen, annexée au duodénum (19, 50, 58, 75, 79, 80). Il est grossièrement lobulé, avec une surface plane (11, 50, 75). Il représente 0,15 à 0,35% de la masse corporelle (50). Il est situé dans la région épi/mésogastrique dorsale, caudalement au foie dans la partie dorsale des segments abdominaux épigastrique et mésogastrique (11, 19, 50).

Il est divisé en trois parties : le lobe droit (le lobe duodénal), le corps et le lobe gauche (le lobe gastrique) (10, 11, 58, 79, 92). Chez le chien et le chat, plus que chez les autres espèces, cette glande est très mobile (10).

Le lobe droit est divisé en une partie caudale, libre et située dans le mésoduodénum (la queue du pancréas), et une partie crâniale qui est étroitement liée au duodénum descendant (10, 11, 19, 50, 58). Il s'étend du 9^{ème} espace intercostal à la 4^{ème} vertèbre lombaire (11, 19). Sa face dorsale est en rapport avec le processus caudé du foie et le rein droit, sa face ventrale avec l'iléon, le côlon ascendant et le caecum (50).

Les photos suivantes permettent de visualiser les deux lobes pancréatiques (cf. Figure 1).

Figure 1 : Mise en évidence du lobe pancréatique droit dans le mésoduodénum (A) et du lobe pancréatique gauche dans la partie dorsale de l'épiploon (B) (10).



Le lobe gauche est logé dans la paroi profonde du grand épiploon, dorsalement au fundus gastrique et au côlon transverse, aux abords immédiats des vaisseaux spléniques, du processus caudal du foie, de la veine porte, de la veine cave caudale et de l'aorte (10, 11, 19, 58, 92). Il s'étend en direction de la rate et du rein gauche : il s'interpose entre la bourse omentale (crâniale) et la cavité péritonéale (caudale). Il se termine par la tête du pancréas (19). La majorité du lobe gauche du pancréas est cachée par l'estomac (11). En conséquence, les lésions ou les tumeurs impliquant cette partie du pancréas peuvent facilement échapper à l'œil du chirurgien lors d'une exploration classique (11).

Les lobes droit et gauche se rejoignent en formant un angle de 45° pour donner le corps du pancréas et disposent chacun de leur système canalaire (11, 19, 75). Le corps se place dans l'angle duodéno-pylorique, dorso-caudalement à la partie pylorique de l'estomac et à la partie crâniale du duodénum (50), et est en rapport, dorsalement, avec la veine porte (10, 58). Le bord crânial est creusé par l'artère coeliaque, le bord caudal est échancré au passage de la veine porte (incisure pancréatique) (50).

I / A. 2) b) Système canaliculaire

L'anatomie du système des canaux pancréatiques du chien est différent de celui du chat et peut varier considérablement d'un individu à l'autre (10, 58, 62, 79, 92).

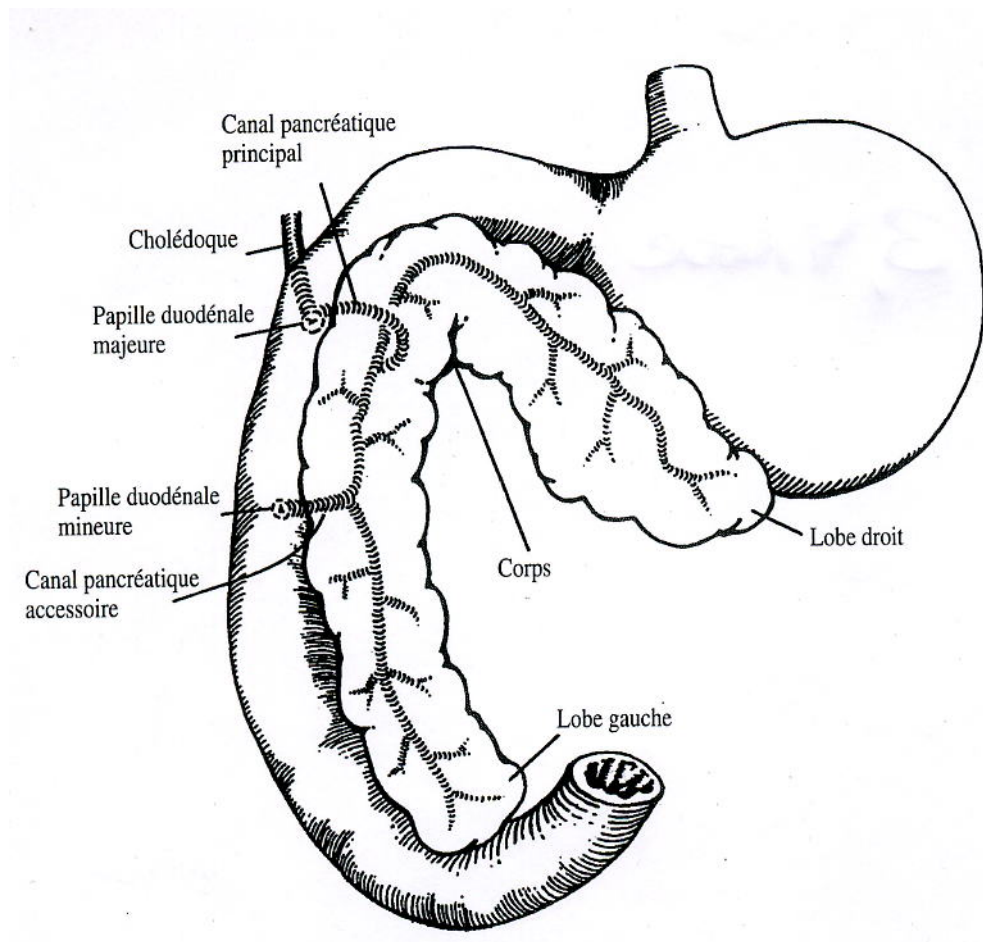
Un canal excréteur principal draine chaque lobe du pancréas et chez la majorité des chiens, des anastomoses intra-pancréatiques existent entre les deux systèmes canaux, la plupart du temps dans le corps (10, 11, 19, 75, 79). Elles peuvent limiter les conséquences d'obstructions iatrogènes ou pathologiques des canaux excrétoires (10). Il existe généralement deux conduits qui s'ouvrent dans le duodénum, les canaux pancréatiques principal et accessoire. Ces deux canaux excréteurs sont le résultat de l'origine duale de la glande (11). Une minorité de chiens possède un seul, ou trois canaux excréteurs duodénaux (10).

Le canal pancréatique principal (canal de Wirsung) se déverse le plus souvent avec le canal cholédoque au niveau de la papille duodénale principale (10, 19, 50), située à 5 cm du pylore (58). Il draine plutôt le lobe droit (50). C'est le plus étroit des deux conduits chez le chien (10) ; il peut être absent (10, 58, 62, 92).

Le canal pancréatique accessoire (canal de Santorini) est le plus large des deux dans l'espèce canine ; il draine le corps et le lobe gauche (10, 19, 50, 58, 62, 79, 92). Il est toujours présent et s'ouvre dans le duodénum au niveau de la petite papille duodénale, environ 2 à 3 cm distalement à la papille principale (10) et à 8 cm environ du pylore (58).

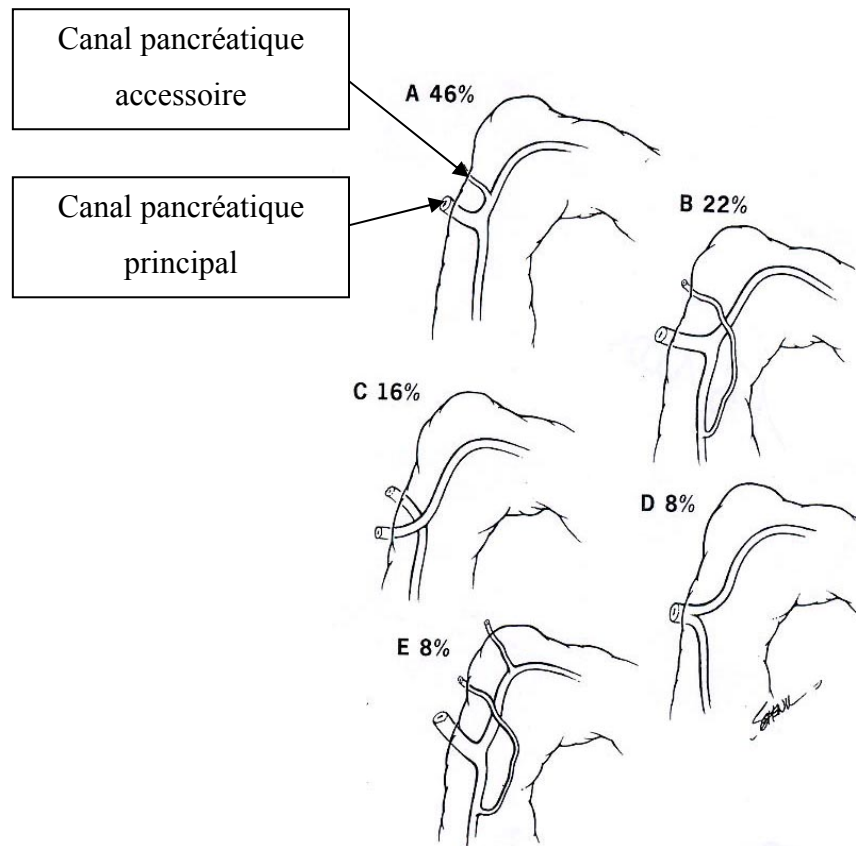
Le schéma suivant permet de visualiser l'ensemble du système excréteur du pancréas canin (cf. Figure 2).

Figure 2 : Système excréteur du pancréas canin (10).



Le système canaliculaire du chien a été longuement étudié et divisé en cinq types (cf. Figure 3).

Figure 3 : Pourcentages de chaque type de système canaliculaire pancréatique chez le chien (11).



On peut donc classer ainsi les différents systèmes canaliculaires du chien :

- Type A : le plus fréquent (46%) : le canal accessoire dérive du canal lobaire gauche
- Type B (22%) : le canal accessoire dérive du canal lobaire droit
- Type C (16%) : les canaux lobaires droit et gauche s'abouchent en deux points différents
- Type D (8%) : les canaux lobaires s'abouchent en un seul point, il n'y a pas de canal accessoire : dans ce cas la ligature du canal excréteur n'est pas compatible avec la survie de l'organe

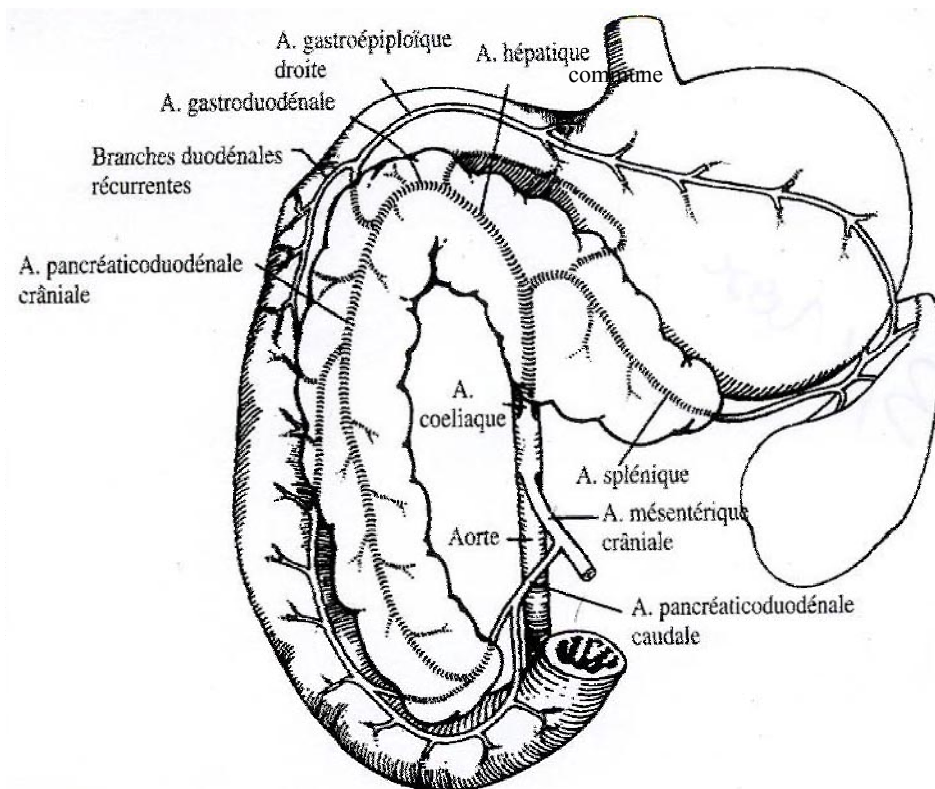
- Type E (8%) : il existe deux canaux accessoires (19).

Le débouché des deux conduits pancréatiques est muni d'un muscle sphincter (50). Lors d'une exploration chirurgicale, il apparaît difficile de déterminer la disposition précise de ces canaux sans dissection du parenchyme pancréatique. Une pancréatectomie partielle au niveau de la jonction entre le lobe droit et le corps peut détruire par inadvertance le système canalaire et entraîner une insuffisance pancréatique exocrine (92).

I / A. 2) c) Vascularisation sanguine

La vascularisation du pancréas est complexe (cf. Figure 4).

Figure 4 : Vascularisation artérielle du pancréas du chien (10).

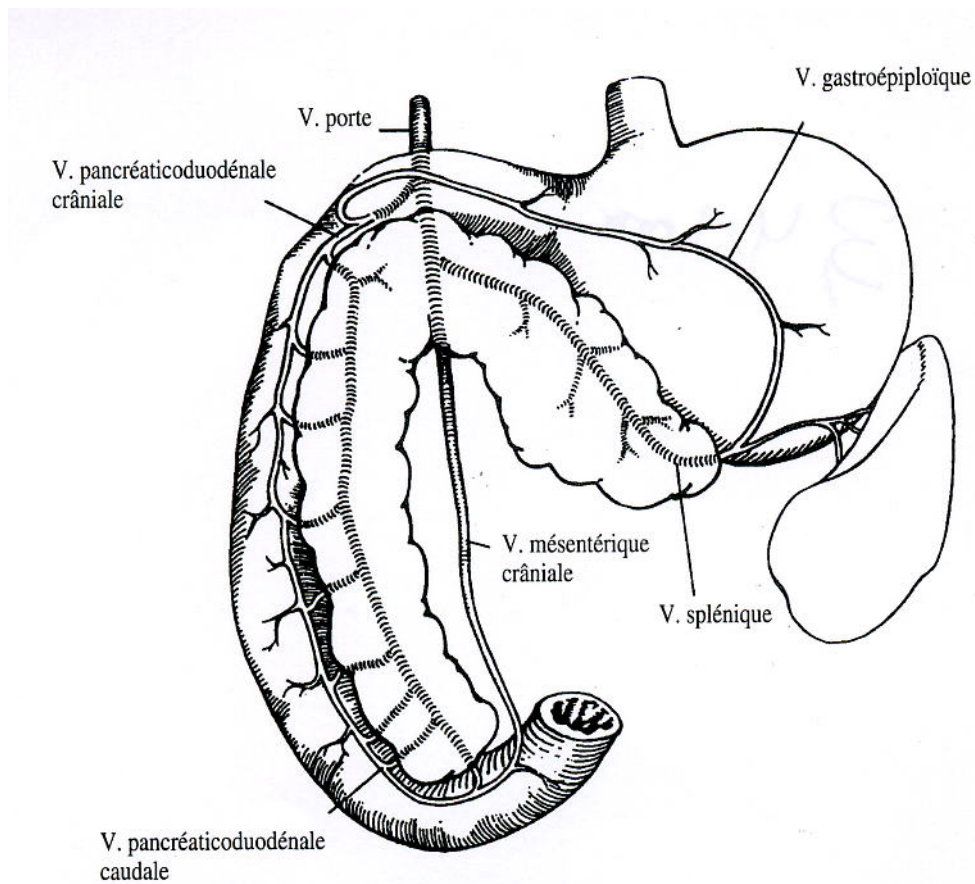


Les artères pancréatiques dérivent des artères coeliaque et mésentérique crâniale, qui prennent elles-mêmes naissance sur l'aorte (50, 92). L'artère coeliaque se divise en artère hépatique commune et en artère splénique. L'artère gastroduodénale, provenant de l'artère hépatique commune, donne naissance à l'artère pancréatico-duodénale crâniale (19, 50, 58, 92). L'artère splénique se transforme en artère gastro-épiploïque droite. L'artère pancréaticoduodénale caudale provient de l'artère mésentérique crâniale.

Les artères pancréatico-duodénales crâniale et caudale irriguent le lobe droit, en s'anastomosant dans la glande (11, 19, 50, 58, 75, 92). Des branches de ces vaisseaux irriguent également le duodénum (11, 19, 58, 92). Le corps du pancréas est irrigué par des branches de l'artère gastroduodénale et le lobe gauche par des branches de l'artère splénique (11, 19, 58, 75, 92). Le lobe gauche reçoit également des branches des artères hépatique commune et coeliaque (11, 19).

Le drainage veineux se fait pour le lobe droit par la veine pancréaticoduodénale caudale, et pour le lobe gauche par les branches des veines spléniques (11, 19) (cf. Figure 5). L'ensemble se jette dans la veine porte, ce qui implique lors de processus métastatique hématogène une dissémination au foie (92).

Figure 5 : Vascularisation veineuse du pancréas du chien (10).



I / A. 2) d) Innervation

La plupart des fibres nerveuses sympathiques proviennent du plexus coeliaque, mais le plexus mésentérique crânial peut innerver la partie caudale du lobe droit (11, 79). Le nerf vague apporte les fibres parasympathiques (11, 79). L'innervation du pancréas a un rôle physiologique minime ce qui limite les conséquences d'un acte chirurgical qui léserait une ou plusieurs fibres nerveuses (11, 21).

I / A. 2) e) Système lymphatique

Le drainage lymphatique se réalise via les ganglions duodénaux, hépatiques, spléniques et mésentériques (11, 19, 58, 92). Ils sont les sites privilégiés de dissémination des

métastases de tumeurs pancréatiques et nécessitent un examen attentif lorsqu'une telle affection est suspectée (92).

I / A. 2) f) Organes voisins

Le canal cholédoque, le duodénum et l'estomac sont situés près du pancréas et peuvent être ainsi impliqués lors d'extension de voisinage des affections pancréatiques (58).

Le canal cholédoque se situe dans le ligament hépato-duodénal et se joint au duodénum sur son bord mésentérique, à 3 cm approximativement du pylore. Le conduit a un trajet intra-pariétal de 2 cm environ avant de s'ouvrir dans la lumière du duodénum, à côté du canal pancréatique principal, au niveau de la papille duodénale majeure.

Une autre structure anatomique essentielle est le duodénum descendant qui se place le long du lobe droit du pancréas sur une longueur de 8 à 10 cm. Le duodénum descendant reçoit sa vascularisation artérielle du vaisseau pancréatico-duodénal qui irrigue également le lobe droit du pancréas.

La région du pylore de l'estomac se situe à côté du corps du pancréas. La vascularisation de cette zone de l'estomac est assurée par des branches des artères hépatique et gastroduodénale. Des précautions doivent être prises durant l'intervention chirurgicale pour éviter de léser ces vaisseaux (58).

I / A. 3) Structure histologique du pancréas

Le pancréas est composé d'une partie exocrine et d'une partie endocrine (80).

La partie exocrine est une glande séreuse pure dont les lobules sont composés par les acini pancréatiques et leurs canaux excréteurs (50). Les cellules acineuses ont un pôle apical garni de grains de zymogène riches en enzymes et en proenzymes digestives (50). Les conduits excréteurs débutent par un canal intercalaire, qui se prolonge entre les cellules acineuses sous la forme de cellules centro-acineuses ; ils se poursuivent par des conduits intra- puis interlobulaires qui se jettent dans les canaux pancréatiques (50). Les canaux excréteurs sécrètent des bicarbonates (50).

La partie endocrine est formée par les îlots pancréatiques (îlots de Langerhans) disséminés au sein des lobules, entre les acini (50). Ils mesurent 0,1 à 0,5 mm et se comptent par centaines de milliers (50). Traversés par des capillaires et des fibres nerveuses amyéliniques autonomes, les îlots pancréatiques possèdent quatre types cellulaires (50). Les cellules Alpha sécrètent le glucagon, hormone hyperglycémiant (50). Les cellules Bêta produisent l'insuline hypoglycémiant (50). Les cellules Delta sécrètent la somatostatine (50). Un quatrième type (« PI cells ») produit un polypeptide pancréatique hormonal (50). Ces hormones sont proches de celles des endocrinocytes gastro-intestinaux du système APUD (de l'anglais Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) (10, 41). Les cellules APUD sont originaires du neuro-ectoderme et sont capables de sécréter des amines biogènes à partir d'acides aminés précurseurs (41, 91). Ce sont des cellules neuroendocrines spécialisées que l'on retrouve dans le tractus gastro-intestinal, les poumons et les glandes pituitaire, thyroïde et surrénalienne (41).

I / A. 4) Radiographie pancréatique

I / A. 4) a) Aspect normal

Il est impossible d'identifier les contours du pancréas normal sur une radiographie (vue latérale ou ventro-dorsale) (64). En effet, la taille et la densité de cet organe ne permettent pas de le distinguer des structures avoisinantes (64).

I / A. 4) b) Sémiologie radiographique

Une augmentation de taille du pancréas peut être détectée sur une radiographie sans préparation grâce aux signes suivants :

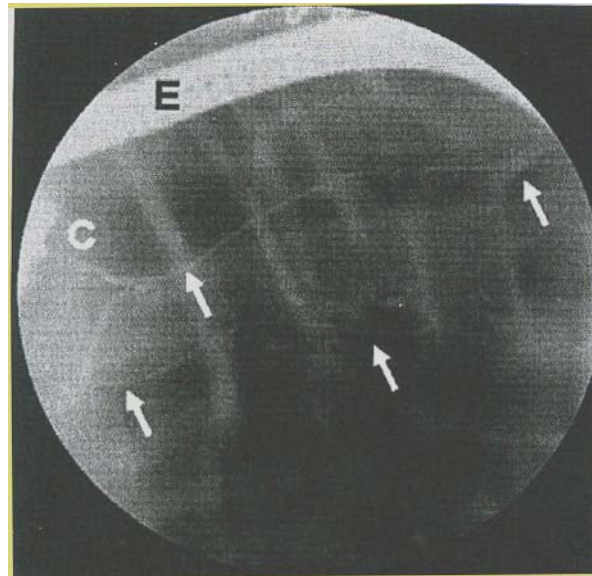
- Un déplacement latéral du duodénum descendant, facilement visualisable par son contenu aérique, créant une ouverture de l'angle pyloro-duodénal (64). Un transit baryté apporte parfois des informations supplémentaires car il peut être modifié dans le cas d'une affection pancréatique : il met alors en évidence une rigidité excessive du duodénum descendant, un déplacement latéral et/ou un épaississement pariétal (64).

- Une augmentation de la densité du quadrant crânial droit de l'abdomen (64). Cependant, il est important de rappeler que le quadrant crânial droit est normalement plus dense que le gauche, de par la présence des lobes hépatiques droits (médial, latéral et caudé) et du rein droit (64).
- Une perte de définition des contours des organes avoisinants (64).
- Un déplacement caudal ou un élargissement du colon transverse (64). Néanmoins ces signes ne sont pas réellement spécifiques d'une lésion pancréatique (64).

Avec ou sans produit de contraste, les signes radiographiques ne sont pas spécifiques d'une lésion du pancréas et ne sont pas spécifiques du type lésionnel rencontré dans le pancréas (64). Les mêmes signes peuvent en effet, être rencontrés dans les cas de pancréatite, de tumeurs pancréatiques, d'abcès ou de pseudo-kyste (64). L'examen radiographique reste donc au niveau des affections pancréatiques un examen d'orientation, mais ne permet en aucun cas d'établir un diagnostic.

Il est également possible de réaliser une pancréatographie (généralement associée à une cholangiographie), en injectant un produit de contraste à l'aide d'un matériel d'endoscopie (84) (cf. Figure 6). La pancréatographie nécessite une injection de produit de contraste dans le canal pancréatique accessoire via la petite papille duodénale (84).

Figure 6 : Pancréatographie rétrograde par endoscopie chez un chien. Les structures radio-opaques sont le cathéter (C), l'extrémité de l'endoscope (E) et les branches du conduit pancréatique accessoire (flèches) (84).



I / A. 5) Echographie pancréatique

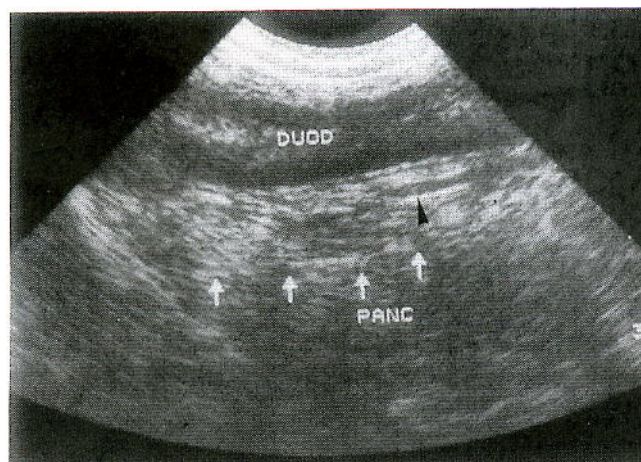
Le pancréas est difficilement identifiable par échographie chez les chats et les chiens sains (45). Cela nécessite un appareillage de bonne qualité muni de sondes de 5.0 et 7.5 MHz (ou mieux encore de 10 MHz) et une technicité particulière pour le positionnement de la sonde (45, 64). Chez les chiens de grande taille ou à poitrail large, il peut être nécessaire de recourir à une fenêtre intercostale à droite pour obtenir des images de la veine porte et du corps du pancréas (45). Le parenchyme pancréatique est normalement hypoéchogène par rapport au tissu adipeux qui l'entoure et hyperéchogène par rapport au parenchyme hépatique, mais il reste malgré tout difficile à distinguer des structures avoisinantes (45, 64). Les difficultés pratiques qui peuvent empêcher un examen échographique optimal du pancréas incluent la présence de gaz dans le tube digestif, la polypnée, l'obésité ou l'incapacité à positionner correctement la sonde à cause d'une distension ou d'une douleur abdominale (45, 64). Le recours à un analgésique ou un sédatif peut contribuer de manière importante à la qualité de l'échographie pancréatique en diminuant la fréquence respiratoire et en permettant

le relâchement des muscles de la paroi abdominale (45). Si nécessaire, l'administration d'eau *per os* peut faciliter l'évaluation échographique en créant une fenêtre acoustique (64).

L'échographie abdominale est souvent réalisée sur l'animal en décubitus dorsal ; cependant, des changements de position de l'animal (décubitus latéral gauche ou droit) et de la sonde (approche ventrale, latérale ou oblique) peuvent améliorer la mise en évidence du pancréas (64, 72). La veine pancréatico-duodénale représente un point de repère utile (à ne pas confondre avec un canal pancréatique dilaté) (64). L'instillation de sérum physiologique dans la cavité péritonéale a été recommandée pour faciliter l'évaluation échographique du pancréas (64). Cependant, avec l'amélioration de la technologie et l'expérience croissante des échographistes, il est plutôt rare d'avoir recours à cette technique (64).

La figure suivante nous présente l'image échographique classique du pancréas (cf. Figure 7).

Figure 7 : Coupe échographique longitudinale d'un pancréas normal (flèches blanches). La veine pancréatico-duodénale est visible (pointe de flèche) (64).



Les régions dorsale et dorso-médiale au duodénum descendant, à droite de la veine porte, et immédiatement ventrales au rein droit, sont examinées pour y trouver le lobe droit

(45, 72). La veine pancréatico-duodénale, qui suit le lobe pancréatique droit parallèlement au duodénum descendant, aide également à la localisation (45, 72). La région ventrale à la veine porte est examinée afin de localiser le corps du pancréas (72). Chez les chiens de petite taille, le corps du pancréas est visible entre l'estomac et la veine porte par une coupe sagittale à partir de la ligne blanche (45). Pour examiner le lobe pancréatique gauche, il faut observer la région caudale à la courbure crâniale du duodénum et la grande courbure de l'estomac, à gauche de la veine porte, médialement à la rate et crânialement au colon transverse (45, 72). La veine splénique, qui passe caudo-dorsalement au lobe pancréatique gauche, est identifiée pour aider à la localisation (45, 72). Chez certains chiens, le canal pancréatique est visualisable ventralement à l'artère et à la veine pancréatico-duodénales (45). Il a une lumière étroite et une paroi échogène (45). Le foie et la région des nœuds lymphatiques pancréatico-duodénaux, gastriques, jéjunaux, spléniques et hépatiques sont examinés avec attention pour y déceler d'éventuelles métastases (72).

I / B. Les particularités du pancréas chez le chat

I / B. 1) Anatomie pancréatique

Le pancréas du chat est divisé macroscopiquement en parties duodénale, gastrique, anastomosique et splénique.

Le système canalaire du chat est moins variable que celui du chien et s'approche de celui de l'Homme (10, 79, 92). Chez la majorité des chats, les lobes droit et gauche se rejoignent pour former un canal principal unique, plus grand en taille par rapport à celui du chien, qui s'ouvre avec le canal cholédoque au niveau de la papille duodénale principale (absence de bourgeon dorsal) (10, 50, 52, 58, 79). Environ 20% des chats présentent un second conduit pancréatique qui se déverse au niveau de la papille duodénale mineure, en aval de la première papille duodénale (52, 79, 92).

I / B. 2) Echographie pancréatique

Chez le chat, le lobe pancréatique droit est plus petit et est souvent plus difficile à visualiser que chez le chien, tandis que le lobe gauche est plus grand et plus facilement visualisable, particulièrement sur des images d'un plan dorsal obtenues à l'aide d'un abord crânial et ventral par rapport au rein gauche (45).

II / Rappels physiologiques

Le pancréas est une glande annexe du tube digestif dont les fonctions sont complexes (10). Le pancréas comporte deux composants morphologiques et fonctionnels : une portion exocrine, tubulo-acineuse, en charge de la sécrétion d'enzymes digestives, et une portion endocrine, insulaire, responsable de la sécrétion d'hormones qui contrôlent notamment la glycémie (10, 13, 50, 79).

II / A. Les fonctions pancréatiques chez le chien

II / A. 1) Fonctions exocrines

II / A. 1) a) Composition du suc pancréatique

Le suc pancréatique est un liquide sans couleur, ni odeur avec un pH variant de 7,1 à 8,2 et une densité allant de 1,004 à 1,031 (79).

L'abondant suc pancréatique (600 mL/jour chez un chien de taille moyenne) est produit par des tubuloacini et est excrété dans le duodénum proximal (10). Il contient des enzymes (sécrétion acinaire) spécifiques à la digestion des trois types fondamentaux de nutriments ainsi que de l'eau et du bicarbonate de soude (sécrétion tubulaire) (10, 50). Le pancréas exocrine est stimulé par les hormones duodénales, sécrétine et pancréozymin-cholécystokinine, et par le nerf vague (50).

La digestion des protéines et des polypeptides est assurée par diverses protéases dont les principales sont la trypsine, la chymotrypsine et la carboxypeptidase (10). Ces enzymes protéolytiques sont sécrétées sous forme inactive (proenzyme) dans les conditions physiologiques (10, 79). Le maintien de la forme non active dans les tubuloacini est le fait d'un inhibiteur spécifique de la trypsine (10, 79). Le suc pancréatique contient par ailleurs des

lipases pour digérer les graisses et des amylases pour digérer les glucides (10). Les amylases et lipases n'ont pas de proenzyme (10).

Le suc pancréatique exerce également un rôle d'alcalinisation des produits gastriques acides destiné à permettre l'activité des enzymes digestives n'ayant lieu qu'en milieu modérément basique (10, 50). A cet effet, des quantités significatives de bicarbonates et d'eau sont sécrétées par les tubules pancréatiques (10).

En plus de tous ces constituants, le suc pancréatique contient également une solution riche en électrolytes (79). Les cations comprennent le sodium, le potassium, le magnésium et le calcium (79). Parmi les anions, on retrouve les bicarbonates, les chlorures, les sulfates et le phosphate (79).

II / A. 1) b) Régulation de la sécrétion du suc pancréatique

Le contrôle des sécrétions pancréatiques exocrines est principalement hormonal bien que le nerf vague puisse stimuler des sécrétions modérées (10, 79). La sécrétine et la cholécystokinine sont les principaux facteurs de stimulation des sécrétions pancréatiques, respectivement aqueuse et enzymatique (10, 79).

La sécrétine est sécrétée par les cellules endocrines de la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur, principalement du duodénum (79). L'acidification du duodénum via la libération du contenu gastrique est le stimulus principal pour la libération de sécrétine (79). L'action physiologique principale de la sécrétine est de stimuler les sécrétions d'eau et de bicarbonates par les cellules pancréatiques centro-acineuses et canalaies (79). Les autres actions de la sécrétine incluent : une augmentation de la libération d'enzymes pancréatiques, une diminution des sécrétions gastriques, le ralentissement de la vidange gastrique, l'inhibition de la libération de gastrine, la stimulation de la libération d'insuline par les cellules des îlots pancréatiques et une augmentation du flux sanguin pancréatique (79).

La cholécystokinine-pancréozymine (CCK-PZ) est sécrétée par les muqueuses duodénale et jéjunale en réponse aux produits hydrolysés de la digestion présents dans leur lumière (79). L'action physiologique principale de la CCK-PZ est la stimulation des

sécrétions des enzymes pancréatiques et la contraction de la vésicule biliaire (79). Elle augmente discrètement la libération de bicarbonate et d'eau, stimule faiblement la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique, stimule fortement la motilité de l'intestin grêle, améliore la production de glucagon et d'insuline par les cellules des îlots, provoque une vasodilatation et augmente le flux sanguin pancréatique (79).

La gastrine est sécrétée par les cellules argyrophiles de l'épithélium de l'antre pylorique de l'estomac (79). Chez le chien, la gastrine stimule la sécrétion de la CCK-PZ, tandis que son effet sur les bicarbonates est moins marqué (79).

II / A. 2) Fonctions endocrines

II / A. 2) a) Généralités

Les îlots de Langerhans, centres endocrines du pancréas, sont responsables de la sécrétion d'hormones libérées dans le plasma (10, 51). Ils sont dispersés dans l'ensemble du pancréas mais ne représentent que 2% du tissu pancréatique total (51).

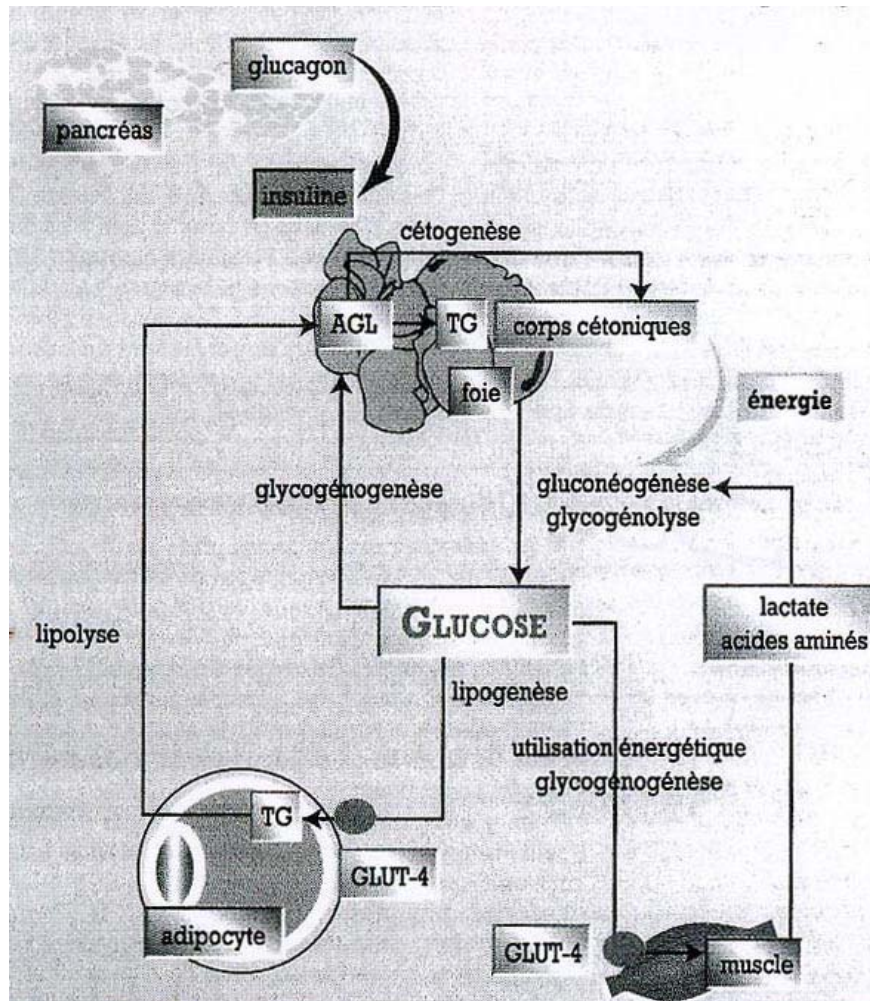
II / A. 2) b) Hormones pancréatiques

Les hormones pancréatiques régulent les sécrétions gastro-intestinales et interviennent d'une manière vitale dans le métabolisme du glucose (50). Il existe au moins quatre types cellulaires sécrétant chacun un type d'hormone (51). L'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique sont des hormones peptidiques synthétisées sous forme de précurseurs polypeptidiques de taille supérieure qui devront être clivés (4). Elles exercent leurs actions biologiques en se fixant sur des récepteurs membranaires à la surface des cellules cibles (4).

La figure 8 retrace les différents rôles des deux principales hormones pancréatiques, l'insuline et le glucagon.

Figure 8 : Les actions des deux hormones pancréatiques (insuline et glucagon) sont globalement opposées. Généralement, les actions biologiques de l'une sont inhibées par l'autre (4).

(AGL = acides gras libres, TG = triglycérides, GLUT-4 = récepteurs du glucose)



Les cellules Bêta, les plus nombreuses (60 à 75% des îlots de Langerhans), sécrètent l'insuline en réponse à l'augmentation post-prandiale de la glycémie (10, 73). Le glucose est le facteur insulino-sécréteur essentiel (4). Sans s'étendre sur des notions exhaustives d'endocrinologie, on peut retenir que l'insuline permet, après un repas, l'utilisation

préférentielle à des fins métaboliques des glucides au lieu des graisses par la plupart des cellules de l'organisme (10).

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme (4, 73). Toute carence chronique en insuline aboutit à un état d'hyperglycémie (diabète sucré) et une pancréatectomie totale entraîne un diabète irréversible et mortel (4). A l'inverse, des tumeurs des cellules insulino-sécrétrices (insulinomes) peuvent aboutir à un état d'hypoglycémie qui représente un danger mortel (4).

Les cellules Bêta sécrètent également l'amyline, hormone qui agirait comme un inhibiteur non compétitif de l'insuline, en particulier au niveau du muscle (4).

Les cellules Alpha sécrètent du glucagon en cas d'hypoglycémie (10, 51, 73). Elles représentent environ 20% du pancréas endocrine (51). Le glucagon est sécrété en réponse à une hypoglycémie et inversement toute hyperglycémie inhibe la sécrétion de glucagon (4). Le glucagon favorise la glycogénolyse et la gluconéogenèse hépatiques (10).

Les cellules Delta (ou D), qui sécrètent la somatostatine, et les cellules F (ou P), qui sécrètent le polypeptide pancréatique, sont présentes en faibles quantités (51). L'action essentielle de la somatostatine semble être d'inhiber à la fois la sécrétion d'insuline et de glucagon (4, 73). Sécrété en réponse à une prise alimentaire, le polypeptide pancréatique pourrait inhiber la sécrétion pancréatique exocrine (4, 73).

Les cellules Gamma sécrètent de la gastrine en faible quantité dans les conditions physiologiques (10). Elle n'est normalement pas retrouvée chez les Mammifères adultes mais uniquement dans les cellules pancréatiques fœtales (51). Elle permet d'augmenter les sécrétions d'acide chlorhydrique et de pepsinogène par l'estomac (73).

Les cellules du système APUD sécrètent des amines biogéniques à partir d'acides aminés précurseurs (41, 91). Elles sont ensuite capables de décarboxyler ces amines précurseurs, tels que le 5-hydroxytryptophane et la dopa, pour les transformer en amines biogéniques (41). De plus, elles ont la possibilité de sécréter plusieurs hormones, telle que

l'insuline, le glucagon, la gastrine, la somatostatine et le polypeptide pancréatique (30, 91).
On retrouve dans leur cytoplasme de nombreux granules contenant leur production (41).

II / B. Les particularités des fonctions pancréatiques chez le chat

Par rapport à l'espèce canine, le chat ne semble pas présenter de particularité physiologique quant à son pancréas.

DIAGNOSTIC ET APPROCHE THERAPEUTIQUE
CHIRURGICALE DES AFFECTIONS
PANCREATIQUES

I / Indications de la chirurgie du pancréas

Les indications de la chirurgie pancréatique sont multiples. Les interventions chirurgicales du pancréas peuvent non seulement être impliquées dans des protocoles expérimentaux, mais aussi dans le traitement de plusieurs maladies (11, 58).

I / A. Récupération de suc pancréatique

De nombreuses études expérimentales sur les sécrétions exocrines du pancréas ont été réalisées à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle à l'aide de différents types de fistules pancréatiques (62). Elles permettaient en effet de collecter les sécrétions pancréatiques (62). Les fistules réalisées ont été classées de manière classique en fistules temporaires (à court terme), semi permanentes et permanentes (à long terme) (62).

I / B. Affections tumorales pancréatiques

On connaît actuellement deux types de tumeurs pancréatiques. Celles du pancréas endocrine sont des tumeurs hormono-sécrétantes dérivant des îlots de Langerhans (insulinomes ou gastrinomes) (46, 80). Les tumeurs du pancréas exocrine se développent sous forme d'adénomes ou d'adénocarcinomes, originaires des cellules acineuses ou des cellules des canaux (46, 80).

I / B. 1) Tumeurs du pancréas endocrine

Les tumeurs des cellules des îlots pancréatiques n'envahissent généralement pas les structures abdominales voisines, ne provoquant donc pas d'occlusion biliaire ou intestinale (79). Néanmoins, elles sont connues pour la production et la sécrétion d'hormones qui ont un effet endocrinologique sur le patient (79).

Les tumeurs du pancréas endocrine produisent généralement plusieurs hormones (51). Cependant, une hormone est toujours sécrétée de manière prédominante par rapport aux autres et entraîne les signes cliniques liés à sa fonction dans l'organisme (51).

Les adénocarcinomes du pancréas endocrine entraînent des effets paranéoplasiques aux conséquences systémiques importantes. Les insulinomes causent des troubles associés à l'hypoglycémie et les gastrinomes peuvent entraîner des ulcérations gastro-intestinales (10, 58). Ces deux types de tumeurs sont parfois regroupés sous le terme générique d'APUDomes (10, 41). Le terme d'APUDome regroupe non seulement l'insulinome et le gastrinome, mais aussi le phéochromocytome, le carcinome médullaire thyroïdien et les carcinoïdes (91). A noter également que les métastases de ces tumeurs sécrètent les mêmes peptides que la tumeur primaire (41).

I / B. 1) a) Insulinome ou carcinome des cellules Bêta du pancréas

Les tumeurs sécrétantes d'insuline sont plutôt rares chez le chien et encore plus chez le chat (37, 51). Les tumeurs sécrétantes d'insuline provenant des cellules bêta du pancréas ont été bien décrites chez le chien (92).

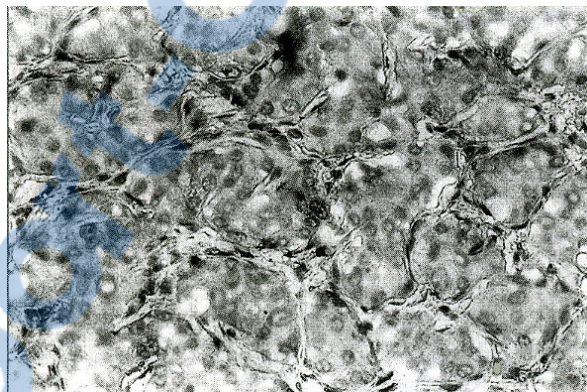
I / B. 1) a) α . Présentation

Classiquement, la plupart des insulinomes ont un comportement clinique malin même s'ils apparaissent bénins à l'examen histo-pathologique et présentent une croissance lente (11, 51, 58, 92). En effet, certaines tumeurs rapportées comme des adénomes ont métastasé par la suite (92). En outre, il existe toujours une certaine difficulté pour déterminer la nature maligne ou bénigne des tumeurs des îlots de Langerhans chez le chien (59). La présence de métastases signe le caractère malin de la tumeur mais n'est pas toujours détectable (59). Une tumeur peut être classée en tant qu'adénocarcinome si elle est infiltrante histologiquement et/ou si elle présente des embolies vasculaires (cf. Figures 9 et 10).

Figure 9 : Apparence macroscopique d'un insulinoïde de pancréas de chien. La taille et l'aspect de cet insulinoïde sont typiques (85).



Figure 10 : Aspect histo-pathologique d'un insulinoïde canin (85).



Environ 45 % des chiens décrits dans la littérature avaient des métastases au moment de l'exploration chirurgicale (58, 89). La tumeur primaire est généralement un nodule unique, de petite taille, de couleur jaune à rouge foncé, situé dans ou à proximité du pancréas. La distribution est aléatoire entre les lobes gauche et droit du pancréas (58, 59, 92). Quelques rares chiens présentent une infiltration diffuse du pancréas (15 %) (58, 92) ; cependant il est plutôt rare de ne pas pouvoir observer des nodules tumoraux (92). Des métastases précoces dans les nœuds lymphatiques régionaux, le foie ou la rate sont fréquentes (15, 51, 58, 92).

D'autres localisations telles que le duodénum, le mésentère, l'omentum ou les reins sont possibles (51).

I / B. 1) a) β. Epidémiologie

L'insulinome, ou carcinome des cellules Bêta des îlots de Langerhans, est la tumeur pancréatique la plus fréquente (0,2 à 0,4 % de l'ensemble des tumeurs chez le chien) (10). Bien que ce type de tumeur se développe principalement chez les adultes vieillissants, certains cas ont été décrits chez des animaux de 3 ans (19, 48, 51, 58, 59, 79, 85). Il n'existe pas de prédisposition raciale marquée. Certaines études ont toutefois montré une plus haute prévalence dans certaines races telles que le Setter irlandais, le Boxer et le Berger allemand (15, 19, 22, 44, 48, 51, 58, 59, 79) (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Distribution raciale de 222 chiens présentant un insulinoïme et distribution raciale par rapport à la population canine totale présentée à l'Hôpital Vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie (85).

RACE	NOMBRE DE CHIENS	POURCENTAGE SUR LES 222 CAS D'INSULINOMES	POURCENTAGE SUR LA POPULATION TOTALE DE L'HÔPITAL
Croisé	62	28.6	26.5
Boxer	21	9.7	1.2
Berger Allemand	18	8.3	6.6
Setter irlandais	17	7.8	0.6
Golden Retriever	10	4.6	4.9
Caniche nain	9	4.1	2.5
Labrador Retriever	8	3.7	6.2
Braque Allemand	7	3.2	0.4
Colley	6	2.8	0.9
Caniche moyen	6	2.8	1.1
Braque de Weimar	6	2.8	0.4
WHWT	6	2.8	0.8
Basset Hound	5	2.3	0.8
Divers	36	16.6	47.1

Les deux sexes sont touchés de manière égale (15, 19, 22, 48, 51, 58, 59, 79). Les chiens de grandes races semblent plus exposés que les petites races (15, 19, 48).

Sur les cinq cas d'insulinome félin rapportés, on dénombrait 3 mâles Siamois, une femelle Persan et un Européen à poils longs (51). Leurs âges s'échelonnaient de 12 à 17 ans (51).

I / B. 1) a) γ . Pathogénie

L'hyperinsulinémie interfère avec l'homéostasie du glucose en diminuant la libération de glucose par le foie et en augmentant l'utilisation du glucose par les tissus insulino-dépendants (79). L'insuline interfère avec la production hépatique de glucose par les mécanismes suivants :

- elle diminue l'afflux hépatique de substrat nécessaire pour la néoglucogenèse, en réduisant la mobilisation des acides aminés des muscles et du glycérol à partir du tissu adipeux
- elle diminue l'utilisation hépatique des acides aminés
- elle diminue l'activité des enzymes hépatiques qui stimulent la néoglucogenèse
- et elle diminue la glycogénolyse (79).

I / B. 1) a) δ . Présentation clinique

Les symptômes observés sont conséquents à l'hypoglycémie que l'insulinome provoque dans deux cas sur trois et non à sa présence physique dans le pancréas (volume souvent faible) (10, 75). Les manifestations les plus fréquentes sont de type neurologique étant donné la glucido-dépendance absolue du système nerveux pour son métabolisme (récepteurs hypothalamiques au glucose), mais sont aussi des manifestations adrénergiques corrélées à la stimulation du système nerveux sympathique (10, 15, 19, 24, 48, 51, 58, 85) (cf. Tableau 2) :

- Tachycardie (24, 48)

- Tremblements (15, 17, 19, 20, 22, 24, 48, 78, 85) : ils sont soit localisés (souvent à la tête et en particulier à la mâchoire), soit généralisés (52% des cas).
- Faiblesse, abattement, léthargie, dépression (10, 15, 17, 19, 20, 30, 48, 51, 58, 59, 75, 85) : animal triste présentant des périodes d'« absence » (8% des cas).
- Fatigue (19, 24, 30, 58, 75, 85) : l'animal répugne à l'exercice, se fatigue beaucoup plus vite et récupère lentement (52% des cas)
- Syncope (10, 15, 17, 19, 20, 58, 59, 75) (32% des cas).
- Crises convulsives (10, 19, 24, 30, 48, 51, 58, 59, 75, 85) : épileptiformes, plus ou moins longues, avec ou sans perte de connaissance (44% des cas).
- Ataxie, incoordination motrice, parésie du train postérieur, désorientation, confusion (10, 15, 17, 19, 22, 24, 48, 51, 59, 75, 85) (32% des cas)
- Comportements inhabituels : nervosité, aboiements intempestifs, agressivité, irritabilité (17, 19, 24, 48, 51, 58, 85) (12% des cas).
- Faim impérieuse, en particulier après les crises convulsives (24% des cas) (19, 24, 48)
- Hypothermie (48)
- Troubles de la vision (24, 48)
- Coma pouvant entraîner la mort (24, 48, 51, 85)
- Douleur abdominale (30)
- Polyuro-polydipsie (20% des cas) (19)
- Essoufflement (12% des cas) (19).
- Sialorrhée (16% des cas) (19).
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée (19, 24).

- Prise (36% des cas) ou perte (8% des cas) de poids (19).
- Douleurs articulaires (8% des cas) (19).

Tableau 2 : Incidence des signes cliniques sur 113 cas d'insulinome canin (85).

SIGNES CLINIQUES	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE DE PATIENTS
Tremblements	7	68
Syncopes	38	34
Faiblesse générale	37	33
Faiblesse du train arrière	37	33
Dépression / Léthargie	21	19
Ataxie	21	19
Fasciculations musculaires	20	18
Comportement anormal	17	15
Polyphagie	12	11
Intolérance à l'exercice	11	10
Convulsions	11	10
PUPD	8	7
Prise de poids	7	6

Certains cas inhabituels ont été décrits tels que le cas d'un chien insomniaque qui ne dormait au total que 1 à 2 heures par 24 heures (17).

Le système nerveux possède des réserves limitées en glucose, qui est sa seule source d'énergie, et son métabolisme est particulièrement important (19). Chez les Mammifères, le cortex est le premier élément affecté par l'hypoglycémie (19). La pénétration du glucose dans les neurones n'est pas insulino-dépendante : elle se fait par simple diffusion (19). Néanmoins l'hyperinsulinémie entraîne une glycopénie, essentiellement par diminution de la production hépatique du glucose, qui perturbe les processus d'oxydation intracellulaire dans les neurones (19). Cette hypoxie s'accompagne de modifications de la perméabilité cellulaire et provoque un œdème pouvant conduire à la mort neuronale (19).

Dans le cadre d'une hypoglycémie prolongée, des lésions cérébrales irréversibles peuvent se mettre en place, mais les animaux présentant un insulinome meurent rarement de l'hypoglycémie (30, 51). Chez un animal normal, lorsque la glycémie descend en dessous de 3,33 mmol/L, la libération d'insuline par les cellules Bêta est stoppée et des hormones de régulation sont libérées (30). En premier lieu, ce sont les catécholamines (la baisse de la glycémie provoque une hypersécrétion médullo-surrénale) et le glucagon qui sont libérés ; puis c'est au tour du cortisol et de l'hormone de croissance (17, 19, 30, 51). Ces hormones de régulation antagonisent les effets de l'insuline, en provoquant une augmentation de la glycémie (30). Si ces mécanismes de régulation ne sont pas efficaces, un patient avec un insulinome peut présenter une hypoglycémie sévère, une syncope, des convulsions, voire un coma (30). Dans la mesure où les catécholamines sont sécrétées rapidement et de manière précoce en réponse à une hypoglycémie, les symptômes associés à la libération de catécholamines, tels que les fasciculations musculaires, la nervosité et la faim, peuvent souvent précéder ceux de la neuroglycopénie (51). La plupart des patients atteints d'insulinome s'adaptent afin de tolérer des hypoglycémies chroniques et peuvent présenter des périodes prolongées d'hypoglycémie sévère sans symptômes associés (19, 30).

La libération concomitante d'adrénaline et de noradrénaline semble être à l'origine de l'insomnie (17).

Les symptômes apparaissent occasionnellement et il est rare de remarquer quelque chose à l'examen clinique (20, 51, 58, 85). Parfois on peut noter un gain de poids. Ceci est lié aux effets anabolisants de l'insuline (51). Des polyneuropathies périphériques ont été rapportées à l'examen clinique mais sont plutôt rares (51, 85). Des polyneuropathies subcliniques, tels qu'un déficit proprioceptif ou une paralysie du nerf facial, peuvent se présenter de manière occasionnelle (51).

Les symptômes se manifestent soit le matin à jeun, soit après un exercice intense ou un sport prolongé, soit à distance des repas (19). Ils évoluent sous forme de « crises », au début sur de courtes périodes (1/2 heure à 1 heure), puis ces crises deviennent de plus en plus longues et de plus en plus fréquentes pour aboutir dans les cas les plus évolués à un état comateux (19). Certains propriétaires remarquent d'eux-mêmes que l'état de leur animal peut être amélioré par l'absorption de sucre ou d'aliment sucré (19).

L'exercice augmente normalement l'utilisation du glucose par les tissus en stimulant le système nerveux sympathique, tout en inhibant la sécrétion d'insuline et en facilitant la libération de glucose par le foie (30). Lorsqu'un chien présentant une hyperinsulinémie liée à un insulinome fait un exercice, il y a une demande périphérique croissante mais la néoglucogénèse et la glycogénolyse sont insuffisantes (22, 30, 51). La sécrétion d'insuline est continue même lorsque la glycémie chute, provoquant de cette manière une hypoglycémie encore plus marquée (30, 85). Les insulinomes ne sont pas totalement autonomes et vont souvent sécréter de l'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie, les hypoglycémies post-prandiales pouvant ainsi être très sévères (20, 30, 51).

Ces symptômes répondent à l'administration de glucose (2-15 mL de dextrose 50 % en IV lente) (10, 85). Le but du traitement est cependant de supprimer les convulsions et non de corriger l'hypoglycémie (10, 85). Une suradministration de glucose peut entraîner un excès de sécrétion insulinaire par la tumeur, causant une hypoglycémie encore plus sévère pouvant générer des convulsions persistantes (10).

I / B. 1) a) ε. Diagnostic des insulinomes

Examen clinique

Le diagnostic peut se baser sur la mise en évidence d'une triade de Whipple. Cette triade associe des troubles neurologiques survenant à jeun, une hypoglycémie et un retour à la normale suite à l'administration de glucose (15, 19, 20, 22, 51, 59, 85). Cependant, la triade de Whipple n'est pas pathognomonique d'un insulinome car elle caractérise un état d'hypoglycémie quelle qu'en soit la cause :

- Hypoglycémie du jeune ou du chien Toy
- Hypoglycémie suite à un jeûne prolongé
- Déficience congénitale en enzymes (excès de stockage du glucose)
- Hypoglycémie du chien de chasse (ou hypoglycémie liée à l'effort)
- Affections hépatiques (insuffisance hépatique, shunt hépatique)
- Septicémie
- Polycythémie
- Tumeurs extra-pancréatiques
- Insuffisance rénale
- Hypoglycémie suite à une affection cardiaque
- Insuffisance en hormone de croissance
- Hypoadrénocorticisme
- Insulinome
- Administration d'insuline ou de médicaments

- Toxiques (ingestion d'éthanol, ...) (15, 16, 51).

Epreuve de jeûne hypoglycémique

Le diagnostic préchirurgical de certitude de l'insulinome est difficile. Il s'appuie sur l'hyperinsulinémie (>120 pM/L) en phase de jeûne hypoglycémique (<60 mg/dL) (10, 16, 19, 20, 30, 58, 59, 85, 89, 92).

Lorsque cela est possible, il est conseillé de prélever les échantillons sanguins lors d'un épisode clinique (58). Certains auteurs préconisent de calculer différents rapports destinés à mettre en évidence le caractère anormal de l'insulinémie par rapport à la glycémie à un moment donné (19). Le rapport RGI, glycémie (mg/dL)/insulinémie (μ UI/mL), est supérieur à 3,3 chez un animal sain ; le rapport RIG, insulinémie (μ UI/mL)/glycémie (mg/dL) est inférieur à 0,3 chez un chien sain (19, 44). Le rapport corrigé par une formule mathématique : $RGIC = \frac{\text{insulinémie } \mu \text{ UI/mL} \times 100}{\text{glycémie (mg/dL)} - 30}$ est inférieur à 30 chez un individu sain, le dénominateur étant égal à 1 si la glycémie est inférieure à 30 mg/dL (16, 19). Le RGIC est considéré comme plus sensible mais moins spécifique que le RIG ou le RGI ; il semble qu'il donne le moins de résultats faux négatifs, mais aussi le plus de résultats faux positifs (19).

Lorsque les résultats des examens démontrent une hyperinsulinémie, la laparotomie est indiquée (10). Ces épreuves de jeûne hypoglycémique permettent de différencier les insulinomes des autres tumeurs qui peuvent également provoquer une hypoglycémie (78). En effet, une baisse de glycémie peut s'expliquer par la libération de substances métaboliques qui possèdent des propriétés hypoglycémiantes (78). Par ailleurs, les processus néoplasiques qui ont une vitesse de croissance rapide peuvent consommer le glucose plasmatique et provoquer une hypoglycémie (78).

Analyses sanguines

Pour déterminer l'origine de cette hypoglycémie, on a longtemps eu recours à un test de stimulation : le test au glucagon (19, 44).

Il est réalisé sur un animal à jeun depuis 12 heures auquel on injecte 0,03 mg/kg de glucagon par voie intraveineuse (19). Des prises de sang sont effectuées à T0, T15, T30, T60 et T + 120 min pour mesurer la glycémie (19).

Le principe du test est le suivant : chez l'animal sain on observe une très rapide augmentation de la glycémie (plus de 1,70 g/L à T20) et un lent retour à la normale à T120 (19). Les tumeurs insulino-sécrétantes du pancréas sont très sensibles au glucagon qui agit directement sur les cellules Bêta. En réponse, elles sécrètent une très forte quantité d'insuline. Chez les animaux présentant un insulinome, les valeurs de la glycémie sont inférieures à 1,30 g/L à T20, le retour à la normale est très rapide et une hypoglycémie est observée dans les 2 heures suivant l'injection de glucagon (19).

Ce test peut aussi être utilisé en stimulation pour le dosage de l'insulinémie ; en cas d'insulinome, on observe un important pic de l'insulinémie (100 μ UI/mL à T20) et un retour lent à des valeurs qui restent supérieures à la normale (19).

Ce test n'est plus utilisé car il est peu fiable et n'est pas sans danger (19, 44). Il présente un risque d'hypoglycémie rebond grave et de coma nécessitant une surveillance très attentive de l'animal (19, 44).

On préférera doser l'insuline plasmatique, dosage facile à réaliser, peu coûteux et parfaitement sûr pour l'animal (19).

Des examens complémentaires de base (numération et formule sanguines, profil biochimique et analyse d'urines) sont nécessaires pour explorer l'ensemble des hypothèses diagnostiques (20, 51, 85).

La coexistence d'une hypoglycémie et d'une hyperinsulinémie chez un animal est essentiellement d'origine organique ou liée à la présence d'un insulinome (19). D'autres causes peuvent être évoquées : origine médicamenteuse (insulinothérapie, sulfamides hypoglycémisants...), infectieuse ou fonctionnelle (séquelles de gastrectomie) mais l'anamnèse permet de les écarter rapidement (19).

Une étude a permis de montrer que l'existence d'une hyperlipasémie sanguine sans hyperamylasémie associée et sans explication peut être un indicateur non invasif et un marqueur biochimique des tumeurs malignes du pancréas et du foie chez le chien (67). La lipase pancréatique est libérée par le pancréas et est responsable de l'hydrolyse des triglycérides d'origine alimentaire dans la lumière intestinale (67). Les techniques de colorations histochimique et immuno-histochimique suggèrent la production de lipases pancréatiques par les tissus néoplasiques (67).

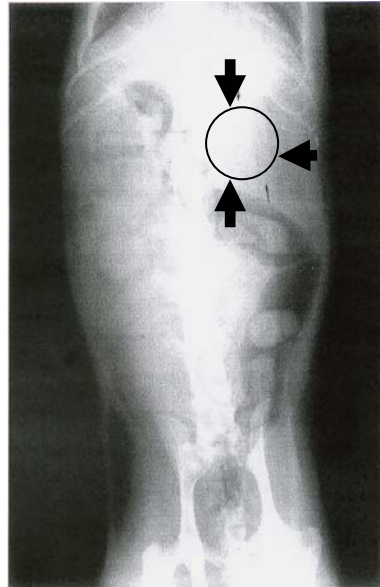
Chez l'homme, le diazoxide est utile pour le diagnostic des insulinomes (59). Un pic au niveau de la concentration sérique en glucose en réponse à l'administration orale de diazoxide prouve que l'hypoglycémie est induite par de l'insuline endogène (59).

Imagerie

L'imagerie médicale joue encore un rôle mineur dans le cadre des affections néoplasiques du pancréas mais tend à s'enrichir de nouvelles techniques (46).

Les signes radiographiques sont souvent inexistantes ou non spécifiques (15, 30, 46, 51, 85). La plupart des insulinomes ne sont pas détectables radiologiquement (46). Les tumeurs pancréatiques les plus développées peuvent produire des signes radiographiques incluant un effet de masse dans la partie crâniale droite de l'abdomen et la présence d'un liquide d'épanchement (30, 46) (cf. Figure 11).

Figure 11 : Radiographie ventro-dorsale. Une masse de densité tissulaire (flèches), localisée caudalement à l'estomac et crânialement au rein gauche, déplace le colon médialement dans l'abdomen (38).



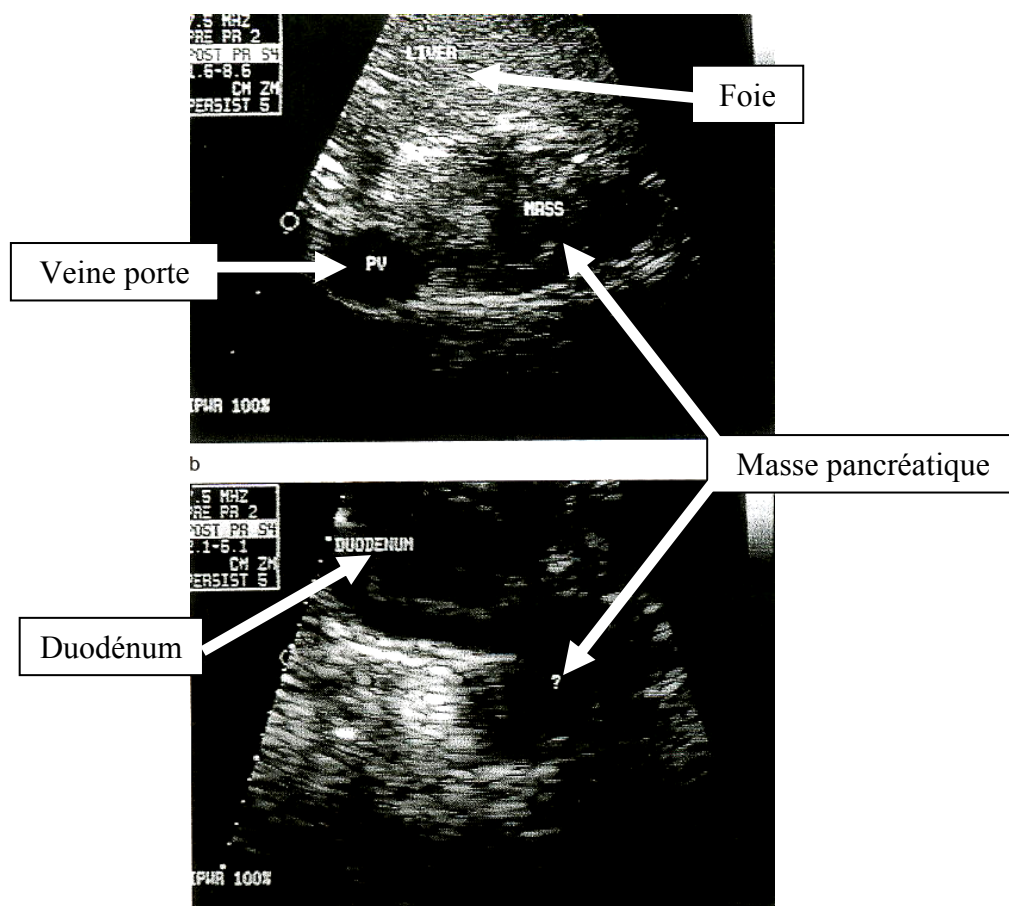
Un examen avec contraste du tractus gastro-intestinal supérieur révèle une forme ou une motilité anormale de l'estomac ou des anses intestinales voisines du pancréas (46). Cependant, les tumeurs pancréatiques ne peuvent pas être différenciées d'une pancréatite ou d'une tumeur des organes adjacents en se basant uniquement sur les signes radiologiques (46).

L'identification et la localisation précises de la tumeur primaire et de ses métastases sont essentielles avant toute intervention chirurgicale pour la sélection des meilleurs candidats à l'opération (72). Chez un chien présentant un insulinoïme, le bilan préopératoire comprend généralement une échographie abdominale (8, 20, 30, 51, 72, 85). Une évaluation échographique précédant l'intervention permet au chirurgien d'avoir des arguments quant au pronostic de survie grâce à l'éventuelle présence de métastases hépatiques (8, 46, 58, 64, 85).

Devant les insuffisances du diagnostic radiographique, d'autres méthodes d'imagerie ont été explorées.

L'échographie abdominale a plus ou moins remplacé les examens radiographiques avec contraste chez le chien dans la pratique quotidienne (84). Elle révèle les modifications importantes du tractus biliaire, de la vésicule biliaire ou du pancréas mais a du mal à déceler les anomalies structurales discrètes ou les troubles fonctionnels (84). Elle a par ailleurs des difficultés à différencier une inflammation d'un processus néoplasique (8, 84). En effet, l'apparence échographique des insulinomes est variable : ils sont souvent de petite taille, simples ou multiples et faiblement échogènes (cf. Figure 12) ; ils peuvent parfois être infiltrants, et de ce fait, indiscernables des pancréatites (64).

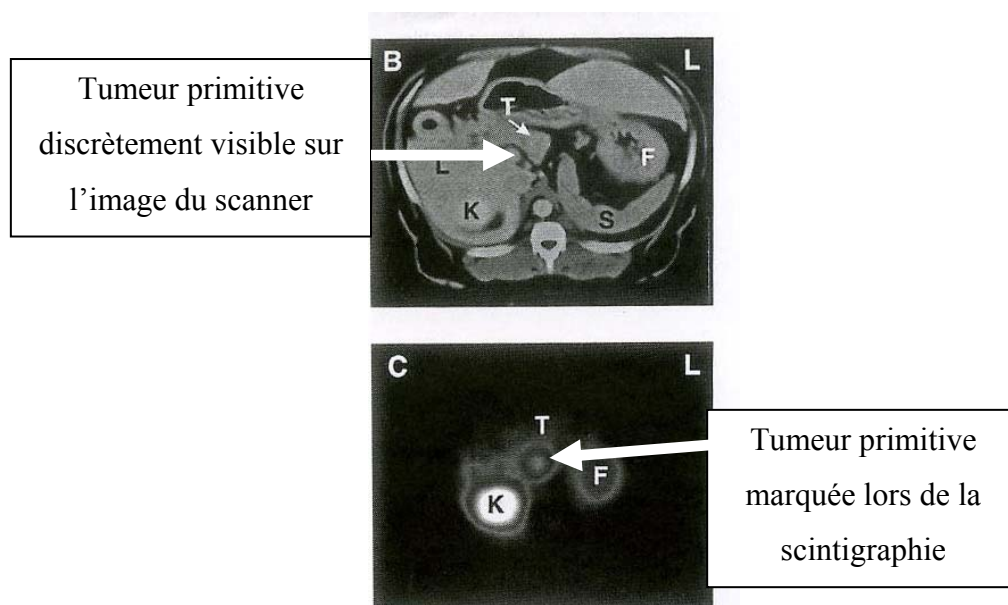
Figure 12 : Images échographiques de processus néoplasiques pancréatiques (46).



Le scanner est un outil performant pour diagnostiquer et différencier les affections pancréatiques (19, 84). Un scanner abdominal peut mettre en évidence la présence de métastases hépatiques, mais la tumeur primitive et les métastases ganglionnaires sont difficiles, voire impossibles à visualiser (19). L'utilisation de la scintigraphie avec les récepteurs à la somatostatine ([In-DTPA-D-Phe]-octreotide) a récemment été évoquée pour identifier les insulinomes et les gastrinomes chez le chien, mais elle nécessite encore d'être perfectionnée (51, 72) (cf. Figure 13).

Figure 13 : Intérêt comparé du scanner et de la scintigraphie pour le diagnostic des tumeurs primitives du pancréas (72).

(B) et (C) Scanner et scintigraphie correspondants. Sur la coupe transversale, on peut identifier le rein droit (K), le fundus gastrique (F), la rate (S), le foie (L) et la tumeur primaire (T).



La cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique est utilisée chez l'homme pour diagnostiquer et traiter les affections du tractus biliaire et du pancréas exocrine

(84, 85). Grâce à cette technique, il devient possible de visualiser les systèmes canaliculaires pancréatique et biliaire en les remplissant par voie rétrograde de produits de contraste iodé via la papille duodénale principale (84). La cholangiographie par endoscopie rétrograde est indiquée pour le diagnostic des cholestases extra-hépatiques liées à la présence de calculs biliaires, d'une sténose de la papille, d'une inflammation du tractus biliaire ou d'une pancréatite aiguë obstructive (84). D'autres indications telles que la préparation à une intervention chirurgicale de la vésicule biliaire ou le contrôle post-opératoire d'une déviation du conduit biliaire sont envisageables (84). La pancréatographie par endoscopie rétrograde est utilisée la plupart du temps pour diagnostiquer et différencier les pancréatites chroniques et les carcinomes pancréatiques (84). Les applications thérapeutiques de l'endoscopie rétrograde sont la mise en place de tubes ou de « stents » dans les conduits pancréatiques ou la réalisation d'une sphinctérotomie ou d'une papillectomie pour traiter une sténose papillaire (84).

Une étude a permis de comparer l'efficacité de chacune de ces techniques dans la détection et la localisation de la tumeur primaire et de ses métastases dans le cadre d'un insulinoïdisme canin (72). L'échographie apparaît toujours indiquée pour l'évaluation initiale des chiens présentant une hypoglycémie (72). Bien que le scanner puisse identifier la plupart des tumeurs primaires, l'inspection et la palpation du pancréas durant l'acte chirurgical restent la technique la plus fiable (72). Elles peuvent même être associées à l'échographie pendant l'opération (46). La scintigraphie est aussi efficace que les deux autres techniques mais les futures améliorations permettront à l'imagerie médicale d'être encore plus efficace dans la détection des insulinoïdismes canins (72). L'imagerie pré chirurgicale est nécessaire pour sélectionner les candidats à la chirurgie et pouvoir planifier la technique chirurgicale. Elle est également utile pour informer les propriétaires sur les risques de déficience de la fonction pancréatique, sur les chances de succès thérapeutique et sur la difficulté du geste technique (72).

La laparotomie reste donc encore la meilleure possibilité pour réaliser un bilan lésionnel, grâce à un examen histologique et à un bilan d'extension de la tumeur (19). L'acte chirurgical permet d'établir le diagnostic de certitude d'insulinoïdisme grâce à l'analyse histologique du tissu néoplasique (20, 85).

I / B. 1) a) ζ. Traitements

La décision de traiter chirurgicalement un insulinome doit être prise par le vétérinaire et les propriétaires en ayant pleinement connaissance des caractéristiques cliniques et pathologiques de ce type de tumeur (58). A cause du caractère malin de ce type de tumeur, le traitement chirurgical ne peut être que palliatif (15, 30, 58). Même lorsqu'une excision complète de la tumeur a été effectuée, l'hypoglycémie peut réapparaître chez la plupart des patients (58). Le temps moyen avant une récurrence est d'environ 18 mois, bien que les durées varient énormément (58).

Une étude comparative entre les différentes possibilités de traitement (médical et/ou chirurgical) a été réalisée sur 55 chiens (48). Les auteurs ont basé leur diagnostic sur l'hyperinsulinémie au cours d'une période d'hypoglycémie. La prise en charge de ces animaux a inclus une simple intervention chirurgicale pour 26 d'entre eux, une intervention chirurgicale associée à un traitement médical à base de diazoxide pour 14 chiens et un traitement médical à base de diazoxide pour 4 animaux. Onze chiens ont été euthanasiés au moment du diagnostic. Bien que la plupart des tumeurs des îlots de Langerhans soient malignes, la chirurgie offre la meilleure chance de contrôler cette affection. Les médianes de survie des chiens traités chirurgicalement (> 435 jours) se sont révélées meilleures que celles des chiens traités médicalement uniquement (126 jours).

Tobin et al. ont de même réalisé une étude comparative entre le traitement chirurgical et le traitement médical de ce type de tumeur (88). Elle leur a permis de montrer que les chiens ayant subi une laparotomie exploratoire avec une pancréatectomie partielle avaient une médiane de survie plus élevée que les chiens traités médicalement (88). La médiane de survie des chiens traités médicalement dans cette étude a été relativement faible, c'est-à-dire 74 jours (88). La perception des propriétaires de la qualité de vie de leur animal, leur capacité à gérer les manifestations cliniques des tumeurs des cellules Bêta et leur engagement à suivre le traitement de manière rigoureuse jouent sur l'espérance de vie, plus particulièrement pour les chiens traités médicalement (88). La plupart des propriétaires refusent l'intervention chirurgicale car ils perçoivent leur animal comme sénile ou mourant ou à cause de la peur et du manque d'espoir associés au diagnostic de cancer, sans faire attention à sa nature (88). En général, les propriétaires qui optent pour le traitement médical pour leur chien sont plus

susceptibles d'arrêter le traitement dès que les signes cliniques de l'hypoglycémie persistent ou récidivent, ou lorsque les effets secondaires du traitement à la prednisolone se développent (88). A l'opposé, la plupart des propriétaires qui choisissent l'acte chirurgical sont également d'accord pour un traitement médical agressif lorsque les signes cliniques réapparaissent après l'intervention (88).

Mehlaff et al. ont réalisé une étude sur 35 chiens présentant un insulinome (59). Les différentes procédures chirurgicales qu'ils ont réalisées incluaient la simple biopsie, l'énucléation localisée de la masse et la pancréatectomie partielle. Le diazoxide, à des posologies variant de 10 à 40 mg/kg par jour, a été utilisé en tant qu'inhibiteur de la sécrétion d'insuline dans le cadre de la prise en charge préopératoire ou celle des chiens présentant des tumeurs non opérables ou récidivantes. La moyenne de survie post-opératoire a été évaluée à 14,2 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 51 mois.

Lorsque des lésions difficiles à réséquer entièrement sont visibles au moment de l'intervention chirurgicale, une exérèse incomplète de la tumeur suivie d'un traitement médical est recommandée (58, 88). Environ 70 % des chiens traités ainsi répondent positivement au traitement médical. La moyenne de temps avant récurrence de l'état hypoglycémique est estimée à 7 à 8 mois (58).

Dans l'ensemble, les moyennes de survie sont plus élevées pour les chiens traités de manière chirurgicale que ceux traités uniquement à l'aide de médicaments (15, 30, 85).

I / B. 1) b) Gastrinomes

I / B. 1) b) α. Présentation

Le gastrinome ou adénocarcinome des cellules Gamma (non Bêta) des îlots de Langerhans est particulièrement rare chez les petits animaux (10, 33, 35, 51, 58, 91). Il est toujours rapporté comme provenant du pancréas chez le chien bien que chez l'homme, des sites extra-pancréatiques aient été rapportés (41, 51, 91). Il entraîne une hypergastrinémie, encore appelée syndrome de Zollinger-Ellison à l'origine d'ulcérations gastro-intestinales (hypersécrétion d'acide chlorhydrique par les glandes pariétales de l'estomac) (10, 35, 41, 51,

58). L'apparition des symptômes est insidieuse (seulement 11 % de méléna et de douleurs abdominales), ce qui retarde le diagnostic (10).

I / B. 1) b) β . Epidémiologie

Ce type tumoral se développe essentiellement chez les chiens d'âge moyen à avancé (33, 35, 51). Certains cas de gastrinomes félines ont été décrits, les chats étant touchés à un âge plus avancé (35). Il ne semble y exister aucune prédisposition raciale (33, 51). Les chiennes et les chattes semblent être légèrement surreprésentées (51).

II / B. 1) b) γ . Pathogenèse

La gastrine, normalement produite par les cellules G de l'antrum pylorique et du duodénum, agit avec l'histamine et l'acétylcholine pour provoquer la libération d'acide chlorhydrique à partir des cellules pariétales de l'estomac (35). En outre, la gastrine a un effet ciblé sur les muqueuses stomacale et duodénale (35) (cf. Figure 14).

Figure 14 : Aspect endoscopique d'un estomac de chien présentant un gastrinome. A noter l'hypertrophie rugueuse marquée des villosités, liée aux effets de la trophine sur les muqueuses. (41)



I / B. 1) b) δ. Présentation clinique

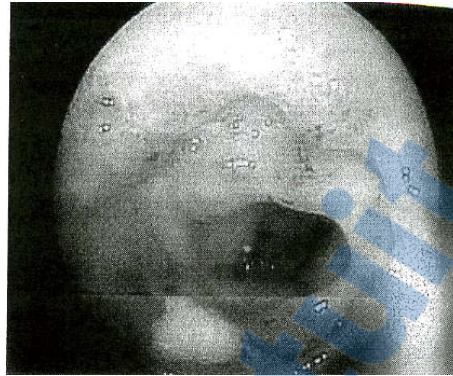
Les animaux présentant un gastrinome ont une valeur sérique élevée en gastrine qui peut entraîner des ulcérations gastriques, des vomissements, du méléna, une perte de poids ou de l'anorexie (35, 41, 51). D'autres symptômes tels qu'un abattement, de la diarrhée ou des hématomes sont possibles (51). Une syncope ou un état de choc ont pu être observés lorsque l'animal présentait des ulcères gastriques perforants ainsi qu'une péritonite (51). L'hypothèse de gastrinome doit être considérée lorsque plusieurs des symptômes suivants sont présents :

- ulcérations gastro-intestinales
- reflux oesophagien
- hypertrophie gastrique
- diarrhée chronique de l'intestin grêle
- tumeur pancréatique des cellules des îlots non Bêta (41).

Les anomalies détectées au cours de l'examen clinique dépendent de la durée et de la sévérité du processus pathologique (51). Aucun signe ne peut être détecté, ou bien au contraire, il est possible de trouver un animal très affaibli, potentiellement en état de choc, lorsqu'il présente un ulcère perforant (51). De la léthargie, de la fièvre, une déshydratation, des muqueuses pâles (secondairement à la perte sanguine gastro-intestinale), une tachycardie compensatrice et une douleur abdominale peuvent être notées (51). Il est également possible de palper une masse abdominale dans quelques rares cas (51).

Plusieurs formes de gastrinome ont été décrites dans la littérature : un cas de myélofibrose secondaire à un gastrinome (10, 51), un cas de gastrinome duodénal chez un chien (91), un gastrinome pancréatique ayant provoqué des ulcères à l'angle gastroduodénal, une sténose du pylore et une congestion de la muqueuse duodénale (33) (cf. Figure 15).

Figure 15 : Images endoscopiques d'un gastrinome de chien: obstruction de l'antre pylorique et pétéchies au même site (33).



Les métastases ganglionnaires et hépatiques sont fréquentes (au-delà de 50 % des cas) au moment du diagnostic (10, 35, 58). Trois chiens sur quatre présentent des métastases au moment du diagnostic (35). Le pronostic est donc sombre (33).

I / B. 1) b) ε. Diagnostic

Les anomalies biologiques caractéristiques de cette affection sont une anémie régénérative, une leucocytose, une hypochlorémie, une hypokaliémie, une hypoalbuminémie, une hypoprotéinémie, une hyperbilirubinémie et une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines (35, 41, 51). L'hypergastrinémie peut également être associée à d'autres affections telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique ou la gastrite chronique (35). Des hyper ou des hypoglycémies ont été observées, probablement secondaires à la sécrétion par la tumeur d'autres hormones telles que l'insuline ou la corticotropine (51).

Le diagnostic s'appuie sur une hypergastrinémie après une période de jeûne d'une douzaine d'heures. Mais l'hypergastrinémie peut être associée à d'autres maladies :

- Gastrinome
- Insuffisance rénale
- Sténose pylorique

- Diminution de la concentration en acide chlorhydrique
- Gastrite atrophique
- Résection de l'intestin grêle
- Affections hépatiques
- Dilatation et volvulus gastriques
- Administration d'anti-acides, d'anti-histaminiques de type 2, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de glucocorticoïdes
- Entéropathie immunoproliférative de la race Basenji (51).

L'examen radiographique se révèle généralement normal, à moins qu'un ulcère perforant soit présent (51). Dans ce cas, une perte du contraste abdominal et de l'ascite peuvent être observés (51).

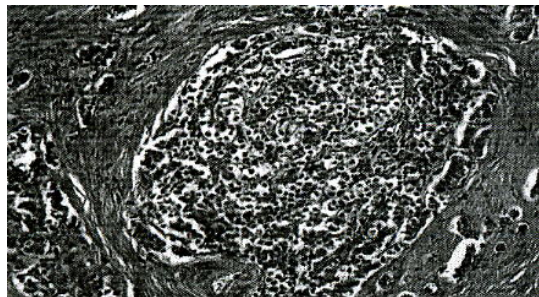
L'échographie permet parfois d'identifier la tumeur pancréatique et/ou ses métastases (51).

L'endoscopie peut révéler des lésions d'oesophagite, de gastrite chronique et des ulcères gastro-duodénaux (10, 51). Les biopsies par endoscopie permettent de montrer une inflammation sévère avec une infiltration par les cellules inflammatoires, une hypertrophie et une fibrose de la muqueuse gastrique et une disparition de la barrière de la muqueuse (51).

L'intervention chirurgicale permet la confirmation absolue du diagnostic (10). A cause de leur petite taille, les gastrinomes sont très difficiles à localiser pour les chirurgiens (35). Les lésions majeures associées à des lésions hépatiques peuvent être visualisées à l'aide de l'échographie ou du scanner (35). La médecine humaine a recours à l'échographie par voie endoscopique pour localiser les tumeurs au cours de l'acte chirurgical (35). Pour identifier les récepteurs à la somatostatine situés sur les gastrinomes, les imageurs utilisent un octréotide radioactif, analogue de cette molécule (35).

En médecine vétérinaire, la chirurgie exploratoire permet de confirmer le diagnostic de gastrinome via une analyse histo-pathologique (35, 51) (cf. Figure 16).

Figure 16 : Gastrinome de la paroi duodénale d'un chien : des anticorps polyclonaux anti-gastrine permettent de révéler la richesse en gastrine du cytoplasme (91).



Par ailleurs toutes les laparotomies exploratoires mettant en évidence des ulcères gastro-duodénaux doivent inclure l'examen minutieux du pancréas, des nœuds lymphatiques régionaux et du foie pour mettre en évidence une éventuelle tumeur (35, 58).

I / B. 1) b) ζ. Traitement

Le traitement médical à base d'anti-histaminique H2 (cimétidine, ranitidine ou famotidine) est voué à un échec rapide du fait de l'apparition d'une tolérance et d'un excès de sécrétion de gastrine (10, 41). Il ne constitue qu'une mesure de stabilisation préopératoire (10).

Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole) ont récemment été utilisés : ils bloquent les sécrétions d'acide gastrique (41, 51). Cependant, des doses de plus en plus fortes sont nécessaires pour contrôler les sécrétions acides (41). La posologie recommandée pour la cimétidine est de 5 à 10 mg/kg per os ou IV toutes les 4 à 6 heures (41). Elle est à adapter en fonction de la survenue d'une éventuelle insuffisance rénale (41). La ranitidine est préférable à la cimétidine dans certains cas à cause de sa durée d'action plus longue et du fait qu'elle



n'inhibe pas les enzymes métaboliques du foie (41). La posologie de la ranitidine est de 2 mg/kg IV ou per os toutes les 8 heures (41).

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 doivent alors être associés à des molécules antimuscariniques, anticholinergiques (pirenzipine) pour être efficaces (41).

Les anti-acides ne sont pas recommandés car le gastrinome entraîne des sécrétions plus ou moins permanentes de sécrétions acides et nécessiterait donc l'administration d'anti-acides toutes les 30 minutes (41).

L'octréotide a également été utilisé pour supprimer la libération de gastrine par la tumeur et inhiber la stimulation de la gastrine par les cellules pariétales (41).

La chimiothérapie à base de streptozocine et de 5-fluorouracil, avec ou sans doxorubicine, a donné des résultats plutôt prometteurs chez certains patients humains (41). Cependant, la streptozocine est néphrotoxique chez le chien, et le 5-fluorouracil présente une neurotoxicité à doses élevées chez le chien et le chat (41).

Le sucralfate, un disaccharide oral, est utilisé pour traiter les ulcérations gastro-intestinales chez le chien et le chat (41). Il agit au niveau des ulcères, inactive la pepsine, les acides biliaires, et stimule la production de prostaglandines localement (41). Cette molécule présente l'inconvénient d'annuler l'action des autres médicaments dans le tractus digestif car elle interfère avec leur absorption (41). Il faut donc différer son administration d'au moins 2 heures avec les autres médicaments (41).

Le traitement chirurgical consiste à réséquer la tumeur primaire ainsi que ses éventuelles métastases (51). Il n'est que palliatif (51).

De façon générale, le pronostic est sombre et les métastases sont évolutives (10, 51). Dans les dernières études publiées, l'espérance de vie varie d'une semaine à 18 mois (35, 51). Un diagnostic et un traitement précoces permettent de limiter les risques d'apparition de métastases (35).

I / B. 1) c) Glucagonome

I / B. 1) c) α. Présentation

Les glucagonomes dérivent des cellules Alpha des îlots pancréatiques (41, 89). Environ 25% des glucagonomes chez l'Homme sont le résultat d'un adénome isolé, bénin, sécrétant du glucagon pancréatique, mais la majorité sont malins et ont déjà métastasé au moment du diagnostic (51). La taille moyenne des glucagonomes est de 6 cm (51).

I / B. 1) c) β. Epidémiologie

Les tumeurs pancréatiques sécrétant du glucagon sont extrêmement rares, que ce soit chez l'Homme ou chez le chien (51). Aucun cas n'a été décrit chez le chat (51).

I / B. 1) c) γ. Pathogénèse

La pathogénèse des lésions cutanées est mal connue, mais il semble qu'elles soient liées à la chute de la concentration sérique en acides aminés et à celle du taux de zinc dans les tissus (41). Le diabète apparaît à cause des effets glycogénolytique et néoglucogénique du glucagon (41).

I / B. 1) c) δ. Présentation clinique

Les personnes souffrant d'un glucagonome présentent classiquement un diabète sucré et des affections dermatologiques sévères (41, 51, 90). Les modifications dermatologiques précèdent généralement l'apparition du diabète (41). Les modifications dermatologiques sont classées en tant qu'érythème nécrotique migratoire, qui se présente comme une éruption avec des croûtes (41, 51, 89).

La dermatite nécrotique superficielle est une affection cutanée bien connue chez le Chien, qui peut être associée à une affection hépatique ou à un glucagonome (51, 90). L'érythème migratoire nécrotique est un état cutané similaire décrit chez l'Homme avec une tumeur pancréatique sécrétant du glucagon ou moins fréquemment avec d'autres maladies telles qu'une cirrhose du foie (90).

Le chien présente des lésions sévères de squames et de croûtes localisées sur les coudes, les jarrets, le nez et les jonctions cutané-muqueuses des yeux, des babines, de l'anus et du prépuce (41, 51, 90). Des lésions érythémateuses et croûteuses peuvent également être présentes au niveau de l'abdomen et autour de l'anus (51, 90). Une hyperkératose sévère et de nombreuses fissures peuvent être remarquées sur les coussinets des quatre membres, gênant l'animal pour marcher (51, 90). Les lésions sont similaires à celles observées lors de dermatite nécrotique superficielle, de dermatose liée au zinc ou de pemphigus foliacé (90).

D'autres signes cliniques sont possibles : glossite, stomatite, diarrhée, perte de poids ou anémie (51).

Le syndrome clinique est lié aux effets cataboliques du glucagon (41).

I / B. 1) c) ε. Diagnostic

Le diagnostic de cette affection se base essentiellement sur une hyperglucagonémie (supérieure à 1000 pg/mL), une hyperinsulinémie et une baisse de la concentration en acides aminés (41, 51, 89, 90). En effet, puisque le glucagon est impliqué dans le catabolisme des acides aminés pour fournir du glucose, des concentrations sériques élevées en glucagon ont pour conséquence une diminution marquée des concentrations en acides aminés (90). Des concentrations faibles en acides aminés entraînent la réduction des protéines de l'épiderme et la lyse nécrotique des kératinocytes par la suite (90).

Des élévations modérées en glucagon peuvent se produire lors de diabète acido-cétosique, d'insuffisance rénale ou hépatique, de septicémie ou de dénutrition (51).

Leur taille conséquente (6 cm en moyenne) les rend facilement identifiables par échographie voire par scanner (51). La localisation d'une tumeur des îlots pancréatiques permet de confirmer le diagnostic via une analyse anatomo-pathologique ou immunocytochimique (positivité pour le glucagon) (41).

I / B. 1) c) ζ. Traitement

Le traitement de choix pour le glucagonome est la résection chirurgicale de la tumeur (41, 51). L'excision chirurgicale de la tumeur pancréatique chez l'Homme entraîne la résolution des lésions cutanées en quelques jours (90).

L'octréotide peut être utile pour aider à contrôler l'apparition des signes cliniques chez l'Homme (51). Les agents de chimiothérapie, y compris la streptozocine, ont été essayés et sont parfois efficaces pour traiter les personnes chez qui l'opération est impossible (51). Si des métastases sont présentes, les manifestations dermatologiques du phénomène tumoral devraient s'améliorer à l'aide d'infusions d'acides aminés, d'une corticothérapie ou d'une supplémentation en zinc (41).

Chez le Chien, le pronostic de la dermatite nécrotique superficielle doit être considéré comme très sombre car la majorité des cas rapportés avaient une atteinte hépatique avancée et sont morts suite au problème cutané dans les mois qui ont suivi le diagnostic (51, 90). La mort peut également être liée à une pancréatite, complication de l'intervention chirurgicale (51). Chez les patients humains présentant des tumeurs non opérables, une débilitation chronique ou des complications thrombo-emboliques peuvent conduire à la mort du malade (51).

I / B. 1) d) Peptidome pancréatique

I / B. 1) d) α. Présentation

Le polypeptide pancréatique est couramment identifié dans les tumeurs pancréatiques endocrines qui subissent un examen immunocytochimique (41). Cependant la production du polypeptide pancréatique en tant qu'hormone prédominante sur une tumeur n'a été observée qu'une seule fois sur un chien (41).

I / B. 1) d) β. Présentation clinique

Les signes cliniques comprenaient des vomissements chroniques, de l'anorexie et une perte de poids (41). Des ulcérations duodénales et une hypertrophie gastrique ont été identifiées à l'endoscopie et à l'autopsie (41).

I / B. 1) d) γ . Pathogenèse

Bien que les tumeurs sécrétant le polypeptide pancréatique ne sont généralement pas associées à un tableau clinique spécifique chez l'Homme, les chercheurs ont supposé que les teneurs élevées en polypeptide pancréatique peuvent avoir pu provoquer les symptômes chez ce chien car le polypeptide pancréatique peut diminuer la sécrétion de bicarbonate pancréatique et est un faible stimulant de la sécrétion d'acide gastrique (41).

I / B. 1) d) δ . Diagnostic

Les concentrations sériques en polypeptide pancréatique étaient augmentées de manière significative et le marquage immunocytochimique de la tumeur pancréatique et de ses métastases était positif pour le polypeptide pancréatique (41).

I / B. 1) e) VIPome (diarrhée liquidienne, hypokaliémie, syndrome achlorhydrique)

En 1958, Verner et Morrison ont pour la première fois découvert un syndrome chez l'Homme avec des symptômes tels qu'une diarrhée liquidienne profuse de la couleur du thé, une hypokaliémie un faible taux d'acide chlorhydrique, liés à la présence d'une tumeur des îlots pancréatiques (41).

Dans la plupart des cas, le tableau clinique est dû à la sécrétion par la tumeur du peptide intestinal vasoactif (VIP) (41). La diarrhée profuse et l'hypokaliémie sont dues à la stimulation de l'AMP cyclique par le VIP, entraînant une sécrétion massive d'eau et d'électrolytes de l'intestin grêle et du pancréas (41). Le VIP inhibe également la sécrétion gastrique, ayant pour conséquence une baisse de la concentration en acide chlorhydrique, voire une absence totale de cette molécule dans le tractus digestif (41). Les complications mortelles incluent la déshydratation, l'acidose métabolique et l'hypoglycémie (41).

Les symptômes disparaissent suite à la résection chirurgicale de la tumeur pancréatique (41).

Aucun VIPome n'a été décrit pour l'instant chez le Chien ou chez le Chat (41).

I / B. 1) f) Somatostatine (syndrome d'inhibition)

Une tumeur produisant de la somatostatine et dérivant des cellules Delta du pancréas est responsable chez l'Homme d'un syndrome combinant intolérance au glucose, lithiases biliaires, maldigestion, diarrhée, stéatorrhée, indigestion, baisse du taux d'acide chlorhydrique dans le tractus digestif et perte de poids (41). Cette tumeur est généralement décelée au cours de l'intervention visant à retirer les calculs biliaires (41). Le tableau clinique est lié aux effets inhibiteurs de la somatostatine sur les autres cellules APUD sécrétant l'insuline, le glucagon, la cholécystokinine et la gastrine (41).

Aucun somatostatine n'a été décrit chez le Chien ou chez le Chat jusqu'à présent (41).

I / B. 1) g) Autres APUDomes

Chez les personnes qui ont des tumeurs pancréatiques endocrines, l'excès de sécrétion d'adrénocorticotropine (hyperadrénocorticisme), d'hormone thyroïdienne (hypercalcémie), de sérotonine ou d'autres amines (syndrome carcinoïde), ou de vasopressine (syndrome d'une anomalie de sécrétion de l'hormone anti-diurétique) a été rapporté dans de rares cas (41). Le clinicien doit être capable de reconnaître ces syndromes chez le Chien ou chez le Chat (41). Des essais radio-immunologiques et des analyses immunocytochimiques permettent de confirmer le diagnostic (41).

I / B. 1) h) Tumeurs endocrines multiples

Les tumeurs endocrines multiples sont un groupe de syndromes liés à l'hypersecretion de plusieurs glandes endocrines suite à une hyperplasie, un adénome ou un adénocarcinome (51). Des tumeurs de type 1 et 2 ont été décrites chez l'Homme, le type 2 étant subdivisé en 2A et 2B (51).

Des syndromes cliniques variés peuvent se produire (51). Les types cellulaires impliqués dans ces tumeurs sont classiquement les cellules APUD (51). Une transformation histologique peut être observée de l'hyperplasie vers l'adénome, parfois même vers

l'adénocarcinome (51). Le développement des tumeurs endocrines multiples est un processus multicentrique où chaque tumeur dérive d'un clone unique (51).

Le type 1 chez l'Homme est le résultat de tumeurs pituitaire, des îlots pancréatiques et des parathyroïdes (51, 70). L'hypercalcémie, conséquence de l'hyperparathyroïdie, est la modification la plus facilement identifiée ; la tumeur des îlots pancréatiques, généralement un gastrinome ou un insulinome, peut aussi entraîner des modifications (51). La tumeur pituitaire sécrète généralement de la prolactine, stimulant la production lactée (51). Les tumeurs sécrétant l'hormone de croissance sont possibles : elles entraînent une acromégalie et des tumeurs corticotropes entraînant un syndrome de Cushing (51).

Le type 2A est caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et parfois une hyperparathyroïdie (51).

Le type 2B est caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et de multiples « neuromas » muqueux qui peuvent être trouvés sur la langue, les lèvres, les zones sous-conjonctivales et le long du tractus gastro-intestinal (51). Il est beaucoup plus agressif que le précédent (51).

Les types 1 et 2 ont été rapportés en médecine vétérinaire (51). La majorité des cas se rapprochaient du type 2A puisqu'ils associaient soit une tumeur de la thyroïde et un phéochromocytome, soit une tumeur de la thyroïde, une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome, ou bien encore une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome (51).

Un cas de tumeur endocrine pancréatique positive pour la sécrétion de polypeptide pancréatique et d'insuline a été rapporté chez un chien présentant une gastropathie hypertrophique et de multiples ulcères duodénaux (9). Les symptômes se résumaient à des vomissements fréquents, de l'anorexie et à une perte de poids massive (9). Les examens complémentaires ont révélé une hypoprotéinémie, une leucocytose, une hypoglycémie et une alcalose métabolique (9). A l'autopsie, six nodules de forme ronde à ovale ont été découverts dans le lobe crânial du pancréas (9). La muqueuse de la région pylorique de l'estomac contenait également de nombreux petits nodules (9).

Ce cas est exceptionnel dans la mesure où l'on note une immunoréactivité marquée pour le polypeptide pancréatique chez un animal avec une hyperplasie gastrique et des ulcères duodénaux (symptômes généralement présents lors de gastrinome) (9). D'après la littérature, des niveaux plasmatiques élevés de polypeptide pancréatique peuvent être utiles en tant que marqueur des tumeurs pancréatiques endocrines chez l'homme, mais cette hormone peut être augmentée dans d'autres cas de figure : patient âgé, entérectomie, pathologie inflammatoire non infectieuse chronique, diarrhée aiguë, insuffisance rénale chronique, diabète ou pancréatite chronique récidivante (9).

Chez le chien, le polypeptide pancréatique est généralement localisé dans le lobe droit du pancréas ; un petit nombre supplémentaire de cellules sécrétant ce polypeptide peuvent être découvertes dans l'estomac ou l'intestin grêle (9). La combinaison de l'hypoglycémie et de la gastrite hypertrophique avec des ulcères duodénaux chez ce chien présentant une tumeur endocrine pancréatique multi hormonale suggère que les signes cliniques chez certains chiens avec des tumeurs endocrines pancréatiques peuvent être dus à plusieurs hormones (9). Cela peut être lié au fait que dans certains cas, la sévérité de l'hyperinsulinémie masque les effets des autres hormones (9).

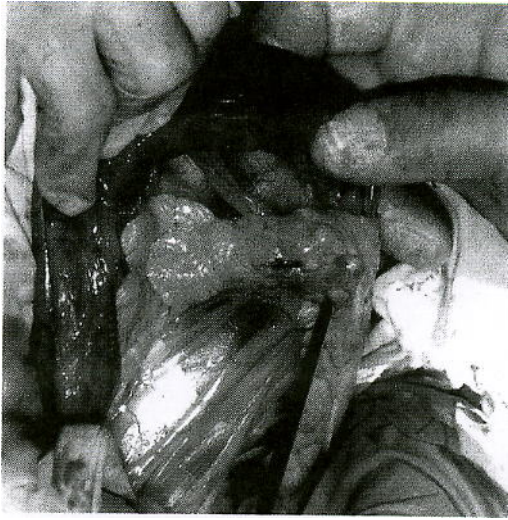
I / B. 2) Tumeurs du pancréas exocrine

I / B. 2) a) Présentation

Les adénomes pancréatiques sont rares (< 5%) et n'entraînent aucun signe clinique (80, 86, 98). Ils ne nécessitent pas de traitement, si ce n'est lorsqu'ils provoquent l'apparition de signes cliniques (86). Le pronostic est alors favorable (86).

De nombreuses tumeurs s'avèrent être malignes à l'analyse histo-pathologique (86). Il est donc recommandé d'effectuer une pancréatectomie partielle même lorsque la tumeur semble bénigne à la laparotomie (86) (cf. Figure 17).

Figure 17 : Adénocarcinome pancréatique (19).



Les adénocarcinomes du pancréas exocrine sont plus fréquents et font l'objet de cette discussion.

Bien que rares chez les petits animaux, ils sont de haute malignité et métastasent précocement au foie, aux nœuds lymphatiques régionaux, au mésentère, au duodénum, à l'estomac et occasionnellement aux poumons, souvent bien avant l'apparition des signes cliniques (8, 11, 46, 58, 80, 89, 98).

Ils sont le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé de la maladie où les symptômes résultent de l'extension métastatique de la maladie (10, 11). En l'absence de symptômes spécifiques (insuffisance pancréatique peu fréquente), le diagnostic est souvent tardif et est établi à la faveur d'une laparotomie exploratrice (10, 79). Le stade évolutif est souvent trop avancé pour permettre le succès du geste chirurgical (10, 79).

I / B. 2) b) Épidémiologie

Les adénocarcinomes de la portion exocrine de la glande (tubulaires plus souvent qu'acinaires) constituent les tumeurs pancréatiques les plus fréquentes (10, 98). Elles se situent préférentiellement dans le corps du pancréas (11, 46). La tumeur envahit fréquemment

la graisse péripancréatique, le duodénum, le foie et l'estomac (11, 46, 79). Les femelles âgées et les races telles que l'Airedale terrier, le Boxer, le Labrador retriever et le Cocker Spaniel y sont prédisposées (8, 10, 79, 89, 98). Si les lésions sont confinées au pancréas, il peut s'agir d'adénome ou d'hyperplasie nodulaire dont l'exérèse par pancréatectomie présente un pronostic favorable. De telles lésions sans signification clinique peuvent s'observer chez les chats âgés. Une alopecie des parties ventrales du corps associée à un aspect luisant de la peau a été décrite chez des chats atteints d'adénocarcinome pancréatique métastatique. Exceptionnellement, le pancréas peut être le siège de carcinomes indifférenciés, de sarcomes des tissus mous ou bien encore de métastases de lymphosarcomes, de tumeurs duodénales et de tumeurs des voies biliaires (10).

Les carcinomes du pancréas exocrine sont encore plus rares chez le chat (89). Aucune prédisposition raciale, ni de sexe n'a été rapportée (89). Les animaux généralement atteints sont âgés (89).

II/ B. 2) c) Présentation clinique

Les signes cliniques sont généralement discrets et peu spécifiques, se confondant aisément avec ceux d'une pancréatite chronique (11, 79, 80). Il s'agit :

- De vomissements, anorexie, dépression et douleur abdominale (79, 80, 89, 98).
- D'une perte de poids (79, 89, 98)
- D'un abattement (79, 89, 98)
- D'un ictère provoqué par une obstruction du conduit biliaire ou par l'extension de métastases au foie (11, 79, 80, 98).
- De vomissements persistants, sans amélioration avec un traitement, suite à l'invasion ou l'obstruction du duodénum (80).
- D'un épanchement péritonéal lié à la présence d'un carcinome péritonéal (80, 98).

Les signes cliniques associés aux carcinomes pancréatiques exocrines du chat sont peu spécifiques, de même que pour le chien : anorexie, vomissements et perte de poids (89). D'autres signes cliniques ont été rapportés tels que une léthargie, un ictère, une constipation, une diarrhée, une stéatorrhée, de la fièvre, une déshydratation et un abdomen distendu (89). Contrairement au chien, le chat a généralement des masses abdominales plus grosses et plus faciles à palper (89). Un cas d'alopecie paranéoplasique unique a été décrit chez un chat présentant un carcinome pancréatique acineux (89).

I / B. 2) d) Diagnostic

Les examens hématologiques et biochimiques sont la plupart du temps normaux (79, 98). Ils peuvent parfois montrer une anémie modérée, une neutrophilie et une bilirubinémie (si il y a une occlusion du canal cholédoque) (79, 98). Une augmentation des concentrations sériques en amylase et lipase peut être notée (79, 89, 98). Dans les cas les plus sévères, des signes d'insuffisance pancréatique peuvent se développer (98).

On peut parfois mettre en évidence une masse dans le quadrant crânial droit de l'abdomen par palpation, radiographie abdominale ou échographie abdominale chez un animal avec des signes de pancréatite chronique ou de pathologie hépatique obstructive (79, 80) (cf. Figures 18 et 19).

Figure 18 : Coupe échographique d'un adénocarcinome pancréatique (flèche blanche). Plusieurs nodules (LN) de petite taille ont été trouvés à l'angle pyloro-duodénal. Ils représentaient la tumeur pancréatique ainsi que des métastases lymphatiques régionales (64).

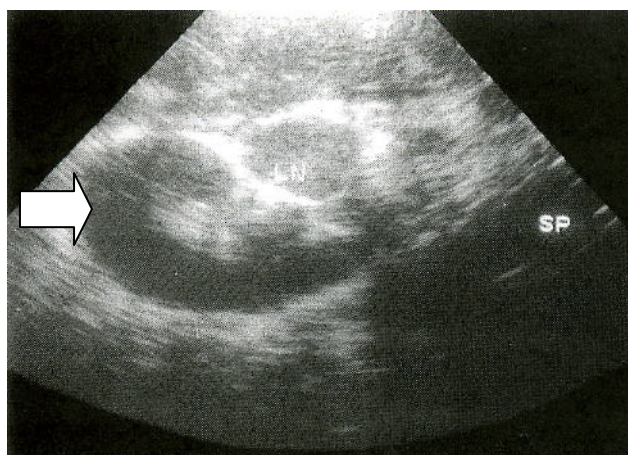
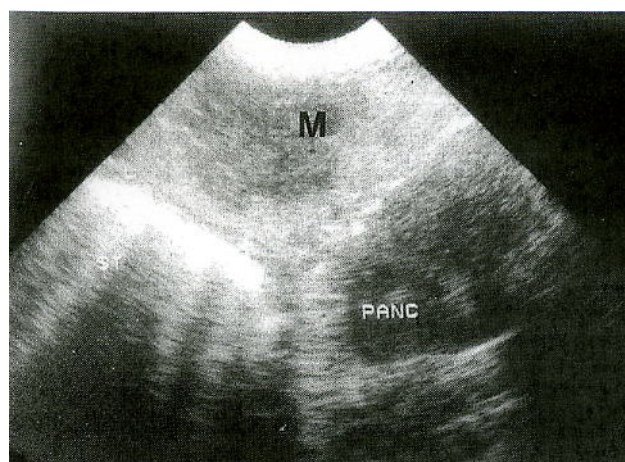


Figure 19 : Coupe échographique d'un adénocarcinome pancréatique. Une large masse faiblement échogène (PANC) ainsi que de nombreuses métastases hépatiques ont été détectées (M) (64)



La biopsie à l'aiguille fine peut être réalisée afin de différencier les lésions diffuses du pancréas causées par la tumeur des lésions de pancréatite chronique (8, 58, 79). Cette

technique est la moins invasive car elle permet d'obtenir des échantillons représentatifs sans traumatisme majeur du parenchyme pancréatique (8, 58). Si un épanchement est présent dans l'abdomen, l'examen cyto-pathologique du fluide peut permettre d'établir le diagnostic mais il donne des résultats moins fiables que la biopsie tissulaire (8, 98).

Une laparotomie exploratrice et une biopsie chirurgicale permettent d'établir le diagnostic final (58, 80). Dans la mesure où la pancréatite chronique et les adénocarcinomes pancréatiques ont une apparence similaire, un examen histo-pathologique se révèle nécessaire (80).

I / B. 2) e) Traitement

Les indications cliniques de la pancréatectomie totale sont restreintes aux tumeurs localisées au pancréas sans preuve évidente de métastases, aux nécroses étendues associées à une pancréatite et à un traumatisme (92). La pancréatectomie totale est rarement indiquée dans le cas d'adénocarcinome pancréatique exocrine puisque la plupart du temps, des métastases sont présentes et le duodénum est impliqué au moment de l'exploration chirurgicale (92, 98). Elle est donc indiquée dans le cas des adénocarcinomes du pancréas exocrine sans mise en évidence de métastases ; l'exérèse complète de la tumeur primaire peut être réalisée de même que celle des nœuds lymphatiques proximaux (92). Il faut cependant bien être conscient des problèmes post-opératoires posés par ce type d'intervention. Les suites de la pancréatectomie totale seront présentées ultérieurement dans ce travail.

Une pancréatectomie totale ou une pancréaticoduodénectomie ont été décrites chez l'Homme mais entraînent un fort taux de mortalité durant la chirurgie sans amélioration du taux de guérison (98). Un court-circuit du tractus gastro-intestinal (gastro-jéjunostomie) est une option à court-terme si le risque d'obstruction biliaire est important (98).

La radiothérapie et la chimiothérapie n'ont pas donné des résultats intéressants que ce soit chez l'Homme ou chez l'Animal (98).

I / C. Traumatismes pancréatiques

Les traumatismes pancréatiques sont rares probablement du fait de la position anatomique profonde du pancréas au sein de l'abdomen et de sa riche vascularisation qui permet la guérison rapide des contusions (10). Ils sont occasionnellement découverts lors d'une laparotomie exploratrice, associés fréquemment à d'autres lésions (21, 58).

Un traumatisme important peut cependant entraîner une pancréatite clinique dont les modalités de traitement sont identiques aux inflammations d'autres origines (10). Le traitement n'est pas forcément indispensable si les lésions sont minimales (58).

Ainsi, les chats défenestrés peuvent développer des pancréatites d'origine traumatique qui nécessitent une vigilance clinique (10). Néanmoins la majorité des traumatismes pancréatiques sont liés à des lésions pénétrantes de l'abdomen (11, 21).

L'aorte, la veine cave caudale, les artères et veines mésentériques crânielles et les vaisseaux spléniques sont en relation étroite avec le pancréas (11). Ceci explique pourquoi les traumatismes impliquant le pancréas sont souvent associés à des lésions vasculaires (11). Ne pas visualiser ces lésions au cours d'une coeliotomie exploratrice mène à de sérieuses complications (11).

Le pancréas est peu sensible aux manipulations chirurgicales pour peu que celles-ci soient délicates (10).

I / D. Inflammation et kystes pancréatiques

I / D. 1) Pancréatites

I / D. 1) a) Présentation

Elles se définissent comme des inflammations aiguës ou chroniques du pancréas (80). On distingue au sein des pancréatites deux grands types d'affection, sur la base de leurs caractéristiques étiopathogéniques et lésionnelles :

- la nécrose pancréatique aiguë, suite à l'activation des enzymes au sein du pancréas, ceci entraînant une autodigestion progressive de la glande (80) (cf. Figure 20)
- la pancréatite hémorragique ascendante, due à un agent phlogogène (80).

A l'examen clinique, il apparaît difficile de différencier ces deux types lésionnels. On distinguera les pancréatites selon leur caractère aigu ou chronique et leur évolution naturelle.

Figure 20 : Aspect macroscopique d'une pancréatite. Le pancréas est tuméfié, couvert de zones de nécrose lipidiques blanchâtres (cystostéatonécrose), hémorragique et comporte des zones de nécrose parenchymateuse (10).



L'incidence annuelle de la nécrose pancréatique aiguë chez le chien est de 3 pour 1000 (10). La littérature vétérinaire contient peu d'écrits sur les maladies pancréatiques du chat, d'autant plus que l'espèce féline développe rarement une nécrose pancréatique aiguë.

La pancréatite canine la plus fréquente est la forme aiguë à résolution spontanée. Les autres formes comprennent les pancréatites aiguës récidivantes et les pancréatites chroniques (10).

I / D. 1) b) Epidémiologie

Les animaux prédisposés sont les chiennes femelles sédentaires et obèses d'âge moyen, le Schnauzer miniature et le Teckel ainsi que les chats âgés de toute race (10). Deux études rapportent cependant une incidence plus importante de la pancréatite chez la race siamoise (53).

I / D. 1) c) Etiologie

La plupart des nécroses pancréatiques aiguës ont une cause inconnue (79, 80). Cependant certains facteurs prédisposants ont été proposés :

- l'obésité et la prise alimentaire régulière d'aliments riches en graisses (10, 26, 79)
- l'ingestion d'aliments gras
- l'hyperlipidémie, qui peut-être la conséquence de l'ingestion d'aliments gras, d'un hyperadrénocorticisme, d'un diabète, d'une hypothyroïdie ou de l'hyperlipidémie idiopathique des Schnauzers nains (79, 80, 82)
- les corticothérapies et l'hyperadrénocorticisme (38, 80)
- les stéroïdes (10)
- l'hypercalcémie, lorsque la mesure du calcium total excède 15 mg/dL ; elle se retrouve lors de syndrome paranéoplasique, d'hyperparathyroïdie ou d'intoxication à la vitamine D (79, 80)
- les traumatismes abdominaux accidentels ou chirurgicaux (38, 52, 79, 80, 82)
- l'hyperstimulation pancréatique par des agents tels que le venin de scorpion, les inhibiteurs des cholinestérases, les agonistes cholinergiques ou la céruléine (un analogue de la cholécystokinine)
- l'ischémie pancréatique, présente lors d'hypovolémie, de thrombose ou de stase locale dans les microvaisseaux pancréatiques (38, 52, 79, 80)

- les affections néoplasiques pancréatiques (80)
- les affections rénale ou hépatique sous-jacentes (38).

Les pancréatites hémorragiques ascendantes sont quant à elles liées à l'introduction dans les canaux pancréatiques d'un agent phlogogène :

- les reflux de contenu duodénal (bile, enzymes actives, bactéries) dans le canal pancréatique principal (79, 80)
- les obstructions du conduit pancréatique, résultant d'une duodénite, d'un œdème, de spasmes, de calculs, d'affections néoplasiques, de métastases ou de la migration erratique de parasites
- les affections du canal cholédoque (les pancréatites du chat peuvent être associées à une cholangiohépatite et à une inflammation de la vésicule biliaire) (52, 53, 80).
- les infections, telles que l'ascension des bactéries du tractus digestif, les parvoviroses et les migrations erratiques des parasites intestinaux ; plus rarement la Péritonite Infectieuse Féline, la Toxoplasmose et l'infection par *Eurytrema procyonis* (38, 52, 79, 80, 82)

Le processus inflammatoire débute, soit directement dans le parenchyme (infections hématogènes telles que la Toxoplasmose), soit dans les canaux (affections ascendantes) pour s'étendre rapidement à l'ensemble du parenchyme pancréatique.

Dans la suite de cette thèse, nous nous intéresserons essentiellement à la nécrose pancréatique aiguë que nous désignerons sous le terme de « pancréatite ».

I / D. 1) d) Pathogenèse

Toutes les étapes conduisant à la pancréatite ne sont pas encore élucidées mais la destruction des membranes des cellules acineuses (rendues perméables) et l'activation du trypsinogène au sein du pancréas sont mises en cause (80). On assiste à une autodigestion de la glande du fait d'une activation intra tissulaire prématurée des proprotéases en protéases

actives (dérèglement de l'inhibiteur tryptique) et d'une hypersécrétion enzymatique ainsi que d'une diminution d'excrétion (10, 40, 79). Celui-ci entraîne une cascade d'activation d'enzymes et donc l'autodigestion de la glande (40, 80).

Certains facteurs amplifient le phénomène et l'entretiennent : les radicaux libres dérivés de l'oxygène, l'activation du complément, le système kalikréine-kinine et l'ischémie pancréatique (10, 80). De ces phénomènes découle une nécrose hémorragique du parenchyme. Non traitée, cette affection peut culminer en un état de choc (parfois septique lié aux endotoxines bactériennes) combiné à une coagulation intravasculaire disséminée, à un œdème pulmonaire et à une défaillance du myocarde, potentiellement fatals (10).

I / D. 1) e) Présentation clinique

I / D. 1) e) α. Pancréatite canine

Les symptômes sont peu spécifiques :

- Vomissements (signe le plus fréquent mais parfois absent), anorexie, dépression et déshydratation (10, 80)
- Douleur abdominale crâniale, pouvant aller de discrète à sévère ; elle peut se manifester par de l'anxiété, des halètements, des tremblements, un dos voussé, la recherche d'une position antalgique ou de surfaces froides, ou de la douleur à la palpation (10, 80). Elle semble liée à l'hypertension interstitielle des conduits pancréatiques et du pancréas lui-même (69). En effet, une pression interstitielle élevée est l'origine principale de la réduction du flux sanguin (69). L'ischémie semble donc être l'une des causes principales de la douleur et la décompression des conduits permet d'augmenter le flux sanguin pancréatique (69).
- Diarrhée, parfois hémorragique (80)
- Hyperthermie, liée à l'inflammation et/ou l'infection (80)
- Faiblesse, voire état de choc dans les cas les plus sévères (80).

I / D. 1) e) β . Pancréatite féline

Les chats présentant préférentiellement des pancréatites chroniques évoluant à bas bruit, les signes cliniques sont non spécifiques : léthargie, anorexie et perte de poids, avec ou sans vomissement (80).

Une cholangite ou une cholangiohépatite sont souvent associées aux pancréatites félines. Ceci s'explique par l'anatomie des conduits biliaire et pancréatiques qui se rejoignent et ont un orifice commun dans le duodénum chez le chat (80) (cf. Figure 21).

Figure 21 : Aspect macroscopique d'une pancréatite chronique fibrosante à l'origine d'une cholestase (10).



I / D. 1) f) Diagnostic

I / D. 1) f) α . Radiographie

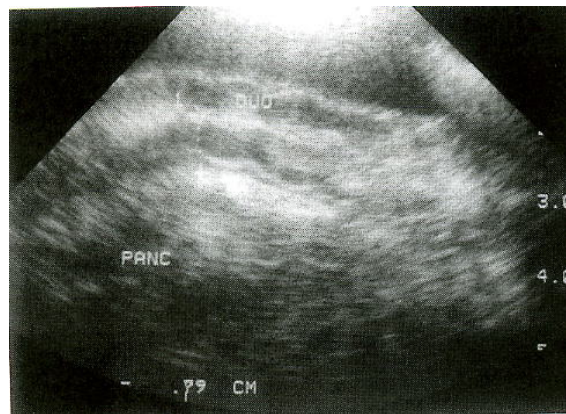
On observe parfois une perte de contraste dans le quadrant supérieur droit et une position anormale du duodénum (10, 34).

I / D. 1) f) β . Echographie abdominale

Une évaluation complète du pancréas, du tissu adipeux mésentérique voisin, du duodénum et des voies biliaires est nécessaire pour établir un diagnostic de pancréatite (64). Dans la plupart des cas de pancréatite aiguë, le pancréas est de taille augmentée et

diffusément hypoéchogène par rapport au tissu adipeux mésentérique (64) (cf. Figure 22). Celui-ci est plus échogène que la normale à cause du processus de saponification. Les zones hypoéchogènes correspondent aux régions enflammées, oedématisées et hémorragiques (64).

Figure 22 : Coupe échographique longitudinale d'un pancréas hypertrophié et diffusément hypoéchogène par rapport au tissu adipeux mésentérique qui l'entoure (duo = duodénum descendant, panc = pancréas) (64).



Le lobe droit du pancréas est le plus fréquemment mis en évidence lors d'une échographie (64). Le lobe droit se trouve le plus souvent en position dorsale ou dorso-médiale par rapport au duodénum (64). Occasionnellement, il peut se trouver dorso-latéralement par rapport au duodénum (64).

Un épaississement de la paroi duodénale (6 mm et plus) peut être observé dans le cas d'inflammation plus sévère (64). Cet épaississement est rarement accompagné d'une perte complète des couches échographiques de la paroi duodénale (64).

Dans certains cas d'inflammation sévère, il est parfois possible d'observer une dilatation importante des voies biliaires résultant de la compression extra-luminale exercée par le pancréas hypertrophié (64). La présence occasionnelle d'ascite facilite l'examen échographique (64).

Dans les cas de pancréatite chronique, les modifications échographiques du pancréas peuvent être similaires à celles décrites pour la pancréatite aiguë (64).

La présence de foyers hyper ou hypoéchogènes est relativement fréquente (64). Des foyers de minéralisation (avec cône d'ombre) sont parfois présents (64).



L'échographie est en fait surtout utile en cas de masse pancréatique secondaire (10, 82).

Chez le chat, l'échographie est l'outil de diagnostic le plus intéressant pour la pancréatite car le diagnostic basé sur les dosages sanguins de lipase et d'amylase est souvent erroné (45).

I / D. 1) f) γ . Autres outils de diagnostic

La mesure du taux sérique en TLI (Trypsin-Like Immunoreactivity) peut être augmentée lors de pancréatite chez le chat mais n'est pas pathognomonique de cette affection (82).

I / D. 2) Complications

I / D. 2) a) Pseudo-kystes et abcès pancréatiques

I / D. 2) a) α . Présentation

Ils sont peu fréquents et représentent souvent des complications de pancréatite (27, 64). Cependant, il est important de les identifier afin d'établir au plus vite le traitement approprié (64).

Les pseudo-kystes et les abcès pancréatiques, sont caractérisés par la persistance ou la récurrence des signes cliniques (38, 53, 58, 80). Ils correspondent au développement d'une collection de fluides contenant des enzymes pancréatiques et des débris qui forment un sac de tissu fibreux non-épithélialisé dans le tissu péri-pancréatique, qui peut être stérile (pseudo-kyste) ou infecté (abcès) (26, 27, 40, 54, 80). Leur formation est la conséquence de l'inflammation chronique et de la nécrose du parenchyme pancréatique (40). On estime leur incidence de 10 à 27 % des cas de pancréatite (7).

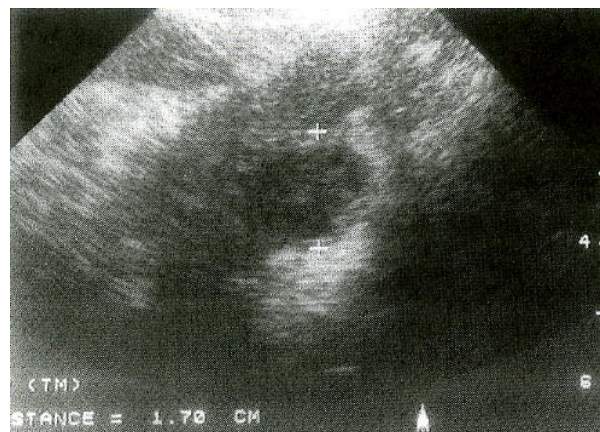
Macroscopiquement, pour les abcès pancréatiques, il s'agit de lésions hémorragiques, nécrotiques et purulentes au sein ou à la périphérie du parenchyme pancréatique. La source de contamination bactérienne peut être d'origine intestinale ou hématogène. Exceptionnellement, des lésions pseudo-kystiques stériles peuvent également apparaître à la suite de pancréatites

(10). L'aspiration du contenu liquidien de la masse à l'aide d'une sonde échographique est couramment recommandée pour différencier les abcès des pseudo-kystes (53).

I / D. 2) a) β . Diagnostic

A l'examen échographique, ils apparaissent souvent comme des lésions hypo à anéchogènes, à contours arrondis et de taille variable (64). On observe en effet le plus souvent une structure hypoéchogène tubulaire située dorsalement et médialement le long du duodénum proximal dans l'aire de projection du pancréas (40) (cf. Figure 23). A la périphérie de cette structure on remarque une zone hyperéchogène mal définie correspondant à la pancréatite (40). Ces lésions ne peuvent cependant pas être distinguées échographiquement des kystes de rétention ou des kystes congénitaux (64) (cf. Figure 24).

Figure 23 : Coupe échographique d'un abcès pancréatique. La cavité faiblement échogène représente l'abcès (entre les curseurs). Une ponction échoguidée a été réalisée afin d'obtenir le diagnostic (64).

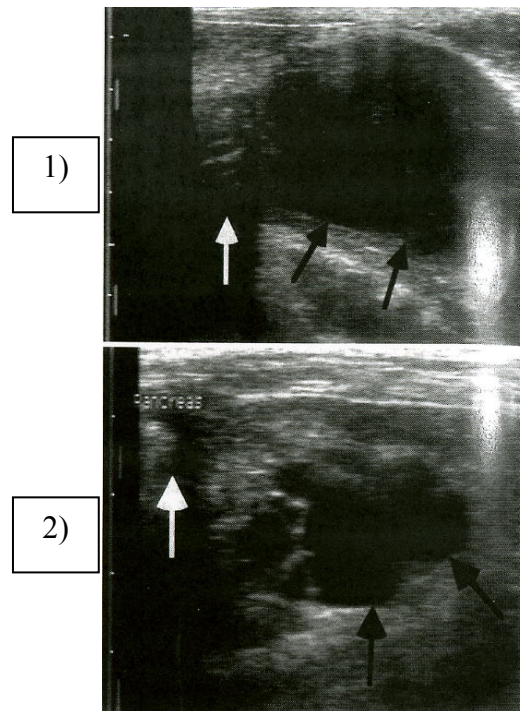


Une ponction échoguidée peut être réalisée pour obtenir un diagnostic final (par examen bactériologique et cytologique du prélèvement) (64).

Figure 24 : Coupe échographique du pancréas

(1) d'un chien présentant un pseudo-kyste unique

(2) d'un chat présentant de multiples pseudo-kystes (27).



Un dosage des concentrations en lipase et amylase plasmatiques comparées aux concentrations (plus élevées) de ces constituants dans le liquide de rinçage péritonéal permet d'établir un diagnostic spécifique (10)

L'augmentation de la concentration sérique en TLI (Trypsin-Like Immunoreactivity) est un test diagnostique prouvé comme étant le plus précoce dans les pancréatites expérimentales (10).

I / D. 2) b) Autres complications

Un examen échographique permet de mettre en évidence ce type de lésion :

- Les rechutes chroniques de pancréatite, entrecoupées occasionnellement de pancréatites aiguës (80)

- La fibrose et l'atrophie du tissu pancréatique, se manifestant par un diabète et/ou une insuffisance pancréatique exocrine (80)
- Une affection hépatique, résultant de l'obstruction du conduit biliaire commun par une pancréatite chronique fibrosante (58, 80).

I / D. 3) Indications chirurgicales

Le geste chirurgical ne s'inscrit pas dans le traitement de routine de la pancréatite aiguë (10). Le traitement médical est privilégié dans la plupart des cas : diète totale, stabilisation hydro électrolytique, analgésiques, antibiotiques (10, 58, 95). Cependant l'intervention chirurgicale trouve son indication dans certaines situations.

La décision d'opérer un animal souffrant d'une pancréatite est délicate à prendre dans la mesure où la plupart des patients concernés présentent un risque anesthésique et chirurgical élevé. L'opération peut aggraver la situation de l'animal. Considérer toutes les options thérapeutiques et discuter du pronostic et des complications éventuelles avec le propriétaire semble indispensable avant l'intervention(80).

Les cas de figure où l'acte chirurgical trouve un intérêt sont :

- Echec du traitement médical au bout de 4 à 5 jours : sur la base d'un diagnostic fiable, l'intervention est envisageable dès lors que l'état du patient ne s'améliore pas ou, pire, se détériore avec le traitement médical (10, 26, 27, 34, 80, 92).
- Présence d'un abcès ou d'une masse pancréatique : opter pour le geste chirurgical si les examens échographiques révèlent la persistance ou la croissance d'un abcès ou d'une masse pancréatique et si l'état du patient nécessite une thérapeutique agressive (10, 26, 38, 54, 58, 80, 82, 86, 92). L'abcès pancréatique constitue une séquelle grave des pancréatites aiguës ou chronique avec obstruction ductulaire (54). En médecine humaine l'absence de drainage chirurgical d'une telle lésion entraîne 100% de mortalité (10, 26, 56). Chez l'animal comme chez l'homme, seulement 30 à 50% des sujets traités chirurgicalement survivent (10). La décision de réaliser ou non une opération invasive pour drainer ou ôter la masse pancréatique doit être prise pour

chaque cas en tenant compte de la sévérité de la maladie (53). Les kystes qui ont le plus de chances de se résoudre spontanément sont de taille inférieure à 4 cm et uniques (27). La cystogastrostomie, la cystoduodénostomie et la cystojéjunostomie endoscopiques permettent d'avoir moins de complications avec un taux de récurrence plus faible (27, 54).

- Ictère sévère suite à une obstruction biliaire extra-hépatique (58, 80, 82). L'inflammation des tissus suite à la pancréatite peut entraîner une obstruction biliaire. L'échographie est utile pour établir un diagnostic fiable. Si l'obstruction et l'ictère associé ne régressent pas avec le traitement médical, l'exploration chirurgicale et la décompression du conduit biliaire peuvent être nécessaires (80). Lors de pancréatite chronique fibrosante, l'obstruction biliaire nécessite une dérivation du type cholécystoduodénostomie (10, 53).
- Pancréatite aiguë et péritonite septique. Des péritonites aiguës peuvent se présenter suite à une pancréatite. Un rinçage chirurgical et un drainage sont nécessaires (10, 80).
- Incapacité à poser un diagnostic définitif sans autre technique (10, 76, 92).

Aussi, la laparotomie permet de mettre en place une sonde de jéjunostomie pour maintenir une alimentation entérale tout en limitant la sollicitation fonctionnelle du pancréas (10).

II / Techniques chirurgicales

II / A. Anesthésie

II / A. 1) Considérations pré-anesthésiques

Avant toute intervention chirurgicale, le vétérinaire doit réaliser un examen complet et avoir une connaissance exacte des commémoratifs et de l'anamnèse de l'animal (80).

Il doit également prendre en considération les facteurs qui augmentent le risque chirurgical : l'âge, l'état général, le risque septique, l'hypoprotéinémie, les coagulopathies intra-vasculaires disséminées (CIVD), la présence d'un diabète et les affections autres que pancréatiques (80).

II / A. 1) a) Pancréatites

Il faut tout d'abord doser les facteurs de coagulations chez les animaux à pancréatite sévère qui peuvent présenter une CIVD (80). A cette première évaluation, il faut faire un bilan afin de réaliser une stabilisation hydrique, électrolytique et acido-basique avant l'intervention (10)

Un traitement antibiotique bactéricide par voie parentérale est également initié avant la chirurgie : l'association pénicilline/streptomycine semble donner de bons résultats (10, 61).

Lors de pancréatite aiguë, les corticoïdes peuvent être bénéfiques pour l'animal en état de choc (61). Cependant, leur utilisation doit être limitée aux animaux sévèrement touchés car il a été prouvé qu'ils peuvent dégrader la situation dans les formes bénignes de la maladie (61).

Au plan analgésique, la morphine doit être évitée car elle produit des spasmes des conduits pancréatiques et biliaires (61). La péthidine à la dose de 10 mg/kg semble être la molécule de choix (61).

Une molécule anti-cholinergique telle que l'atropine diminue les sécrétions pancréatiques (61). Elle peut être bénéfique dans deux situations (61) :

- En cas d'œdème accompagnant une affection pancréatique.
- En deuxième lieu, en cas de péritonite provoquée par les enzymes pancréatiques, normalement sécrétées sous forme de précurseurs inactifs, activées et libérées dans la cavité abdominale, conjointement à la libération d'agents hypotenseurs (61).

Le glucagon peut aussi réduire les sécrétions pancréatiques (61).

II / A. 1) b) Insulinomes : hypoglycémie pré et péri-opératoire

L'hypoglycémie est un facteur important à prendre en compte dans la prise en charge d'un patient présentant un insulinome. Maintenir une glycémie normale pendant la période préopératoire est essentiel. Bien que les crises hypoglycémiques aiguës soient assez bien tolérées lorsqu'elles sont traitées rapidement, l'hypoglycémie sévère, avec des fluctuations importantes de glycémie, peut générer des lésions cérébrales irréversibles. La concentration de glucose dans le sang du patient doit être maintenue aussi proche de la normale que possible. Néanmoins, un taux stable est plus important que d'essayer vainement d'élever ce taux à des valeurs normales (79, 92).

Des mesures régulières de la glycémie doivent être réalisées durant la période préopératoire. L'hypoglycémie peut être traitée en administrant des repas en petites quantités et fréquemment et en injectant des solutions intraveineuses contenant du glucose 5% (10, 30, 92). L'administration de fluides intraveineux contenant du glucose 5% en volume égal à deux fois la maintenance avant (12 - 24 h), pendant et après (12 – 24 h) l'intervention chirurgicale favorise la perfusion pancréatique et limite le risque de pancréatite postopératoire (10). L'administration intraveineuse occasionnelle de solutions concentrées en glucose peut parfois être nécessaire. Il est très important de suivre régulièrement la glycémie durant la période de jeûne qui précède l'opération. Des ajustements dans le dosage de fluides administrés peuvent être nécessaires pour maintenir une glycémie normale. L'administration intraveineuse de glucose 5% peut entraîner des modifications des concentrations en potassium intracellulaire,

ayant pour conséquence une hypokaliémie. Cette hypokaliémie peut provoquer des problèmes cardiaques et respiratoires à cause de la faiblesse musculaire, chez un patient qui va être anesthésié et opéré. Les concentrations en électrolytes doivent être contrôlées et supplémentées si besoin. Si les crises d'hypoglycémie ne peuvent être calmées par l'administration intraveineuse de glucose 50%, un traitement de diazépam ou de phénobarbital peut être nécessaire (92).

Dans les jours qui précèdent l'intervention, l'administration de prednisone (1/4 à 1/2 mg/kg deux fois par jour) peut devenir nécessaire pour minimiser l'hypoglycémie (10, 19, 58, 79). On peut lui ajouter un traitement antibiotique ainsi que de l'atropine dans les 3 à 5 jours qui précèdent l'opération (79).

L'administration de diazoxide en période préopératoire a plusieurs avantages :

- L'augmentation de la concentration sérique en glucose suite à l'administration de diazoxide permet de confirmer un diagnostic d'adénocarcinomes des îlots de Langerhans.
- Le diazoxide peut prévenir l'hypoglycémie dans la période préopératoire.
- Connaître la réponse du chien au traitement médical est utile pour prendre une décision pendant l'intervention chirurgicale si une lésion extensive et/ou des métastases sont découvertes (59).

Durant l'acte chirurgical, la glycémie doit être régulièrement mesurée car la manipulation de la tumeur peut faire augmenter le taux d'insuline dans le sang et son exérèse peut le faire diminuer de manière brutale (20, 85, 92). Des solutions contenant du dextrose peuvent être administrées par voie veineuse si nécessaire pour maintenir une glycémie normale (19, 92). La plupart des cliniciens recommandent une administration rapide de glucose au cours de l'intervention afin de prévenir les crises d'hypoglycémie causées par la libération d'insuline suite à la manipulation de la tumeur (11). Cependant, la glycémie du patient au cours de l'opération peut augmenter même sans administration de glucose (11). Apparemment la glycogénolyse de stress induite par l'anesthésie et l'acte chirurgical en lui-même contrecarre

la libération d'insuline lors de la manipulation de la tumeur (11). Ceci explique pourquoi l'administration de glucose en péri-opératoire est possible mais pas toujours indispensable (11).

Pendant toute la durée de l'intervention, l'animal peut être perfusé avec du soluté glucosé isotonique additionné d'hémisuccinate de méthylprednisolone, à la dose totale de 0,5-1 mg/kg, afin de limiter les risques d'hypoglycémie per-opératoire liés à une éventuelle libération d'insuline lors de la manipulation de la tumeur (19, 79).

II / A. 2) Effets de l'anesthésie sur la fonction pancréatique

Une étude expérimentale chez le rat, par cathétérisme du canal pancréatique, démontre que la sécrétion pancréatique chute des 4/5èmes chez le rat anesthésié par rapport au rat vigile (68). Chez le porc, il apparaît que les sécrétions pancréatiques lors de recherches précises sur les effets de l'anesthésie représentent seulement 10 à 20% de celles obtenues lorsque le canal pancréatique est cathétérisé à long terme (68). Il a été suggéré que le traumatisme chirurgical et la manipulation expérimentale en elles-mêmes soient responsables de la faible sécrétion pancréatique, tandis que l'effet de l'anesthésie et/ou de la sédation a peu été pris en compte (68).

Radberg et al. ont observé que l'anesthésie diminue les sécrétions pancréatiques chez le porc (68). Leur étude montre que l'anesthésie et/ou la sédation a une profonde influence négative sur la fonction pancréatique exocrine (68). Ainsi lors de l'anesthésie à l'halothane chez le porc, le volume de jus pancréatique sécrété a été réduit de 98 à 99%, et la libération de protéines et de trypsine a été réduite de la même manière (68). Les effets de l'halothane ont été comparés à un bloc du nerf vague puisque ce gaz provoque une baisse de l'influx parasympathique vers le pancréas (68).

Comparativement l'effet dépresseur de l'anesthésie au métomidate sur la fonction pancréatique est moins prononcé que celui de l'anesthésie à l'halothane, diminuant la sécrétion de 39 à 48%. Le mode d'action du métomidate sur la fonction exocrine du pancréas est méconnu, mais cet anesthésique est un puissant relaxant des muscles lisses (68). Il peut en

effet influencer sur les sécrétions pancréatiques en réduisant le flux sanguin dans le tractus gastro-intestinal (68).

L'ampérozide, neuroleptique et molécule sédatrice qui a des effets sélectifs sur le système dopaminergique mésolimbique, a aussi un effet dépressur sur la sécrétion pancréatique, la faisant chuter de 74 à 84% (68). Cet effet n'est pas aussi prononcé que celui de l'halothane mais est plus prononcé que celui du métomidate (68). Ces expériences montrent qu'une baisse de la fonction pancréatique n'est pas forcément le résultat d'une anesthésie profonde (68). En effet les molécules anesthésiques ont une action marquée sur les parties subcorticales du système nerveux (68). Pour l'ampérozide, les effets sur le système neuronal dopaminergique (adrénergique) semblent être principalement responsables de la diminution des sécrétions pancréatiques (68).

L'étude indique que chez les porcs cathétérisés au long terme, l'anesthésie et/ou la sédation réduit la fonction pancréatique exocrine d'une manière qui est dépendante de la molécule utilisée (68). L'halothane, un agent couramment employé pour les anesthésies générales, abolit de manière complète la sécrétion pancréatique : il semble donc contre-indiqué pour l'étude fonctionnelle du tractus gastro-intestinal (68). Le métomidate, un anesthésique à administration intraveineuse avec peu d'effet analgésique, réduit pour sa part les sécrétions pancréatiques mais dans une moindre mesure (68). Ce type d'agent anesthésique peut donc être utilisé pour les expériences courtes mais il faut en interpréter les résultats avec précaution (68). L'utilisation de molécules sédatrices, telles que l'ampérozide, semble influencer profondément le fonctionnement du tractus intestinal (68). En outre, les résultats d'anesthésie semblent être similaires pour les animaux cathétérisés au long terme et ceux des études courtes, indiquant que l'influence sur le fonctionnement du tractus gastro-intestinal associée aux expériences courtes est due à l'anesthésie et non à la manipulation chirurgicale (68).

II / B. Techniques chirurgicales

Quatre-vingt à 90% du pancréas peut être excisé sans que le métabolisme protéique ou lipidique ne soit modifié et n'entraîne l'apparition de signes cliniques (10, 83, 92). A

condition que la partie restante du pancréas possède un système de canaux pancréatiques intact conduisant au duodénum, la digestion et l'absorption des aliments ne sont pas modifiées (10, 92).

S'il n'y a pas d'inflammation associée pouvant entraîner l'activation des enzymes, les sécrétions pancréatiques peuvent se déverser dans la cavité péritonéale sans effets secondaires. Le péritoine est capable d'absorber les sécrétions pancréatiques. Ceci explique pourquoi les chiens pancréatectomisés et qui subissent une autogreffe avec des canaux non ligaturés qui se déversent dans la cavité péritonéale survivent et redeviennent normoglycémiques (92).

II / B. 1) Objectifs

II / B. 1) a) Pancréatites

Il s'agit tout d'abord d'exposer chirurgicalement le pancréas et de déterminer la localisation anatomique de l'affection. Après avoir réséqué les tissus dévitalisés et nécrotiques, le chirurgien explore l'ensemble de la cavité abdominale à la recherche de lésions associées ou d'autres affections (80, 92).

Suivant la situation, il est nécessaire de drainer les abcès et de traiter la péritonite septique (92). Parfois, le vétérinaire doit réaliser une déviation des conduits biliaires et du tractus gastroduodéal (92).

Avant de suturer la paroi abdominale, une étape importante est le rinçage de la cavité péritonéale afin d'ôter les débris de tissu nécrotique, les toxines, les enzymes et l'exsudat (80). Dans certains cas de pancréatites sévères, il faut réaliser un drainage (80).

II / B. 1) b) Tumeurs pancréatiques endocrines

L'exploration abdominale vise à confirmer de façon la plus absolue possible la présence d'une tumeur pancréatique, à en établir le bilan d'extension et, si possible, à contribuer à son contrôle (10, 85).

L'apport thérapeutique de l'intervention chirurgicale n'est jamais que palliatif étant donné qu'au moment du diagnostic 45 % des insulinomes ont déjà métastasé et que 100 % finissent par récidiver. Cependant, les taux de survie moyens rapportés après intervention sont de 9-15 mois (maximum 3.5 ans) sauf pour les animaux très jeunes présentant des métastases distantes ou pour les animaux à très forte hyperinsulinémie préopératoire dont le pronostic est moins favorable (10, 22).

II / B. 2) Voies d'abord

Après une préparation aseptique de la zone ventrale de l'abdomen, le pancréas est abordé à la faveur d'une laparotomie xypho-ombilicale (10, 11, 19, 21, 40, 54, 58, 80).

L'intégralité du pancréas peut être exposée par une méthode de traction sur trois points. En rétractant le grand omentum crânialement (10), le colon transverse caudalement et le duodénum latéralement, les lobes et le corps du pancréas sont visibles (10, 11, 19, 58, 80). Une position médiale du duodénum permet d'examiner la face latérale du lobe droit situé dans le mésoduodénum (10, 58). Avec le duodénum dans cette position les nœuds lymphatiques de la tête du pancréas et du hile du foie sont visualisables. En ouvrant le feuillet dorsal du grand omentum, il devient possible d'examiner les nœuds lymphatiques se situant le long des vaisseaux spléniques et de la veine porte (19, 92).

Il faut ensuite réaliser un examen délicat du pancréas et repérer par palpation les masses, abcès, inflammations et/ou nécroses (19, 58, 80).

II / B. 3) Matériel

Le choix du matériel de suture est large mais on préférera généralement utiliser des monofilaments non résorbables (nylon, propylène) ou à résorption lente (polyglyconate, polydioxanone) (10, 58). En effet cela se justifie par le risque important de pancréatite post-opératoire et ses séquelles ainsi que par l'état souvent débilité des patients qui subissent une intervention chirurgicale pancréatique (58).

Lorsqu'un acte chirurgical pancréatique large est réalisé, le chirurgien doit considérer l'éventuelle utilité d'une méthode de nutrition entérale ou parentérale durant la période de convalescence post-opératoire (58).

II / B. 4) Description des différentes techniques

Il faut rappeler ici la nécessité d'associer un bon équipement (écarteur, aspirateur chirurgical, aide) à une bonne technicité du chirurgien et à des possibilités d'hospitalisation et de suivi pour assurer une prise en charge correcte, rarement simple (19).

III / B. 4) a) Fistules pancréatiques

Les fistules pancréatiques temporaires sont réalisées en posant une canule dans le canal pancréatique lors d'expérimentations (62). Elles ont principalement servi à des études physiologiques au milieu du siècle dernier sur les effets d'une stimulation électrique en amont du nerf vague et sur la composition des sécrétions pancréatiques (62). Elles trouvent leur intérêt majeur dans les études pharmacologiques et dans l'étude des hormones (62). Jusqu'à ce que la sécrétine de synthèse soit disponible, cette technique était la méthode de choix pour les études quantitatives sur les activités hormonales, telles que les préparations des dosages biologiques (62).

Les fistules pancréatiques semi-permanentes sont réalisées en posant une canule dans le canal pancréatique à l'aide d'un cathéter qui est extériorisé à travers la paroi abdominale (62). La première fistule semi-permanente rapportée dans la littérature est attribuée à de Graaf en 1664 (62). Il posa une canule dans le conduit pancréatique accessoire d'un chien à l'aide d'une plume de canard sauvage (62). La canule fut ensuite extériorisée à travers la paroi abdominale et les sécrétions pancréatiques purent être récupérées à l'aide d'un petit récipient fixé à son extrémité terminale (62). Bernard et Bernstein utilisèrent une méthode similaire mais avec des tubes en verre ou en métal reliés à des tubes en caoutchouc (62). Comme la canule ressortait systématiquement au bout de quelques jours et l'infection qui en résultait entraînait son rejet, cette technique de fistule semi-permanente n'était efficace que quelques jours (62). Ceci explique pourquoi cette méthode n'avait que peu d'intérêt (62).

Une méthode de fistulisation intéressante, utilisant le principe des tubes en « T », a été attribuée à Ludwig (62). Au lieu d'un tube, il utilisa un fil de plomb avec lequel il fit une boucle au milieu pour former un « T » (62). Les extrémités libres du fil furent insérées dans le canal à travers une incision, une extrémité dirigée vers le duodénum et l'autre vers le pancréas (62). Il aboucha le duodénum à la paroi abdominale et extériorisa la boucle du fil, formant le pied du T, à travers la plaie, qu'il sutura ensuite (62). La plaie cicatrisa, laissant en place une fistule autour de la boucle du fil (62).

En 1923, Rous et McMaster décrivirent leur technique de pose de canule semi-permanente dans le canal cholédoque, grâce à laquelle l'intégralité de la bile pût être collectée de manière stérile pendant des mois (62). Ils découvrirent que les tubes de caoutchouc pouvaient être laissés dans la cavité péritonéale sur de longues périodes à condition d'être suffisamment longs et de respecter une asepsie stricte (62). Elman et McCaughan adaptèrent cette technique au canal pancréatique en 1927 (62). Dans cette méthode, le canal pancréatique principal est ligaturé et sectionné (62). Ils posèrent une canule dans le canal pancréatique accessoire, connectée ensuite à un long tube en caoutchouc flexible restant dans la cavité péritonéale (62). La partie libre du tube fut extériorisée par un coup de scalpel dans la paroi abdominale et fut protégée par des compresses stériles (62). Cependant ce type de fistule n'a pu être utilisé que sur de courtes périodes à cause de l'apparition de pancréatites secondaires à l'obstruction de la canule, à une vrille du tube ou à une contamination bactérienne (62). Magee et Hong utilisèrent une technique similaire en implantant un cathéter en polyvinyle qui avait moins tendance à se vriller dans le canal pancréatique accessoire et réinstillaient dans le duodénum les sécrétions pancréatiques qui restaient après avoir analysé les enzymes d'un petit échantillon (62).

En théorie, la méthode idéale serait donc de libérer les sécrétions pancréatiques dans le tractus intestinal après en avoir prélevé quelques échantillons (62). Fodera y réussit grâce à une canule métallique en forme de « T » qu'il inséra dans le canal afin que les sécrétions pancréatiques puissent au désir être collectées pour des échantillons ou libérées dans le duodénum (62).

Boldyref et Thompson insérèrent une canule en verre dans le canal pancréatique accessoire à partir de l'intérieur du duodénum et la laissèrent en place à l'aide d'une ligature posée autour de la portion extra-murale du conduit (62). Un tube en caoutchouc fut attaché au niveau de l'extrémité libre de la canule et fut laissé à l'intérieur du tractus digestif (62). Au même moment, une fistule duodénale permanente est créée en insérant une canule (62). Afin de collecter les sécrétions pancréatiques, le tube en caoutchouc est extériorisé à partir de la fistule duodénale grâce à une ficelle qui relie l'extrémité du tube à la fistule (62).

Routley et al. placèrent deux petite bagues autour de la canule pancréatique, toutes les deux étant utilisées pour fixer la canule à une suture en soie sur la paroi du conduit et au péritoine pariétal (62).

Les fistules pancréatiques semi-permanentes ont donc un historique assez compliqué (62). Une seule technique se révèle être efficace (62). Les difficultés techniques et les pancréatites chroniques secondaires à la pression croissante dans le canal pancréatique liée à la canule et sa fixation, sont responsables d'un bon nombre d'échecs de ces méthodes (62).

Les fistules pancréatiques à long terme sont le résultat d'une transplantation du conduit pancréatique ou de la papille duodénale sur la peau (62). Parmi les techniques efficaces de fistulisation permanente du pancréas il y eut celle de Pavlov en 1898 (62). Il coupa une portion rhomboïde de la paroi duodénale entourant l'ouverture du canal pancréatique accessoire du chien, et, après avoir suturé l'ouverture duodénale, transplanta la papille excisée avec le conduit jusqu'à la peau de la portion crâniale de la paroi abdominale (62). Plusieurs techniques ont par la suite été proposées (62). Mais l'inconvénient majeur de cette fistulisation pancréatique totale est qu'elle provoque des perturbations dans la digestion et l'absorption, des problèmes dans la balance hydrique et électrolytique et des lésions locales d'irritation (62). Une autre difficulté réside dans le risque d'infection ascendante du pancréas via la canule dans le conduit (62).

II / B. 4) b) Pancréatites

Les axes du traitement chirurgical comprennent un parage des lésions pancréatiques suivi d'un rinçage et d'un drainage abdominal. L'aspect macroscopique d'une pancréatite est typique. Le pancréas est tuméfié et couvert de zones de nécrose lipidique blanchâtre (cystostéatonécrose), hémorragiques et de nécrose parenchymateuse.

Le parage impose la résection des seules portions nécrosées (« nécrosectomie » et non pancréatectomie qui aggrave le pronostic postopératoire) et la préservation des vaisseaux sanguins et canaux excrétoires du restant du parenchyme (10, 26). Pour ce faire, le chirurgien effectue une dissection mousse au doigt ou à l'aide d'instruments fins (10, 26). Le rinçage se fait à l'aide de solutions isotoniques de chlorure de sodium tiédies pour éliminer les toxines de l'espace péritonéal (10, 26). La totalité du liquide instillé doit être réaspirée pour optimiser le fonctionnement des défenses immunitaires (opsonisation, phagocytose, activation du complément). En cas de péritonite locale sévère, un drain chirurgical de type Sump ou Sump modifié (drain à triple voie pour le drainage, le rinçage et la ventilation) peut être placé dans le site de nécrosectomie et être amené à travers le flanc droit pour une irrigation post-opératoire. Si la péritonite est étendue, un drainage abdominal ouvert peut s'avérer nécessaire (10).

II / B. 4) c) Biopsies

II / B. 4) c) α. Biopsies pancréatiques

Lorsque des lésions diffuses sont présentes sur l'ensemble du pancréas, la différenciation macroscopique entre phénomènes inflammatoires chroniques et tumoraux est difficile (10, 58). Dans tous les cas, le diagnostic et le pronostic définitifs nécessitent des biopsies pour une interprétation histo-pathologique (10).

Les prélèvements de biopsie pancréatique peuvent être faits à la faveur d'une opération chirurgicale abdominale ou par laparoscopie. Des biopsies percutanées échoguidées sont couramment réalisées en médecine humaine ; leur application pratique est peu fréquente en médecine vétérinaire (10, 92).

II / B. 4) c) β. Biopsie par laparoscopie

La laparoscopie permet une bonne visualisation du lobe droit du pancréas, du duodénum et des structures adjacentes ; le lobe gauche ne peut cependant pas être correctement visualisé (92). Il faut tout d'abord créer un pneumopéritoine et placer ses instruments (71). Dès que l'appareil de scopie est en place, une pince mousse est insérée dans l'abdomen pour palper et manipuler le foie (71). Après avoir poussé le grand omentum caudalement, le foie peut être examiné (71).

L'examen du pancréas se réalise en utilisant la pince mousse pour décaler le duodénum en l'attrapant par sa face mésentérique (71). La pince est ensuite utilisée pour pousser le duodénum médialement ou latéralement car le pancréas peut se dissimuler de part et d'autre du duodénum suivant les patients (71).

Dès que le pancréas est visible, sa couleur, sa consistance et les tissus adjacents sont examinés (71). Le pancréas normal se présente comme une glande de couleur beige à discrètement rosé avec des septa visibles, lui donnant une apparence lobulée (71). Une pancréatite se présente comme un tissu ferme et épais sur le pancréas ; dans certains cas la pancréatite peut affecter l'intégralité du pancréas (71).

Avec la laparoscopie, les échantillons de biopsie peuvent être prélevés (92). Cela permet également l'examen et la biopsie des sites potentiellement métastatiques, par exemple le foie, chez des patients suspects d'avoir une tumeur pancréatique (92).

La technique pour les biopsies pancréatiques implique la visualisation du pancréas et l'utilisation du même instrument que pour les biopsies hépatiques pour découper un fragment d'une extrémité du pancréas (71). Les biopsies du corps du pancréas sont déconseillées afin d'éviter de léser les canalicules pancréatiques (71). Parfois il est difficile de maintenir le pancréas en place tandis que l'on réalise la biopsie (71). Dans ce cas de figure, une canule additionnelle est utilisée (71). Une 1^{ère} canule est utilisée pour introduire un instrument pour maintenir en place le pancréas, et l'autre canule sert à introduire les forceps de biopsie (71). Une biopsie du foie est toujours réalisée lorsque le pancréas est biopsé à cause du risque d'affection hépatique associée (71).

II / B. 4) c) γ. Biopsies après laparotomie

Si une affection diffuse du pancréas est présente, des échantillons de biopsie sont généralement prélevés aux extrémités de l'organe (19, 92). Les lobules sont séparés de manière franche jusqu'à ce qu'un pédicule contenant des vaisseaux et des canaux soit trouvé et ligaturé (92). Les biopsies des lésions plus solides et mieux définies peuvent être réalisées par une biopsie en coin, à l'aide d'un biopsie-punch ou par une biopsie par parage (10, 58). Les biopsies par rabotage superficiel, qui impliquent parfois une pancréatectomie partielle, sont préférables lorsqu'il s'agit de lésions telles qu'un carcinome des îlots de Langerhans (92). Dans les deux cas, on évitera de traumatiser les régions de parenchyme sain contenant des canalicules excrétoires (10, 58). Les lèvres sereuses de la plaie de biopsie peuvent être apposées à l'aide de points simples ou en « X » (10). La ponction per-opératoire à l'aiguille fine pour évaluation cytologique immédiate présente moins de risque que la biopsie et est largement utilisée en chirurgie humaine (10).

II / B. 4) d) Pancréatectomies

Selon les cas, il est possible d'opter pour l'un des trois types d'intervention suivants :

- l'énucléation
- la pancréatectomie partielle
- ou la pancréatectomie totale (19).

La minutie est de règle lorsque l'on opère une partie du pancréas : une ligature mal posée ou une obstruction du canal pancréatique principal peut affecter la totalité du pancréas (21).

II / B. 4) d) α. Enucléation

Les tumeurs bien délimitées et de petite taille peuvent être « énuclées » : le mésentère est incisé le long du pancréas, la dissection s'effectue avec une compresse humidifiée de soluté isotonique de chlorure de sodium, les petits vaisseaux et les canaux excréteurs sont ligaturés avec un fil fin et irrésorbable (soie-déc. 2) (19, 21). Il faut être particulièrement

délicat lors de la dissection du parenchyme étroitement attaché au duodénum, les lésions des artères provoquant une nécrose duodénale catastrophique (19). Les vaisseaux sont isolés par dissection à la compresse et les saignements maîtrisés par compression (19).

II / B. 4) d) β. Pancréatectomie partielle

Indications

Les indications de la pancréatectomie partielle comprennent les traumatismes, les biopsies, les pseudo-kystes et abcès pancréatiques, et les affections néoplasiques (10, 58, 83).

Cette technique peut se réaliser de manière plus aisée au niveau des lobes droit et gauche (7 58). La pancréatectomie partielle est considérablement plus difficile à réaliser lorsque les lésions concernent le corps du pancréas ou les 8 cm proximaux du lobe droit du pancréas, car il est nécessaire de préserver les vaisseaux pancréatico-duodénaux (11, 58). La ligature et l'incision des canalicules exocrines peut parfois être nécessaire mais entraîne alors un traitement médical post-opératoire en raison de l'insuffisance pancréatique exocrine (58). Pour toutes ces raisons, la résection locale doit être préférée à la pancréatectomie partielle pour toutes les exérèses de masses impliquant le corps ou le lobe droit du pancréas (58).

Avant la réalisation d'une opération pancréatique, le pancréas doit être examiné dans son intégralité, à la fois par examen visuel et par palpation digitale minutieuse (58, 59). Les lésions doivent être précisément définies (58). Il est également possible d'échographier le pancréas durant l'opération afin de détecter les lésions non visibles à l'extérieur ou non palpables (85).

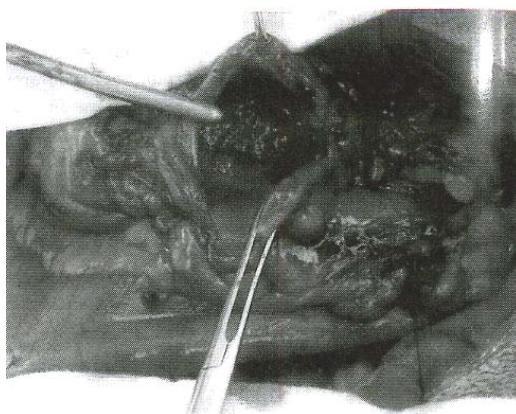
Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques

Débridement et drainage sont les objectifs du traitement chirurgical des abcès pancréatiques (10).

Il faut tout d'abord détacher délicatement les adhérences et ouvrir au doigt, à l'aide de fins ciseaux ou de cotons-tiges les abcès afin de mettre en place un drainage ventral (54, 80). Une attention toute particulière doit être accordée à la préservation des vaisseaux sanguins et

des canaux excrétoires qui peuvent l'être (10, 92). Une hémostase stricte doit être assurée (10). Il faut conserver des échantillons de liquide ou de tissu pour une culture bactérienne (54, 80). Ensuite le chirurgien débride avec précautions et judicieusement les tissus nécrotiques et la graisse autour du pancréas (26, 40, 76, 92) (cf. Figure 25). Il évite alors de traumatiser les tissus normaux ou non-dévitalisés (80). A la fin de l'opération, l'ensemble des tissus prélevés est envoyé à l'analyse histo-pathologique (54, 80).

Figure 25 : Photographie per-opératoire d'une cavité pseudo-kystique débridée (40).



Dans le cas des abcès ou des kystes de grande taille, il est nécessaire de réaliser une omentalisation (54, 80) (cf. Figure 26). Le chirurgien saisit l'extrémité caudale du grand omentum et la place dans la cavité de l'abcès (54, 80). Il suture ensuite à l'aide de quelques points (fil synthétique irrésorbable) l'omentum à la paroi de la cavité (54, 80). De même que pour les abcès prostatiques, l'omentum offre non seulement un réseau sanguin majeur et un drainage lymphatique efficace, mais aussi comble l'espace mort (80). L'omentisation des kystes permet d'augmenter les chances de résolution des pseudo-kystes et de prévenir la libération de liquide intestinal dans la cavité péritonéale grâce à son effet de drainage (54). Elle constitue une alternative au drainage externe et à la marsupialisation, permettant d'obtenir des taux de succès plus élevés et moins de péritonites (54).

Figure 26 : Photographie per-opératoire de l'omentalisation totale d'une cavité pseudo-kystique débridée (40).



Une étude portant sur un chien présentant un pseudo-kyste pancréatique a été publiée (40). Elle décrit l'utilisation de l'omentum comme drainage physiologique du pseudo-kyste pancréatique (40). En effet, l'épiploon est reconnu comme étant une source physiologique d'angiogénèse, de drainage abdominal, de la formation d'adhérences et de l'activité phagocytaire péritonéale (40). Il contient une riche vascularisation collatérale provenant des branches épiploïques des artères gastro-épiploïques droite et gauche (40). De petits agrégats de tissus lymphoïdes sur l'ensemble de l'omentum contribuent à l'excellent drainage lymphatique (40). Ce rôle a été mis en évidence dans le cas des abcès prostatiques où le développement de l'omentalisation de telles lésions a réduit le nombre de complications post-opératoires (40). Ceci explique pourquoi il peut être utile de la même manière pour d'autres types d'abcès abdominaux.

Dans la plupart des cas, avant d'envisager une opération chirurgicale comprenant un drainage interne, il est important d'attendre au moins six semaines pour laisser le temps à une éventuelle résolution spontanée et pour permettre la maturation de la capsule assurant la tenue des sutures (38).

Une cystoduodénostomie peut ensuite être réalisée (38, 54). Une entérotomie de 3 cm de long sur le bord anti-mésentérique de la partie proximale du duodénum est effectuée. Puis le chirurgien réalise une incision de 2 cm, distalement à la papille duodénale majeure, à travers

la paroi intestinale dans la cavité de la vésicule biliaire (54). Les incisions sont ensuite suturées (54).

Une technique autre que l'omentalisation a été décrite dans la littérature : la cystogastrostomie (7, 38). Elle consiste en un drainage du pseudo-kyste ou de l'abcès dans la cavité gastrique (7). Il faut réaliser une incision au niveau de l'antre pylorique et du corps de l'estomac sur la surface pariétale (7). Après avoir vidé le contenu gastrique, une incision doit être faite sur la capsule fibreuse et épaisse qui entoure le pseudo-kyste ou l'abcès (7). Le chirurgien abouche ensuite les deux incisions à l'aide d'une suture par surjet pour permettre le drainage de la lésion dans la cavité gastrique (7). Les deux parois sont suturées par un surjet de Cushing au Vicryl 3-0 (7).

Un examen minutieux de la vésicule biliaire et des conduits biliaires est nécessaire pour y rechercher une éventuelle obstruction (80). On effectue pour cela une pression délicate sur la vésicule biliaire pour vérifier l'écoulement de la bile dans les conduits biliaires (80). Dans le cas d'une suspicion d'obstruction totale, le vétérinaire doit envisager le cathétérisme rétrograde du conduit biliaire commun à l'aide d'une sonde pédiatrique de gavage. Un « stent » peut être laissé en place dans le conduit biliaire commun si nécessaire. Cette opération est parfois risquée car elle nécessite une duodénostomie et la cicatrisation duodénale est parfois compromise par l'inflammation locale créée par la pancréatite (80). Cependant les méthodes endoscopiques pour traiter les affections du tractus biliaire semblent se populariser car les techniques non chirurgicales permettent actuellement d'obtenir d'excellents résultats chez le chien (69).

Une étude réalisée sur des chats a permis de comparer les effets du « stent » et d'une décompression chirurgicale (69). Une pancréatite chronique a été créée sur plusieurs chats en rétrécissant le canal pancréatique principal (69). Six semaines plus tard, les pancréas à pancréatite chronique et les pancréas normaux ont été isolés et perfusés ex vivo à des conditions de base et après stimulation de la sécrétine (69). Chez les pancréas normaux et présentant une pancréatite chronique, la pression interstitielle pancréatique et la pression de perfusion ont été mesurées, permettant le calcul de la résistance des vaisseaux pancréatiques (69). Dans 2 autres groupes, le conduit pancréatique a été décomprimé par la technique de

« stent » ou par la transsection complète du conduit avec une capsulotomie longitudinale (69). Les résultats des différents groupes ont montré que la technique de « stent » et la technique classique de décompression permettent de diminuer la pression interstitielle pancréatique et la résistance des vaisseaux pancréatiques (69). Cependant, la technique classique reste plus efficace que la technique de « stent » (69). Les effets de la décompression du conduit pancréatique à l'aide d'un cathéter de « stent » sont proportionnels au diamètre de ce cathéter, celui-ci étant évidemment limité par la taille de l'animal opéré (69).

Une obstruction biliaire peut être corrigée par une cholécystoentérostomie (54, 92). Une cholécystojéjunostomie par exemple permet de dévier le flux biliaire lorsqu'il existe des adhérences importantes avec le duodénum (54). Une incision de 4 cm est réalisée sur le bord anti-mésentérique de la partie proximale du jéjunum (54). Une incision de la même longueur est faite longitudinalement à la vésicule biliaire (54). La vésicule biliaire et le jéjunum sont anastomosés à l'aide d'un surjet simple (54).

Une obstruction duodénale peut être corrigée en réalisant une gastro-jéjunostomie. Laisser le duodénum intègre permet de maintenir une voie de drainage pour les sécrétions pancréatiques, et ainsi prévenir l'apparition d'une insuffisance pancréatique exocrine (92).

Au terme de ces étapes, il faut effectuer plusieurs rinçages abondants de l'ensemble de la cavité péritonéale à l'aide d'une solution électrolytique tiède et récupérer la quasi-totalité du liquide de rinçage au moyen d'un aspirateur chirurgical (10, 54, 58, 80, 92).

Le chirurgien peut mettre en place un drainage abdominal en laissant l'abdomen ouvert si une péritonite sévère est présente ou si des abcès ont été ouverts durant l'exploration chirurgicale (10, 26, 40, 58, 76, 80, 92). En cas de lésions inflammatoires limitées au seul pancréas, un drain abdominal paramédian de type Sump ou Sump modifié peut être couché dans la zone chirurgicale et l'abdomen est refermé (10, 58). Le drain doit être suturé au mésentère avec du fil résorbable fin pour prévenir les déplacements et doit être attaché au flanc du chien pour prévenir les accidents (58). Les drains doivent être recouverts de compresses stériles changées au moins une fois par jour ou plus si le volume du liquide de drainage produit le rend nécessaire (58). Dans les autres cas, suturer l'abdomen de manière classique (10, 80, 92).

Dans le cas d'un drainage abdominal ouvert, la guérison complète de l'abcès doit être confirmée par coeliotomie juste avant de resuturer la paroi abdominale (76). Par ailleurs, la fermeture abdominale ne doit être réalisée que si l'état général de l'animal est satisfaisant et si le drainage ne produit qu'un minimum de liquide séro-hémorragique (76). La cavité abdominale est alors rincée à l'aide de solutions normothermes de Ringer, des prélèvements bactériologiques sont réalisés à l'endroit des abcès et l'incision abdominale est refermée (76).

Le traitement chirurgical de choix chez l'Homme est le drainage interne du contenu du kyste dans l'estomac, le duodénum ou le jéjunum (cystogastrostomie, cystoduodénostomie ou cystojéjunostomie) (54). Un drainage externe à travers la paroi abdominale peut également être réalisé, mais il y a un taux de mortalité associé plus important à cause du risque d'hémorragie ou septique (54). De plus, un tiers des patients développent des fistules pancréatiques et la prévalence de récurrences est quatre fois plus élevée (54).

Traumatismes

Lorsque les lésions liées à des traumatismes sont étendues, il est nécessaire de parer ou d'exciser tous les tissus devitalisés (58). Dans tous les cas de traumatisme pancréatique, un rinçage abondant de la cavité abdominale est recommandé. Il permet de réduire l'activation des enzymes pancréatiques qui ont pu être sécrétées sur les tissus environnants et diminue ainsi le risque de pancréatite secondaire (58).

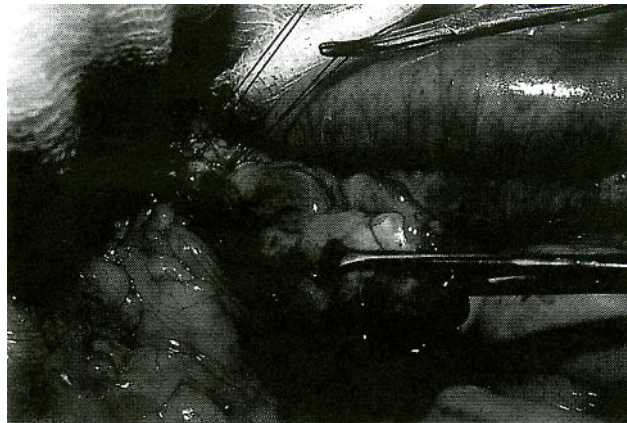
Adénocarcinome du pancréas exocrine

Une pancréatectomie totale ou une pancréaticoduodénectomie sont rarement indiquées dans ce type d'affections à cause de la nature de la lésion et des complications associées à ces opérations (58, 92). La résection de la tumeur primaire ne doit être envisagée que lorsqu'aucune lésion métastatique n'est identifiée (58). Le traitement palliatif comprend une pancréatectomie partielle, une dérivation des canaux biliaires (cholécystoentérostomie) pour corriger une obstruction du conduit biliaire commun, et une gastro-jéjunostomie pour corriger une obstruction duodénale (92). Le pronostic est évidemment sombre (58).

Insulinome et gastrinome

Les tumeurs mal délimitées ou de taille trop importante pour faire l'objet d'une simple énucléation, donnent lieu à une pancréatectomie partielle (19) (cf. Figure 27).

Figure 27 : Pancréatectomie partielle du lobe gauche chez une chienne atteinte d'insulinome (10).



Lors de l'opération chirurgicale, lorsqu'un ou plusieurs nodules distincts sont observés, une résection chirurgicale de la tumeur primaire du pancréas, ainsi que celle des métastases (comprenant les nœuds lymphatiques régionaux et les masses hépatiques isolées), est le premier traitement conseillé dans le cas d'un insulinome (10, 48, 58, 59, 92). L'exérèse de tous les tissus qui semblent affectés, avec des marges saines d'un centimètre, est la solution la plus efficace pour rétablir une glycémie normale (10, 92). L'énucléation locale permet d'obtenir des temps de survie plus courts qu'avec une pancréatectomie partielle et ne doit donc être utilisée que lorsque la tumeur est située dans le corps du pancréas ou dans la partie proximale du lobe droit, c'est-à-dire dans des régions où la résection large est impossible (85).

Technique de pancréatectomie partielle

Perfusion intraveineuse de bleu de méthylène

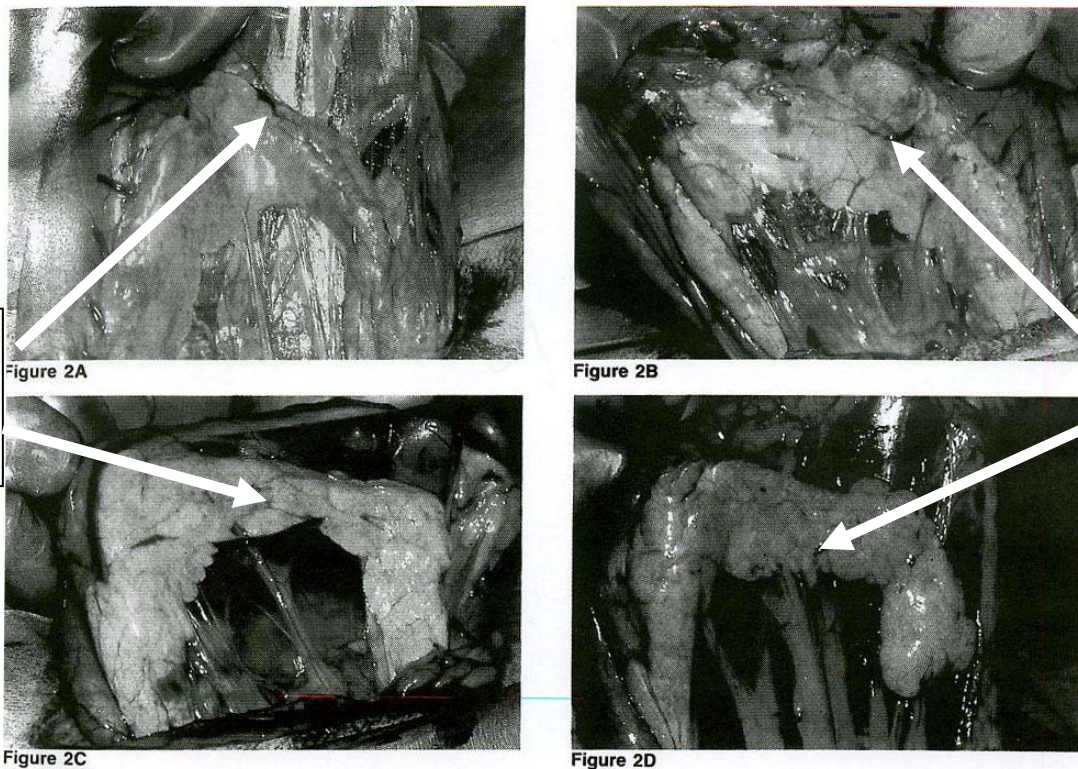
Si aucun nodule n'est visible, on peut avoir recours au bleu de méthylène intraveineux (19, 51, 85). Le bleu de méthylène est une molécule azotée qui se concentre dans les glandes

parathyroïdes et dans le pancréas endocrine et a la capacité de marquer plus intensément les tissus en hyperfonctionnement, adénomateux ou carcinomateux (51).

James M. Fingerioth et Daniel D. Smeak ont montré que sur 4 chiens suspects d'insulinome, l'injection intraveineuse de bleu de méthylène a permis d'identifier la tumeur sécrétante chez 3 d'entre eux (32). Le dernier chien présentait en fait un carcinome hépatocellulaire provoquant l'hyperinsulinémie (32).

A raison d'une posologie de 3 mg/kg dans 250 mL de NaCl 0,9 %, 30 minutes avant l'abord du pancréas, il devient possible de colorer les îlots tumoraux en rouge-violet sans effet secondaires trop importants (10, 19, 31, 32) (cf. Figure 28).

Figure 28 : Coloration des îlots tumoraux après l'injection de bleu de méthylène par voie intraveineuse (31).



Il est nécessaire de se méfier de la pseudo-cyanose des muqueuses produite par le bleu de méthylène (19, 31). Le bleu de méthylène est spécifique des tumeurs pancréatiques des îlots de Langerhans (32). La coloration de la tumeur n'est visible qu'au bout de 20 minutes

après le début de la perfusion et atteint son maximum à 29 minutes. Trois chiens ont développé des signes de pancréatite liée à la manipulation chirurgicale (32).

La toxicité liée au bleu de méthylène est limitée à l'anémie hémolytique régénérative qui s'est développée chez les 4 chiens (19, 31, 32, 51). Deux des chiens ont présenté des corps de Heinz et une lyse des globules rouges (10, 19, 31, 32, 51). Aucun n'eut besoin de transfusion. L'anémie fut attribuée aux pertes sanguines durant la chirurgie et aux perfusions de solutés cristalloïdes (19, 32). L'apparition de corps de Heinz semble liée au caractère oxydant du bleu de méthylène qui attaque la membrane des érythrocytes et la partie hème de la molécule d'hémoglobine (31). Puisque les globules rouges deviennent de plus en plus petits à cause de la perte de surface membranaire, ils sont pris plus rapidement dans la microcirculation splénique et détruits (31). Les lésions d'oxydation des érythrocytes ont été observées par les auteurs : formation de corps de Heinz et d'hématies présentant une contraction de l'hémoglobine loin des membranes des globules rouges (31). Cette complication se produit préférentiellement dans les 1 à 4 jours suivant la perfusion de bleu de méthylène et disparaît dans les 2 semaines suivantes (31). Une autre complication possible paraît être l'insuffisance rénale post-injection, le bleu de méthylène étant éliminé par voie rénale (10, 51).

Le bleu de méthylène paraît donc être utile dans l'identification péri-opératoire non seulement des tumeurs pancréatiques des îlots de Langerhans, mais aussi des gastrinomes (19, 32).

Explication de la technique de pancréatectomie partielle

Si aucune tumeur n'est visible, certains auteurs recommandent d'effectuer des pancréatectomies séquentielles jusqu'à obtention per-opératoire d'euglycémie (10).

Une biopsie des nœuds lymphatiques régionaux (mésentériques, hépatiques et spléniques) et du foie est conseillée, même si aucune lésion métastatique n'est visible macroscopiquement (10, 58, 59, 92). Les métastases visibles qui peuvent être réséquées doivent l'être (hépatectomies partielles, splénectomie, adénectomies) (10, 58). Les nœuds lymphatiques spléniques sont fréquemment cachés dans le tissu graisseux et peuvent être particulièrement difficiles à identifier (59). En cas d'impossibilité de résection chirurgicale (tumeur volumineuse ou métastases trop nombreuses), l'euthanasie per-opératoire ne

s'impose pas car les chances de contrôle médical prolongé de l'hypoglycémie sont bonnes (10).

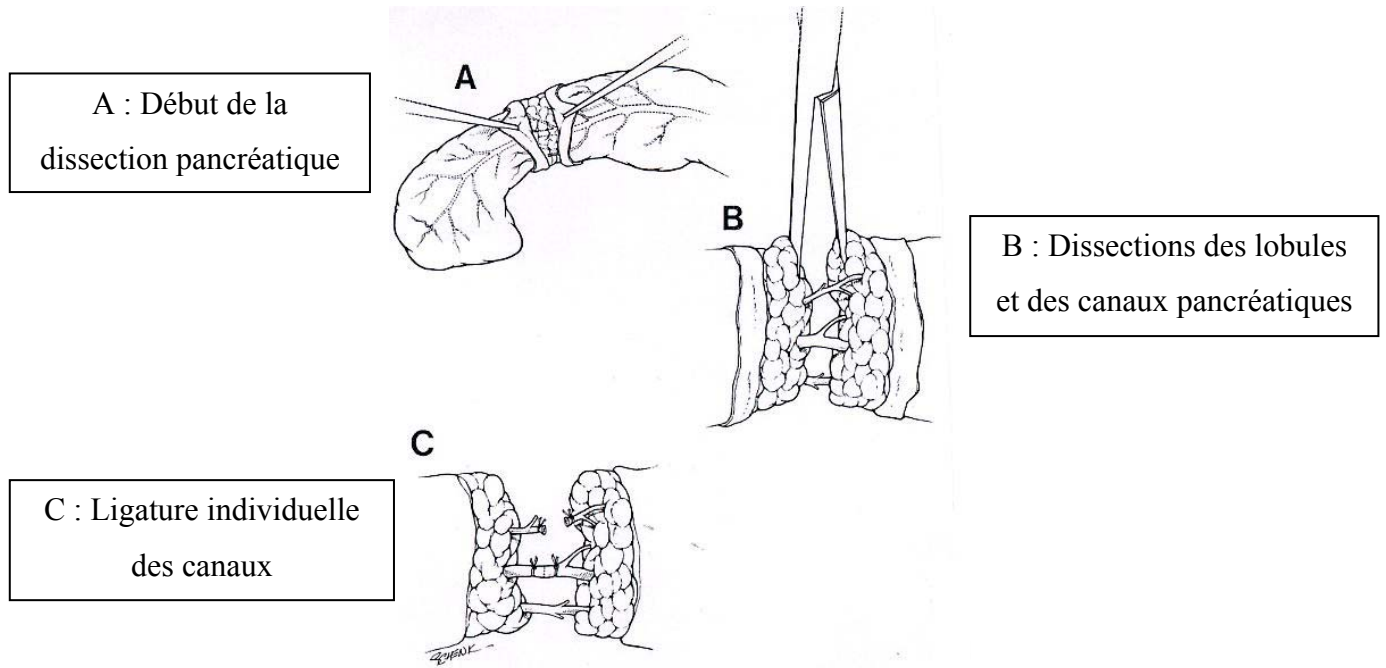
La pancréatectomie partielle peut être réalisée par une technique de dissection/ligature systématique des vaisseaux et tubules ou par une technique de suture/fracture « en bloc » (85, 92).

Une étude a été réalisée sur 9 chiens pour la technique de dissection/ligature et sur 10 chiens pour la technique de suture/fracture « en bloc » (2). Tous les chiens ont été surveillés pour mettre en évidence d'éventuels effets secondaires : sur les plans clinique et biochimique avec le dosage sérique de l'amylase et de la lipase ; sur les sites d'excision macroscopiquement et histologiquement à l'autopsie (2). Ces deux techniques sont efficaces et ne sont pas associées à de réelles complications (2, 10, 92). La technique de suture/fracture « en bloc » est plus rapide à réaliser et sans conséquence clinique indésirable, mais la technique de dissection/ligature limite l'inflammation locale (2, 10, 92).

Une ligne d'incision est choisie approximativement à 1 cm proximement aux bords de la lésion et cette zone est isolée à l'aide de compresses à laparotomie humides (11, 58).

Dans les deux cas, on commence par disséquer le mésoduodénum ou la paroi profonde du grand épiploon (2, 10, 11, 19, 21, 58, 75, 92). Pour la dissection/ligature, on utilise de fines pinces hémostatiques pour disséquer les lobes pancréatiques et exposer les vaisseaux et tubules qui sont individuellement ligaturés (fil de polypropylène 3-0) (2, 10, 11, 19, 58, 85, 92) (cf. Figure 29).

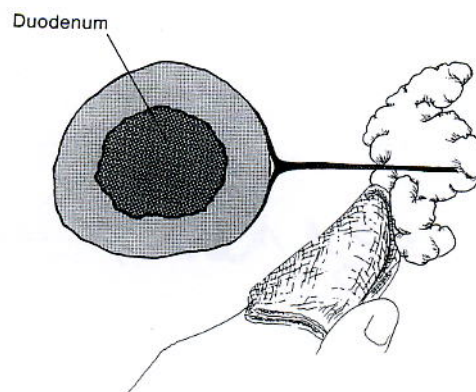
Figure 29 : Technique de pancréatectomie : dissection/ligature et séparation du pancréas et du duodénum (21).



Il faut accorder une attention toute particulière à la dissection de l'artère pancréatico-duodénale.

Il est possible de disséquer le tissu pancréatique soit à l'aide d'une pince, soit à l'aide d'une compresse (cf. Figure 30).

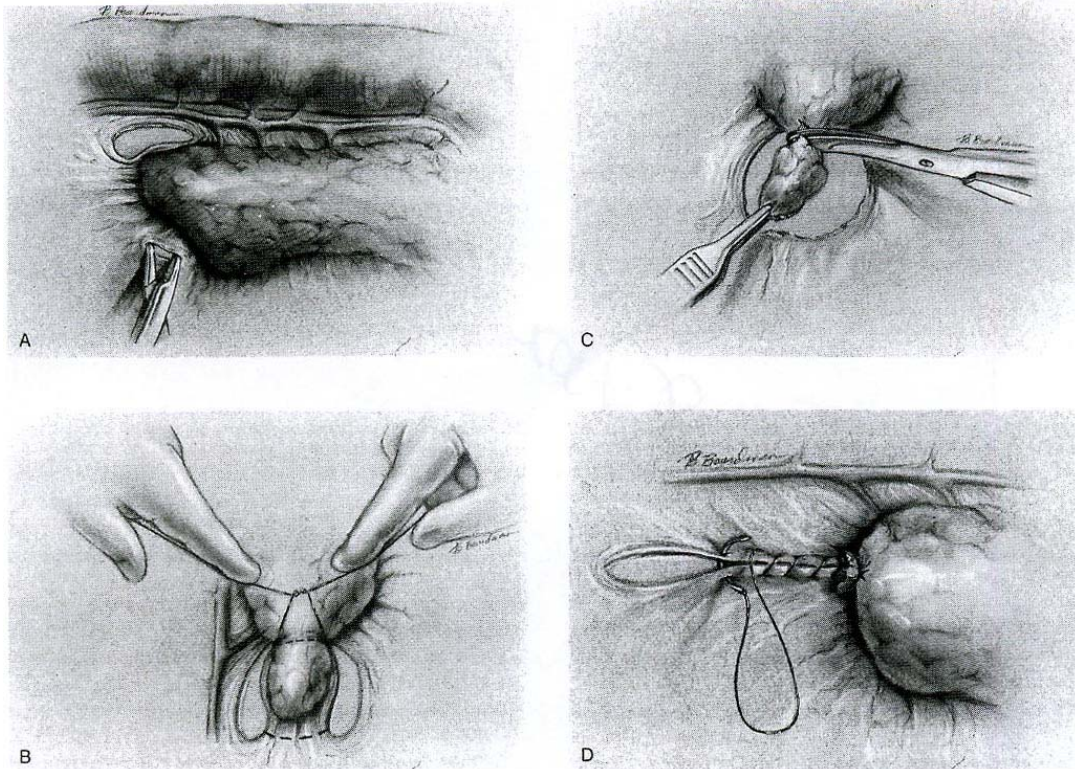
Figure 30 : Le pancréas est disséqué de part et d'autre des canaux et du duodénum (75).



Dans la ligature/fracture, on englobe la totalité du parenchyme à exciser dans une ligature qui « fracture » le parenchyme lorsqu'on la serre (fil de polypropylène 3-0) (2, 10, 75, 85, 92). On parle de ligature en masse. On incise alors le parenchyme distalement à la ou les ligatures et on recoud ensuite le péritoine (10, 92) (cf. Figure 31).

Figure 31 : Technique de suture/fracture pour la pancréatectomie partielle :

- (A) Une incision est réalisée dans le mésoduodénum de part et d'autre du site d'exérèse ;
- (B) Une ligature est mise en place autour du site de biopsie, isolant le tissu à prélever et ligaturant les conduits et les vaisseaux sanguins ;
- (A) La pièce de biopsie est prélevée ;
- (B) L'espace béant créé dans le mésoduodénum est ligaturé à l'aide d'un surjet simple (2).

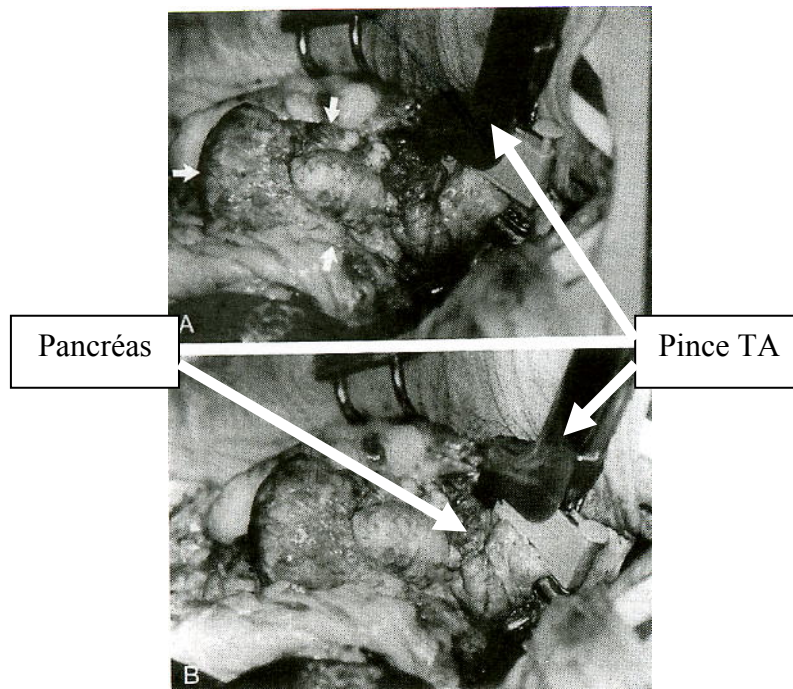


Chez les petits animaux, le plan de section n'est pas recouvert : les sécrétions pancréatiques qui s'écoulent dans la cavité abdominale sont absorbées par le péritoine et ne posent pas de problème clinique (10).



Une pancréatectomie partielle peut également être effectuée à l'aide d'une agrafeuse thoraco-abdominale, appelée également pince TA (United States Surgical Co., Norwalk, CT.) (92) (cf. Figure 32).

Figure 32 : Utilisation d'une agrafeuse TA pour exciser le lobe droit du pancréas (5).



La technique d'exérèse du pancréas à l'aide d'une agrafeuse est régulièrement utilisée chez les petits animaux et chez l'Homme. Les autres techniques, utilisées pour les pancréatectomies de la partie distale du pancréas chez l'Homme, ont un taux plus élevé de 13 % de fistules, mais les résultats varient et certains taux atteignent 30 %. Les agrafes ont été utilisées pour l'exérèse de la partie distale du pancréas et des affections plus particulières, notamment les affections néoplasiques. L'auteur cite trois avantages théoriques de la transsection à l'aide d'agrafes :

- L'incision du pancréas se fait à travers des tissus sains.
- Le conduit pancréatique est obstrué de manière certaine.
- On utilise des agrafes en acier inoxydable, plus résistantes à l'infection que tout autre matériel de suture (10).

L'agrafeuse TA-55 permet de réséquer les tissus pancréatiques. La taille des agrafes varie avec l'épaisseur du pancréas : des agrafes de 3.5 mm sont utilisées le plus souvent mais il arrive d'avoir recours à des agrafes de 4.8 mm pour des glandes plus épaisses. Les hémorragies mineures sont contrôlées par une ligature avec du fil de polypropylène. Certains chirurgiens pensent que recourir au bistouri électrique pour stopper de telles hémorragies devrait être évité car cela peut entraîner une nécrose au bord de la glande en cas de contact avec la ligne de suture (10).

Les pancréatectomies partielles sont effectuées de façon à conserver 1/10^{ème} du pancréas pour assurer une survie normale à l'animal (19).

II / B. 4) d) γ. Pancréatectomie totale

La pancréatectomie totale est rarement réalisée chez le chien et le chat, à l'exception des expériences pour créer des modèles de diabète et d'insuffisance pancréatique exocrine (10, 21, 58, 92).

Néanmoins l'ablation complète du pancréas peut s'avérer nécessaire lors de lésions pancréatiques étendues telles des néoplasmes, des traumatismes sévères ou des pancréatites fibrosantes chroniques intéressant la quasi-totalité du parenchyme et des canaux excrétoires (10, 11, 21).

La pancréatectomie totale n'est pas souvent indiquée, et lorsqu'elle est réalisée, l'animal est souvent profondément débilité à cause de son affection pancréatique (58). La chirurgie doit être réalisée par un vétérinaire expérimenté car les taux de morbidité et de mortalité sont élevés (58).

La pancréatectomie totale est indiquée lorsque le traumatisme a provoqué la rupture partielle ou complète des 2 canaux excrétoires majeurs au niveau du corps du pancréas (11).

La pancréatectomie totale est une intervention délicate étant donné l'apport vasculaire commun du duodénum proximal et du lobe pancréatique droit. Il faut tenter de préserver l'apport sanguin duodénal récurrent issu de l'artère gastro-épiploïque droite (10, 58, 75).

Deux techniques chirurgicales sont décrites pour l'exérèse complète du pancréas : l'exérèse du lobe gauche et de la partie distale du lobe droit suivies par la dissection méticuleuse de la partie restante du lobe droit et du corps du pancréas à partir du duodénum ; et l'exérèse en bloc du pancréas, du duodénum adjacent, du pylore et de l'antrum pylorique, avec une reconstruction de la continuité gastro-intestinale par le biais d'une gastro-jéjunostomie et d'une déviation du flux biliaire par une cholécystoentérostomie (11, 92).

Pancréatectomie totale simple

On commence par isoler le lobe pancréatique gauche de sa vascularisation et du feuillet profond du grand épiploon (10, 58, 75). Une splénectomie s'impose si l'artère splénique ne peut être préservée. La dissection est poursuivie en direction du corps pancréatique et requiert la ligature de branches des artères hépatiques commune et gastroduodénale. La dissection est étendue vers le lobe droit jusqu'à l'origine de l'artère gastro-épiploïque droite qui doit être absolument préservée (10, 58, 75). La dissection du lobe droit débute par la section du mésoduodénum en direction proximale. L'artère pancréatico-duodénale caudale est préservée et ses branches pancréatiques sont ligaturées. Finalement la portion crâniale du lobe droit est séparée du duodénum en préservant le plus possible l'apport sanguin de ce dernier (10, 11, 58). Les canaux pancréatiques excrétoires ne nécessitent pas de ligature suite à leur section (10, 58).

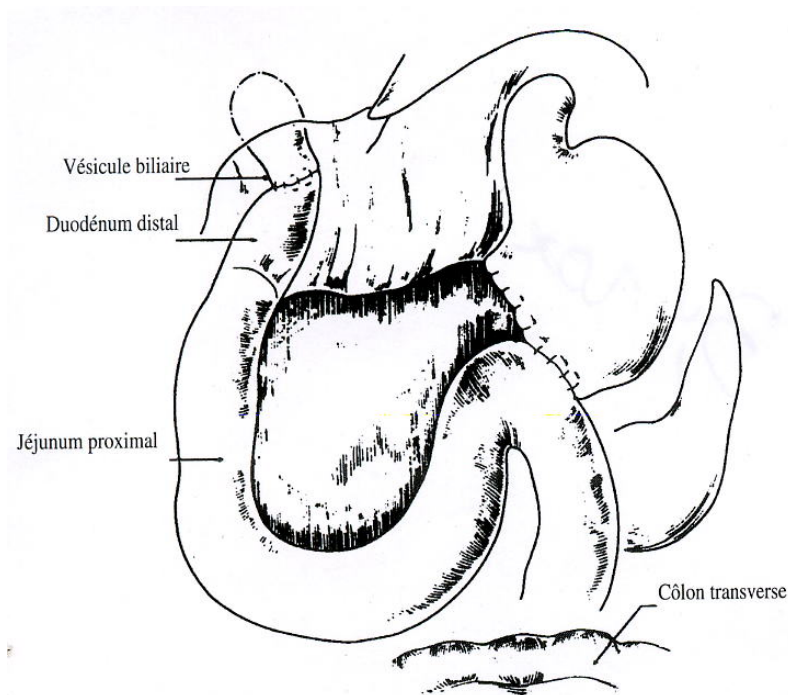
Malheureusement, les adhérences créées lors d'une affection pancréatique extensive rendent cette technique difficile à réaliser (58). En cas d'extension locale importante, une pancréaticoduodénectomie en bloc suivie d'une gastrojéjunostomie est indispensable (10, 58). Ce type d'intervention nécessitant la section du cholédoque, il faut réaliser une cholécystoentérostomie en fin d'intervention (10, 58, 79).

Pancréatectomie totale avec gastro-jéjunostomie

La pancréatectomie totale peut être réalisée par une excision en bloc du pancréas, du duodénum descendant, du pylore et de l'antrum gastrique.

Lors de traumatisme, il peut s'avérer nécessaire de réaliser une duodénectomie partielle avec une cholécystoduodénostomie et une gastroduodénostomie lorsque le duodénum et le canal pancréatique principal sont impliqués (21) (cf. Figure 33).

Figure 33 : Pancréatectomie totale par pancréatoduodénogastrectomie. La reconstruction des voies digestives se fait par fermeture de la gastrectomie partielle, gastrojéjunostomie et cholécystoduodénostomie (10).



Gastrojéjunostomie

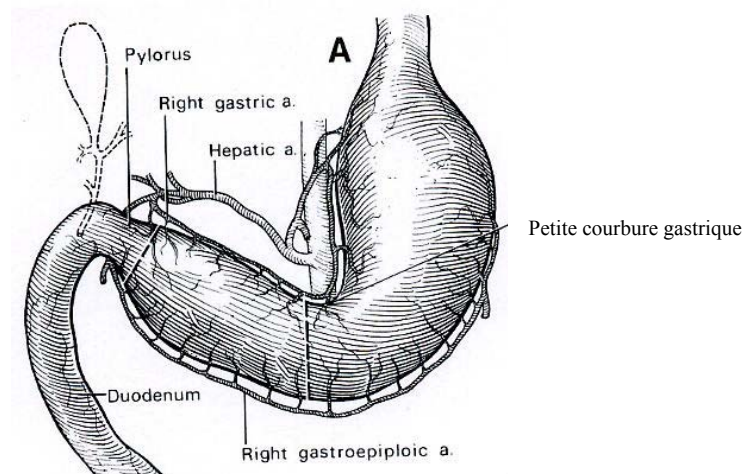
La gastrojéjunostomie de Billroth II est une opération permettant de court-circuiter la portion distale de l'estomac, la partie restante de l'estomac étant anastomosée à un bord du jéjunum, la partie proximale du duodénum étant suturée (1). Le segment duodénal sert alors uniquement pour le passage des sécrétions biliaires et pancréatiques (1). La nourriture ingérée passe directement de l'estomac au jéjunum en évitant le duodénum (1). Cette technique chirurgicale trouve son application chez l'Homme dans le cas des ulcères gastriques et/ou duodénaux et des tumeurs gastriques distales (1). Cependant, chez l'animal, cette technique

n'est que peu employée car méconnue et à cause de la faible incidence des tumeurs et des ulcères gastriques (1). Par ailleurs, elle entraîne des complications post-opératoires non négligeables (1).

Après laparotomie, un écarteur de Balfour est mis en place pour exposer les organes abdominaux (1) (cf. Figure 34 A). Le ligament falciforme est sectionné afin de pouvoir mobiliser plus facilement les organes de la partie crâniale de l'abdomen (1).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

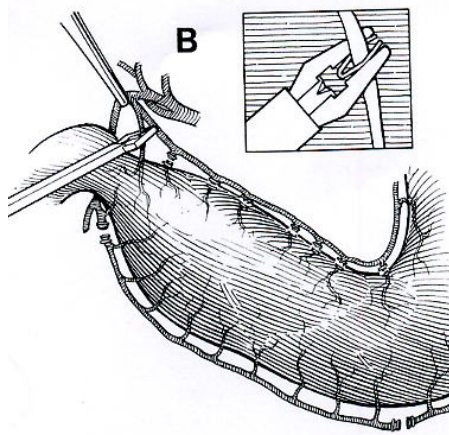
A : Anatomie de la région gastro-duodénale.



En utilisant des agrafes métalliques, les branches vasculaires des artères gastriques droite et gauche irriguant la portion distale de la petite courbure de l'estomac sont ligaturées et sectionnées perpendiculairement au pylore (1) (cf. Figure 34 B). L'artère gastro-épiploïque droite est ligaturée et sectionnée sur la grande courbure. Les vaisseaux sanguins irriguant la région pylorique restants sont ligaturés et sectionnés (1).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

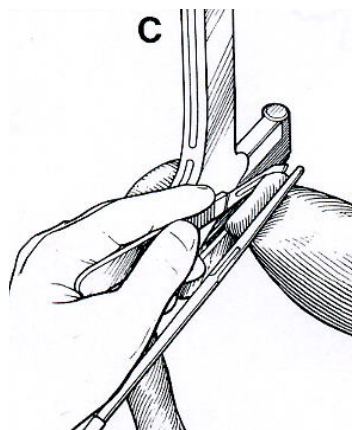
B : Ligature et section des artères gastriques droite et gauche.



Des agrafes chirurgicales sont utilisées pour la gastrojéjunostomie de Billroth II. Le duodénum est clos à l'aide d'agrafes thoraco-abdominales 55 et ensuite sectionné (29, 1) (cf. Figure 34 C).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

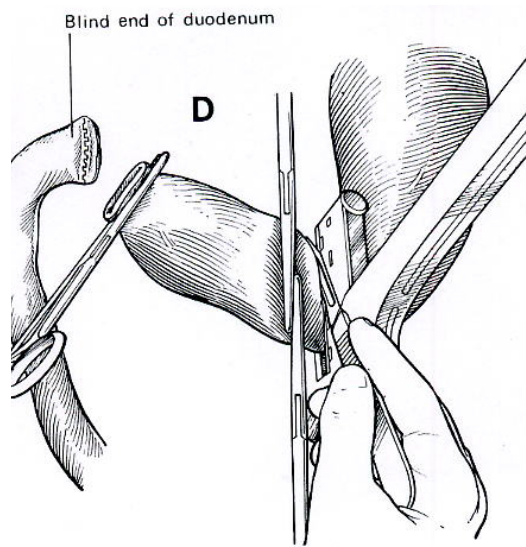
C : Suture et section de la partie proximale du duodénum.



L'estomac est suturé au niveau de la petite courbure à l'aide d'une agrafe thoraco-abdominale 90 et ensuite sectionné pour permettre l'exérèse complète de l'antrum pylorique (1) (cf. Figure 34 D).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

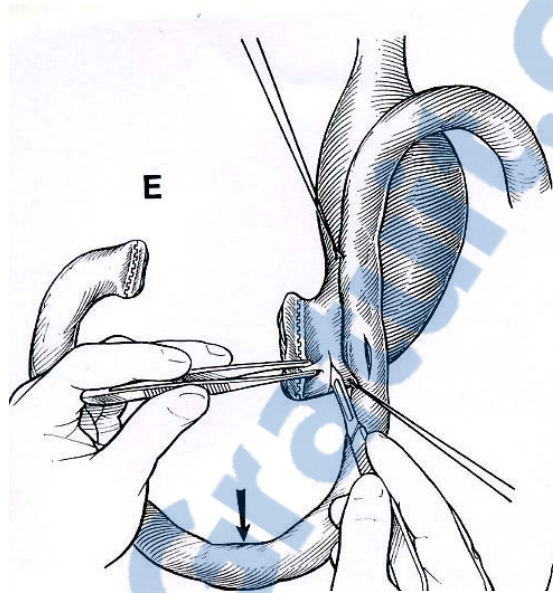
D : Suture et section de l'antrum pylorique.



Un fil de traction est utilisé pour attacher le bord anti-mésentérique du jéjunum à la grande courbure de l'estomac (1). Le point d'attache du jéjunum détermine la longueur de l'anse afférente, qui est d'environ 25 cm à partir de l'extrémité close du duodénum (1). Un point situé 5 cm distalement au jéjunum est attaché au bout d'estomac près de la petite courbure (1). Le segment de jéjunum entre les sutures de soutien est parallèle à l'extrémité agrafée du moignon gastrique et en est distant de 2,5 à 3 cm (1). Les incisions sont réalisées à la lame de scalpel dans les lumières du jéjunum et de l'estomac, à côté du fil de traction (1) (cf. Figure 34 E).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

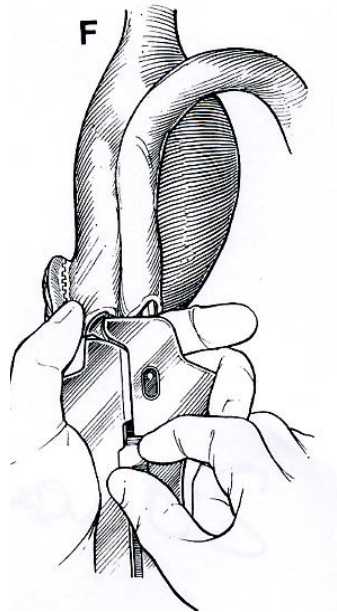
E : Incision sur le jéjunum et l'estomac à l'aide du fil de traction.



Une des mâchoires de l'agrafeuse thoraco-abdominale 50 est insérée dans chacune des 2 incisions et entre dans les lumières du jéjunum et de l'estomac (1) (cf. Figure 34 F). Lorsqu'elle correctement en place, une anastomose gastrojéjunale bord à bord est réalisée (1). Une double rangée d'agrafes permet de mettre en place une communication d'une circonférence de 10,6 cm et d'un diamètre de 3,4 cm (1).

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

F : Mise en place de l'agrafeuse TA.

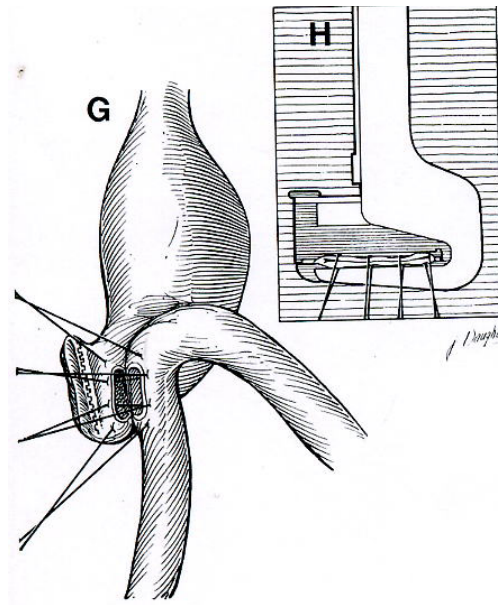


Les sutures de soutien sont utilisées pour élever les bords des incisions, qui sont ensuite refermées à l'aide d'agrafes thoraco-abdominales 55 (1) (cf. Figures 34 G et H). Il faut faire attention à ne pas incorporer trop de tissu dans cette suture.

Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

G : Intérêt des fils de soutien pour élever les bords des incisions.

H : Suture à l'aide d'agrafes thoraco-abdominales.

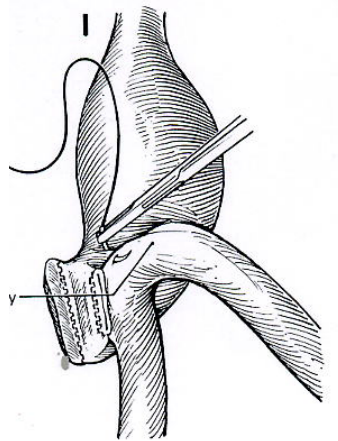


Une suture supplémentaire de Polyglactin 2-0 est mise en place à l'extrémité distale de la gastrojéjunostomie pour diminuer les tensions sur le site d'anastomose (1) (cf. Figure 34 I).



Figure 34 : Technique chirurgicale de la gastro-jéjunostomie de Billroth II (1).

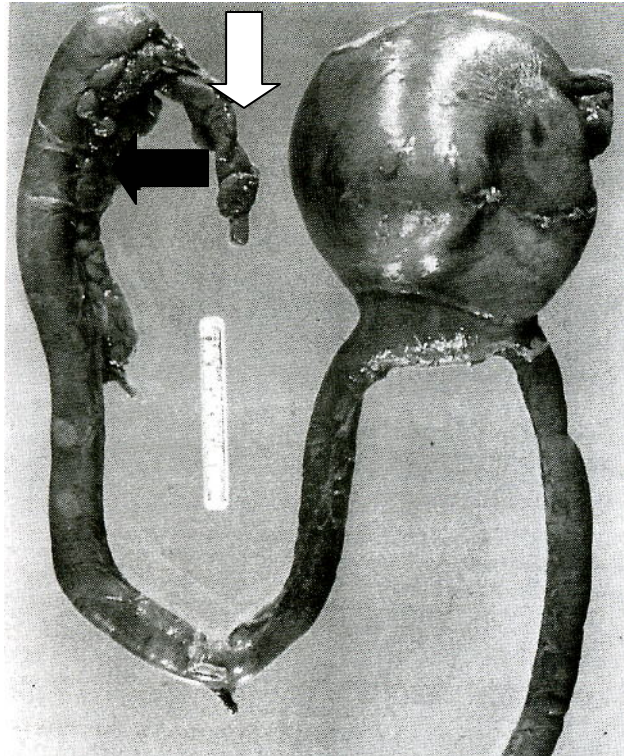
I : Suture supplémentaire servant à diminuer les tensions.



Une agrafe d'anastomose gastro-intestinale 50 est utilisée pour réaliser une gastrojéjunostomie bord à bord (1).

La figure 35 permet de visualiser de manière anatomique le résultat d'une gastro-jéjunostomie de Billroth II.

Figure 35 : Résection en bloc d'une gastro-jéjunostomie de Billroth II. Les flèches noire et blanche représentent respectivement les lobes droit et gauche du pancréas (1).



Après plusieurs rinçages abdominaux à l'aide d'une solution saline tiédie, de l'ampicilline (500 mg) est instillée dans la cavité abdominale (1). La paroi abdominale est suturée de manière classique (1).

Cholécystoentérostomie

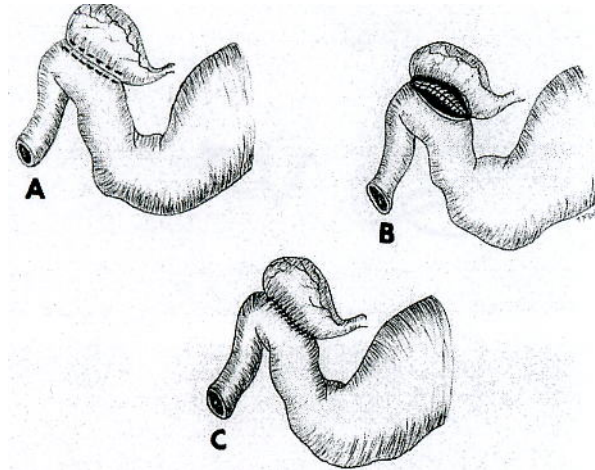
La cholécystoentérostomie impose différentes étapes : les lobes droit et gauche sont mobilisés tel que décrit auparavant (92). Le canal biliaire principal est isolé lorsqu'il s'approche du duodénum, est ligaturé puis sectionné (92). L'estomac est sectionné dans son tiers distal de telle sorte que le pylore et l'antrum pylorique soient retirés (92). La dissection s'étend le long du duodénum pour ainsi séparer les attaches entre celui-ci et le corps du pancréas (92). Le duodénum descendant est sectionné distalement aux limites de la lésion, pour ainsi achever la pancréatectomie totale (92).

Pour finaliser la résection en bloc du pancréas et du duodénum, la continuité du système des canaux biliaires et du tractus gastro-intestinal doit être rétablie en réalisant une cholécystoentérostomie et une gastrojéjunostomie (79, 92).

Les affections et les lésions du canal cholédoque principal distal ou de la jonction entre le canal cholédoque et le duodénum sont généralement provoquées par une obstruction mécanique ou un traumatisme (55). Le traitement chirurgical de ces désordres nécessite une technique pour court-circuiter le système biliaire (55). Le petit diamètre et la finesse de la paroi du canal cholédoque du chien rendent difficile à réaliser une anastomose entre le canal cholédoque et les intestins (55). Ceci explique pourquoi l'anastomose entre la vésicule biliaire et les intestins est préférée (55). La cholécystoduodénostomie via une technique d'apposition des muqueuses est le processus chirurgical de choix pour rediriger le flux biliaire chez le chien (55). En effet, une sphincterotomie ou une sphincteroplastie sont des techniques chirurgicales utilisées pour le traitement des inflammations isolées ou des lésions fibrosantes de la papille duodénale principale (55). Puisque la papille est de petite taille et que les lésions pancréatiques sont souvent extensives et englobent la jonction entre le canal cholédoque et le duodénum et la portion distale du canal cholédoque, il n'est pas possible de réaliser dans ce cas de figure de telles chirurgies (55). La cholécystoduodénostomie est la technique de choix (55).

Chez le chien la cholécystoduodénostomie via une technique d'apposition des muqueuses pour rediriger le flux biliaire, est techniquement plus facile à réaliser que les autres types d'anastomose entre vésicule biliaire et intestins (55) (cf. Figure 36).

Figure 36 : Technique d'apposition des muqueuses lors de cholécystoduodénostomie chez le chien (55).



Une cholécystojéjunostomie Roux En Y nécessite une seconde anastomose et peut être moins proche de la physiologie normale car la bile est drainée dans le jéjunum plus que dans la portion proximale du duodénum (55).

Après avoir mobilisé la vésicule biliaire de son lit hépatique, on réalise une incision de 2,5 à 4 cm bords à bords entre la vésicule biliaire et le bord anti-mésentérique du duodénum proximal (55). La taille de l'incision est déterminée par la taille de la vésicule biliaire et par l'incision longitudinale maximale qui peut être réalisée sur la vésicule biliaire sans toucher au canal cholédoque (55). L'anastomose est suturée sur 2 lignes avec du Polyglactin 910 (55). Après plusieurs rinçages de la cavité abdominale, la cholécystoduodénostomie est épiplœisée (55).

Gastrectomie

Dans le cas de gastrinomes, la chirurgie permet l'ablation ou la réduction du tissu cancéreux et de ses métastases (10). La gastrectomie totale, réalisée chez l'homme, a été proposée chez l'animal comme alternative au traitement médical mais elle entraîne des conséquences digestives graves (10, 58).

Dans le cas d'un gastrinome duodénal, une cholécystoduodénostomie est recommandée (91).

Drainage

Les méthodes de gestion des sécrétions pancréatiques exocrines se classent en deux catégories principales :

- l'occlusion du conduit (par ligature ou oblitération)
- le drainage libre (83).

La ligature du canal a été associée à une forte incidence de pancréatite à court terme et à une fibrose avec une diminution de la fonction endocrine au long terme (83). L'oblitération du canal par injection de polymère présente moins de complications immédiates mais les effets tardifs incluent la formation d'abcès et la fibrose du pancréas avec la déformation anatomique des cellules des îlots pancréatiques, altérant ainsi la fonction endocrine (83).

Le drainage libre du pancréas, comparé aux techniques occlusives du conduit, a une incidence plus faible de pancréatite à court terme, et moins de fibrose sévère et de diminution de la fonction endocrine au long terme (83). Toutefois, le drainage libre dans la cavité péritonéale a été associé à des complications telles que l'ascite (83). Avec les techniques existantes de drainage intestinal chez le Chien, il y a un risque de fuites du contenu intestinal à partir d'une anastomose pancréatico-duodénale ou « Roux-en-Y » (83).

Si une technique fiable pour anastomoser le pancréas aux intestins existait, il serait logique d'opter pour cette voie de drainage la plus naturelle (83). Physiologiquement, le duodénum serait le site optimal (83). Cependant, malgré ses avantages physiologiques, les expériences de greffes de segments de pancréas suggèrent que le drainage dans le duodénum est techniquement plus difficile que le drainage dans l'estomac (83).

Une étude sur ce type d'anastomose a été réalisée et a permis de montrer l'absence de complications post-opératoires et le succès de 90% des drainages pancréatiques réalisés dans le tractus gastro-intestinal (83). Grâce à la différence obtenue entre les groupes d'anastomose

à l'estomac et celui au duodénum, les auteurs ont pu démontrer que le site de drainage influe sur la fonction pancréatique (83). La fonction pancréatique est meilleure avec l'anastomose duodénale (83).

III / Prise en charge post-opératoire

III / A. Prise en charge post-opératoire immédiate et complications

III / A. 1) Prise en charge post-opératoire

Pour limiter les sécrétions pancréatiques et donc l'autolyse de la glande, on recommande une diète totale de 24 heures minimum (2 à 5 jours pour les pancréatites) après toute intervention pancréatique (10, 11, 58, 59, 75). Durant cette période, les perfusions permettent d'assurer les besoins d'entretien, les pertes éventuelles en fluides et en électrolytes et l'équilibre acido-basique (10, 75).

Une antibioprophylaxie à large spectre est maintenue pendant quelques jours après l'opération chirurgicale en cas de pancréatite (10, 11, 75). Les signes d'un phénomène septique évolutif sont régulièrement surveillés sur les plans clinique, hématologique et biochimique (10, 75).

III / A. 1) a) Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques

Il faut tout d'abord poursuivre le traitement médical de la pancréatite. Le chirurgien envisagera la transfusion de plasma en cas d'hypoprotéinémie sévère et la transfusion sanguine en cas d'anémie post-opératoire ($PCV < 20\%$) (80).

Il est par ailleurs indispensable de traiter la péritonite (80) : les parties nécrotiques du pancréas qui sont peu irriguées servent de milieu de culture aux germes anaérobies et aérobie Gram-positifs. Pour éviter la septicémie, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre est conseillée jusqu'à l'obtention des résultats de la culture microbiologique et de l'antibiogramme (92).

Pour les individus présentant une pancréatite sévère et un drainage ouvert, le vétérinaire doit envisager une nutrition parentérale (80). Dans tous les autres cas, il faut respecter les recommandations alimentaires énoncées ci-dessus (80).

III / A. 1) b) Insulinome

III / A. 1) b) α. Traitement post-opératoire

L'état de la glycémie postopératoire (hypo-, hyper-, ou euglycémie) n'a pas de valeur pronostique (92).

Une glycémie post-opératoire normale suggère que l'exérèse de la tumeur a été complète ou presque et un retour à la normale du fonctionnement des cellules bêta. Cela n'implique cependant pas que le patient est guéri dans la mesure où des micro-métastases persistent la plupart du temps (92).

Il est préférable d'imposer à l'animal une diète de 24 heures pendant lesquelles le chien est perfusé avec du soluté de Ringer (19). En considérant qu'il n'y a pas de pancréatite post-opératoire, le patient doit être nourri oralement le plus rapidement possible avec une alimentation riche en protéines (20, 51, 85, 92). Cela permet d'autre part au patient d'avoir un apport plus ou moins continu de glucose via son alimentation et évite les sécrétions d'insuline trop importantes qui pourraient être provoquées par un repas trop copieux. Les repas fréquents peuvent être complétés par des produits sucrés tels que du miel ou du sirop afin de traiter l'hypoglycémie (19, 20, 44, 85, 89, 92).

Il s'agit également de limiter l'exercice et d'éviter les situations d'excitations pour l'animal (19, 20, 51, 85, 89).

Une antibioprophylaxie est conseillée pendant une semaine (19). L'animal peut également recevoir des anti-inflammatoires pendant 4 jours, sous forme de bétaméthazone pour éviter l'apparition d'une éventuelle pancréatite aiguë à la suite des manipulations du pancréas (19).

Un agent parasymphathicolytique (sulfate d'atropine) peut être administré à la dose de 0,25 mg/10kg/j (19). Bien que l'innervation du pancréas soit formée de fibres sympathiques et parasymphathiques, c'est de loin le système parasymphathique qui stimule le plus les sécrétions exocrines (19). L'atropine, en diminuant ces sécrétions accélère la cicatrisation et évite les complications post-opératoires (19).

Un traitement à base de glucocorticoïdes (prednisone) peut être mis en place pour augmenter la glycémie (11, 20, 30, 44, 51, 89, 92). Une dose biquotidienne de 0,25 à 3 mg/kg per os de prednisone est nécessaire chez les patients souffrant d'un insulinoïme (51, 85). Il faut absolument administrer à l'animal la dose minimale en corticoïdes afin de contrôler l'hypoglycémie (51). Les glucocorticoïdes diminuent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques en antagonisant les effets de l'insuline à l'échelle cellulaire (30, 51, 92). Ils stimulent également la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatiques (51, 92)). Si les effets secondaires des corticoïdes posent problème, il est conseillé de réduire leur dose et d'y associer un traitement anti-hormonal, à base de diazoxide notamment (85).

Le diazoxide, un benzothiazidique non diurétique avec des propriétés hyperglycémiantes et hypotensives, peut être utilisé pour aider à maintenir une glycémie normale car il augmente la concentration sérique en glucose (19, 20, 30, 44, 48, 89, 92). Cette molécule inhibe la sécrétion d'insuline en bloquant la sortie des granules contenant l'insuline (en bloquant l'entrée du calcium dans les cellules Bêta), stimule la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatiques, et diminue l'utilisation du glucose par les tissus périphériques en inhibant leur assimilation par les cellules (19, 30, 48, 51, 92). Le diazoxide est un médicament assez onéreux et a un succès mitigé dans le traitement de l'hypoglycémie des patients atteints d'hypoglycémie (51, 92). Il est efficace chez 64 à 85% des chiens (30, 51). Il peut notamment avoir des effets secondaires : des troubles gastro-intestinaux, tels que des vomissements ou une anorexie, ou des hyperglycémies (30, 48, 51). D'autres effets secondaires peuvent se manifester tels qu'une diarrhée, une tachycardie, une anémie, une thrombocytopénie, une pancréatite, une cataracte ou une rétention d'eau et de sodium (51). Une dose d'attaque de 5 mg/kg deux fois par jour, pouvant aller jusqu'à 30 mg/kg si besoin, est nécessaire (51, 85). Les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide, 2-4 mg/kg/j per os) peuvent potentialiser les effets du diazoxide (19, 51, 85, 89).

L'octréotide, un analogue de la somatostatine, inhibe la synthèse et la sécrétion d'insuline en activant les récepteurs à la somatostatine (20, 51, 89). Elle est administrée en sous-cutané à la dose de 10 à 40 µg deux à trois fois par jour (51, 85, 89). Aucun effet secondaire n'a été noté mais le prix pose actuellement problème (51).

Certains médicaments supplémentaires ont été utilisés avec succès chez les patients humains (51). La L-asparaginase est efficace en tant que traitement palliatif (51). Son action en tant qu'inhibiteur d'une protéine de synthèse a été suggéré pour diminuer la production d'insuline, car aucun effet cytotoxique direct sur les cellules Bêta n'a été démontré (51). Son efficacité est contestée chez le chien et des effets secondaires peuvent survenir (51). La phénytoïne, un anticonvulsivant, inhibe la sécrétion d'insuline et inhibe peut-être l'action de l'insuline sur les tissus périphériques, mais est efficace seulement sur 30% des patients humains avec une hyperinsulinémie (51). Le propranolol, un β -bloquant non spécifique, inhibe la sécrétion d'insuline en inhibant la sécrétion β -adrénergique (51). Des bloqueurs des canaux calciques tels que la nifédipine, le diltiazem ou la verapamil ont été utilisés pour inhiber la libération d'insuline (20, 30, 51). Mais l'efficacité de ces médicaments n'a pas été démontrée chez le chien (51).

La streptozocine et l'alloxane (molécule immunosuppressive utilisée pour les chimiothérapies humaines, 65 mg/kg IV) ne peuvent être recommandées chez les petits animaux du fait de leur néphrotoxicité et de l'hépatotoxicité pour la première (10, 44, 85, 89). La mort liée à une détresse respiratoire aiguë a été constatée chez des chiens ayant subi un traitement à l'alloxane (51). Le traitement médical permet souvent de maintenir de bonnes conditions de vie (10). Chez l'Homme, la chlorozotocine a moins d'effets secondaires que la streptozocine et permet d'obtenir des périodes de rémission plus longues (85). Par ailleurs, la doxorubicine combinée à la streptozocine, le carboplatine associée au cyclophosphamide, la tubercidine et la mithramycine ont été employés chez l'homme pour traiter les insulinomes (85, 89). La radiothérapie et la chimiothérapie n'ont par ailleurs pas montré des résultats probants chez l'homme (8, 85). Cependant la radiothérapie péri-opératoire avec des protecteurs à rayons X placés dans le duodénum peut apporter un certain bénéfice (8). Mais aucune étude sur le chien ou le chat à ce sujet n'a encore été publiée (89).

La streptozocine est un composant nitré qui est isolé à partir de *Streptomyces achromogenes* (85). Ce médicament a été utilisé chez les chiens présentant un insulinoïde (85). Cette molécule est extrêmement néphrotoxique et peut être hépatotoxique (85). Puisque les autres possibilités de traitement sont moins toxiques et sont disponibles, la streptozocine doit être seulement utilisée en traitement de dernier recours (85).

L'alloxane est un dérivé instable de l'acide urique et a deux effets pharmacologiques (85). Le premier effet est sa cytotoxicité sélective pour les cellules des îlots (en altérant la perméabilité des membranes) (85). L'alloxane stimule également la néoglucogenèse hépatique (85). Tout comme la streptozocine, l'alloxane est néphrotoxique et provoque la nécrose des tubules et une insuffisance rénale aiguë (85). Il est donc conseillé d'y associer une fluidothérapie pendant quelques jours afin d'en minimiser les effets toxiques (85).

Un état diabétique transitoire peut suivre l'acte chirurgical si les cellules Bêta saines ont été inhibées par l'hyperinsulinémie préalable (10, 19).

Comme l'hyperglycémie est la plupart du temps transitoire, un traitement spécifique n'est pas nécessaire. La glycémie doit être contrôlée pendant la période post-opératoire pour suivre le retour à la normale (19, 92).

Les diabètes qui persistent plus de 48 heures nécessitent d'être traités avec de l'insuline. Cependant les chiens doivent être traités en fonction de leur glycémie avec de l'insuline exogène pour stimuler la production de l'insuline endogène par les cellules Bêta normales. Encore une fois, la glycémie doit être fréquemment contrôlée pendant cette période pour être sûr qu'aucune hypoglycémie ne se développe (92).

Après une pancréatectomie partielle pour ôter un insulinoïde, le patient doit être traité pendant les 24-48 premières heures comme si il avait une pancréatite. Les perfusions intraveineuses sont maintenues et rien n'est donné oralement au chien pendant cette période (92).

La prise orale d'aliments est progressivement remise en place si les signes de pancréatite ne se manifestent pas ou dès que les vomissements cessent (92). Une série de

mesure des concentrations en enzymes pancréatiques et l'examen échographique du pancréas peuvent être utilisés pour mesurer le progrès et l'amélioration de la pancréatite (92).

Durant cette période où l'animal ne reçoit rien *per os*, il est important de surveiller étroitement sa glycémie pour prévenir une éventuelle hypoglycémie, particulièrement si tout le tissu néoplasique n'a pu être retiré (92).

Les molécules aidant à restaurer une motilité gastro-intestinale normale, telle que le métoclopramide, peuvent être administrées pour aider à traiter le problème d'hypomotilité. Les antagonistes de l'histamine 2 peuvent être employés pour diminuer les sécrétions gastriques acides puisqu'une importante source de tampon d'acidité a été ôtée via la pancréatectomie. Ceci aide à prévenir les reflux oesophagiens et les ulcérations de l'estomac et de l'intestin grêle (92).

Généralement, dès le lendemain de l'opération chirurgicale, une réhydratation et une réalimentation entérale progressives peuvent être mises en œuvre (10). Dès que l'animal remange de lui-même, de l'eau doit fréquemment être proposée et en petites quantités. L'alimentation doit être à base de nourriture facile à digérer et stimulant peu les sécrétions pancréatiques, donc pauvre en graisses, riche en glucides et à teneur modérée en protéines de bonne qualité (10, 30). Dans le cas d'un problème de motilité intestinale, un aliment liquide est proposé car il est plus facile à digérer pour le tractus gastro-intestinal qu'un aliment solide (92). Si l'anorexie est prolongée, l'alimentation est assurée à l'aide d'un aliment diététique liquide via une sonde de jéjunostomie posée lors de l'acte chirurgical (10).

Lors de pancréatectomie totale et dès que l'alimentation orale est réinstaurée, il est nécessaire de pourvoir à l'insuffisance des fonctions pancréatiques (10, 11). Des extraits pancréatiques nécessitent d'être ajoutés à l'aliment pour apporter les enzymes indispensables à la digestion. Deux cuillères à café d'extrait pancréatique en poudre pour 20 kilogrammes de poids est généralement une dose de départ adéquate. La poudre est mélangée à l'aliment et le patient est nourri deux fois par jour.

L'administration de suppléments d'enzymes pancréatiques en poudre chez les chiens présentant une insuffisance exocrine pancréatique peut provoquer des saignements buccaux

(74). Une étude réalisée sur 3 chiens présentant ce symptôme a montré que ce problème survenait au moment du repas ou peu de temps après la prise alimentaire de la nourriture mélangée au supplément d'enzymes pancréatiques (74). Le saignement, généralement gingival, associé à l'administration de suppléments d'enzymes pancréatiques apparaît dose-dépendant, et une réduction de cette dose de supplément permet de résoudre le saignement buccal chez la majorité des chiens sans que les signes de l'insuffisance exocrine pancréatique ne réapparaissent (74).

Les suppléments d'enzymes pancréatiques contiennent des enzymes digestives indispensables pour la digestion des nutriments (74). Chez les individus en bonne santé, la plupart des enzymes digestives sont synthétisées et sécrétées par la partie exocrine du pancréas (74). En réponse à la prise alimentaire, le jus pancréatique contenant les enzymes digestives et les zymogènes est sécrété dans le duodénum (74). De plus, le pepsinogène, le zymogène d'autres enzymes protéolytique et la lipase gastrique sont sécrétés par les glandes de l'estomac (74). Ainsi, chez les animaux sains, les enzymes digestives ne sont pas en contact avec la muqueuse orale comme cela est le cas lorsque les enzymes sont apportées en supplément sous forme de poudre d'enzymes pancréatiques pour le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (74).

Chez les êtres humains, les suppléments d'enzymes pancréatiques sont souvent administrés sous forme de capsules enrobées pour éviter le contact direct entre les enzymes digestives et le tractus intestinal proximal (74). Cependant, il est reconnu que la poudre d'enzymes pancréatiques est plus efficace que les produits enrobés pour traiter l'insuffisance pancréatique exocrine chez l'Homme et chez le chien (74). En effet, les présentations enrobées font que les enzymes pancréatiques ne se mélangent pas suffisamment au chyme intestinal car il y a une différence de vidange gastrique entre les produits enrobés et l'aliment (74).

Le protocole de prise alimentaire semble également jouer un rôle important dans la pathogenèse des saignements buccaux chez le chien, car il est connu que le contact direct de la poudre d'enzymes sèche avec la muqueuse peut provoquer des ulcérations (74). Il est donc

recommandé que l'alimentation sèche soit humidifiée lorsque des suppléments d'enzymes pancréatiques doivent être ajoutés chez le Chien (74).

Certains chiens nécessitent de hautes doses, mais chez la plupart des chiens, la dose peut être considérablement diminuée après la disparition des signes cliniques (74). L'apport de supplément nécessaire dépend probablement de facteurs tels que l'efficacité de la digestion pré-duodénale, de l'acidité gastrique et de la fonction exocrine résiduelle du pancréas (74).

III / A. 1) b) β. Suivi

Une nourriture hautement digestible et pauvre en fibres est habituellement recommandée pour les patients souffrant d'une insuffisance pancréatique exocrine. Des triglycérides de taille moyenne peuvent également avoir un intérêt dans leur ration alimentaire (92). L'insuffisance exocrine peut d'autre part se traiter à l'aide de suppléments vitaminiques (10).

A cause de la malignité de ces tumeurs, les métastases, les récives et le retour des signes cliniques sont la plupart du temps inévitables (59). Lorsque l'hypoglycémie réapparaît, il existe 3 solutions : un traitement médical à base de corticostéroïdes ou de diazoxide ; une laparotomie exploratoire pour déterminer la possibilité de résection des tissus néoplasiques récidivants ; ou l'euthanasie (59).

Il faut savoir que certains paramètres n'ont aucune valeur pronostique pour l'animal : la race, le sexe, le poids de l'animal, les signes cliniques, la durée des signes cliniques, les concentrations sériques préopératoires en glucose, et la localisation de la tumeur au sein du pancréas (15). En revanche, les chiens jeunes ont des moyennes de survie beaucoup plus faibles que les plus âgés (15). De même, les chiens avec des concentrations sériques préopératoires élevées en insuline ont une espérance de vie plus courte (15). Les chiens présentant des tumeurs localisées au pancréas uniquement ont des périodes de rémission plus longues que ceux avec des métastases (15). Les chiens ayant des métastases éloignées ont des moyennes de survie largement plus courtes que les chiens présentant des tumeurs confinées au pancréas ou au pancréas et aux nœuds lymphatiques régionaux (15).

III / A. 1) c) Gastrinome

L'espérance de vie lors de traitement chirurgical et/ou médical reste faible : de 1 à 18 mois avec une moyenne située à 4,8 mois (33).

Le traitement médical reste palliatif. Il comprend l'administration d'antagonistes des récepteurs à l'histamine H2 et d'agents protecteurs de la muqueuse gastro-intestinale tels que sucralfate et les analogues des prostaglandines E1, capables de diminuer l'acidité gastrique. Ils permettent à l'animal d'être en meilleur état général (33, 89). On peut leur associer de l'oméprazole et de l'acétate d'octréotide (89).

Après excision de la tumeur, les valeurs biochimiques sanguines reviennent à la normale et on observe une résolution complète des lésions cutanées (90).

III / A. 1) d) Glucagonome

La prise en charge médicale inclue un traitement symptomatique, notamment l'administration intraveineuse d'acides aminés (89).

III / A. 1) e) Peptidome

Dans la majorité des cas, l'excision complète de la tumeur a donné de bons résultats puisque elle a permis la résolution de tous les signes cliniques et un contrôle au long terme (89).

III / A. 2) Complications

Les complications potentielles associées à la chirurgie pancréatique chez le chat et le chien incluent l'apparition d'une pancréatite aiguë, d'un diabète et d'une insuffisance pancréatique exocrine (83, 92).

Dans l'histoire, le pancréas est réputé pour être un organe dit « sensible », dont la manipulation provoque généralement une inflammation aiguë. Cette réputation n'a jamais été confirmée, si ce n'est par la publication d'articles rapportant le pourcentage important de

pancréatites aiguë faisant suite à une intervention chirurgicale portant sur le pancréas chez le chien et le chat (58, 92).

La pancréatectomie totale entraîne le développement rapide d'un diabète et provoque de sérieux désordres au niveau de la digestion des graisses et des protéines. Sans une insulinothérapie de substitution, les chiens meurent dans les 9 jours qui suivent l'opération (92).

La ligature complète du système canaliculaire a pour conséquence l'atrophie de la portion exocrine de la glande sans pour autant affecter la portion endocrine. La ligature des canaux peut cependant entraîner l'apparition d'une pancréatite aiguë associée à des taux sanguins élevés d'amylase et de lipase. Un traitement médical approprié entraîne généralement la résolution de la pancréatite aiguë mais les signes d'insuffisance pancréatique exocrine persistent (92).

III / A. 2) a) Biopsies pancréatiques

III / A. 2) a) α. Biopsie par laparoscopie

Les complications de la laparoscopie peuvent être évitées grâce à une organisation précise et un opérateur expérimenté, mais même les vétérinaires les plus expérimentés doivent être conscients de ces complications potentielles (71).

Les complications et problèmes potentiels associés aux biopsie par laparoscopie incluent les adhérences intra-abdominales, la pancréatite et l'impossibilité de prélever des échantillons représentatifs pour établir un diagnostic de certitude (92).

Lors de pancréatite aiguë ou chronique, des adhérences peuvent se créer à cause de l'inflammation sévère. Des adhérences similaires peuvent être observées chez des patients présentant un adénocarcinome pancréatique, liées à la réponse inflammatoire. Ces adhérences peuvent empêcher la visualisation et même les biopsies du pancréas (92).

Des biopsies par chirurgie doivent alors être réalisées. Cela assurera le clinicien d'avoir des échantillons représentatifs pour qu'un diagnostic soit établi (92).

Vue la taille limitée des échantillons de biopsie obtenus par laparoscopie, une erreur de diagnostic est toujours possible. En effet, dans le cas des adénocarcinomes pancréatiques, l'inflammation péri-lésionnelle est tellement importante qu'elle peut être biopsée au lieu de la tumeur elle-même. Les lésions du lobe gauche du pancréas, un carcinome des îlots de Langerhans par exemple, sans lésion métastatique visible, ne peuvent généralement pas être visualisées pour obtenir une biopsie (92).

S'il y a un quelconque doute quant à la capacité à obtenir un échantillon représentatif de la lésion par laparoscopie, la technique peut être modifiée en exploration chirurgicale. Les décisions thérapeutiques les plus importantes dépendent de la capacité à différencier une tumeur bénigne d'une maligne (92).

III / A. 2) a) β. Biopsies chirurgicales

Les complications potentielles associées aux biopsies chirurgicales du pancréas comprennent la pancréatite iatrogénique, les lésions du système canaliculaire principal et de la vascularisation, et les erreurs de diagnostic (92).

Pancréatite iatrogénique

La pancréatite peut être causée par une manipulation excessive durant l'intervention chirurgicale. Bien que le problème soit fréquemment discuté dans la littérature vétérinaire, il n'existe aucun rapport confirmant l'incidence réelle du problème, excepté chez les chiens ayant subi une exérèse d'insulinome (92).

Le pancréas doit être manipulé délicatement durant l'opération pour minimiser le risque potentiel de pancréatite iatrogénique. Une dissection mousse réalisée avec précaution entre les lobules doit minimiser les pertes sanguines et la libération de sécrétions pancréatiques des lobules voisins, réduisant ainsi le risque de pancréatite. Le site opératoire doit ensuite être rincé pour ôter tous les débris et les sécrétions pancréatiques. Les enzymes pancréatiques libérées autour du site de biopsie peuvent être activées pendant la période post-opératoire à cause de la réaction inflammatoire et ainsi entraîner l'apparition d'une pancréatite (92).

Lésions du système canaliculaire et/ou de la vascularisation

Lorsqu'une biopsie tout autour de la lésion est réalisée, particulièrement pour les lésions situées dans le corps du pancréas où les adénocarcinomes pancréatiques sont fréquemment rencontrés, il existe un risque non négligeable de léser le système canaliculaire principal ou la vascularisation du pancréas (92).

Les deux conduits principaux qui drainent chacun un lobe du pancréas se rejoignent généralement au niveau du corps de la glande. Une biopsie profonde du pancréas réalisée dans cette zone peut endommager le système canaliculaire principal. De la même manière l'artère et la veine pancréatico-duodénales longent le pancréas parallèlement au système canaliculaire. Des précautions doivent être prises pour éviter de pénétrer trop profondément dans le tissu pancréatique et ainsi endommager ces structures (92).

Erreur de diagnostic

Il peut être difficile au cours de l'exploration chirurgicale de différencier une pancréatite d'un adénocarcinome du pancréas exocrine lorsqu'aucune lésion métastatique n'est présente. Une réaction inflammatoire importante peut être associée à ces deux affections. Les résultats d'une biopsie réalisée sur une masse tissulaire située à la tête du pancréas peuvent être erronés : par exemple, une tumeur, située en profondeur généralement, peut s'accompagner d'une simple inflammation en surface (92).

Au cours de l'exploration chirurgicale, en plus de biopser le pancréas, les nœuds lymphatiques proximaux et le foie nécessitent d'être examinés avec minutie pour mettre en évidence d'éventuelles métastases. Toutes les lésions suspectes doivent être prélevées. La biopsie de ces structures peut permettre d'établir un diagnostic de certitude. De multiples biopsies de la masse pancréatique doivent être réalisées sur différents sites pour augmenter les chances d'obtenir un échantillon représentatif (92)

III / A. 2) b) Pancréatites, pseudo-kystes et abcès pancréatiques

Le patient opéré de ce type d'affection pancréatique risque plusieurs types de complications. Il doit tout d'abord lutter contre l'hypoprotéinémie, liée à la perte massive de

protéines dans la cavité péritonéale et à la diète alimentaire prolongée, et contre l'hypoalbuminémie. Il n'est pas à l'abri d'un choc septique, lié à l'aggravation de la pancréatite et de la péritonite associée, à la présence d'abcès persistants ou récurrents, à une éventuelle septicémie. Par ailleurs les déhiscences des sutures intestinales ne sont pas à négliger (76, 80, 92).

Le drainage abdominal ouvert, lorsqu'il se prolonge, s'accompagne de la perte d'électrolytes et d'un taux important de récidives (7). Le drainage interne, lorsqu'une connexion est mise en place avec la lumière de l'estomac ou des intestins en créant une cystogastrostomie ou une cystojéjunostomie, permet d'obtenir les meilleurs résultats, avec des taux de mortalité et de récurrence plus faibles (7).

Si le liquide de drainage abdominal devient purulent ou si l'état clinique de l'animal se détériore (diminution de l'activité physique ou augmentation des leucocytes), il est recommandé de réaliser une nouvelle coeliotomie (76). Les causes les plus fréquentes de décès chez l'Homme sont la septicémie et l'hémorragie (76).

Une euglycémie transitoire et des besoins en insuline diminués ont été observés après l'exérèse d'abcès pancréatiques (82).

L'anastomose entre la vésicule biliaire et les intestins n'est pas une procédure anodine dans la mesure où plusieurs complications peuvent survenir (54). Des tensions sur la suture peuvent entraîner la libération de bile dans la cavité abdominale et donc une péritonite (54). Une cholangite peut se mettre en place si l'orifice entre la vésicule biliaire et les intestins est trop étroite et entraîne un drainage inadapté du contenu digestif (54).

Des expériences ont mis en évidence le lien entre la cholécystojéjunostomie et la présence d'ulcérations gastriques : ceci est provoqué par l'absence de neutralisation de la sécrétion gastrique par le duodénum (54). En effet, les ulcérations du duodénum se mettent en place lorsque la bile, plutôt alcaline, est absente et ne neutralise donc pas l'acidité gastrique au niveau du duodénum (54).

III / A. 2) c) Insulinome

Un nombre conséquent de complications est associé au traitement chirurgical de ces patients, y compris l'hypoglycémie persistante, l'hyperglycémie post-opératoire, la pancréatite post-opératoire et les complications associées à la pancréatectomie partielle et à la lobectomie hépatique (92).

III / A. 2) c) α. Hypoglycémie post-opératoire

Après l'exérèse chirurgicale d'un insulinome, un chien peut rester hypoglycémique. L'hypoglycémie post-opératoire est le résultat d'une exérèse incomplète du tissu néoplasique fonctionnel (10, 48, 51, 58, 92). Ce problème peut être difficile à résoudre puisque l'administration intraveineuse de solutions contenant du dextrose peut aggraver la situation en stimulant une plus grande sécrétion d'insuline par les cellules néoplasiques (92). La persistance d'une hypoglycémie transitoire peut être gérée médicalement par une alimentation fractionnée pauvre en glucides simples et riche en protéines, et l'administration de corticoïdes ou de diazoxide (10, 48).

Une des complications majeures peut également être la persistance des crises convulsives malgré la résolution de l'hypoglycémie (59). Le diagnostic présumé est alors une nécrose laminaire cérébrale suite à l'hypoglycémie prolongée (59).

III / A. 2) c) β. Hyperglycémie post-opératoire et diabète

L'hyperglycémie post-opératoire est due à l'activité insuffisante des cellules Bêta non tumorales, conséquence de leur inhibition prolongée par les niveaux élevés d'insuline produits par l'insulinome (16, 58, 59, 92). Un diabète transitoire a été décrit chez des chiens opérés d'un insulinome mais ne requière généralement pas de traitement (22, 58, 92). Le retour à un état euglycémique se fait généralement en 3 à 5 jours (59).

III / A. 2) c) γ. Pancréatite post-opératoire

Lié à la manipulation chirurgicale du pancréas, le risque de pancréatite aiguë existe. La pancréatite post-opératoire est rapportée comme étant une complication fréquente des exérèses d'insulinome (6, 22, 51, 58, 59, 92).

Des vomissements et une douleur abdominale pendant la période post-opératoire immédiate peuvent être les indices d'une pancréatite en développement (59, 92). La mesure des concentrations en enzymes pancréatiques (amylase et lipase) aide à confirmer le diagnostic (92).

Une étude a été réalisée sur les concentrations sériques en amylase, lipase et créatinine avant et après laparotomie exploratoire (6). Aucune chirurgie n'a été effectuée : seul un examen de tous les viscères a été réalisé (6). Le diagnostic de pancréatite est établi après le recueil de l'anamnèse, l'examen clinique et l'obtention des résultats des examens radiographiques et clinico-pathologiques (6). La destruction des cellules acineuses pancréatiques est généralement mise en évidence par une augmentation de 3 à 4 fois des valeurs sériques normales en amylase et une augmentation de 2 à 3 fois des valeurs sériques normales en lipase (6). Après l'intervention chirurgicale, le diagnostic de pancréatite peut être difficile à poser : les signes cliniques sont proches de ceux qui peuvent apparaître après la plupart des chirurgies abdominales de routine (6). Des pics des concentrations sériques en amylase et lipase peuvent être relevés lors d'obstruction intestinale ou d'insuffisance rénale (6). Les traumatismes abdominaux et les traumatismes liés à une manipulation excessive du pancréas peuvent ou non provoquer l'apparition d'une pancréatite et ont généralement pour conséquence une augmentation des concentrations sériques des enzymes pancréatiques (6). Une augmentation des concentrations sériques en enzymes pancréatiques n'est donc pas pathognomonique d'une pancréatite (6). A cause de l'association entre la manipulation traumatique des viscères et la pancréatite, plus particulièrement dans le quadrant crânial droit de l'abdomen, et de la proximité avec le pancréas de sources extra-pancréatiques d'amylase (muqueuse intestinale) et de lipase (estomac, intestins), il était intéressant de déterminer si une laparotomie exploratoire de routine, avec manipulation des viscères, pouvait provoquer un pic de concentration de la lipase ou de l'amylase, voire les deux (6).

Les résultats ont montré qu'il peut se produire un pic dans l'activité sérique de la lipase après une laparotomie exploratoire chez des chiens sans signes cliniques, ni preuve évidente de pancréatite (6). Ceci suggère que les cliniciens doivent se baser sur l'ensemble des informations qui leur sont fournies à partir de l'anamnèse et des examens clinique, radiographique et clinico-pathologique pour établir un diagnostic de pancréatite (6).

III / A. 2) d) Glucagonomes

Les principales complications post-opératoires des glucagonomes sont l'obstruction des conduits biliaires et la pancréatite (89).

III / A. 2) e) Pancréatectomie partielle

Les complications potentielles associées à la pancréatectomie partielle incluent la pancréatite post-opératoire, l'interruption de la vascularisation des organes voisins, l'interruption et/ou l'occlusion du système canaliculaire et la hernie abdominale interne (92).

III / A. 2) e) α. Pancréatite post-opératoire

Ce problème et sa prise en charge ont déjà été traités dans les chapitres précédents.

III / A. 2) e) β. Lésions des vaisseaux des organes voisins

La vascularisation du lobe gauche du pancréas provient de l'artère splénique. Les affections impliquant le lobe gauche peuvent aussi englober sa vascularisation. L'exérèse du lobe gauche dans cette situation peut provoquer l'interruption de la vascularisation splénique et donc l'ischémie splénique (92). Lors de l'exérèse du lobe gauche du pancréas, la vascularisation de la rate doit être préservée. Si l'affection englobe ces vaisseaux, une splénectomie doit alors être réalisée (92).

Lors de l'exérèse du lobe droit et du corps du pancréas, la destruction de la vascularisation commune entre le duodénum et le pancréas peut entraîner la dévitalisation du duodénum (92).

Le lobe droit du pancréas peut facilement être excisé jusqu'à la partie où il est étroitement lié au duodénum. Comme la partie distale du lobe droit est disséquée sans conserver ses attaches au mésoduodénum, les branches des vaisseaux pancréatico-duodénaux caudaux doivent être préservées dans la mesure du possible. Si ces vaisseaux doivent être sacrifiés, le duodénum reste viable tant que l'artère pancréatico-duodénale reste intacte. Les artères pancréatico-duodénales crâniale et caudale s'anastomosent au niveau du corps du pancréas assurant ainsi la circulation collatérale dans cette zone (92).

Si l'exérèse du lobe droit doit être réalisée au-delà de cette limite, la destruction de la vascularisation entre le duodénum et le pancréas peut résulter en la dévitalisation du duodénum. Les vaisseaux pancréatico-duodénaux doivent être préservés puisqu'ils irriguent à cet endroit le duodénum et maintiennent la vascularisation duodénale. La destruction de la vascularisation duodénale a pour conséquence la nécessité d'exciser l'ensemble du pancréas et du duodénum, de reconstruire le tractus gastro-intestinal et de réaliser une déviation biliaire (92).

III / A. 2) e) γ. Rupture et occlusion du système canalaire

Si le lobe droit du pancréas doit être réséqué au-delà de la limite où il devient étroitement associé au duodénum, la localisation des canaux pancréatiques doit être prise en compte. Le canal pancréatique accessoire (majeur) s'ouvre dans le duodénum au niveau de la zone où le pancréas y est accolé. La section de ce conduit peut conduire à l'occlusion de l'ensemble du système canaliculaire du pancréas et à l'apparition d'une pancréatite à court terme, et d'une fibrose avec diminution de l'activité endocrine à long terme (83, 92).

Le corps du pancréas ne peut être ôté sans provoquer la rupture complète du système canaliculaire des lobes droit et gauche (92).

Si le corps du pancréas doit être excisé à cause d'une affection localisée à cet endroit, le lobe droit doit également être ôté à cause des systèmes canaliculaire et vasculaire communs. Si le lobe gauche n'est pas atteint, il peut cependant rester en place et son système canaliculaire s'ouvre dans la cavité abdominale. La fonction exocrine du pancréas est perdue mais l'endocrine est préservée (92).

III / A. 2) e) δ. Hernie interne

Quel que soit le lobe excisé, un vide important est créé dans le mésoduodénum ou le grand omentum. Le vide omental ne pose généralement pas de problème puisqu'il se comble rapidement. Le vide dans le mésoduodénum peut en revanche être un site potentiel de hernie abdominale interne (92).

Le vide dans le mésoduodénum doit être comblé pour prévenir l'apparition d'une hernie abdominale interne. Ceci doit cependant être réalisé avec précautions pour prévenir les lésions des canaux pancréatiques et de la vascularisation du duodénum. Il est plus sécurisant de suturer le mésoduodénum à la paroi duodénale, loin de la face mésentérique du duodénum. Ceci aide à prévenir l'inclusion d'un canal ou d'un vaisseau dans la ligne de suture (92).

III / A. 2) f) Pancréatectomie totale

Les complications potentielles associées à la pancréatectomie comprennent les hémorragies, la rupture de la vascularisation des organes adjacents, la rupture du canal biliaire principal et du tractus digestif, la baisse de la motilité du tractus intestinal proximal, le diabète et l'insuffisance pancréatique exocrine (92).

III / A. 2) f) α. Hémorragies

L'exérèse du corps et de la partie duodénale du lobe droit du pancréas, en préservant la vascularisation du duodénum, peut se réaliser par une ou deux techniques. Le tissu pancréatique peut être franchement séparé du duodénum et des vaisseaux pancréatico-duodénaux à l'aide de compresse de gaze. Cette technique est rarement satisfaisante. Des hémorragies importantes se produisent puisque toutes les petites branches des vaisseaux pancréatico-duodénaux qui irriguent cette partie du pancréas sont déchirées, rendant le reste de la dissection difficile. Une mauvaise visualisation pendant l'opération chirurgicale peut avoir pour conséquence des lésions de la vascularisation du duodénum (92).

La dissection du pancréas à la jonction entre le pylore et le duodénum permet d'identifier plusieurs branches importantes des artères hépatique commune et gastroduodénale. La vascularisation du duodénum provient de ces vaisseaux (92).

Une technique à préférer pour l'exérèse de cette partie du pancréas est de disséquer avec précaution le long de l'interface pancréas-duodénum avec des pinces de type « mosquito » afin d'exposer les branches pancréatiques des vaisseaux pancréatico-duodénaux. Ces branches peuvent ensuite être tranquillement sectionnées à l'aide d'un bistouri électrique. Cette technique réduit considérablement le risque d'hémorragie et la possibilité de lésion au niveau de la vascularisation duodénale par rapport aux autres techniques (92).

Puisque la dissection se situe à la jonction entre le pylore et le duodénum, les vaisseaux pancréatico-duodénaux crâniens et les autres branches irriguant le duodénum et le pylore doivent être identifiés avec précaution et préservés. Les plus grandes branches qui irriguent le pancréas lui-même nécessitent d'être isolées une à une, ligaturées et divisées (92).

III / A. 2) f) β. Lésions des vaisseaux des organes adjacents

Le problème qui se pose lors d'une pancréatectomie totale conservant le duodénum est le risque de léser la vascularisation qui irrigue le duodénum lorsque le lobe droit et le corps du pancréas sont excisés (92).

Une méthode d'excision du pancréas sans préservation de la vascularisation duodénale a été décrite. Cette technique a été réalisée chez des chiens d'expérimentation mais n'a jamais été employée sur des cas cliniques. Lorsque la partie crâniale du lobe droit et le corps du pancréas sont séparés du duodénum, les vaisseaux sanguins sont ligaturés. La vascularisation duodénale doit être préservée le plus possible, mais la connexion entre vaisseaux pancréatico-duodénaux crâniens et caudaux n'est pas nécessaire. Ceci a pour conséquence la dévascularisation temporaire du duodénum qui reste néanmoins viable. Le taux de survie des chiens ayant subi cette opération suggère que le risque de nécrose du duodénum est minime (92). Il semble en effet que le duodénum puisse tolérer une ischémie transitoire qui est rapidement corrigée par un apport sanguin collatéral (10).

III / A. 2) f) γ. Rupture du canal biliaire principal et du tractus intestinal

Ces complications se produisent lors de la cholécysto-entérostomie et de la gastro-jéjunostomie (92).

III / A. 2) f) δ. Baisse de la motilité du tractus intestinal proximal

La manipulation chirurgicale prolongée nécessaire lors de pancréatectomie totale, quelle que soit la technique employée, peut induire une parésie intestinale et faire baisser la motilité de l'intestin grêle proximal (92).

Une manipulation délicate de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin grêle, ainsi que l'humidification des organes à l'aide de compresses à laparotomie pendant l'opération, aident à réduire le risque d'hypomotilité intestinale post-opératoire (92).

III / A. 2) f) ε. Diabète

La pancréatectomie totale conduit au développement rapide d'un diabète (11, 75, 92). Les glycémies sont étroitement surveillées de sorte que la dose d'insuline soit ajustée correctement (75, 92). Les doses d'insuline doivent être augmentées à partir du moment où le chien recommence à s'alimenter per os ou par un autre moyen (alimentation parentérale) (92).

III / A. 2) f) ζ. Insuffisance pancréatique exocrine

La pancréatectomie totale a pour conséquence la disparition de la source des enzymes digestives du pancréas endogène (75, 92). Ceci entraîne une sévère maldigestion et donc malnutrition (92).

III / A. 2) f) η. Gastrojéjunostomie

Il n'existe pas de réelle complication mécanique dans l'utilisation d'agrafes thoraco-abdominales pour la réalisation de la gastrojéjunostomie, même si certains petits vaisseaux nécessitent une ligature à l'aide d'un fil (1). Les désunions sont plus souvent associées aux sutures par fils (1).

L'utilisation de l'agrafeuse impose des incisions gastriques et jéjunales plus importantes. Mais lors de la fermeture, le diamètre jéjunal est réduit d'un quart à un tiers (1). L'absence de rétrécissement au même endroit au moment de l'autopsie signifie qu'une telle réduction pendant l'opération est le résultat d'un spasme musculaire réflexe. Le défaut peut

également se corriger pendant la cicatrisation (1). Même si un léger rétrécissement persiste à ce site, le flux de contenu liquidien duodénal n'est pas gêné (1).

Chez l'homme il est fréquent d'observer des vomissements de sang coagulé dans les heures qui suivent l'opération : ils sont le résultat des saignements gastro-intestinaux sur le site de suture (1). En revanche les vomissements de sang en nature sont anormaux et témoignent du saignement d'un vaisseau qui nécessite une nouvelle intervention (1). Chez l'homme on réalise fréquemment une décompression gastrique (1). Elle semble diminuer les risques de vomissements en post-opératoire (1).

Une autre complication possible est la dilatation de l'estomac (1). Elle résulte d'une obstruction mécanique provoquée par l'inflammation ou l'œdème de la paroi, ou par un problème de fonctionnement de l'anse efférente (jéjunale) (1). D'autres origines sont possibles, notamment les désordres de motilité gastro-intestinale, la stimulation excessive du système sympathique ou l'hypokaliémie (1). La plupart de ces anomalies sont transitoires et se résolvent en quelques jours (1). Dans la mesure où une grande quantité de potassium est contenue dans les sécrétions gastriques, la perte de cet électrolyte dans les vomissements peut entraîner la baisse de motilité gastrique et ainsi provoquer une rétention gastrique (1). Un traitement liquidien et électrolytique adéquat avec une supplémentation en potassium peut être bénéfique pendant la période post-opératoire immédiate (1).

L'anse afférente (gastrique) doit être la plus courte possible (environ 25 cm) mais sans tension (1). Les anses afférentes de taille trop importante peuvent entraîner des ulcères ou le syndrome de l'anse afférente, alors que des anses trop courtes peuvent provoquer une torsion et une obstruction du duodénum (1). Ce syndrome, une complication fréquente de la gastrojéjunostomie de Billroth II chez l'homme, est caractérisé par une gêne gastrique, des nausées et des vomissements biliaires (1). Il peut survenir plusieurs semaines à mois après la chirurgie. Le syndrome est le résultat d'une pression croissante dans l'anse afférente suite à l'accumulation des jus biliaire et pancréatique (1).

Il existe un autre syndrome fréquent dans la période post-opératoire de la gastrojéjunostomie de Billroth II : le syndrome de vidange (1). Il associe vomissements post-prandiaux, diarrhée et autres signes systémiques (1). Il résulte du passage trop rapide des

aliments de l'estomac vers les intestins (1). Cette complication est liée à un diamètre trop important de l'orifice faisant communiquer l'estomac avec le jéjunum (1).

La perte de poids est fréquente après l'intervention chirurgicale et est liée aux perturbations nutritionnelles ayant pour conséquences une malabsorption et une maldigestion (1). Les vomissements peuvent accentuer cette perte de poids (1).

Des ulcères de l'estomac apparaissent lorsque la résection de l'antrum gastrique est incomplète (1).

III / B. Transplantations de pancréas

La plupart des chiens diabétiques présentent un diabète insulino-dépendant et nécessitent une administration quotidienne d'insuline pour maintenir leur glycémie à des valeurs normales (25). Il en est de même pour les chiens ayant subi une pancréatectomie totale. Cependant, l'insulinothérapie est un traitement symptomatique et ne prévient pas l'apparition de micro-angiopathies et d'autres complications dues à un mauvais contrôle de la glycémie (25, 49).

Les transplantations de pancréas et de cellules pancréatiques isolées ont été étudiées comme des méthodes potentielles de traitement du diabète à la fois chez l'homme et chez le chien (49). Une transplantation réussie permettrait la guérison des diabètes insulino-dépendants (49). Non seulement cela améliorerait de manière notable la qualité de vie des patients diabétiques, mais préviendrait également la multitude de complications associées au diabète (49).

La transplantation de pancréas entier s'est avérée efficace comme moyen de traitement des diabètes mais les complications associées rendent cette option thérapeutique non idéale (49). L'objectif de la plupart des centres de recherche a donc été de trouver une transplantation de portion endocrine purifiée de pancréas (49). Malgré de nombreuses années de recherche, il subsiste toujours des obstacles majeurs au succès de la transplantation de cellules isolées, que ce soit en médecine humaine ou animale (49).

Des études réalisées chez les rongeurs ont montré que les îlots pancréatiques isolés (tissus endocrine et exocrine séparés), après leur culture *in vitro*, sont moins immunogènes que des tissus d'îlots éparpillés (96). Ce phénomène peut s'expliquer par le fait que les cellules de l'inflammation (leucocytes, macrophages, cellules endothéliales) impliquées dans le rejet des allogreffes se dissolvent préférentiellement en culture (96). Les chances de succès de l'allogreffe de cellules des îlots sont augmentées lorsque des îlots purifiés sont utilisés (96).

III / B. 1) Autogreffes

L'autotransplantation de tissu pancréatique endocrine chez l'homme après pancréatectomie totale pour lésions bénignes, devrait permettre d'éviter l'apparition du diabète sucré toujours associé à ce type d'intervention (63).

A part quelques succès, les différentes tentatives d'autotransplantation chez l'Homme n'ont cependant pas permis d'obtenir, dans les conditions techniques existantes, une glycorégulation valablement équilibrée (63).

Afin de résoudre différents problèmes pratiques fondamentaux d'autotransplantation, A. Orsetti, J.F. Brun, N. Bouhaddioui et S. Crespy ont réalisé une étude sur six chiens recevant par voie intra-portale une autotransplantation d'îlots de Langerhans isolés, non purifiés, après pancréatectomie totale (63).

L'isolement des îlots est réalisé par une méthode à la collagénase utilisant un quart à une moitié de la masse totale du pancréas (63).

La réinjection des îlots de Langerhans est réalisée selon deux processus :

- injection par l'intermédiaire d'une veine colique directement dans la veine porte
- injection par l'intermédiaire d'une veine splénique proche de la rate, dans la veine porte (plus éloignée) (63).

Les résultats des différentes autotransplantations sont discutés. Les auteurs concluent à la nécessité :

- d'une bonne distension veineuse du pancréas, sans ischémie prolongée (les îlots devront être prélevés le plus rapidement possible afin d'assurer leur survie)
- de l'utilisation d'au moins un tiers du pancréas pour préparer les îlots
- d'une réinjection des îlots par une veine la plus près possible de la veine porte (63).

Ce travail a d'autre part permis de mettre en évidence la possibilité de succès de l'intervention de deux façons différentes :

- soit une normalisation glycémique rapide, dès le premier jour suivant l'intervention chirurgicale, et maintien de la glycorégulation les jours suivants ;
- soit une normalisation glycémique en deux temps avec période d'insulinothérapie transitoire permettant aux îlots implantés dans le foie de redevenir suffisamment fonctionnels, avec maintien de la normoglycémie après arrêt de traitement à l'insuline (63).

Une étude réalisée sur 30 chiots ayant subi une autotransplantation intra-splénique de fragments pancréatiques dispersés après pancréatectomie totale a montré qu'ils pouvaient développer une intussusception jéjuno-jéjunale (23). Ils présentaient les symptômes suivants : des vomissements, de l'anorexie, des crises de douleur périodiques, une difficulté au passage de mucus teinté de sang, de la déshydratation, une perte de poids, une paroi abdominale tendue et une masse abdominale (23). Les résultats ont permis de mettre en évidence les facteurs qui ont contribué au développement d'une intussusception chez les chiots : une infestation par des vers ronds, le récent changement alimentaire lié au sevrage, la malabsorption et la diarrhée due à l'insuffisance pancréatique exocrine qui a suivi la pancréatectomie totale, et les infections respiratoires qui suggèrent une origine infectieuse pour les intussusceptions (23). L'apparition d'une intussusception n'était donc pas seulement le résultat d'une stimulation du système immunitaire par une allogreffe car les intussusceptions se produisent le plus souvent chez des chiens ayant subi une autogreffe (23).

III / B. 2) Allogreffes

En médecine humaine, la transplantation de pancréas ou de cellules isolées est en développement et est le traitement le plus prometteur et efficace pour les patients insulino-déficients (25). La transplantation pancréatique est en place chez l'homme depuis le début des années 60 et permet de traiter efficacement mais temporairement le diabète (49). Les difficultés rencontrées à cette époque étaient essentiellement la recherche d'un donneur et le rejet de greffe (49). Cependant, durant les dix dernières années, grâce au développement des traitements immunosuppresseurs efficaces, le succès de la transplantation pancréatique s'est accru (49).

Malheureusement, la disponibilité limitée des donneurs d'organes est le plus souvent le problème majeur (25). De plus, la récurrence des diabètes à médiation immune avec l'échec de l'allogreffe pancréatique a été décrite (25). Toutefois la solution à ce problème réside dans l'utilisation de donneurs de cellules non humains : la xénogreffe (25).

Pour les allogreffes de cellules chez le chien, il peut être difficile d'obtenir un donneur d'un point de vue éthique (25). Dans le cadre de la greffe pancréatique, la transplantation de cellules nécessite l'exérèse du pancréas en entier chez le donneur et donc le sacrifice de celui-ci (25).

Une étude a été menée sur 12 chiens : ils ont subi une pancréatectomie totale et sont donc devenus diabétiques (96). Les tissus d'îlots pancréatiques disséminés ont été préparés à l'aide d'une digestion par les collagénases sans séparer la partie endocrine de la partie exocrine et transplantés dans la pulpe de la rate (96). Quatre des chiens ont subi une autogreffe et sont redevenus euglycémiques dans les 4 à 5 jours qui ont suivi la transplantation (96). Trois de ces animaux sont restés euglycémiques jusqu'à la splénectomie qu'ils ont subi 60 jours après la transplantation (49). Quatre autres chiens ont subi une allogreffe à parti d'un de leur congénère histocompatible dans le même groupe et ont reçu de la cyclosporine (40 mg/kg de poids vif par jour, dès 2 jours avant l'opération et jusqu'à la splénectomie), et 3 de ces chiens sont devenus euglycémiques dans les 8 jours qui ont suivi la transplantation (96). Deux de ces 3 chiens sont restés euglycémiques jusqu'à la splénectomie 60 jours après la greffe, et le 3^{ème} est resté euglycémique jusqu'au 31^{ème} jour. Les 4 derniers

chiens ont reçu une allogreffe provenant de donneurs du même groupe mais non histocompatibles et ont reçu de la cyclosporine (40 mg/kg par jour comme le 2^{ème} groupe) (96). Aucun n'est devenu euglycémique (96).

Cette étude a donc permis de montrer que le diabète qui apparaît chez les chiens à la suite d'une pancréatectomie totale peut être améliorée par du tissu d'îlots pancréatiques autologues dispersé dans la rate (96). Les greffes allogéniques intra-spléniques de tissus d'îlots, à partir de donneurs histocompatibles avec l'hôte, permettent d'améliorer le diabète à condition d'y associer la cyclosporine (96). Les greffes autologues provenant de donneurs non histocompatibles sont inefficaces pour diminuer les doses d'insuline (96). Néanmoins, si l'immunogénicité des tissus d'îlots peut être diminuée en isolant et en cultivant *in vitro* les îlots, on pourrait réussir à transplanter, avec succès, des tissus producteurs d'insuline entre deux chiens non histocompatibles, à l'aide de la cyclosporine (96). L'effet immunosuppresseur de la cyclosporine est dose-dépendante puisque les résultats des expériences mettent en évidence des différences entre les groupes de chiens qui ont reçu des tissus allogéniques de donneurs histocompatibles (96).

III / B. 2) a) Techniques d'isolement et de purification des cellules

Avec les technologies actuelles, un nombre très important des cellules transplantées sont nécessaires pour compenser un diabète (49). Le nombre d'îlots nécessaires dépend de la qualité des îlots isolés et des techniques de purification (49). Meilleure est la technique, moins le nombre de pancréas nécessaires est important (49). Chez le chien, plusieurs expériences rapportent que 3000 à 5000 cellules autologues d'îlots (du donneur pour le même donneur) par kilogramme de poids vif et plus de 5000 cellules d'îlots allogéniques (d'un donneur canin à un autre donneur canin sans filiation) par kilogramme de poids vif sont nécessaires pour traiter un diabète (49). Les greffes allogéniques chez l'homme nécessitent 8000 à 19.000 îlots par kilogramme de poids vif, ce qui représente 8 donneurs humains (49).

Les cellules des îlots représentent seulement 2% de la masse pancréatique, ceci expliquant pourquoi une méthode efficace pour récupérer les cellules des îlots est nécessaire (49). Les techniques de préparation des tissus contenant les îlots disséminés comprenaient le hachage manuel du tissu pancréatique à l'aide d'instruments tels que des ciseaux ou une lame

de rasoir, ou bien encore les techniques de hachage mécanique grâce à un hachoir spécifique très cher (49). Un chercheur a décrit l'utilisation d'un ustensile de cuisine peu coûteux, un hachoir mécanique de tissus, qu'il a utilisé avec succès pour une transplantation de tissus contenant des îlots (49). Actuellement les cellules des îlots sont recueillies par injection d'une solution enzymatique contenant des collagénases dans le canal pancréatique principal, suivie d'une manipulation enzymatique et mécanique des tissus pancréatiques (49, 96). Le rendement des cellules des îlots peut varier de manière significative à chaque manœuvre, même si elle est réalisée par le même laboratoire (49). Le rendement dépend de la condition du pancréas au moment de la récolte, du type et de la qualité des collagénases, et de la manipulation des cellules des îlots (49, 96). Les types de collagénases les plus couramment utilisés sont les types IV et V (96). Les quantités d'un lot donné sont limitées (96). Pour améliorer l'uniformité et le rendement des cellules des îlots, les recherches se situent sur la réduction des variations au niveau des enzymes de collagénases utilisées pour la digestion du pancréas et sur l'amélioration de l'efficacité des techniques de purification des îlots (49).

Un facteur majeur qui semble affecter l'efficacité de la transplantation de tissus d'îlots est la taille des particules (96). La technique est réussie lorsque les fragments de pancréas sont découpés en particules de taille maximale égale à 2 mm et ensuite réduits par la digestion des collagénases à des particules de 0,5 à 1 mm de diamètre (96). Cependant, lorsque les tissus contenaient des particules de taille inférieure à 0,5 mm, la technique ne fonctionnait pas (96). Cet échec est dû à une destruction excessive des tissus (96).

III / B. 2) b) Sélection des tissus destinés à former le greffon de cellules des îlots

L'idéal serait de disposer de lignées de cellules des îlots en culture, destinées à la transplantation de tissus (49). La recherche s'oriente vers des méthodes pour faire pousser des cellules des îlots et établir des lignées cellulaires (49). Jusqu'à présent, les lignées cellulaires qui ont été développées ont une faible valeur pour la transplantation (49). A l'avenir, un espoir subsiste quant à l'utilisation des outils de génétique pour améliorer ces lignées cellulaires (49). Actuellement les cellules des îlots doivent être prélevées d'un donneur pancréatique pour être transplantées (49). Les greffes pancréatiques de cellules des îlots ont le mieux fonctionnée lorsqu'elles étaient autologues ; cependant, ceci n'est possible qu'en

conditions expérimentales car un pancréas diabétique ne possède pas suffisamment de cellules d'îlots fonctionnelles (49). La transplantation autologue de cellules des îlots a été un succès chez plusieurs espèces y compris l'homme, les autres primates, le porc, le chien, la souris et le rat (49).

Plusieurs études ont été réalisées sur la transplantation allogénique pour traiter le diabète chez le chien (49). A cause de l'inefficacité des îlots recueillis pour ces allogreffes, plusieurs donneurs sont généralement nécessaires pour obtenir suffisamment d'îlots pour contrôler la glycémie chez le receveur, sans se soucier de l'espèce (49). Ceci soulève d'importants problèmes pratiques et éthiques (49). Par ailleurs, l'histocompatibilité entre le donneur et l'hôte est une clé importante du succès de la greffe : elle est déterminée par le typage des antigènes lymphocytaires du chien et la culture des lymphocytes ensemble (96).

Les efforts actuels se fixent sur le domaine de la xénotransplantation (d'une espèce à une autre) (49). Beaucoup d'espèces ont été considérées comme des donneurs potentiels ; cependant, la vache et le porc sont les candidats idéaux car ils font partie de notre chaîne alimentaire et le tissu pancréatique est facilement récupérable sans trop de problème pratique ou éthique (49). De plus, les insulines porcine et bovine (par injection) ont été utilisées pour traiter avec succès le diabète pendant des années (49). Les donneurs porcins seraient d'excellents candidats car les porcs sont facilement modifiables génétiquement (49). Dans l'avenir, il pourrait devenir possible de développer des porcs transgéniques avec des gènes exprimés dans leurs cellules Bêta qui pourraient aider à lutter contre la réponse immunitaire de l'hôte et peut-être augmenter leur sécrétion d'insuline (49). La xénotransplantation présente des risques élevés d'introduction d'agents infectieux connus ou inconnus chez l'homme ou d'autres animaux (49). Dans le cas de lignées cellulaires, le risque que les cellules deviennent tumorales n'est pas négligeable (49). La recherche travaille conjointement sur le domaine de la xénotransplantation et sur le développement de lignées cellulaires (49).

III / B. 2) c) Protection des cellules transplantées vis-à-vis de la destruction à médiation immune

Dès que le tissu des îlots est isolé, l'obstacle suivant est de le protéger correctement de la destruction immunitaire à partir de sa transplantation (49). Les recherches se focalisent sur

les sites de placement de greffe pour assurer une meilleure survie et un fonctionnement optimal du greffon, sur la sélection d'un traitement immunosuppresseur idéal qui améliorerait la survie du greffon sans altérer son fonctionnement, et sur le développement de techniques ou de dispositifs à mettre en pratique pour protéger les cellules transplantées du système immunitaire de l'hôte (49). La situation idéale serait de transplanter des tissus sans devoir imposer un traitement immunosuppresseur au patient (49).

III / B. 2) d) Site optimal pour la transplantation d'îlots permettant la survie et le meilleur fonctionnement du greffon

Les recherches sont en cours pour trouver le site et la préparation des cellules idéaux pour permettre la survie et le fonctionnement maximaux des greffons (49). Plusieurs sites différents pour placer les tissus transplantés ont été étudiés, avec des résultats variables (49). Les transplantations d'îlots peuvent être faites dans le foie via la veine porte, ou dans la rate via l'artère splénique (49, 96). Des îlots placés dans l'espace sous-capsulaire rénal ont également rencontré un succès (49). La mise en place d'îlots dans la cavité péritonéale s'est révélé être le site d'implantation extravasculaire le plus efficace (49). D'autres sites étudiés tels que les poumons, les muscles, les espaces sous-cutanés, le pancréas, la prostate, les glandes salivaires, les testicules, la chambre antérieure de l'œil et les ventricules de l'encéphale ont tous été de manière significative soit moins efficace au niveau de leur application, soit peu réaliste (49). Actuellement, le site le plus utilisé en pratique est la cavité péritonéale (49). Même les greffes réalisées dans des sites où les organes sont protégés immunologiquement sont susceptible d'être détruites par le système immunitaire (49) ; un traitement immunosuppresseur additionnelle paraît donc essentielle (49).

L'étude menée sur la transplantation intra-splénique d'îlots pancréatiques a montré que le volume total de tissus injectés dans la rate doit être compris entre 30 et 45 mL (96). Un volume excessif doit être évité pour prévenir la distension excessive de la rate et pour s'assurer que la rate tolère l'intégralité de la greffe (96).

III / B. 2) e) Sélection d'un régime immunosuppresseur optimal qui améliorerait la survie du greffon sans en altérer le fonctionnement

Certains types de transplantations d'îlots n'ont pas rencontré autant de succès que les transplantations pancréatiques car les îlots libres sont plus sensibles à la destruction à médiation immune que le pancréas entier, intact (49). Les greffons de cellules des îlots sont détruits par l'inflammation non-spécifique, la cytolyse médiée par les lymphocytes T spécifiques des antigènes et la probable destruction des cellules des îlots par un mécanisme auto-immun (49). Les efforts de la recherche se sont dirigés pour trouver des mécanismes empêchant cette destruction (49). La solution la plus simple semblait être la chimiothérapie immunosuppressive (49). Si l'immunosuppression était nécessaire pour garder vivants les greffons, le traitement rendait alors le patient vulnérable aux complications de l'immunosuppression pour le reste de sa vie (49). En outre, la plupart des médicaments disponibles ont des effets secondaires nocifs pour l'hôte et ont prouvé qu'ils sont nuisibles pour la survie et le fonctionnement des cellules transplantées (49). La cyclosporine, l'azathioprine et la prednisone sont communément utilisées en tant que médicaments immunosuppresseurs qui peuvent être très efficaces en association pour prévenir les rejets de greffes (49). Cependant, une association de ces trois médicaments entraîne un métabolisme anormal du glucose chez les patients non diabétiques, augmentant le taux d'insuline nécessaire pour contrôler la glycémie jusqu'à 2,5 fois la normale (49). Dans la plupart des cas, les cellules d'îlots transplantées ne peuvent pas suivre ce rythme (49). Les corticostéroïdes altèrent le métabolisme du glucose et augmentent la résistance à l'insuline à l'aide de plusieurs mécanismes, créant ainsi des effets secondaires importants sur les cellules d'îlots transplantées qui peuvent conduire ces dernières à l'échec de la greffe (49). La cyclosporine a un effet potentiellement diabétogène (49). Aux concentrations thérapeutiques, la cyclosporine inhibe in vitro et peut-être in vivo la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose (49). Ainsi, bien que l'association cyclosporine et prednisone puisse prévenir la destruction des cellules greffées via la réponse immunitaire, elle peut directement causer le dysfonctionnement et l'échec des cellules greffées (49). De nouveaux médicaments sont actuellement en cours de recherche pour prévenir les rejets de greffes sans avoir des propriétés diabétogènes (49). De nouveaux médicaments prometteurs qui sont testés avec des greffons d'organes entiers incluent la 15-Deoxyspergualine (15-DSG), le mycophénolate mofétil (MMF), la rapamycine

et le FK 506 (49). Des succès ont récemment été obtenus avec la 15-DSG (49). Cependant, c'est un médicament extrêmement immunosuppresseur (49). A cause de ses effets secondaires d'immunosuppression chronique et ceux sur les cellules des îlots transplantés, les recherches se portent désormais sur un moyen d'isoler mécaniquement le greffon du système immunitaire (49).

III / B. 2) f) Immunoisolation

Les systèmes d'immunoisolation ont été inventés pour isoler les îlots de système immunitaire de l'hôte en utilisant des barrières membranaires artificielles (49). Ces barrières sont des membranes perméables de manière sélective, permettant la diffusion de molécules de faibles poids moléculaire telles que l'insuline ou le glucose, tandis que les immunocytes, les immunoglobulines et les molécules qui médient le rejet sont exclues (49). Étonnement, les cellules des îlots qui ont été séparées du pancréas et n'ont pas de vascularisation, ni d'innervation directe ont été capables de survivre pour de longues périodes dans ces membranes (49). Le but de ce système est de permettre le succès d'une transplantation sans thérapie immunosuppressive concomitante (49). Plusieurs dispositifs mécaniques ont été tentés ces dernières années ; cependant, il y a trois approches principales actuellement en cours d'étude : la macroencapsulation avec accès vasculaire, la macroencapsulation dépendante de la diffusion, et la microencapsulation (49).

La macroencapsulation avec accès vasculaire est l'une des plus vieilles techniques établies de transplantation de cellules d'îlots (49). Ces dispositifs permettent le passage du flux sanguin à travers une chambre fermée et implantée chirurgicalement dans laquelle une membrane semi-perméable sépare les cellules des îlots du sang (49). Le dispositif est anastomosé chirurgicalement à une artère et drainée par une veine (49). Il peut être placé dans une zone facilement accessible et peut être entretenu ou réapprovisionné (49). Plusieurs études ont utilisé ce dispositif pour réussir un contrôle efficace au long terme de la glycémie avec des tissus d'allogreffe ou de xélogreffe sans immunosuppression (49). Malheureusement les hématies sont susceptibles de coaguler et la fibrine s'installe alors, réduisant l'efficacité de la perméabilité de l'oxygène, des nutriments, de l'insuline et du glucose (49). Il y a des considérations pratiques et de sécurité à avoir aux yeux de ces dispositifs, telles que le stress

cardiovasculaire causé par le shunt artério-veineux et la prédisposition de l'hôte pour les thrombo-embolies (49). Un autre problème est la taille et l'emplacement de ce dispositif qui peut ne pas être pratique chez certains individus (49).

La macroencapsulation dépendante de la diffusion implique la préparation des cellules des îlots dans des fibres creuses (des pailles), des dispositifs d'enveloppe et d'autres structures similaires qui peuvent être transplantées dans différents sites tissulaires (49). Ces dispositifs sont composés de matériaux tels que le polytétrafluoroéthylène, les copolymères d'acrylate et l'acétate de cellulose (49). Un avantage de ces moyens de transplantation est qu'ils peuvent être entretenus ou réapprovisionnés (49). Une difficulté réside dans le fait que les membranes doivent être très fines et doivent avoir des aires de surface importantes afin de permettre des niveaux d'oxygénation suffisants pour toutes les cellules qu'elles contiennent, et en même temps être suffisamment résistantes pour éviter la casse qui confronterait les îlots au système immunitaire (49). Des techniques pour améliorer le matériel de la macroencapsulation et pour vasculariser à l'avance les dispositifs de macroencapsulation afin d'améliorer l'oxygénation des îlots et leur réponse sont en cours de recherche (49).

La technique la plus prometteuse semble être la microencapsulation (49). Elle implique l'encapsulation d'îlots isolés dans une bulle de gel d'alginate qui est recouverte d'un matériel tel que la poly-L-lysine pour permettre une perméabilité sélective et une solidité (49). Des centaines, voire des milliers de ces bulles sont semées dans un organe via les vaisseaux sanguins ou placées dans la cavité péritonéale (49). Plusieurs études ont montré le succès des essais d'une mise en place intra-péritonéale d'allogreffes ou de xénogreffes d'îlots microencapsulés (49). Récemment, une étude enthousiasmante a décrit le succès d'une guérison à long terme chez des singes diabétiques grâce à des xénogreffes de cellules d'îlots microencapsulés sans aucune immunosuppression (49). Bien que cela semble être la technique la plus prometteuse, des recherches ultérieures sur la purification de l'alginate, l'optimisation du matériel de recouvrement, la taille et le nombre d'îlots par bulle, ont été effectuées (49). Des techniques pour augmenter l'espérance de vie des cellules transplantées et pour créer des matières qui protégerait de manière conséquente les bulles de la destruction immune et de la fibrose sont essentielles (49). Elles concernent les difficultés potentielles pour contrôler la réaction inflammatoire dans la cavité péritonéale à partir du moment où les

îlots sont disséminés dans l'ensemble du péritoine ; cependant, ce n'est pas une complication courante (49). Il y a des avancées prometteuses dans l'utilisation des techniques de microencapsulation, cependant, la destruction immunitaire des cellules reste un challenge majeur (49). Ceci a conduit les chercheurs à essayer la manipulation des cellules transplantées et du système immunitaire de l'hôte pour évincer ce problème (49).

III / B. 2) g) Immunotolérance et immunoaltération

En plus de la création d'une barrière mécanique, des essais ont été réalisés pour induire une immunotolérance chez l'hôte et une immunomodulation chez les cellules du donneur pour diminuer l'immunogénicité du greffon (49). L'immunotolérance a été réalisée à l'aide de techniques variées impliquant des injections des antigènes puis de sérum anti-lymphocyte du donneur chez l'hôte (49). Cependant, les conditions ont été généralement établies en situations expérimentales qui ne peuvent être appliquées en médecine humaine ou vétérinaire (49).

L'objectif de l'immunoaltération est de réduire ou d'éliminer de manière sélective l'immunogénicité ou l'expression des antigènes au niveau des cellules du donneur par des manipulations in vitro (49). Il y a beaucoup de méthodes pour altérer l'immunité des îlots pancréatiques isolés (49). Des expériences ont montré des diminutions significatives de l'immunogénicité des cellules des îlots grâce à leur exposition à la lumière ultra-violette, aux irradiations gamma, aux médicaments anticancéreux et à l'oxygène pressurisé (49). Avec les avancées récentes réalisées en génétique, il sera peut-être bientôt possible de modifier génétiquement des cellules d'îlots pour les rendre capables de résister à une attaque immunitaire (49). De plus, les modifications génétiques permettraient d'optimiser la production d'insuline et d'autres propriétés du contrôle de la glycémie (49).

Il n'y a aucun doute que la qualité de vie des patients diabétiques serait améliorée de manière conséquente si la transplantation pouvait réinstaurer une régulation normale de la glycémie sanguine (49). En outre, il y aurait une chute importante dans l'incidence des complications associées à un mauvais contrôle de la glycémie (49). Puisque la transplantation de cellules d'îlots est toute proche de devenir une option thérapeutique viable pour les patients diabétiques, plusieurs questions se posent (49). Avec la technologie et les méthodes mises au

point, la procédure a un coût prohibitif et n'est pas possible à grande envergure (49). De plus, à moins que la culture de cellules ne deviennent une option viable, les allogreffes et les xénogreffes sont nécessaires (49). Les tissus d'allogreffes doivent être prélevés sur des chiens donneurs, c'est-à-dire des cadavres. Il peut alors se poser un problème quant au nombre de potentiels donneurs (49). Les xénogreffes bovine, porcine ou ovine seraient idéales grâce à la facilité d'acquisition de quantités importantes de tissus pancréatiques à moindre coût (49). Cependant, la possibilité de transmission de maladies via la xénogreffe est toujours un problème d'actualité (49).

La technique de transplantation s'est longuement développée durant les 25 dernières années. Les récents succès de la xénotransplantation sans immunosuppression créent une source d'espoir pour ce traitement qui pourrait bientôt devenir une option thérapeutique pour les patients diabétiques en médecine humaine et vétérinaire (49). Ces technologies enthousiasmantes nous font considérer le vaste potentiel qui subsiste dans la transplantation de tissus fonctionnels immuno-protégés (49). Dans un futur proche, les cellules transplantées pourraient contrôler un diabète, et dans un futur plus éloigné, de telles cellules pourraient être modifiées et utilisées pour délivrer des protéines qui pourraient contrôler les autres désordres métaboliques (49).

III / B. 3) Xénogreffes

Malgré les années de recherche consacrées à la transplantation, il existe toujours des complications péri- et post-opératoires associées à la xénogreffe du pancréas entier, rendant cette option thérapeutique indésirable (49). Pour cela, les recherches se concentrent actuellement sur la xénogreffe de la partie endocrine du pancréas (49).

Le succès d'une transplantation de cellules pancréatiques isolées dépend de plusieurs facteurs (49). Les cellules des îlots doivent être isolées des tissus pancréatiques, être ensuite purifiées et doivent rester fonctionnelles (49). Elles doivent être placées dans l'animal de telle sorte qu'elles soient protégées du système immunitaire de l'hôte mais doivent être capables de détecter et réagir en fonction de la glycémie de l'hôte (49).

Les porcs sont considérés comme l'espèce de choix pour être donneur xénogénique d'organe ou de tissu pour l'homme (25). En effet, plusieurs arguments permettent de confirmer ce choix :

- Le porc est une espèce facile à élever.
- Il grandit et est adulte rapidement.
- Il a une physiologie proche de celle de l'homme.
- Il existe des élevages indemnes de tout pathogène spécifique.
- L'insuline porcine diffère de l'insuline humaine de par un seul acide aminé.
- L'insuline porcine a été systématiquement utilisée pour les traiter les diabétiques (25).

En médecine canine, il y a seulement quelques rapports décrivant la transplantation du pancréas ou de cellules isolées chez des patients à diabète spontané (25). Ces transplantations peuvent devenir une méthode de traitement possible pour les chiens diabétiques (25).

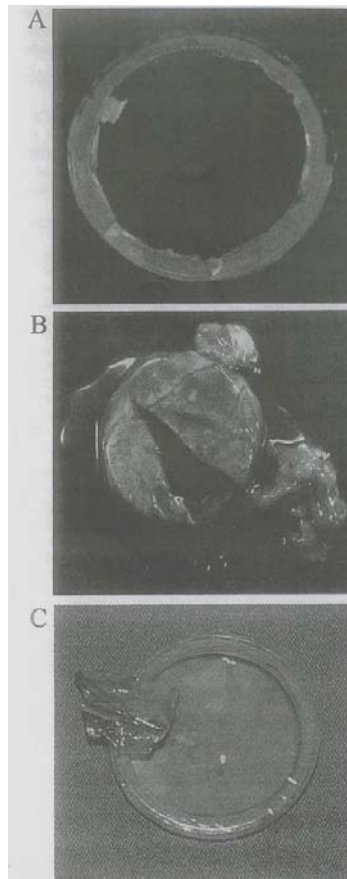
La destruction des cellules transplantées chez les chiens à diabète auto-immun est suspectée bien qu'aucune destruction à médiation immune des cellules transplantées n'ait été décrite à ce jour (25). Heureusement, la séquence d'acides aminés de l'insuline du chien est exactement la même que celle du porc et l'insuline porcine a été utilisée fréquemment pour traiter les chiens diabétiques (25).

L'un des problèmes majeur de la xénotransplantation de cellules porcines est le rejet immunologique (25). Plusieurs stratégies ont été imaginées pour éviter ce rejet (25). Une approche consiste à utiliser un dispositif pour séparer les cellules du système immunitaire de l'hôte par une barrière comme une membrane semi-perméable (25). Elle permettrait le passage de substances de faible poids moléculaire telles que le glucose, l'oxygène et l'insuline, mais empêcherait le passage des substances à haut poids moléculaire telles que les cellules de l'immunité et les anticorps (25).

Ces dernières années plusieurs types de pancréas hybrides ont été décrits (25).

Une xénotransplantation de cellules pancréatiques endocrines de porc dans une chambre de diffusion, un pancréas endocrine bio artificiel en quelque sorte, a été placé sur plusieurs chiens ayant subi une pancréatectomie totale (25). Le Bio-AEP a été construit à l'aide d'un cercle en silicone et deux membranes semi-perméables sélectives (25). Ces membranes adhèrent au cercle en silicone grâce à un traitement électrique (25). A l'intérieur de la chambre, les cellules de pancréas endocrine de porc ont été cultivées dans une matrice extracellulaire synthétique en trois dimensions (25). Six chiens pancréatectomisés ont été répartis en 2 groupes de 3 chiens chacun (25). Chez les 3 chiens témoins, de l'insuline exogène a été administrée 2 fois par jour pendant 30 semaines pour maintenir des glycémies à jeûn comprises dans les valeurs usuelles (25). Les 3 chiens restants ont subi l'implantation d'un Bio-AEPs (groupe implanté), en plus d'une administration quotidienne d'insuline (25). Dans le groupe implanté, chaque Bio-AEPs contenant $1,3 \text{ à } 1,8 \times 10^7$ cellules par kg de poids vif dans le récipient a été implanté sans aucune fixation dans la cavité abdominale (25). Chez le groupe témoin, les besoins en insuline exogène n'ont pas diminué pendant la période expérimentale, alors que ceux du groupe implanté ont diminué de manière significative pendant une certaine période qui a suivi l'implantation de la greffe (25). Le fait que le Bio-AEP n'ait pas supplanté entièrement l'insulinothérapie exogène peut être expliqué par le nombre insuffisant de cellules de pancréas endocrine de porc dans le Bio-AEP (25). Chez le groupe implanté, une laparotomie a été réalisée après que la glycémie et le besoin en insuline exogène aient augmenté à nouveau : les Bio-AEPs ont été retirés (25). Deux Bio-AEPs étaient complètement détruits (25). La cause de rupture ou de détachement de la membrane doit être l'influence des mouvements cinétiques in vivo dans la cavité abdominale, tels que le péristaltisme (25). Le dernier était encapsulé dans un tissu fibreux épais (25). Chez ce chien, une effusion était présente autour de la capsule mais le Bio-AEP n'était pas détruit (25) (cf. Figure 37).

Figure 37 : Aspects des Bio-AEPs après leur exérèse. Deux des trois Bio-AEPs ont été complètement détruits (A, C). Le dernier Bio-AEP était encapsulé dans un tissu fibreux avec une prolifération vasculaire et une effusion autour de la capsule (25).

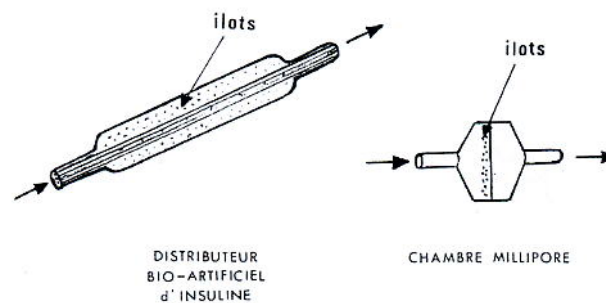


Les cellules pancréatiques endocrines de porc doivent induire une certaine réponse immune dans le receveur, entraînant l'encapsulation par un tissu fibreux (25). A l'analyse histo-pathologique, la nécrose, probablement causée par l'hypoxie, des cellules pancréatiques endocrines de porc a été observée au microscope électronique à transmission (25). D'après cette étude, le Bio-AEP peut donc fonctionner un certain temps après l'implantation (25). Cependant plus de recherches précliniques sont nécessaires pour mettre en pratique cette technique pour le traitement des chiens diabétiques (25). Les facteurs clés d'un pancréas hybride couronné de succès incluent la protection des greffons isolés contre la réaction

immune de rejet, le nombre de cellules isolées dans la greffe et la capacité à permettre la viabilité à long terme des cellules (25).

Une autre étude rapportant l'implantation d'un pancréas bio-artificiel chez le chien totalement dépancréaté a permis de définir les limites fonctionnelles d'un tel système (63) (cf. Figure 38). Ce travail a voulu expliquer in vitro un des défauts du bio-distributeur artificiel d'insuline repérés in vivo (63). Des tests de double-stimulation glucosée ont été réalisés comparant le système des périfusions conventionnelles au système bio-distributeur d'insuline (63).

Figure 38 : Schéma du distributeur bio-artificiel d'insuline et de la chambre Millipore utilisés pour l'étude dynamique de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans (63).



L'implantation d'un pancréas bio-artificiel (« distributeur bio-artificiel d'insuline ») chez le chien totalement dépancréaté a permis de mettre en évidence les possibilités de normalisation glycémique qu'offre un tel système, mais aussi de souligner, outre les inconvénients liés à la coagulation sanguine à l'intérieur de l'appareil, les défauts relatifs d'ajustage fonctionnel qui ont pu être notés pendant les expériences in vivo (lenteur relative de la normalisation glycémique, délai non physiologique de l'insulino-production...) (63).

Les courbes de production d'insuline, lors du test de double stimulation par le glucose, avec un système de périfusion du type chambre Millipore, obtiennent des résultats se rapprochant des réponses physiologiques (63). En effet, les conditions dans lesquelles se

trouvent les îlots périfusés permettent aux cellules Bêta de réagir très rapidement et directement aux variations de la glycémie de la solution (63).

Le même test de double stimulation par le glucose réalisé avec le distributeur bio-artificiel d'insuline fait apparaître des taux d'insuline libérée par îlot et par minute nettement inférieurs à ceux obtenus en chambre Millipore (63). La comparaison de ces deux types de courbe fait apparaître clairement l'absence d'adaptation rigoureuse de la production d'insuline aux différentes concentrations de glucose lorsqu'on utilise un pancréas bio-artificiel, modèle à fibres creuses (63).

Au terme de cette étude, le pancréas bio-artificiel, modèle à fibres creuses, bien que plusieurs travaux aient mis en évidence son grand intérêt potentiel dans la normalisation glycémique, ne paraît pas pouvoir s'adapter aux concentrations glucosées selon un ajustage aussi dynamique que le système « chambre Millipore » auquel il est comparé (63). La démonstration d'une certaine inertie de réponse pour délivrer l'insuline explique les défauts relatifs de ce système notés dans les expériences in vivo (63).

Des chiens d'expérimentation présentant un diabète induit par l'alloxane ont subi une transplantation dans la lumière de l'aorte abdominale d'îlots isolés macroencapsulés xénogéniques de lapin sans thérapie immunosuppressive associée (66). La capsule a été fixée à la paroi latérale de l'aorte après aortotomie (66).

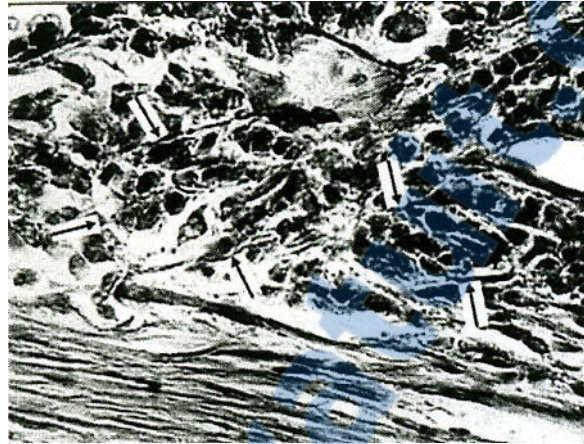
Les recherches ont montré une normalisation de la glycémie et la disparition des symptômes du diabète (66). Les études morphologiques et immuno-histochimiques ont montré 13 mois plus tard la préservation et la fonctionnalité de presque 60% des îlots transplantés (66) (cf. Figure 39).

Figure 39 : Immunoréaction à l'insuline (flèches) 13 mois après la xénotransplantation dans l'aorte abdominale (X 400) (66).



L'absence d'infiltration par les lymphocytes ou les macrophages a permis de conclure que la transplantation dans le flux sanguin de cellules protégées de la réponse immunitaire par une macrocapsule microporeuse prévient le rejet de greffe à médiation immunitaire, sans qu'une thérapie immunosuppressive soit associée (66). La taille des pores empêche le contact des îlots avec les cellules immunitaires ou les thrombocytes, évitant ainsi leur destruction par les cellules immunitaires ou les cytokines (66). En attendant, au 6^{ème} mois, une structure similaire aux îlots de Langerhans s'était formée dans la capsule (66) (cf. Figure 40). La majorité des masses cellulaires étaient positives à l'insuline lors d'une recherche immuno-histochimique (66).

Figure 40 : Macroencapsulation des îlots pancréatiques : situés entre le tissu conjonctif et les vaisseaux sanguins, les îlots transplantés sont similaires aux îlots de Langerhans (flèches) 6 mois après la xénotransplantation (hématoxyline-éosine, X 400) (66).



Le flux sanguin apparaît comme étant une zone immunologique privilégiée où aucun rejet de greffe ne se développe et où la préservation au long terme de la fonction des îlots xénogéniques semble possible (66). Les îlots macroencapsulés transplantés dans la lumière vasculaire peuvent former un dispositif endocrine d'un pancréas bio-artificiel (66).

Prochorov et al. ont présenté dans leur étude une nouvelle méthode de traitement chirurgical de diabète chez le chien à l'aide du rat (65). Les cellules d'îlots de rat, après avoir été macroencapsulées dans un polyamide microporeux, ont été implantées dans l'aorte du chien sans thérapie immunosuppressive associée (65). En effet, il a été démontré que les tissus à tropisme diffus peuvent survivre longtemps sans subir de rejet lorsqu'ils sont placés dans le flux sanguin (65). Une glycémie normale a été atteinte au bout de 4 à 5 jours et a persisté pendant 12 mois (65). D'après les analyses morphologique et immunohistochimique, la viabilité des cellules des îlots a été préservée au long terme, sans rejet de greffe (65). A 6 mois après la transplantation, un pancréas biologique artificiel s'est formé dans la capsule (65). Jusqu'à 60% des cellules transplantées étaient viables 12 mois plus tard (65). Le facteur principal qui a contribué à la préservation des cellules des îlots est la néoangiogenèse qui s'est développée durant les premières semaines qui ont suivi la transplantation (65). Un double

isolement immunitaire des cellules des îlots, grâce à la macroencapsulation avec l'implantation dans le flux sanguin, permet d'avoir recours à la xénotransplantation ou l'allogreffe (65).

Une étude a permis de mettre en évidence l'intérêt d'une simple capsule d'alginate pour prolonger la survie et le fonctionnement des îlots pendant une culture de tissus au long terme (43). En effet, le receveur d'îlots encapsulés a une médiane de survie plus élevée que celle des receveur de greffes à base de préparations non encapsulées (43). L'effet protecteur est lié au fait que la microencapsulation fournit un environnement qui mime la structure anatomique en trois dimensions de la matrice pancréatique, prévenant ainsi la détérioration des îlots et préservant leur survie et leur viabilité fonctionnelle (43). Par ailleurs, la matrice extracellulaire joue un rôle significatif pour induire la croissance des îlots et leur différenciation (43). De plus, cela permet de prévenir l'agrégation des îlots, qui cause souvent une nécrose centrale de ces larges agrégats cellulaires (43).

Cette étude a également permis de montrer que les îlots encapsulés transplantés dans le péritoine ne peuvent pas amener l'euglycémie mais juste une tolérance normale au glucose (43).

Conclusion

Cette thèse a eu pour objectif de réaliser une approche diagnostique et thérapeutique des affections pancréatiques chez le chien et le chat. Elle nous a permis de montrer la complexité de la pathologie chirurgicale pancréatique, la pratique n'étant abordable qu'aux vétérinaires chirurgiens expérimentés. Elle s'est efforcée de mettre en avant les indications opératoires ainsi que les techniques requises. Il faut néanmoins toujours garder à l'esprit que toutes les affections pancréatiques ne nécessitent pas un acte chirurgical et qu'il convient la plupart du temps de discuter avec les propriétaires du réel intérêt de cette intervention chirurgicale, les risques per et post-opératoires étant importants. En effet, le pancréas reste cet organe abdominal fragile et sensible aux manipulations.

La chirurgie pancréatique ne comprend pas uniquement l'acte chirurgical à proprement parler mais également et surtout les traitements post-opératoires et le suivi.

En outre, cette étude a permis de faire le point sur les chances de succès thérapeutique et donc de donner quelques données statistiques quant aux résultats espérés. Il faut par ailleurs noter que ces pourcentages tendent à s'améliorer grâce aux recherches actuelles sur les greffes pancréatiques. Ces dernières n'en sont qu'à leur début mais constituent une voie thérapeutique prometteuse.

Bibliographie

1. AHMADU SUKA F, WITHROW SJ, NELSON AW, HUSTED PW, GILLETTE EL *et al.* (1988) Billroth II gastrojejunostomy in dogs. Stapling technique and postoperative complications. *Vet. Surg.*, **17**, 211-219.
2. ALLEN SW, CORNELIUS LM, MAHAFFEY EA. (1989) A comparison of two methods of partial pancreatectomy in the dog. *Vet. Surg.*, **18**, 274-278.
3. ALTEVEER RJ, JAFFE MJ, DAM J VAN. (1979) Hemodynamics and metabolism of the in vivo vascularly isolated canine pancreas. *Am. J. Physiology*, **236**, E626-632.
4. BACH JM. (2000) Normal and abnormal function of the endocrine pancreas. *Point Vet.*, **31**, 17-24.
5. BELLAH JR. (1994) Surgical stapling of the spleen, pancreas, liver, and urogenital tract. *Vet. Clin. North Am., Small Anim. Pract.*, **24**, 378-380.
6. BELLAH JR, BELL G. (1989) Serum amylase and lipase activities after exploratory laparotomy in dogs. *Am. J. Vet. Research.*, **50**, 1638-1641.
7. BELLENGER CR, ILKIW JE, MALIK R (1989) Cystogastrostomy in the treatment of pancreatic pseudocyst/abscess in two dogs. *Vet. Record*, **125**, 181-184.
8. BENNETT PF, HAHN KA, TOAL RL, LEGENDRE AM (2001) Ultrasonographic and cytopathological diagnosis of exocrine pancreatic carcinoma in the dog and cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **37**, 466-473.
9. BOOSINGER TR, ZERBE CA, GRABAU JH, PLETCHER JM. (1988) Multihormonal pancreatic endocrine tumor in a dog with duodenal ulcers and hypertrophic gastropathy. *Vet. Pathology.*, **25**, 237-239.
10. BOUVY B. (1994) Surgery of the pancreas. *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie*, **29**, 771-780.
11. BREZNOCK EM, FELDMAN EC, EDWARDS DF, CAYWOOD DD. (1983) Liver, biliary system and pancreas. I. Surgery of hepatic vascular tissues. II. Surgery of hepatic parenchymal and biliary tissues. III. Closed biopsy techniques of liver. IV.

- Surgery of the pancreas. In: *Bojrab M.J. Current techniques in small animal surgery*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 232-236.
12. BROBST DF. (1997) Pancreatic function. Clinical biochemistry of domestic animals. 5th ed., San Diego: Academic Press, 353-366.
 13. BUDDINGTON RK, LEPINE AJ. (1999) Exocrine pancreatic functions of carnivores. *Biology of the pancreas in growing animals*. Elsevier Health Sciences: S.G. Pierzynowski and R. Zabielski, 409-421.
 14. CAMPBELL B, GARNER A, DOCKRAY GJ. (1990) The role of gastrin-releasing peptide in the hormonal control of pancreatic secretion in the anaesthetized turkey. *J. Physio.*, **424**, 6p.
 15. CAYWOOD DD, KLAUSNER JS, O'LEARY TP, WITHROW SJ, RICHARDSON RC, HARVEY HJ *et al.* (1988) Pancreatic insulin-secreting neoplasms: clinical, diagnostic, and prognostic features in 73 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **24**, 577-584.
 16. CAYWOOD DD, WILSON JW, HARDY RM, SHULL RM. (1979) Pancreatic islet cell adenocarcinoma: clinical and diagnostic features of six cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **174**, 714-717.
 17. CLARK WR. (1988) An unusual presentation of pancreatic islet cell adenocarcinoma. *Companion Anim. Pract.*, **2**, 9-11.
 18. COLEMAN MG, ROBSON MC, HARVEY C. (2005) Pancreatic cyst in a cat. *N. Z. Vet. J.*, **53**, 157-159.
 19. COLLAS G, COTARD JP, CRESPEAU F. (1989) Tumeurs insulino-sécrétantes du pancréas chez le chien: l'étude de 32 cas. *Point Vet.*, **21**, 11-22.
 20. COX D. (1999) Pancreatic insulin-secreting neoplasm (insulinoma) in a West Highland white terrier. *Canadian Vet. J.*, **40**, 343-345.
 21. DINGWALL JS. (1983) The liver, biliary system and pancreas. In: *Bojrab M.J. Current techniques in small animal surgery*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 232-235.
 22. DUNN JK, BOSTOCK DE, HERRTAGE ME, JACKSON KF, WALKER MJ. (1993) Insulin-secreting tumours of the canine pancreas: clinical and pathological features of 11 cases. *J. Small Anim. Prac.*, **34**, 325-331.

23. DUTOIT DF, HOMAN WP, REECE-SMITH H, MCSHANE P, FRENCH ME, DENTON TG, *et al.* (1981) Canine intestinal intussusception following renal and pancreatic transplantation. *Vet. Record.*, **109**, 34-35.
24. DYER KR. (1992) Hypoglycemia: a common metabolic manifestation of cancer. *Vet. Med.*, **87**, 42-47.
25. EDAMURA K, ITAKURA S, NASU K, IWAMI Y, OGAWA H, SASAKI N, *et al.* (2003) Xenotransplantation of porcine pancreatic endocrine cells to total pancreatectomized dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, **65**, 549-556.
26. EDWARDS DF, BAUER MS, WALKER MA, PARDO AD, MCCracken MD *et al.* (1990) Pancreatic masses in seven dogs following acute pancreatitis. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, **26**, 189-198.
27. ENKEVORT BA VAN, O'BRIEN RT, YOUNG KM (1999) Pancreatic pseudocysts in 4 dogs and 2 cats: ultrasonographic and clinicopathologic findings. *J. Vet. Int. Med.*, **13**, 309-313.
28. EVANS HE. (1993) The digestive apparatus and abdomen. *Miller's anatomy of the dog.* , Philadelphia : W.B. Saunders, 385-462.
29. FELDMAN EC, NELSON RW. (1996) Canine and feline endocrinology and reproduction. *Canine and feline endocrinology and reproduction.* 2nd ed., xi +, Philadelphia : W.B. Saunders, 785.
30. FENTON AC. (2003) Pancreatic insulin-secreting neoplasia in a 9-year-old Afghan hound. *Canadian Vet. J.*, **44**, 918-920.
31. FINGEROTH JM, SMEAK DD, JACOBS RM. (1988) Intravenous methylene blue infusion for intraoperative identification of pancreatic islet-cell tumors in dogs. I. Experimental determination of dose related staining efficacy and toxicity. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **24**, 165-173.
32. FINGEROTH JM, SMEAK DD. (1988) Intravenous methylene blue infusion for intraoperative identification of pancreatic islet-cell tumors in dogs. II. Clinical trials and results in four dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **24**, 175-182.
33. FUKUSHIMA R, ICHIKAWA K, HIRABAYASHI M, YAMAGAMI T, KOYAMA H *et al.* (2004) A case of canine gastrinoma. *J. Vet. Med. Sci.*, **66**, 993-995.

34. GIBBS C, DENNY HR, MINTER HM, PEARSON H (1972) Radiological features of inflammatory conditions of the canine pancreas. *J. Small Anim. Pract.*, **13**, 531-544.
35. GREEN RA, GARTRELL CR (1997) Gastrinoma: a retrospective study of four cases (1985-1995). *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, **33**, 524-527.
36. HAVEL PJ, MUNDINGER TO, TABORSKY GJ JR. (1996) Pancreatic sympathetic nerves contribute to increased glucagons secretion during severe hypoglycaemia in dogs. *Am. J. Physiology*, **270**, E20-26.
37. HAWKS D., PETERSON ME, HAWKINS KL, ROSEBURY WS. (1992) Insulin-secreting pancreatic (islet cell) carcinoma in a cat. *J. Vet. Int. Med.*, **6**, 193-196.
38. HINES BL, SALISBURY SK, JAKOVLJEVIC S, DENICOLA DB (1996) Pancreatic pseudocyst associated with chronic-active necrotizing pancreatitis in a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.*, **32**, 147-152.
39. HOMMA T, MALIK KU. (1982) Effect of prostaglandins on pancreatic circulation in anesthetized dogs. *J. Pharmacology Exp. Thera.*, **222**, 623-628.
40. JERRAM RM, WARMAN CG, DAVIES ESS, ROBSON MC, WALKER AM (2004) Successful treatment of a pancreatic pseudocyst by omentalisation in a dog. *New Zealand Vet. J.*, **52**, 197-201.
41. JOHNSON SE. (1989) Pancreatic APUDomas. *Seminars Vet. Med. Surg. Small Anim.*, **4**, 202-211.
42. KONIG HE, LIEBICH HG. (2004) Endocrine glands (glandulae endocrinae). In: *Vet. Anat. Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas*. Stuttgart: Schattauer, 537-546.
43. KORBUTT GS, MALLETT AG, AO Z, FLASHNER M, RAJOTTE RV (2004) Improved survival of microencapsulated islets during in vitro culture and enhanced metabolic function following transplantation. *Diabetologia*, **47**, 1810-1818.
44. KRUTH SA, FELDMAN EC, KENNEDY PC. (1982) Insulin-secreting islet cell tumors: establishing a diagnosis and the clinical course for 25 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **181**, 54-58.
45. LAMB CR (1999) Recent developments in diagnostic imaging of the gastrointestinal tract of the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**, 307-342.

46. LAMB CR, SIMPSON KW, BOSWOOD A, MATTHEWMAN LA. (1995) Ultrasonography of pancreatic neoplasia in the dog: a retrospective review of 16 cases. *Vet. Record.*, **137**, 65-68.
47. LEIB M (2003) Canine acute pancreatitis. *Sci. Proc. Vet. Prog.: Brit. Small Anim. Vet. Assoc. 46th Ann. Congress*, **2003**, 377-379.
48. LEIFER CE, PETERSON ME, MATUS RE. (1986) Insulin-secreting tumor : diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **188**, 60-64.
49. LEVITAN DM. (1997) Transplantation for the treatment of diabetes mellitus. *Seminars Vet. Med. Surg. Small Anim.*, **12**, 268-273.
50. LIGNEREUX Y (1993) Anatomical features of the digestive tract of dogs and cats. *Recueil Méd. Vét.*, **169**, 841-854.
51. LURYE JC, BEHREND EN. (2001) Endocrine tumors. *Vet. Clin. North Am.*, **31**, 1083-1110.
52. MANSFIELD CS, JONES BR (2001) Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *J. Fel. Med. Surg.*, **3**, 117-124.
53. MANSFIELD CS, JONES BR (2001) Review of feline pancreatitis part two: clinical signs, diagnosis and treatment. *J. Fel. Med. Surg.*, **3**, 125-132.
54. MARCHEVSKY AM, YOVICH JC, WYATT KM (2000) Pancreatic pseudocyst causing extrahepatic biliary obstruction in a dog. *Australian Vet. J.*, **78**, 99-101.
55. MATTHIESEN DT, ROSIN E (1986) Common bile duct obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis: treatment by use of cholecystoduodenostomy in the dog. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **189**, 1443-1446.
56. MCDONALD LE. (1980) Veterinary endocrinology and reproduction. In: *Veterinary endocrinology and reproduction*. 3rd ed. Philadelphia (USA): Lea and Febiger, xiv + 560.
57. MCDONALD LE, PINEDA MH. (1989) Veterinary endocrinology and reproduction. In: *Veterinary endocrinology and reproduction*. 4th ed., xiv + 571.
58. MEHLAFF SCHUNCK C. (1990) Surgery of the pancreas. *Current techniques in small animal surgery*. 3rd ed., Philadelphia : Lea & Febiger, 304-308.

59. MEHLAFF CJ, PATERSON ME, PATNAIK AK, CARILLO JM. (1985) Insulin-producing islet cell neoplasms: surgical considerations and general management in 35 dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **21**, 607-612.
60. MIKSZEWSKI JS, SAUNDERS HM, HESS RS (2003) Zinc-associated acute pancreatitis in a dog. *J. Small Anim. Prac.*, **44**, 177-180.
61. MURDOCH D. (1981) Pancreatic and hepatic disease in the dog. *In Pract.*, **3**, 602-609.
62. NIEBERGALL-ROTH E, TEYSSEN S, SINGER MV. (1997) Pancreatic exocrine studies in intact animals: historic and current methods. *Lab. Anim. Sci.*, **47**, 606-616.
63. ORSETTI A, BRUN JF, BOUHADDIOUI N, CRESPIY S. (1981) Auto-transplantation of the islets of langerhans in the dog. *Comptes-Rendus des Séances de la Société de Biologie*, **175**, 221-227.
64. PENNINCK D (1996) Imaging of the pancreas. *Recueil Méd. Vét.*, **172**, 85-88.
65. PROCHOROV AV, TRETJAK SI, ROUDENOK VV, GORANOV VA (2004) Long-term normalization of diabetes mellitus after xenotransplantation of fetal pancreatic islet cells into the blood stream without immunosuppressive therapy. *Transplant Proc.*, **36**, 855-2856.
66. PROCHOROV AV, ROUDENOK VV, GORANOV VA (2005) Histological study of macroencapsulation of pancreatic islet cells after transplantation into the bloodstream. *Transplant Proc.*, **37**, 4446-4448.
67. QUIGLEY KA, JACKSON ML, HAINES DM. (114-120) Hyperlipasemia in 6 dogs with pancreatic or hepatic neoplasia: evidence for tumor lipase production. *Vet. Clin. Patho.*, **30**, 114-120.
68. RADBERG K, BOTERMANS J, WESTROM BR, PIERZYNOWSKI SG. (1999) Depressive effects of anaesthesia or sedation on exocrine pancreatic function in pigs. *Lab. Anim. Sci.*, **49**, 662-664.
69. REBER PU, PATEL AG, LEWIS MP, ASHLEY SW, REBER HA (1998) Stenting does not decompress the pancreatic duct as effectively as surgery in experimental chronic pancreatitis. *Surgery*, **124**, 561-567.

70. REIMER SB, PELOSI A, FRANK JD, STEFICEK BA, KIUPEL M, HAUPTMAN JG. (2005) Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **227**, 101-104.
71. RICHTER KP (2001) Laparoscopy in dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, **31**, 707-727.
72. ROBBEN JH, POLLAK YWEA, KIRPENSTEIJN J, BOROFFKA SAEB, INGH TSGAM VAN DEN, TESKE E, *et al.* (2005) Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J. Vet. Int. Med.*, **19**, 15-22.
73. ROSSIGNOL A. (1998) Things to know about the pancreas of the dog. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, **1**, 5-8.
74. RUTZ GM, STEINER JM, WILLIAMS DA. (2002) Oral bleeding associated with pancreatic enzyme supplementation in three dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **221**, 1716-1718.
75. RYAN WW (1979) Pancreatectomy. *Vet. Clin. North. Am.*, **9**, 269-275.
76. SALISBURY SK, LANTZ GC, NELSON RW, KAZACOS EA (1988) Pancreatic abscess in dogs: six cases (1978-1986). *J. Am. Vet. Med. Ass.*, **193**, 1104-1108.
77. SATO M. (1996) The study of feline exocrine pancreas. Changes in serum lipase and plasma amylase activity. *Bull. Nip. Vet. Anim. Sci. Univ.*, **45**, 93-94.
78. SCHAEER M. (1974) Surgical correction of islet cell carcinoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **164**, 1162, 1176.
79. SCHAEER M. (1981) The pancreas. In: BOJRAB MJ, ELLISON GW, SLOCUM B, editors. *Current techniques in small animal surgery*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 292-302.
80. SHERDING RG, BIRCHARD SJ, JOHNSON SE. (1999) Diseases and surgery of the exocrine pancreas. In: *Saunders manual of small animal practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 882-890.
81. SIEGEL ET. (1977) Endocrine diseases of the dog. *Endocrine diseases of the dog.* , Philadelphia : Lea & Febiger, xii + 212.
82. SIMPSON KW (2003) Feline pancreatitis. *Sci. Proc. Vet. Prog.: Brit. Small Anim. Vet. Assoc.* 46th Ann. Congress, **2003**, 183-184, 380-381.

83. SIMPSON KW, JOHNSTONE JMS, BELL PRF, MORTON DB, BATT RM. (1992) Pancreatic function following partial pancreatectomy and anastomosis of the pancreatic duct to the stomach or duodenum in dogs. *Research in Vet. Sci.*, **52**, 97-104.
84. SPILLMANN T, HAPPONEN I, KAHKONEN T, FYHR T, WESTERMARCK E (2005) Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in healthy Beagles. *Vet. Radiol. Ultrasound*, **46**, 97-104.
85. STEINER JM, BRUYETTE DS. (1996) Canine insulinoma. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Vet.*, **18**, 13-16.
86. STEINER JM, WILLIAMS DA (1999) Feline exocrine pancreatic disorders. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**, 551-575.
87. STELZMUELLER I, DUNST KM, WIESMAYR S, ZANGERIE R, HENGSTER P, BONATTI H. (2005) *Mycobacterium chelonae* skin infection in kidney-pancreas recipient. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**, 352-354.
88. TOBIN RL, NELSON RW, LUCROY MD, WOOLDRIDGE JD, FELDMAN EC. (1999) Outcome of surgical versus medical treatment of dogs with beta cell neoplasia: 39 cases (1990-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **215**, 226-230.
89. TODD RT (1996) Exocrine pancreas tumors in dogs. In: *Handbook of Small Animal Gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 404-415.
90. TORRES SMF, CAYWOOD DD, O'BRIEN TD, O'LEARY TP, MCKEEVER PJ. (1997) Resolution of superficial necrolytic dermatitis following excision of a glucagons-secreting pancreatic neoplasm in a dog. *J. Am Anim. Hosp. Assoc.*, **33**, 313-319.
91. VERGINE M, POZZO S, POGLIANI E, RONDENA M, ROCCABIANCA P *et al* (2005) Common bile duct obstruction due to a duodenal gastrinoma in a dog. *Vet. J.*, **170**, 141-143.
92. WALSHAW R. (1996) Hepato-biliary, pancreatic, and splenic surgery. *Complications in small animal surgery*. Baltimore : Williams & Wilkins, 399-453.
93. WATERS DJ. (1993) Endocrine system. *Atlas of feline anatomy for veterinarians*. Philadelphia : W.B. Saunders, 127-134.

94. WILLIAMS DA. (1996) The pancreas. In: GUILFORD WG. *Strombeck's small animal gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 381-410.
95. WILLIAMS DA (2004) Treatment of canine and feline pancreatitis. *Small Anim. Exotics Book One: Alternative Med. Ortho. Proc. North Am. Vet. Conf.*, **18**, 441-443.
96. WILLIAMS MD, WALSHAW R, BULL RW, SCHALL WD, PADGETT GA. (1986) Transplantation of pancreatic islets in dogs. *Am. J. Vet. Research.*, **47**, 1611-1616.
97. WILSON JW, HULSE DA. (1974) Surgical correction of islet cell carcinoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **164**, 1176.
98. WITHROW SJ, POSTORINO NC, STRAW RC. (1989) Tumors of the gastrointestinal system. In: *Clinical Veterinary Oncology*. Philadelphia (USA): J.B. Lippincott, 177-189.

