

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n°021

**INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE (CRP) DANS
LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ÉPANCHEMENTS
ABDOMINAUX CHEZ LE CHIEN**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

SAUZE Camille

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n°021

**INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE (CRP) DANS
LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ÉPANCHEMENTS
ABDOMINAUX CHEZ LE CHIEN**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

SAUZE Camille

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (01-04-2021)

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le professeur Bernard ALLAOUCHICHE

De la Faculté de Médecine de Lyon - Université Claude Bernard Lyon 1

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse et pour son aide dans la réalisation de ce travail,

Toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

A Madame le Docteur Céline POUZOT-NEVORET

De l'École Vétérinaire de Lyon - VetAgro Sup,

Pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail,

Pour sa disponibilité, son soutien et ses précieux conseils,

Qu'elle veuille trouver ici l'expression de mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Madame le Professeur Frédérique PONCE

De l'École Vétérinaire de Lyon - VetAgro Sup,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le second assesseur de mon jury de thèse,

Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Tarek BOUZOURAA

De la Clinique Vétérinaire Armonia,

Qui m'a permise de participer à ce projet et guidée tout au long de ce travail,

Pour sa patience, toute son implication et sa bienveillance,

Chaleureux remerciements.

Table des matières

TABLE DES ANNEXES	9
TABLE DES FIGURES.....	11
TABLE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
PARTIE 1 : DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	19
I. <i>La Protéine C-réactive</i>	21
A. Généralités sur l'inflammation.....	21
1. L'inflammation aiguë.....	21
2. Les protéines de l'inflammation (APPs).....	21
3. Régulation et médiateurs de l'inflammation.....	21
B. Définition et physiologie de la protéine C-réactive.....	23
C. Principaux rôles biologiques de la protéines C-réactive.....	23
D. Méthodes de dosage de la Protéine C-réactive chez le chien.....	24
E. Utilisation de la Protéine C-réactive chez le chien comme outil diagnostique	24
1. Lors de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et de sepsis.	24
2. Lors de maladies infectieuses.....	25
3. Lors de processus néoplasique et réponse au traitement.....	25
4. Synthèse des différents cas étudiés	26
II. <i>Physiopathologie des épanchements abdominaux</i>	27
A. Genèse de l'épanchement.....	27
1. Physiologie des séreuses et du fluide intra-abdominal.....	27
2. Mécanismes de formation d'un épanchement abdominal	27
a) Loi de Starling.....	27
b) Formation de l'épanchement abdominal	28
B. Classification des épanchements abdominaux chez le chien	28
1. Classification selon le taux de protéines et la cellularité.....	29
a) Transsudats purs	29
b) Transsudats modifiés.....	29
c) Exsudats	29
2. Classification selon l'étiologie de l'épanchement.....	30
a) Transsudats riches et pauvres en protéines.....	30
b) Exsudat septique.....	30
c) Exsudat aseptique	30
d) Hémoabdomen.....	31
e) Chyloabdomen	31
f) Uroabdomen	31
g) Péritonite biliaire	31
h) Épanchements néoplasiques.....	31
C. Intérêts et objectifs de l'étude	33
PARTIE 2 : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.....	37
I. <i>Matériel et méthode</i>	37
A. Recueil des données	37
1. Critères d'inclusion	37
2. Critères d'exclusion.....	37

3.	Relevé des données	37
a)	Paramètres étudiés.....	37
b)	Calculs des deltas (Δ).....	38
B.	Classification des épanchements étudiés.....	38
C.	Analyse statistique.....	39
<i>II.</i>	<i>Résultats</i>	<i>40</i>
A.	Description de la population générale.....	40
B.	Classification des épanchements abdominaux	40
C.	Comparaison entre les transsudats et les exsudats	40
1.	Étude des biomarqueurs utilisés.....	41
2.	Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP.....	42
D.	Comparaison entre les épanchements septiques et les non-septiques	45
1.	Étude des biomarqueurs utilisés.....	45
2.	Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP.....	46
E.	Comparaison entre les hémobdomens d'origine tumorale et ceux d'origine non tumorale.....	48
1.	Étude des biomarqueurs utilisés.....	48
2.	Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP.....	50
F.	Comparaison entre les vivants et les décédés.....	52
1.	Étude des biomarqueurs utilisés.....	52
2.	Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP.....	53
<i>III.</i>	<i>Discussion</i>	<i>57</i>
A.	Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un exsudat et d'un transsudat.....	57
B.	Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un épanchement septique et d'un épanchement non septique	58
C.	Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un hémobdomen d'origine tumorale et d'un hémobdomen d'une autre origine.....	59
D.	Valeur pronostique de la CRP	60
E.	Limites de l'étude.....	61
	CONCLUSION	63
	BIBLIOGRAPHIE	65
	ANNEXES	71

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau descriptif de la population générale des chiens inclus dans l'étude 72

Table des figures

Figure 1 : Schématisation du mécanisme d'induction et de régulation de la synthèse des APPs (Fablet, 2009)	22
Figure 2 : Schématisation des différentes interactions et fonctions de la Protéine C-réactive (Hansson, 1996)	23
Figure 3 : Schématisation des flux de fluides entre l'espace interstitiel et les capillaires en fonction des pressions hydrostatiques et oncotiques, selon la loi de Starling.....	28
Figure 4 : Diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien, inspiré de O'Brien 1988, Alleman 2003, et Zoia 2017.....	32
Figure 5 : Différentes étiologies des transsudats et exsudats des chiens inclus dans l'étude ...	41
Figure 6 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un transsudat et d'un exsudat, et représentation des sensibilité et spécificité associées.....	43
Figure 7 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP, appliquée au diagnostic différentiel d'un transsudat et d'un exsudat, et représentation des sensibilité et spécificité associées.....	44
Figure 8 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un épanchement septique et non-septique, et représentation des sensibilité et spécificité associées.....	47
Figure 9 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP, appliquée au diagnostic différentiel d'un épanchement septique et non-septique, et représentation des sensibilité et spécificité associées	48
Figure 10 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un hémabdomen d'origine tumorale et d'un hémabdomen d'une autre origine, et représentation des sensibilité et spécificité associées	50
Figure 11 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP, appliquée au diagnostic différentiel d'un hémabdomen d'origine tumorale et d'un hémabdomen d'une autre origine, et représentation des sensibilité et spécificité associées.....	51
Figure 12 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée entre les chiens ayant survécus et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, et représentation des sensibilité et spécificité associées	54
Figure 13 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP dans l'épanchement, appliquée entre les chiens ayant survécus et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, et représentation des sensibilité et spécificité associées.....	55

Table des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des différents types d'épanchements en fonction de leur mécanisme de formation et de leur étiologie.....	32
Tableau 2 : Effectifs et classification de la population générale.....	40
Tableau 3 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les transsudats et les exsudats	42
Tableau 4 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les épanchements septiques et les non-septiques.	45
Tableau 5 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les hémobdomens d'origine tumorale et les hémobdomens d'origine non tumorale.	49
Tableau 6 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les chiens vivants et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation..	52

Liste des abréviations

APPs : Acute Phase Proteins, Protéines de la phase aiguë de l'inflammation

AUC : Aire Under Curve, Aire sous la courbe

AVK : Anti-vitaminiques K

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CMD : Cardiomyopathie Dilatée

CRP : Protéine C-réactive

ELISA : Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay

Hp : Haptoglobuline

Ht : Hématocrite

ICC : Insuffisance Cardiaque Congestive

IL : Interleukine

MVD : Maladie Valvulaire Dégénérative

PAF : Platelet Activating Factor, Facteur d'activation plaquettaire

PT : Protéines Totales

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

ROC : Receiver Operating Characteristic

SAA : Sérum Amyloïde A

SIAMU : Service des Soins Intensifs, d'Anesthésiologie et de Médecine d'Urgence de VetAgro Sup

SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome, réponse inflammatoire systémique

TNF- α : Tumor Necrosis Factor, facteur de nécrose tumorale

Introduction

La protéine C-réactive (CRP) est une protéine majeure de la phase aiguë de l'inflammation chez le chien. Elle participe notamment aux défenses de l'organisme et régule les cellules du système immunitaire. Elle est caractérisée par sa cinétique d'évolution rapide. En effet, sa concentration sanguine augmente de manière importante lors d'un processus inflammatoire d'étiologies variées, puis se normalise rapidement lorsque l'inflammation est résolue.

Bien que peu spécifique, la CRP constitue ainsi un marqueur précoce et très sensible dans la détection de processus inflammatoires en cours. De plus, son dosage est simple et rapide. La CRP est donc très utilisée en médecine humaine, et de plus en plus chez le chien, pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de pathologies, ainsi que pour évaluer l'efficacité d'un traitement mis en place.

D'autre part, les épanchements abdominaux sont fréquemment rencontrés en médecine vétérinaire. Leur mécanisme de formation dépend de leur étiologie, pouvant être très variée. Ainsi, l'analyse biochimique et cytologique du fluide est indispensable pour déterminer l'origine de cet épanchement, établir un diagnostic et mettre en place une prise en charge adaptée. Généralement en médecine vétérinaire, les épanchements sont différenciés en exsudats et transsudats, et les critères utilisés sont la densité, la cellularité et le taux de protéines totales dans le fluide. Cependant, il existe des différences dans les valeurs seuils de ces paramètres, et d'autres classifications peuvent également être utilisées.

Par ailleurs, les différents types d'épanchements impliquent des degrés d'inflammation plus ou moins importants qui peuvent potentiellement être évalués en mesurant la CRP directement dans le liquide abdominal.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer si la mesure de la CRP dans l'épanchement, en la comparant à la CRP sanguine, permet de déterminer l'origine des épanchements abdominaux chez le chien.

Dans un premier temps, ce travail constitue des rappels sur la physiologie de l'inflammation aiguë et de la protéine C-réactive. Puis, nous nous intéresserons aux mécanismes de formation, à l'étiologie et à la classification des épanchements abdominaux chez le chien.

Dans un second temps, nous présenterons les résultats de notre étude expérimentale réalisées sur 50 chiens admis en consultation au SIAMU et à la clinique vétérinaire d'Armonia. Ces résultats seront ensuite analysés, commentés et confrontés à la littérature, afin de déterminer l'intérêt diagnostique et pronostique de la CRP chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

PARTIE 1 :
DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I. La Protéine C-réactive

A. *Généralités sur l'inflammation*

1. L'inflammation aiguë

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions mises en place par l'organisme suite à un stimulus exogène (infection, traumatisme, chirurgie) ou endogène (troubles métaboliques, immunitaires, néoplasie), afin de pallier ce déséquilibre et restaurer l'homéostasie. Cette réponse inflammatoire est non spécifique, rapide et précoce, et correspond à une composante de la réaction immunitaire innée, qui précède la réponse immune acquise, spécifique (Pastoret, Govaerts, et Bazin 1990; Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005).

L'inflammation se compose de deux phases successives étroitement liées (Baumann et Gauldie 1994; Fablet 2009) :

- La phase vasculaire, rapide, d'environ 24 heures, permettant une augmentation locale du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire.
- La phase cellulaire, plus longue, caractérisée par le recrutement et l'activation de diverses cellules (macrophages, monocytes, mastocytes, lymphocytes, fibroblastes) et messagers sanguins vers les territoires lésés.

La réaction inflammatoire se caractérise alors par des modifications locales au niveau de la lésion, telles que la douleur, chaleur, gonflement, rougeur, et des modifications systémiques telles qu'un syndrome fébrile et des variations de concentrations de protéines plasmatiques, notamment des protéines de phase aiguë de l'inflammation (APPs) (Baumann et Gauldie 1994).

2. Les protéines de l'inflammation (APPs)

Il existe deux types d'APPs (Baumann et Gauldie 1994; Murata, Shimada, et Yoshioka 2004; Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005) :

- Les « APPs négatives », dont la concentration sanguine diminue suite au stimulus inflammatoire. Elles comprennent l'albumine et la transferrine.
- Les « APPs positives », dont la concentration sanguine augmente suite au stimulus inflammatoire. Il s'agit de glycoprotéines, majoritairement produites par les hépatocytes, incluant la CRP, le Sérum Amyloïde A (SAA), l'haptoglobuline et le fibrinogène.

De plus, les APPs positives sont classées en 3 catégories, en fonction de leur augmentation suite au stimulus par rapport à leur valeur usuelle (Mackiewicz, Kushner, et Baumann 2020) :

- Groupe 1 : celles dont les concentrations plasmatiques augmentent d'environ 50%
- Groupe 2 : celles dont les concentrations plasmatiques augmentent de 2 à 5 fois
- Groupe 3 : celles dont les concentrations plasmatiques augmentent jusqu'à 1000 fois

3. Régulation et médiateurs de l'inflammation

La réponse inflammatoire est régulée par des médiateurs hydrosolubles, appelés cytokines, produits par les cellules activées, puis libérés dans la circulation sanguine. Ces molécules sont responsables des effets locaux et systémiques de la réaction inflammatoire. Elles stimulent notamment le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Les leucocytes activés et attirés libèrent alors d'autres cytokines au niveau du site inflammatoire. Il s'agit donc

d'une véritable cascade d'activation de cellules inflammatoires et de libération de médiateurs (Baumann et Gaudie 1994).

Les cytokines pro-inflammatoires majoritaires, impliquées dans la synthèse des APPs, sont les interleukines-6 (IL-6), les IL-1, et le facteur de nécrose tissulaire- α (TNF- α).

Les IL-1 modulent en particulier la synthèse de la CRP et du SAA, permettant d'augmenter rapidement leur concentration plasmatique, en quelques heures, puis un retour rapide à une concentration normale en 48 à 72 heures. A titre de comparaison, les IL-6, régulant notamment l'haptoglobuline, entraînent une augmentation de ces APPs plus tardive et plus longue, jusqu'à plusieurs semaines (Baumann et Gaudie 1994; Fablet 2009).

Les glucocorticoïdes jouent également un rôle dans la régulation de la production des APPs. Ils peuvent agir en stimulant directement la synthèse de ces protéines par le foie, ou alors, en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires (Mackiewicz, Kushner, et Baumann 2020).

Bien que majoritairement produites par les hépatocytes, il a été montré que les APPs pouvaient être synthétisées par d'autres tissus. C'est le cas par exemples des intestins, reins, moelle osseuse et des glandes mammaires qui peuvent produire le SAA, ou encore les reins pouvant produire la CRP chez l'Homme (Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005). Une étude a également mis en évidence la production de CRP dans les poumons, par des macrophages alvéolaires (Casals et al. 1998).

La Figure 1 ci-dessous résume schématiquement ces mécanismes complexes de régulation de la synthèse des APPs.

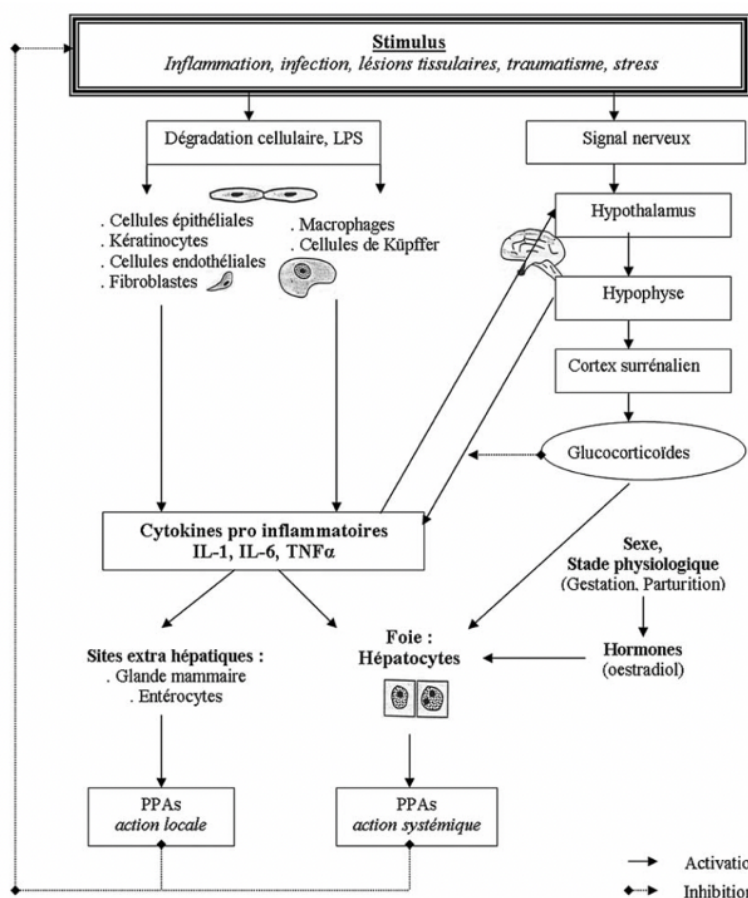


Figure 1 : Schématisation du mécanisme d'induction et de régulation de la synthèse des APPs (Fablet, 2009)

B. Définition et physiologie de la protéine C-réactive

La protéine C-réactive est une des premières APPs décrites chez l'Homme et utilisées comme marqueur de l'inflammation systémique et de lésions tissulaires. Elle est décrite pour la première fois en 1930, par Tillet et Francis, chez des patients atteints de pneumonie aiguë à Pneumocoque, comme une fraction précipitant le polysaccharide C du Pneumocoque. Cette fraction, nommée « C-réactive », apparaissait de manière précoce et disparaissait complètement 1 à 3 jours après la crise (Tillet et Francis 1930).

La CRP canine est une glycoprotéine, pentamère cyclique d'environ 110 kDa, possédant deux sous-unités glycosylées sur cinq. Chaque sous-unité peut fixer deux ions calcium, induisant alors un changement de la conformation spatiale (Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005). La CRP est une APPs positive du groupe 3, dont la concentration plasmatique normale chez le chien est inférieure à 5,0 mg/L (Caspi et al. 1987).

Elle est caractérisée par une augmentation rapide et précoce de sa concentration dès 4 à 6 heures après le stimulus inflammatoire (Caspi et al. 1987). Elle atteint un maximum puis diminue rapidement en 24 à 72 heures. Cette particularité fait donc de la CRP un marqueur presque en temps réel de la réponse inflammatoire aiguë (Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005; Jain, Gautam, et Naseem 2011; Mackiewicz, Kushner, et Baumann 2020).

C. Principaux rôles biologiques de la protéines C-réactive

La CRP possède des fonctions variées qui peuvent être schématisées dans la Figure 2 ci-dessous.

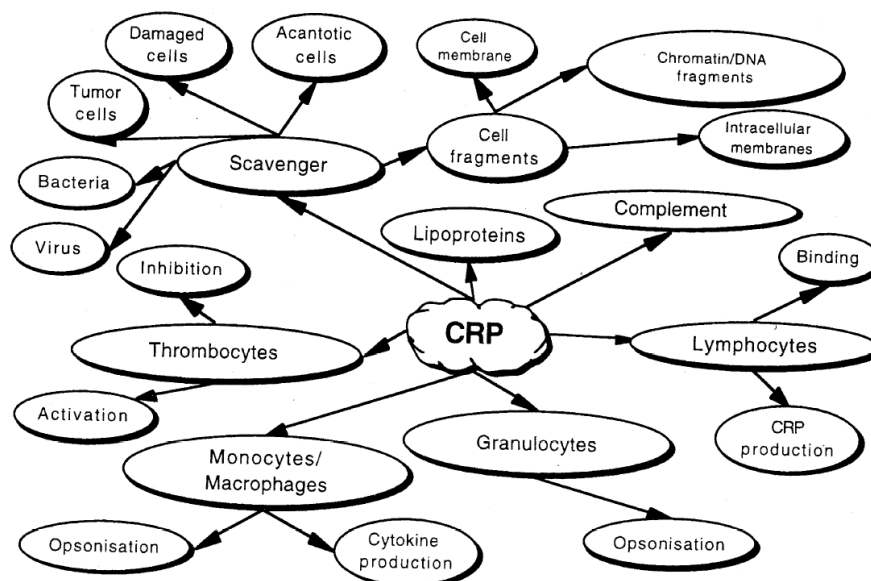


Figure 2 : Schématisation des différentes interactions et fonctions de la Protéine C-réactive (Hansson, 1996)

Les principaux rôles de la Protéine C-réactive sont la modulation de la réponse inflammatoire, la protection contre les infections et l'élimination des tissus lésés (Murata, Shimada, et Yoshioka 2004).

En effet, la CRP a la capacité de se lier à des antigènes de pathogènes (bactéries essentiellement) ou de cellules endommagées, reconnues comme étrangers à l'organisme. Elle permet ensuite d'initier leur élimination en interagissant avec les systèmes de défenses cellulaires et humorales

(Cerón, Eckersall, et Martínez-Subiela 2005). La CRP peut, en effet, moduler l'activité d'un grand nombre de cellules. Par exemple, elle active les mastocytes, les macrophages et monocytes et stimule ainsi leur chimiotactisme et l'opsonisation. A l'inverse, elle peut également inhiber le chimiotactisme et la respiration cellulaire des polynucléaires neutrophiles (Mortensen et Zhong 2000).

De plus, la CRP favorise la fixation et l'activation du complément par la voie classique et module la phagocytose (Jain, Gautam, et Naseem 2011).

Enfin, la CRP est également capable d'inhiber le facteur activateur des plaquettes (PAF), entraînant ainsi l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la diminution de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Elle participe ainsi à la protection des vaisseaux (Russo-Marie 1998).

La Protéine C-réactive est donc une glycoprotéine multifonctionnelle, participant aux défenses de l'organisme et possédant des caractéristiques à la fois pro et anti-inflammatoires.

D. Méthodes de dosage de la Protéine C-réactive chez le chien

Plusieurs techniques peuvent être utilisées afin de doser la CRP, utilisant les anticorps CRP canins spécifiques. La plupart se base sur l'immunodiffusion, nécessitant 24 à 48 heures pour une diffusion totale et pour laquelle la valeur usuelle de la CRP plasmatique est comprise entre 0,20 et 0,49 mg/L. Cependant, cette méthode est peu sensible (Yamamoto et al. 1992). Il existe également l'immuno-turbimétrie, utilisant le principe de précipitation des complexes antigènes-anticorps, dont l'avantage est sa courte durée d'analyse. Néanmoins, l'inconvénient de cette méthode de mesure est qu'elle est très influencée par l'hémoglobulinémie et la lipémie. La valeur de référence lors de l'utilisation de l'immuno-turbimétrie correspond à une CRP plasmatique comprise entre 3,3 et 28,7 mg/L (Burton et al. 1994). Enfin, des tests immuno-chimiques, telle que la méthode ELISA, ont été mis en place. Celle-ci consiste à visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction enzymatique colorimétrique (enzyme fixée à l'anticorps). Les valeurs usuelles de CRP plasmatique dosée par la méthode ELISA varient entre 0,20 et 30 mg/L, selon les auteurs (Eckersall, Conner, et Harvie 1991; Yamamoto et al. 1992; Otabe et al. 1998). La méthode ELISA est quantitative, rapide, simple à utiliser, et possède de bonnes sensibilité et spécificité, faisant d'elle la technique la plus utilisée en pratique vétérinaire (Yamamoto et al. 1991).

E. Utilisation de la Protéine C-réactive chez le chien comme outil diagnostique

Différentes études chez le chien ont montré l'intérêt de la protéine C-réactive pour le diagnostic différentiel de pathologies très variées, ainsi que sa valeur pronostique, en particulier dans la phase aiguë (Caspi et al. 1987).

1. Lors de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et de sepsis

Une étude, regroupant 13 chiens en SIRS et 48 en sepsis, souligne l'utilité de la CRP comme marqueur diagnostique de l'inflammation systémique : la concentration de CRP sérique était significativement plus élevée chez les chiens malades que chez les chiens sains (Gebhardt et al. 2009). L'intérêt du suivi cinétique de la CRP comme outil pronostique a également été

démontré chez les chiens atteints de sepsis. En effet, bien que la valeur de la CRP à l'admission n'était pas corrélée au taux de survie, une corrélation existait entre la diminution de la CRP et la guérison : les chiens survivants avaient dans les 3 jours une CRP diminuant significativement plus que les non survivants (Gebhardt et al. 2009).

Cette augmentation de la CRP est retrouvée après un acte chirurgical, qu'il soit nécessaire au traitement d'une pathologie (ovario-hystérectomie sur pyomètre, extraction dentaire...) ou de convenance (castration, ovariectomie) (Yamamoto et al. 1993).

2. Lors de maladies infectieuses

L'utilisation de la CRP comme outil dans le diagnostic différentiel de maladies inflammatoires et infectieuses a été mis en évidence il y a de nombreuses années, comme le souligne une étude de Caspi en 1987, où une augmentation sévère et rapide de la CRP sérique apparaissait suite à une infection par *Leptospira interrogans canicola* (Caspi et al. 1987). Depuis, l'intérêt de la CRP a été avancé tant pour le diagnostic que pour le pronostic dans différentes affections bactérienne, virales ou parasitaires.

Une récente étude a également confirmé l'intérêt de la CRP comme outil permettant de juger l'efficacité du traitement antibiotique dans le cadre de pneumonies bactériennes chez le chien. Les chiens atteints de bronchopneumonie bactérienne avaient des concentrations plus élevées en CRP à l'admission que les chiens présentant d'autres affections respiratoires, et ces concentrations diminuaient rapidement après la mise en place d'un traitement antibiotique adapté et reflétaient ainsi la réussite du traitement. A l'inverse, des concentrations plasmatiques en CRP restant élevées plus de 24 à 48h après la mise en place du traitement adapté, étaient corrélées avec des résultats cliniques peu encourageants. Ainsi, la CRP est également un marqueur utile de la réponse au traitement (Viitanen et al. 2017).

Une autre étude mettant en évidence l'intérêt du suivi cinétique de la concentration sérique en CRP dans l'établissement d'un pronostic a été réalisée, lors d'une infection virale, la Parvovirose. En effet, il a été démontré que la persistance d'une CRP sérique élevée dans les 24 à 48 heures post-admission était associée à un taux de survie faible. Une valeur seuil a même été mise en évidence, à savoir qu'une concentration de CRP de 97,3 mg/L 24 heures après l'admission avait une sensibilité de 86,7% et une spécificité de 78,7% pour prédire le décès chez un chiot atteint de Parvovirose (McClure et al. 2013).

Dans une étude regroupant 57 chiens atteints de Dirofilariose, la CRP était significativement plus élevée chez les chiens ayant une cardiomyopathie dilatée ou une hypertension pulmonaire associée. Une valeur seuil a également été mise en évidence, à savoir une concentration plasmatique supérieure à 40 mg/L qui était compatible avec une endocardite sévère. Ainsi, la CRP peut être utilisée comme marqueur de comorbidités (lésions endothéliales et d'hypertension pulmonaire) chez les chiens atteints de Dirofilariose (Venco et al. 2014).

La CRP peut être utilisée comme marqueur diagnostique d'autres infections parasitaires, telle que la démodécie. En effet, une étude a permis d'établir une concentration seuil (50 mg/L) à partir de laquelle une forme de démodécie généralisée peut être différenciée d'une forme localisée (Martínez-Subiela et al. 2014).

3. Lors de processus néoplasique et réponse au traitement

Bien qu'elle ne soit pas un marqueur prédictif d'une rechute ou d'une récurrence, la CRP est un outil permettant de juger et suivre l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie dans certains cancers. En effet, il a été montré que la concentration sérique en CRP diminuait significativement après l'initiation d'un protocole L-COP chez des chiens atteints de lymphome multicentrique ayant une bonne réponse au traitement (Merlo et al. 2007).

4. Synthèse des différents cas étudiés

La concentration plasmatique en protéine C-réactive augmente significativement chez les chiens atteints de pathologies très variées : infectieuses (bactériennes, virales ou parasitaires), à médiation immune, ou néoplasiques. De plus, concernant les processus néoplasiques, cette concentration en CRP est d'autant plus importante quand la tumeur affecte des organes systémiques ou la circulation (lymphome, hémangiosarcome, leucémie), contrairement aux tumeurs bénignes ou localisées (léiomyosarcome, lipome) qui ne sont pas associés à une CRP augmentée.

Par ailleurs, la concentration sanguine en CRP varie peu lors de maladies neurologiques telles que l'épilepsie, la méningoencéphalite ou l'hydrocéphalie, et lors de dysendocrinies comme l'hypothyroïdie, l'hyperadrénocorticisme ou le diabète sucré. Les variations de CRP sont également peu importantes dans le cas de pathologies chroniques. (Nakamura et al. 2008)

En résumé, chez l'Homme et le chien, la protéine C-réactive est produite dans les 4 à 6 heures en réponse à une stimulation extérieure (inflammation locale ou systémique, infection, traumatisme, chirurgie...), puis est rapidement éliminée, dans les 24 à 48 heures.

La CRP est donc un outil utile, peu spécifique mais très sensible, dans le diagnostic différentiel de maladies inflammatoires. Le dosage de la CRP constitue alors un indicateur intéressant de l'état clinique voire sub-clinique d'un individu au moment du prélèvement. De plus, le suivi cinétique de la concentration sanguine en CRP présente un réel intérêt afin d'établir un pronostic, suivre l'évolution de la pathologie de l'animal et la réponse au traitement mis en place.

II. Physiopathologie des épanchements abdominaux

A. *Genèse de l'épanchement*

1. Physiologie des séreuses et du fluide intra-abdominal

La cavité abdominale est tapissée d'une fine membrane séreuse appelée péritoine. La partie recouvrant la surface interne de l'abdomen est appelée « péritoine pariétal » et celle au contact des organes abdominaux, « péritoine viscéral » (McGroarty et Doust 2004). Le péritoine est constitué d'une couche d'environ 2 μm d'épaisseur de cellules mésothéliales squameuses, appelée « mésothélium » et reposant sur une couche plus profonde de tissu conjonctif. Le mésothélium possède de nombreux rôles, notamment protéger les organes internes et moduler le transport de fluides et de cellules entre les cavités séreuses. La perméabilité est permise grâce à des jonctions serrées présentes entre chaque cellule épithéliale adjacente (Mutsaers 2004).

La présence d'une faible quantité de liquide, moins d'1 mL/kg, dans la cavité abdominale est normale et assure la lubrification entre les surfaces des différents organes et de la cavité lors du mouvement. Ce fluide cavitaire physiologique est un ultrafiltrat de sang, faible en protéines (inférieur à 25 g/L) et en cellules (moins de 300 cellule/ μL), traversant les capillaires artériolaires à travers l'abdomen puis résorbé en majorité dans les capillaires veineux. Le reste, environ 10%, est réabsorbé par les vaisseaux lymphatiques (Alleman 2003; Dempsey et Ewing 2011). Ainsi, la quantité de liquide est maintenue en équilibre dynamique, par une production et une résorption constantes.

2. Mécanismes de formation d'un épanchement abdominal

Un épanchement abdominal, ou ascite, correspond à une accumulation anormale de fluide dans la cavité abdominale, qui survient lorsque le taux de filtration du fluide dans la cavité dépasse le taux de résorption de ce fluide. Cette collection et rétention de liquide perturbe alors le fonctionnement des organes abdominaux (Mondal et al. 2012).

La formation d'un épanchement abdominal dépend des forces de Starling, de la perméabilité des cellules endothéliales et mésothéliales, et du drainage lymphatique (Epstein 2014).

a) Loi de Starling

Décrites par Starling à la fin du 19^{ème} siècle, les forces de Starling représentent l'équilibre entre les pressions hydrostatiques et oncotiques, maintenant les échanges de fluides au niveau des capillaires, entre les compartiments intravasculaires et extravasculaires (Starling et Tubby 1894). Elles sont régies selon la formule suivante :

$$\text{Filtration nette} = K_f x [(P_{\text{capillaire}} - P_{\text{interstitium}}) - \sigma x (\pi_{\text{capillaire}} - \pi_{\text{interstitium}})]$$

avec K_f le coefficient de filtration, P la pression hydrostatique, π la pression oncotique, et σ le coefficient de réflexion protéique.

La Figure 3 page suivante schématise les échanges de fluides selon loi de Starling.

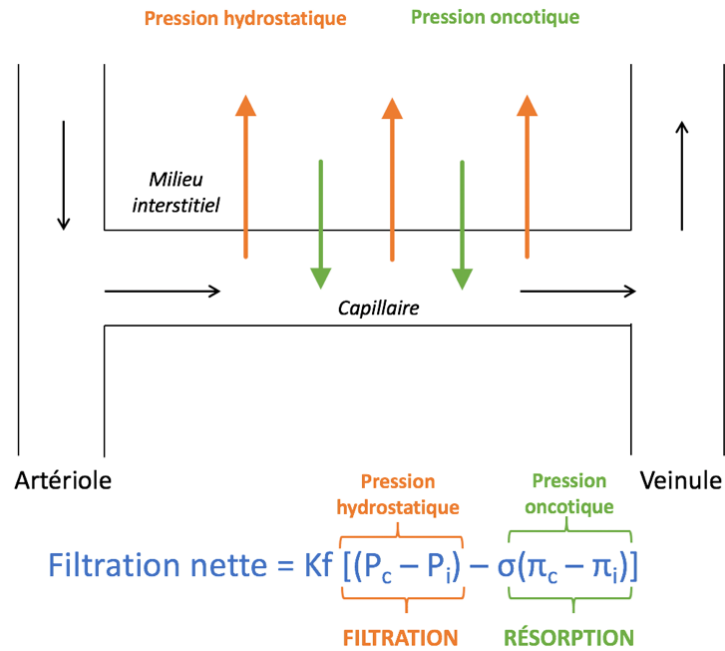


Figure 3 : Schématisation des flux de fluides entre l'espace interstitiel et les capillaires en fonction des pressions hydrostatiques et oncotiques, selon la loi de Starling

Les fluides se déplacent alors du compartiment avec la pression hydrostatique la plus élevée, vers celui avec la pression hydrostatique la plus faible. A l'inverse, les fluides iront du compartiment avec la pression oncotique la plus faible vers celui avec la pression oncotique la plus élevée. (Figure 3)

b) Formation de l'épanchement abdominal

Un épanchement abdominal résulte soit d'une augmentation de la production de liquide, soit d'un défaut de son élimination. La formation d'une ascite peut donc avoir plusieurs mécanismes de formation (Reynolds 2000; Dempsey et Ewing 2011) :

- l'augmentation de la pression hydrostatique
- la diminution de la pression oncotique
- l'augmentation de la perméabilité vasculaire, lors d'inflammation par exemple
- un défaut de drainage lymphatique, par obstruction ou altération de la structure des vaisseaux lymphatiques impliqués dans l'élimination du liquide abdominal

B. *Classification des épanchements abdominaux chez le chien*

Les caractéristiques macroscopiques et biochimiques d'un liquide s'accumulant dans la cavité abdominale sont modifiées. Le prélèvement, par abdominocentèse, et l'analyse du fluide fournissent alors des renseignements essentiels à l'identification du processus pathologique à l'origine de l'épanchement abdominal, pouvant être varié. Il existe différentes méthodes de classification des épanchements en fonction des groupes de paramètres étudiés.

1. Classification selon le taux de protéines et la cellularité

Une première classification basée sur le taux protéique et la cellularité permet de différencier les épanchements abdominaux en 3 catégories.

a) Transsudats purs

Ils sont caractérisés par (Pembleton-Corbett et al. 2000; Alleman 2003; Connally 2003; Mondal et al. 2012; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017) :

- une couleur claire et translucide
- une faible densité, inférieure à 1,015–1,020
- un faible taux en protéines totales, inférieur à 25–40 g/L
- une faible cellularité, inférieure à 1000-1500 cellules/ μ L, essentiellement des cellules mésothéliales ou des macrophages

La formation d'un transsudat pur résulte d'une diminution de la pression oncotique, secondaire à une hypoprotéïnémie, le plus souvent une hypoalbuminémie. Celle-ci est due à une perte protéique excessive (entéropathie, malabsorption intestinale, lymphangiectasie, glomérulopathie, syndrome néphrotique) ou à un défaut de production hépatique, lors d'insuffisance hépatique (Dunn et Villiers 1998; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017).

b) Transsudats modifiés

Ils sont caractérisés par (Dunn et Villiers 1998; Alleman 2003; Mondal et al. 2012; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017) :

- une coloration séro-sanguinolente, translucide
- une densité comprise entre 1,015 et 1,025
- un taux en protéines totales compris entre 25 et 50 g/L
- une cellularité comprise entre 1000 et 7000 cellules/ μ L, principalement des lymphocytes, des macrophages ou des polynucléaires neutrophiles (PNN)

La formation d'un transsudat modifié résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique. Celle-ci peut avoir une origine cardiaque (insuffisance cardiaque congestive droite) ou hépatique (hypertension portale), ou peut être secondaire à une compression vasculaire ou lymphatique (abcès, tumeur, corps étranger) (Dempsey et Ewing 2011; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017). Il s'agit d'un transsudat chronique qui irrite le mésothélium, entraînant une exfoliation de cellules mésothéliales et des remaniements inflammatoires secondaires, modifiant ainsi la composition de ce fluide (Dunn et Villiers 1998).

c) Exsudats

Ils sont caractérisés par (Dunn et Villiers 1998; Alleman 2003; Mondal et al. 2012; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017) :

- une coloration foncée, trouble
- une densité élevée, supérieure à 1,025
- un taux élevé en protéines totales, supérieur à 25–40 g/L
- une forte cellularité, supérieure à 5000–7000 cellules/ μ L, de nombreux neutrophiles dégénérés ou non, et des lymphocytes

La formation d'un exsudat résulte d'une augmentation de la perméabilité vasculaire ou mésothéliale, à la suite d'un processus inflammatoire ou néoplasique. Cette modification de

perméabilité a des origines variées en fonction de l'étiologie de l'exsudat, tels qu'une perforation d'organe, une rupture vasculaire, un développement bactérien, une pancréatite, une tumeur... (Dunn et Villiers 1998; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017)

Cette classification renseigne peu sur la cause de l'épanchement. Une autre catégorisation, inspirée de la première mais basée sur les différentes étiologies, est utilisée plus fréquemment en pratique.

2. Classification selon l'étiologie de l'épanchement

Cette classification est décrite par O'Brien en 1988, puis développée par Stockham et Scott en 2011.

a) Transsudats riches et pauvres en protéines

Comme décrit précédemment, les transsudats résultent d'une augmentation de la pression hydrostatique ou d'une diminution de la pression oncotique, et présentent une faible cellularité. Un transsudat riche en protéines (supérieur à 20 g/L) est caractérisé par une couleur claire, jaune à rouge, et est causée par des affections induisant une hypoprotéïnémie (néphropathie ou entéropathie), une obstruction lymphatique ou une hypertension portale. Un transsudat pauvre en protéines (inférieur à 20 g/L) est clair, incolore et est secondaire à une ICC ou une hypertension portale post-sinusoïdale (O'Brien et Lumsden 1988; Dempsey et Ewing 2011; Stockham et Scott 2011).

b) Exsudat septique

Ce type d'épanchement a les caractéristiques d'un exsudat décrit précédemment (paragraphe II. 1. c)), associé à la présence de PNN et de bactéries visibles lors de l'analyse cytologique du fluide (O'Brien et Lumsden 1988; Stockham et Scott 2011). Les delta glucose (glucose dans l'épanchement – glucose dans le sang) et delta lactates (lactates dans l'épanchement – lactates dans le sang) peuvent également être utilisés. On aura alors dans le cas d'un épanchement septique un delta glucose inférieur à 0,2 g/L et un delta lactates supérieur à 1,5 mmol/L (Bonczynski et al. 2003).

Il peut être secondaire à un traumatisme, une plaie pénétrante, un corps étranger migrant, ou encore une rupture d'abcès (Alleman 2003).

c) Exsudat aseptique

Il s'agit d'un exsudat (paragraphe II. 1. c)) secondaire à une hernie diaphragmatique, une pancréatite, une exfoliation tumorale ou mésoenchymateuse, une torsion d'organe (foie, rate), ou encore une rupture de voies urinaires ou biliaires. Les différents types d'exsudats aseptiques et leurs outils diagnostiques sont décrits ci-dessous (O'Brien et Lumsden 1988; Stockham et Scott 2011).

d) Hémoabdomen

La présence d'un grand nombre d'hématies, associé à un hématoците de l'épanchement supérieur de 25% de l'hématoците sanguin, sont diagnostiques d'un hémoabdomen (O'Brien et Lumsden 1988; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017).

Il peut avoir une origine néoplasique (hémangiosarcome principalement), ou autre (traumatisme, coagulopathie, torsion vasculaire) (Alleman 2003; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017).

e) Chyloabdomen

Il s'agit d'un exsudat aseptique caractérisé par un aspect blanc laiteux. Sa concentration en triglycérides est supérieure à 1 g/L, et supérieure à la triglycéridémie. Sa concentration en cholestérol est inférieure à la cholestérolémie (Alleman 2003).

Un chyloabdomen est secondaire à une perte de l'intégrité du drainage lymphatique, suite à une rupture ou une obstruction des vaisseaux lymphatiques. Le plus souvent idiopathique, il peut également avoir une origine traumatique ou tumorale (Fossum, Jacobs, et Birchard 1986).

f) Uroabdomen

Un épanchement aseptique présentant une concentration en créatinine supérieure à 2 fois la créatinémie, associée à une concentration en potassium 1,4 fois supérieure à la kaliémie, a une spécificité et une sensibilité de 100% dans le diagnostic d'un uroabdomen (Schmiedt, Tobias, et Otto 2001).

Celui-ci résulte d'une rupture des voies urinaires suite à un traumatisme, une obstruction par des urolithiases ou par une masse tumorale.

g) Péritonite biliaire

Un épanchement biliaire est un exsudat aseptique caractérisé par un aspect jaune à vert et la présence de pigments à l'intérieur de macrophages, visualisés à l'analyse cytologique. De plus, une concentration en bilirubine dans l'épanchement supérieure à 2 fois la bilirubinémie, est diagnostique d'une péritonite biliaire (Ludwig et al. 1997).

Cette dernière résulte d'une rupture des voies biliaires, secondaire à une obstruction par des calculs biliaires, une cholangite, un traumatisme ou encore une tumeur (Alleman 2003).

h) Épanchements néoplasiques

La présence de cellules atypiques visualisées à l'analyse cytologique du fluide est évocatrice d'un exsudat d'origine tumorale. Les processus néoplasiques fréquemment associés à la présence d'un épanchement sont les hémangiosarcome, les mésothéliomes, les lymphomes et les carcinomes, caractérisés par une exfoliation de cellules tumorales (Alleman 2003).

Le Tableau 1 page suivante récapitule les différentes étiologies et mécanismes de formation des épanchements abdominaux.

Tableau 1 : Récapitulatif des différents types d'épanchements en fonction de leur mécanisme de formation et de leur étiologie

Type d'épanchement	Mécanisme de formation	Origines
Transsudat pur	Diminution de la pression oncotique (hypoprotéïnémie)	Pertes excessives : rénales, digestives, cutanées
		Défaut de production : insuffisance hépatique
Transsudat modifié	Augmentation de la pression hydrostatique	Cardiaque : ICC droite
		Hépatique : Hypertension portale
		Par compression des vaisseaux lymphatiques
Exsudat	Augmentation de la perméabilité vasculaire	Septique Trauma, corps étranger, perforation digestive, abcès
		Aseptique Pancréatite, exfoliation tumorale ou mésoenchymateuse, hernie
		Hémoabdomen Trauma, coagulopathie, tumeur, torsion vasculaire
		Uroabdomen Rupture des voies urinaires : trauma, lithiase, tumeur
		Biliaire Rupture des voies urinaires : trauma, calculs, tumeur
		Chyloabdomen Idiopathique, traumatique, tumoral
		Néoplasique Lymphome, carcinome, mésothéliome...

La Figure 4 ci-dessous récapitule le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux en fonction des différents paramètres et valeurs rapportés dans la littérature.

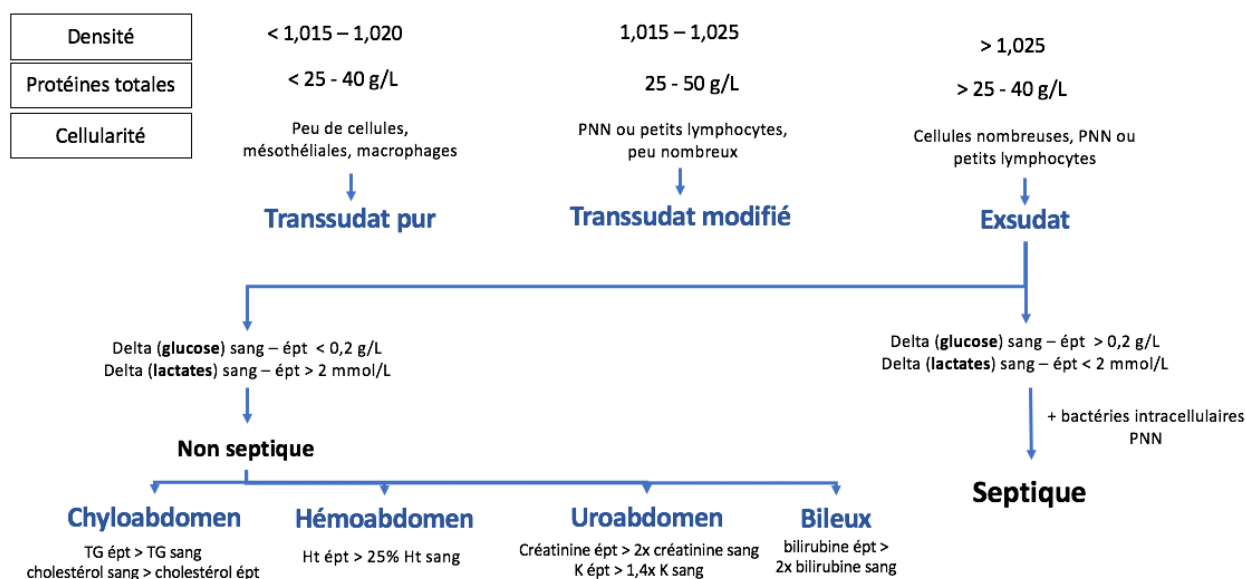


Figure 4 : Diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien, inspiré de O'Brien 1988, Alleman 2003, et Zoia 2017 (épt : épanchement ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; TG : Triglycérides ; K : Potassium)

Différents mécanismes, secondaires à des pathologies variées, sont à l'origine de la formation d'un épanchement abdominal. Certains résultent notamment dans l'excrétion, plus ou moins importante de protéines et de marqueurs de l'inflammation. L'analyse biochimique et cytologique d'un épanchement abdominal est donc essentielle pour déterminer rapidement son étiologie et ainsi une mettre en place prise en charge adaptée.

C. *Intérêts et objectifs de l'étude*

Les APPs, en particulier la protéine C-réactive, voient leur concentration sanguine varier en fonction de modifications internes ou externes et en fonction de la sévérité de ces déséquilibres et des dommages tissulaires. La CRP est caractérisée par une cinétique d'évolution très rapide, faisant d'elle un marqueur très sensible de phénomènes inflammatoires, néanmoins peu spécifique. La CRP est donc très utilisée en médecine humaine, et de plus en plus en chez le chien, comme outil précoce d'aide au diagnostic, de suivi d'évolution de pathologies et d'efficacité de traitements, ainsi que d'évaluation pronostique.

D'autre part, les épanchements abdominaux sont fréquemment rencontrés en médecine vétérinaire. De nombreuses pathologies peuvent en être à l'origine, notamment des processus inflammatoires impliqués dans les mécanismes de formation de cette accumulation de liquide. L'analyse du fluide permet donc d'obtenir des informations concernant sa nature et son étiologie et ainsi mettre en place une prise en charge adaptée.

Les différents types d'épanchements abdominaux impliquent une réponse inflammatoire, plus ou moins importante, qui pourrait être évaluée par la mesure de la CRP dans le sang et dans le liquide d'épanchement. Il existe peu d'études sur le sujet réalisées chez le chien (Parra, Papasouliotis, et Cerón 2006; Zoia et al. 2017).

Ainsi, l'objectif de notre travail est d'étudier l'intérêt potentiel de la CRP dans le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien. Nous nous intéresserons en particulier à l'utilité de la CRP afin de différencier un exsudat d'un transsudat, un épanchement septique d'un épanchement non septique, et un hémobdomen d'origine tumorale d'un hémobdomen d'une autre origine. De plus, nous évaluerons si la CRP peut être utilisée comme un outil pronostique intéressant chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

PARTIE 2 :

ÉVALUATION DE LA VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA CRP, ETUDE EXPERIMENTALE

I. Matériel et méthode

A. Recueil des données

Le Comité d'éthique a été consulté le 19 décembre 2019 et a délivré un avis favorable pour cette étude : numéro d'enregistrement 1969.

1. Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique. Elle inclut des chiens de propriétaires présentés au service d'urgences et soins intensifs de VetAgro Sup - Campus vétérinaire de Lyon (SIAMU) - ou à la Clinique vétérinaire Armonia (Villefontaine), entre le 13 janvier et le 2 novembre 2020. Les critères d'inclusion de l'étude étaient des chiens hospitalisés au SIAMU ou à Armonia, pour lesquels un épanchement abdominal avait été diagnostiqué par échographie. Aucune sélection sur la race, le sexe ou l'âge n'a été réalisée.

2. Critères d'exclusion

Les chiens pour lesquels les échantillons de sang et/ou de liquide d'épanchement abdominal étaient manquants ou éliminés, ont été exclus de l'étude.

3. Relevé des données

Pour chaque chien inclus dans l'étude, un ensemble de donnée a été relevé : la structure vétérinaire d'accueil (SIAMU ou Armonia), la race, l'âge, le sexe, stérilisé ou non, le poids, et le devenir du patient (vivant, euthanasié ou mort au cours de l'hospitalisation).

De plus, un prélèvement de sang veineux et un prélèvement de liquide d'épanchement, par abdominocentèse, ont été réalisés. Chacun de ces échantillons a été prélevé dans un tube hépariné, puis a été centrifugé avec isolement du surnageant dans un tube sec. Ce dernier était conservé au réfrigérateur, moins de 24 heures, si les analyses n'étaient pas réalisées dans l'immédiat.

Il est à noter que cette procédure de prélèvements est systématiquement réalisée chez les animaux présentant un épanchement abdominal, afin d'identifier la nature de cet épanchement et mettre en place une prise en charge adaptée. Aucun prélèvement supplémentaire n'a donc été effectué pour cette étude.

a) Paramètres étudiés

Différents paramètres ont ensuite été analysés sur ces échantillons de sang et de liquide d'épanchement.

Ainsi, sur le surnageant de liquide d'épanchement, ont été évalués :

- le taux de protéines totales (PT), mesuré au réfractomètre optique 3 échelles d'Alcyon[®]
- le taux d'hématocrite (Ht), mesuré par micro-hématocrite
- la concentration en glucose, mesurée au glucomètre portatif Accutrend Plus Glucose[®] de Roche Diagnostic[®]
- la concentration en lactates, mesurée au lactatomètre portatif Accutrend Plus Lactate[®] de Roche Diagnostic[®]
- la concentration en CRP, mesurée avec l'analyseur biochimique Catalyst One[®] du laboratoire IDEXX[®] (dosage immuno-enzymatique type ELISA)

- la densité, mesurée au réfractomètre optique 3 échelles d'Alcyon[®]
- la cytologie, sur frottis coloré avec la coloration Diff-Quick[®] de RAL-Diagnostics[®]
- la bactériologie, sur frottis coloré avec la coloration Diff-Quick[®], puis envoi au laboratoire CerbaVet si des bactéries étaient observées

Et, sur le plasma ont été évalués :

- le taux de protéines totales (PT), mesuré au réfractomètre optique 3 échelles d'Alcyon[®]
- le taux d'hématocrite (Ht), mesuré par micro-hématocrite
- la concentration en glucose, mesurée au glucomètre portatif Accutrend Plus Glucose[®] de Roche Diagnostic[®]
- la concentration en lactates, mesurée au lactatomètre portatif Accutrend Plus Lactate[®] de Roche Diagnostic[®]
- la concentration en CRP, mesurée avec l'analyseur biochimique Catalyst One[®] du laboratoire IDEXX[®] (dosage immuno-enzymatique type ELISA)

b) Calculs des deltas (Δ)

Les paramètres communs au sang et à l'épanchement ont été comparés entre eux et les différences deltas (Δ) ont été calculés comme suit :

- Δ_{PT} = protéines dans le plasma - protéines dans l'épanchement
- Δ_{Ht} = hématocrite dans le plasma - hématocrite dans l'épanchement
- $\Delta_{Glucose}$ = glucose dans le plasma - glucose dans l'épanchement
- $\Delta_{Lactates}$ = lactates dans le plasma - lactates dans l'épanchement
- Δ_{CRP} = CRP dans le plasma - CRP dans l'épanchement

B. Classification des épanchements étudiés

Dans cette étude, les épanchements abdominaux étaient classés en plusieurs catégories, selon des critères bien définis et basés sur la littérature (O'Brien et Lumsden 1988; Alleman 2003; Zoia, Drigo, Simioni, et al. 2017) :

- **Transsudats** : taux de protéines totales inférieur à 25 g/L, densité inférieure à 1,025, et analyse cytologique révélant peu de cellules, essentiellement des macrophages et des cellules mésothéliales.
- **Exsudats** : taux de protéines totales supérieur à 30 g/L, densité supérieure à 1,025, et analyse cytologique révélant de nombreuses cellules, essentiellement des PNN et des lymphocytes.
- **Épanchements septiques** : exsudats avec mise en évidence de PNN et bactéries à l'analyse cytologique ou bactériologie positive.
- **Épanchements non septiques** : autres types d'exsudats, sans mise en évidence de bactérie ni PNN à l'analyse cytologique.
- **Hémoabdomens** : exsudats dont l'hématocrite est supérieur à 25% de l'hématocrite du sang. De plus, nous avons différencié les hémoabdomens ayant une origine tumorale et ceux ayant une origine non tumorale (coagulopathies acquise ou traumatisme), sur la base de l'analyse cytologique, de l'anamnèse et du bilan de coagulation.

C. Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée à l'aide de l'outil R, version 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing®).

L'analyse descriptive a regroupé la restitution de valeurs numériques (quantitatives ou continues) représentées à l'aide des médianes et de l'étendue entre le minimum et le maximum pour chaque variable (min – max). Pour chaque paramètre étudié, les valeurs qualitatives (catégorielles) ont été restituées à l'aide des fréquences respectives sous forme de pourcentage. Ces valeurs ont été calculées à l'aide du nombre d'observations d'un paramètre en numérateur divisé par le total de cas pris en compte en dénominateur. En plus des fréquences, un intervalle de confiance à 95% a été établi à l'aide d'un test binomial (autorisé si un nombre d'observations était supérieur à 5).

Ce protocole a été réalisé pour résumer les informations respectives de la population générale, de la population de chiens vivants et celle de chiens décédés, ainsi que chaque sous-population représentant un type d'épanchement (à savoir les transsudats, les exsudats, les épanchements septiques, les non-septiques, les hémobdomens d'origine tumorale et les hémobdomens d'une autre origine).

L'analyse comparative des différentes populations a regroupé l'application d'un test du Khi-deux complété, lorsque cela était nécessaire, d'un test de Fisher pour les variables continues et d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables catégorielles, avec estimation de la valeur de p, des rapports de cotes (Odds ratios : OR) et des rapports de risques (Risk ratios : RR). Les intervalles de confiance à 95% ont été évalués pour ces deux indices (OR et RR). Une valeur de p inférieure à 0,05 permet de confirmer l'existence d'une différence significative au regard d'un paramètre étudié entre 2 populations. Par ailleurs, l'intervalle de confiance n'englobant pas la valeur numérique de 1 permettait de corroborer cette affirmation avec plus de certitude. Ce protocole a alors été réalisé afin de comparer les populations de transsudats et exsudats, celles des chiens vivants et des chiens décédés, celles des épanchements septiques et non septiques, ainsi que celles des hémobdomens d'origine tumorale et ceux d'origine non tumorale.

De plus, afin d'analyser la performance diagnostique des valeurs de la CRP étudiées, les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été tracées pour chaque valeur de CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP} au sein des échantillons correspondants, puis l'aire sous la courbe ROC (AUC) a été calculée. Par le calcul de cette aire sous la courbe ROC, les tests d'apport nuls ($\text{AUC} = 0,5$), les tests peu informatifs ($0,5 \leq \text{AUC} < 0,7$), les tests moyennement informatifs ($0,7 \leq \text{AUC} < 0,9$), les tests très informatifs ($0,9 \leq \text{AUC} < 1$) et les tests parfaits ($\text{AUC} = 1$) ont été distingués. Les valeurs maximales de l'indice de Youden (sensibilité + spécificité – 1) sur les courbes ROC permettent ensuite de déterminer les valeurs limites des concentrations de CRP dans l'épanchement et celles du Δ_{CRP} permettant d'optimiser le diagnostic des exsudats, des épanchements septiques et des hémobdomens d'origine tumorale. Les sensibilités et spécificités, ont ensuite été générées avec les différentes valeurs seuils définies.

II. Résultats

A. *Description de la population générale*

L'échantillonnage a duré du 13 janvier 2020 au 2 novembre 2020. 45 chiens présentés à Armonia et 5 chiens présentés au SIAMU, soit un total de 50 chiens, ont été inclus dans cette étude.

La population de chien inclus est constituée de 24/50 (48%) femelles dont 14/24 (58%) stérilisées, et 26/50 (52%) mâles dont 5/26 (19%) castrés. 33 races différentes sont représentées, les plus fréquemment rencontrées sont le Labrador (10%), ainsi que le Berger allemand (6%), le Bouledogue français (6%), le Border collie (6%) et le Yorkshire terrier (6%). L'âge des chiens inclus varie de 6 mois à 15 ans, avec une médiane à 9 ans. Leur poids varie de 2 à 65 kg, avec une médiane à 21 kg.

Le taux de survie en fin d'hospitalisation est de 56%. 22 chiens (44%) inclus dans l'étude sont décédés, 21 ont été euthanasiés pour des raisons médicales et 1 est mort au cours de son hospitalisation.

L'Annexe 1 représente le tableau descriptif de la population générale des chiens inclus dans l'étude.

B. *Classification des épanchements abdominaux*

Les épanchements abdominaux sont classés, selon les critères définis précédemment, en transsudats (18/50, soit 36%), exsudats (32/50, soit 64%), épanchements septiques (10/50, soit 20%) et non septiques (40/50, soit 80%), hémobdomens d'origine tumorale (10/50, soit 20%) et hémobdomens d'origine non tumorale (3/50, soit 6%). Ils sont représentés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Effectifs et classification de la population générale

	Transsudats / Exsudats (n = 50)		Septiques / Non septiques (n = 50)		Hémobdomens (n = 13)	
	Transsudats	Exsudats	Septiques	Non septiques	Origine tumorale	Autre origine
Effectifs	17	33	10	40	10	3

C. *Comparaison entre les transsudats et les exsudats*

Les épanchements abdominaux échantillonnés comptent 17/50 transsudats (34%) et 33/50 exsudats (66%).

Parmi les transsudats, 14/17 (82%) ont pour origine une insuffisance cardio-circulatoire telle qu'une cardiopathie (5/14 (36%) MVD, 3/14 (22%) épanchement péricardique idiopathique, 2/14 (14%) CMD, 2/14 (14%) sténose pulmonaire, 2/14 (14%) insuffisance cardiaque droite). 1/17 (6%) est secondaire à une hépatopathie atypique (syndrome de Budd-Chiari). 1/16 (6%) est secondaire à une panhypoprotéïnémie suite à une entéropathie exsudative. 1/17 (6%) est secondaire à une compression lymphatique (lymphangite lipogranulomateuse).

Parmi les exsudats, 10/33 (30%) sont secondaires à une péritonite septique, 2/33 (6%) à une péritonite aseptique, 1/33 (3%) à une pancréatite aiguë sévère et 1/33 (3%) est un uropéritoine.

13/33 (40%) sont des hémoabdomens. Et 6/33 (18%) sont secondaires à des processus néoplasiques, à savoir 1/33 (3%) lymphome splénique, 1/33 (3%) mastocytome splénique, 1/33 (3%) carcinome hépatique et 3/33 (9%) dont l'origine est une carcinomatose. Les différentes étiologies de ces épanchements, en fonction de l'effectif, sont représentées dans la Figure 5 ci-dessous.

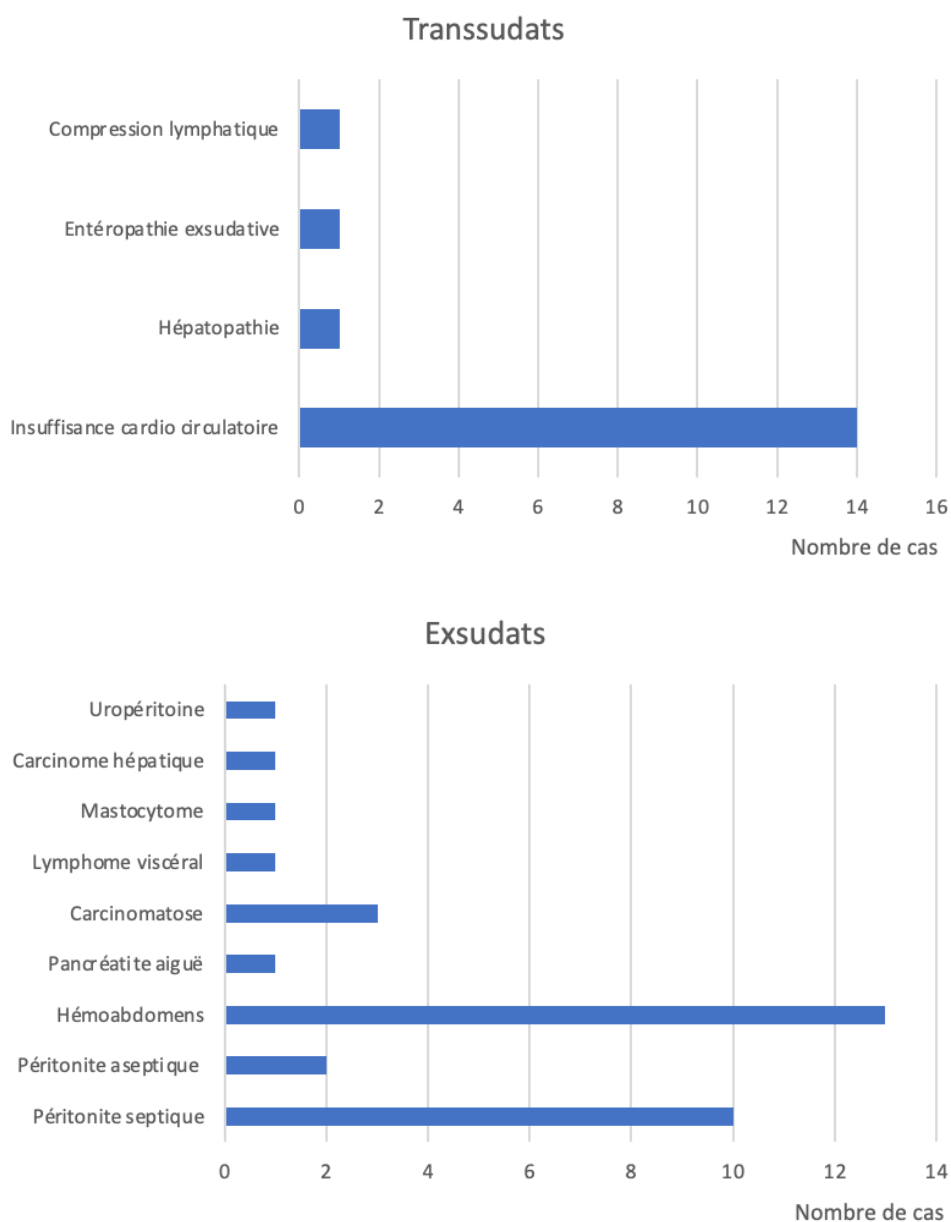


Figure 5 : Différentes étiologies des transsudats et exsudats des chiens inclus dans l'étude

1.  tude des biomarqueurs utilisés

Le Tableau 3 page suivante compare les valeurs obtenues des différents paramètres étudiés entre les transsudats et les exsudats.

Tableau 3: : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les transsudats et les exsudats
Valeur-p obtenue avec l'application d'un test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Whitney-Wilcoxon

	Transsudats			Exsudats			Valeur p
	Médiane	Minimum	Maximum	Médiane	Minimum	Maximum	
CRP plasma (mg/L)	14,2	0,6	89,9	56,2	1	100	0,003
CRP épanchement (mg/L)	9,3	0,2	68	27,2	1	95,7	0,028
Δ CRP (mg/L)	4	-26,5	75,5	20,5	-19,9	75,8	0,022
Densité épanchement	1,019	1,011	1,027	1,030	1,019	1,060	< 0,005
Protéines totales plasma (g/L)	75,5	40	81	66	43	91	0,003
Protéines totales épanchement (g/L)	20	12	28	35	19	90	< 0,005
Δ PT (g/L)	55	16	66	29	-22	64	< 0,005
Hématocrite sanguin (%)	60	36	79	41,5	17	76	0,003
Hématocrite épanchement (%)	7	1	17	19,5	1	49	< 0,005
Δ HT (%)	48,5	26	77	28	-7	57	< 0,005
Lactates plasma (mmol/L)	1,9	1	3,5	2,5	1,1	15,4	0,029
Lactates épanchement (mmol/L)	1,2	0	2,5	1,8	0	19,8	0,003
Δ Lactates (mmol/L)	0,95	-0,6	2,2	0,4	-1,9	12,5	0,92
Glucose plasma (mg/dL)	140,5	90	179	130	22	810	0,017
Glucose épanchement (mg/dL)	90	68	120	94	20	430	0,82
Δ Glucose (mg/dL)	52,5	-11	95	28	-15	380	0,049

La densité de l'épanchement est significativement plus élevée dans le cas d'un exsudat que dans le cas d'un transsudat.

La concentration en protéines totales dans un exsudat est significativement plus élevée que dans un transsudat. A l'inverse, la concentration plasmatique en protéines totales et le Δ_{PT} est moins élevée chez les chiens présentant un exsudat, de manière significative.

L'hématocrite d'un exsudat est significativement plus élevé que celui d'un transsudat. L'hématocrite sanguin et le Δ_{HT} sont quant à eux plus élevés dans le cas d'un transsudat, de manière significative.

Les concentrations en lactates dans le plasma et dans l'épanchement sont significativement plus élevées dans le cas d'un exsudat que lors d'un transsudat. Cependant, le $\Delta_{Lactates}$ ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

La concentration plasmatique en glucose et le $\Delta_{Glucose}$ sont significativement moins élevés dans le cas d'un exsudat que dans celui d'un transsudat. La concentration en glucose, quant à elle, ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

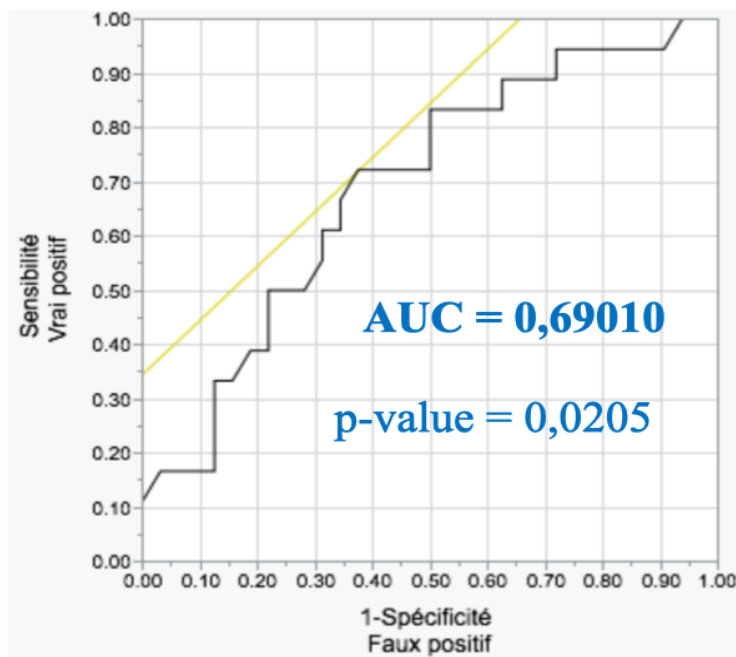
Les concentrations en **CRP dans le plasma, dans l'épanchement et le Δ_{CRP} sont significativement plus élevées chez les chiens présentant un exsudat** que ceux présentant un transsudat.

2. Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP}

Afin d'évaluer la performance de la mesure de la concentration de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP} pour le diagnostic différentiel des exsudats et des transsudats, des courbes ROC sont tracées.

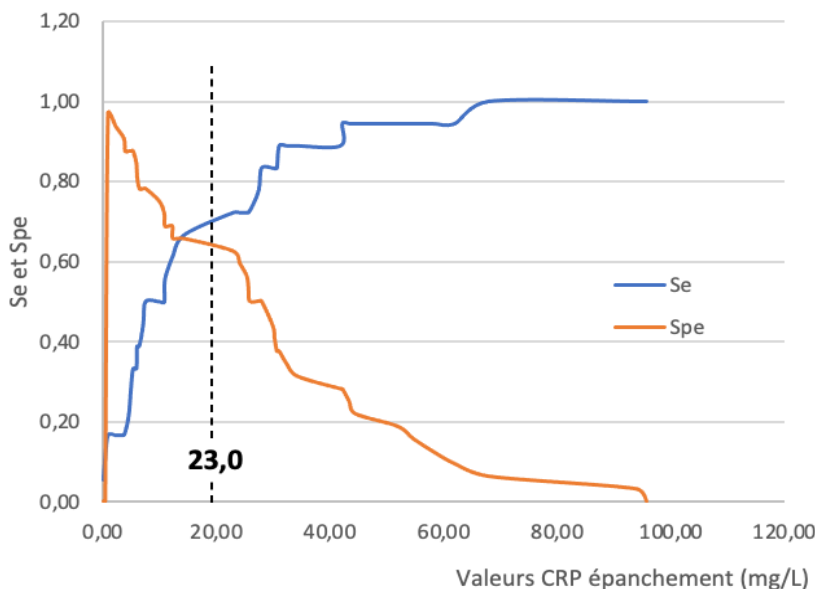
Concernant la CRP dans l'épanchement, l'aire sous la courbe est de 0,690. La mesure de la concentration en CRP dans l'épanchement apparaît donc comme un test moyennement significatif pour discriminer un exsudat d'un transsudat. L'indice de Youden calculé révèle

qu'une concentration seuil en CRP dans l'épanchement de 23,0 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour différencier les exsudats des transsudats. Ainsi, **une concentration en CRP dans l'épanchement abdominale supérieure à 23,0 mg/L permet de diagnostiquer un exsudat avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 62,5%** (Figure 6).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC

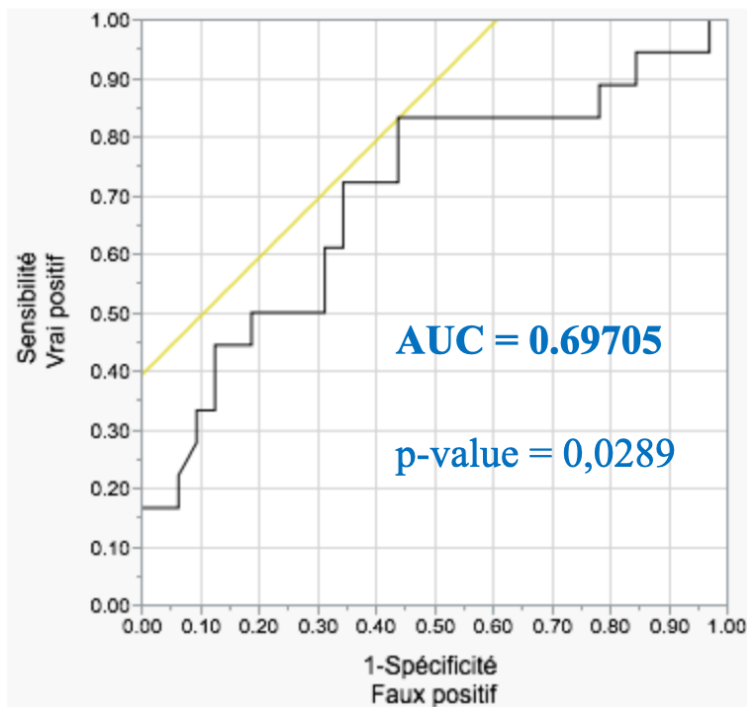


Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

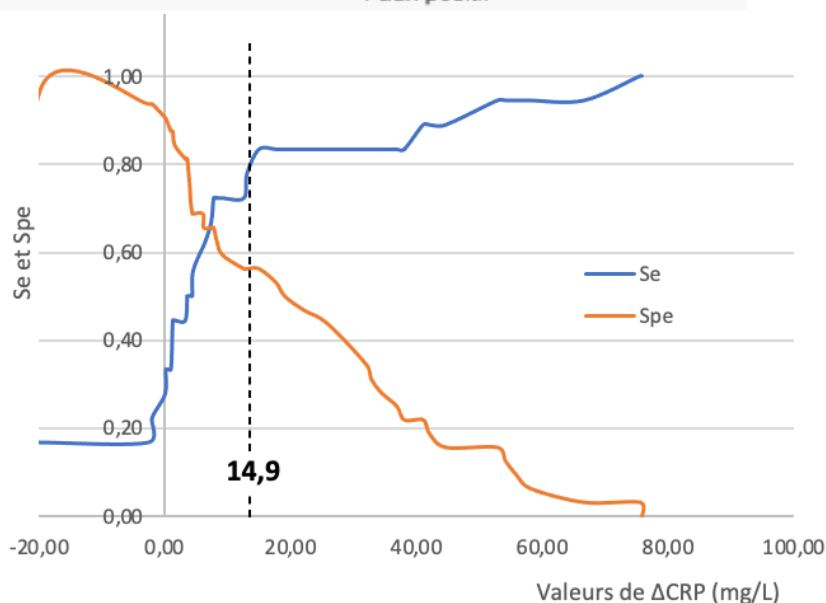
Figure 6 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un transsudat et d'un exsudat, et représentation des sensibilité et spécificité associées

Concernant le Δ_{CRP} , l'aire sous la courbe est de 0,697. La mesure du Δ_{CRP} apparaît donc comme un test moyennement significatif pour différencier les exsudats des transsudats. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en Δ_{CRP} de 14,90 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour distinguer un exsudat d'un transsudat. Ainsi, **un Δ_{CRP} supérieur à 14,90 mg/L permet le diagnostic d'un exsudat avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 56%** (Figure 7).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 7 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP, appliquée au diagnostic différentiel d'un transsudat et d'un exsudat, et représentation des sensibilité et spécificité associées

En résumé :

- Les concentrations en CRP dans le plasma et dans l'épanchement, ainsi que le Δ CRP, sont significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement abdominal de type exsudat que chez les chiens présentant un transsudat.
- Une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 23,0 mg/L permet le diagnostic d'un exsudat avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 62,5% (test moyennement significatif).
- Un Δ CRP supérieur à 14,90 mg/L permet le diagnostic d'un exsudat avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 56% (test moyennement significatif).

D. Comparaison entre les épanchements septiques et les non-septiques

Les épanchements abdominaux échantillonnés comptent 10/50 (20%) épanchements septiques et 40/50 (80%) non septiques.

Parmi les épanchements septiques, 6/10 (60%) sont diagnostiqués par la mise en évidence de bactéries en position intracellulaire à la cytologie, et 4/10 (40%) sont diagnostiqués par la mise en évidence de bactéries en position intracellulaire à la cytologie associée à une culture bactériologique positive et ayant mis en évidence un *Escherichia coli*.

1. Étude des biomarqueurs utilisés

Le Tableau 4 ci-dessous compare les valeurs obtenues des différents paramètres étudiés entre les épanchements septiques et les épanchements non-septiques.

Tableau 4 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les épanchements septiques et les non-septiques. Valeur-p obtenue avec l'application d'un test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Whitney-Wilcoxon

	Septiques			Non-septiques			Valeur p
	Médiane	Minimum	Maximum	Médiane	Minimum	Maximum	
CRP plasma (mg/L)	94,5	23,5	100	23,8	0,6	100	< 0,005
CRP épanchement (mg/L)	56,4	32,4	95,7	11,7	0,2	68	< 0,005
Δ CRP (mg/L)	32,4	-19,9	58,1	7,5	-26,5	75,8	0,11
Densité épanchement	1,034	1,025	1,044	1,030	1,010	1,060	0,04
Protéines totales plasma (g/L)	71,5	49	81	68	40	91	0,63
Protéines totales épanchement (g/L)	36,5	19	80	27	12	90	0,05
Δ PT (g/L)	39,5	1	55	43	-22	66	0,56
Hématocrite sanguin (%)	42	30	61	49	17	79	0,30
Hématocrite épanchement (%)	13	4	30	16	1	49	0,82
Δ HT (%)	29,5	0	45	40	-7	77	0,22
Lactates plasma (mmol/L)	4,2	2	15,4	1,9	1	12	0,001
Lactates épanchement (mmol/L)	4,2	0,3	19,8	1,6	0	8,5	0,005
Δ Lactates (mmol/L)	1,8	-1,9	12,5	0,4	-1	10,5	0,22
Glucose plasma (mg/dL)	110,5	22	810	136	86	190	0,008
Glucose épanchement (mg/dL)	68,5	20	430	97,5	68	170	0,02
Δ Glucose (mg/dL)	32	-6	380	37	-15	100	0,54

La densité de l'épanchement est significativement plus élevée dans le cas d'un épanchement septique que dans le cas d'un épanchement non septique.

La concentration en protéines totales dans l'épanchement est significativement plus élevée lors d'un épanchement septique que dans le cas d'un épanchement non septique. Cependant, la concentration plasmatique en protéines totale et le Δ PT ne diffèrent pas de manière significative entre ces deux populations.

L'hématocrite sanguin, l'hématocrite de l'épanchement et le Δ Ht ne diffèrent pas de manière significative entre les chiens présentant un épanchement septique et ceux présentant un épanchement non septique.

Les concentrations en lactates dans le plasma et dans l'épanchement et sont significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement septique que chez ceux présentant un épanchement non septique. Le Δ Lactates, quant à lui, ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

Les concentrations en glucose dans le plasma et dans l'épanchement sont significativement moins élevées lors d'un épanchement septique, par rapport à un épanchement non septique. Le Δ Glucose, quant à lui, ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

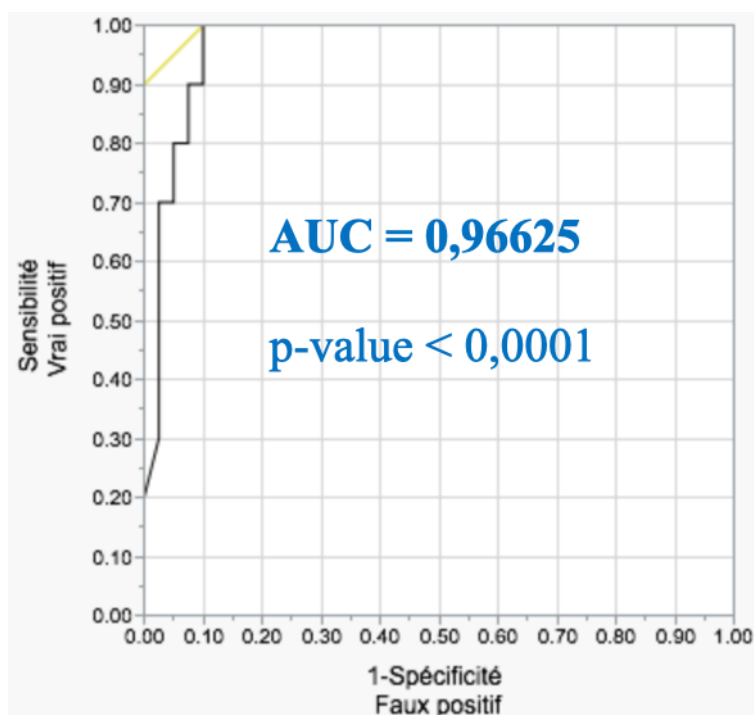
Les concentrations en **CRP** dans le plasma et dans l'épanchement sont **significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement septique** que ceux présentant un épanchement non septique. Le Δ_{CRP} ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

2. Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP}

Afin d'évaluer la performance de la mesure de la concentration de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP} pour le diagnostic différentiel des épanchements septiques et non-septiques, des courbes ROC sont tracées.

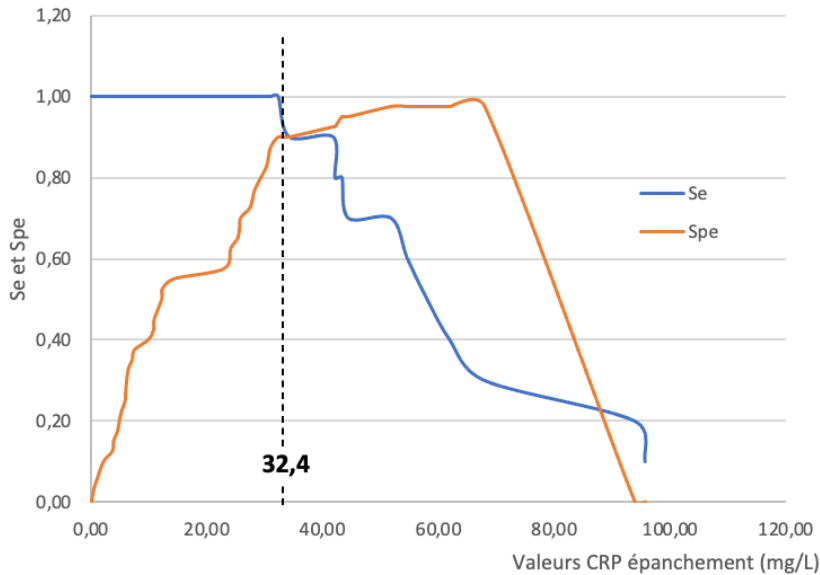
Concernant la CRP dans l'épanchement, l'aire sous la courbe est de 0,967. La mesure de la concentration en CRP dans l'épanchement apparaît donc comme un test très significatif pour diagnostiquer un épanchement abdominal septique. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en CRP dans l'épanchement de 32,4 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour différencier les épanchements abdominaux septiques des épanchements abdominaux non septiques.

Ainsi, **une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 32,40 mg/L permet de diagnostiquer un épanchement septique avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90%** (Figure 8).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



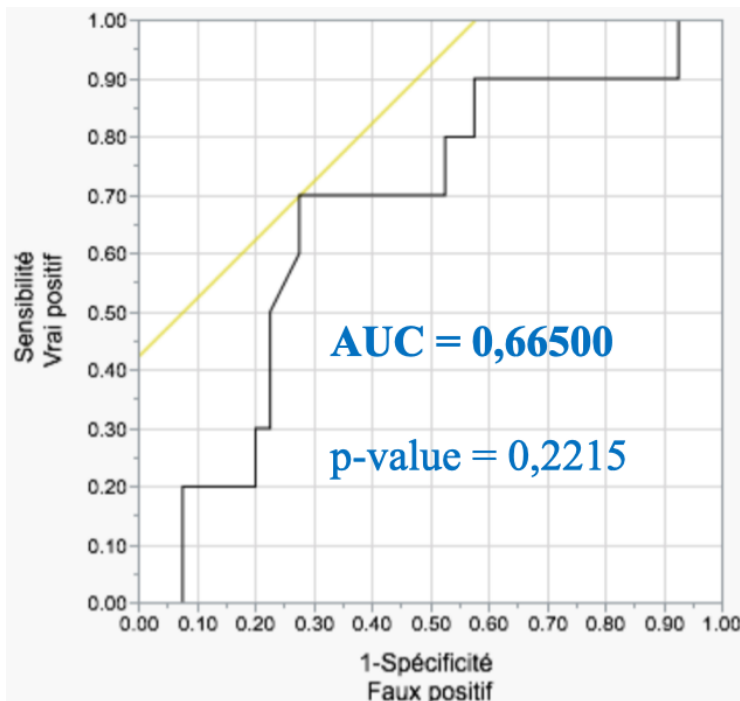
Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 8 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un épanchement septique et non-septique, et représentation des sensibilité et spécificité associées

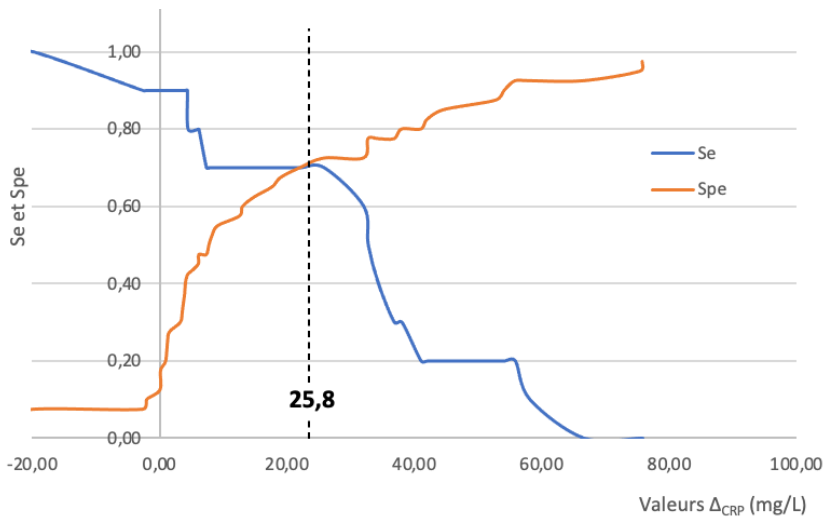
Concernant le Δ_{CRP} , l'aire sous la courbe est de 0,665. La mesure du Δ_{CRP} apparaît donc comme un test peu significatif pour différencier les épanchements septiques des épanchements non septiques. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en Δ_{CRP} de 25,80 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour diagnostiquer un épanchement septique.

Ainsi, un Δ_{CRP} supérieur à 25,80 mg/L permet le diagnostic d'un épanchement septique avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 72,5% (Figure 9).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 9 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ CRP, appliquée au diagnostic différentiel d'un épanchement septique et non-septique, et représentation des sensibilité et spécificité associées

En résumé :

- La concentration en CRP dans le plasma et celle dans l'épanchement sont significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement abdominal septique, que chez les chiens présentant un épanchement abdominal non-septique.
- En revanche, le Δ CRP ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations et sa mesure apparaît comme un test peu informatif dans le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux septiques.
- **Une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 32,40 mg/L permet le diagnostic d'épanchements abdominaux septiques avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90% (test très significatif).**
- Un Δ CRP supérieur à 25,80 mg/L permet le diagnostic d'épanchements abdominaux septiques avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 72,5% (cependant, test peu significatif).

E. Comparaison entre les hémobdomens d'origine tumorale et ceux d'origine non tumorale

Parmi les chiens inclus dans l'étude, 13/50 (26%) présentent un hémobdomen.

10/13 (77%) sont secondaires à des processus tumoraux, dont 8/10 (80%) hémangiosarcomes (spléniques ou hépatiques), 1/10 (10%) carcinome hépatique et 1/10 (10%) carcinome intestinal.

3/13 (23%) hémobdomens ont une autre origine, à savoir 2/3 (67%) sont secondaires à une coagulopathie acquise type intoxication aux AVK, et 1/3 (33%) est secondaire à une CIVD.

1. Étude des biomarqueurs utilisés

Le Tableau 5 page suivante compare les valeurs obtenues des différents paramètres étudiés entre les hémobdomens d'origine tumorale et les hémobdomens d'origine non tumorale.

Tableau 5 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les hémobdomens d'origine tumorale et les hémobdomens d'origine non tumorale.

	Hémobdomens d'origine tumorale			Hémobdomens d'origine non tumorale			Valeur p
	Médiane	Minimum	Maximum	Médiane	Minimum	Maximum	
CRP plasma (mg/L)	21,7	3,2	84,1	29	1	46	Non applicable
CRP épanchement (mg/L)	17,55	2,3	44,5	4	1	10	Non applicable
Δ CRP (mg/L)	3,85	-2,7	54,1	19	0	42	Non applicable
Densité épanchement	1,040	1,02	1,060	1,040	1,020	1,050	Non applicable
Protéines totales plasma (g/L)	62,5	51	71	60	43	61	Non applicable
Protéines totales épanchement (g/L)	39	20	90	34	23	36	Non applicable
Δ PPT (g/L)	14,5	-22	43	27	7	37	Non applicable
Hématocrite sanguin (%)	38	28	59	45	19	61	Non applicable
Hématocrite épanchement (%)	26,5	3	49	24	4	26	Non applicable
Δ Ht (%)	10	-7	37	19	-5	57	Non applicable
Lactates plasma (mmol/L)	1,95	1,1	5,4	1,7	1,6	12	Non applicable
Lactates épanchement (mmol/L)	1,75	0,9	5,5	1,5	0,9	1,6	Non applicable
Δ Lactates (mmol/L)	0,2	-0,1	1,4	0,7	0,1	10,5	Non applicable
Glucose plasma (mg/dL)	131,5	90	182	130	110	190	Non applicable
Glucose épanchement (mg/dL)	97,5	70	150	110	90	170	Non applicable
Δ Glucose (mg/dL)	34	-15	71	60	20	100	Non applicable

Compte tenu du faible effectif d'hémobdomens d'origine non tumorale (3/10), l'analyse statistique n'a pas pu être réalisée (le test binomial ne peut être réalisé qu'avec un nombre d'observations supérieur à 5) et donc la valeur p n'a pas pu être calculée. Bien que l'analyse statistique ne puisse pas être effectuée, des tendances peuvent être observées :

La densité de l'épanchement ne semble pas différer entre un hémobdomen d'origine tumorale et un hémobdomen d'origine non tumorale.

La concentration en protéines totales dans le sang et dans l'épanchement semblent plus élevées lors d'un hémobdomen d'origine tumorale que lors d'un hémobdomen d'une autre origine. Cependant, le Δ PPT résultant semble moins élevé chez les chiens présentant un hémobdomen d'origine tumorale.

L'hématocrite d'un hémobdomen d'origine tumorale semble plus élevé que celui d'une autre origine. L'hématocrite sanguin et le Δ Ht semblent quant à eux plus élevés dans le cas d'un hémobdomen d'une origine non tumorale, de manière significative.

Les concentrations en lactates dans le plasma et dans l'épanchement plus élevées dans le cas d'un hémobdomen tumoral que lors d'un hémobdomen non tumoral. Cependant, le Δ Lactates résultant semble quant à lui moins élevé lors d'un hémobdomen tumoral.

La concentration plasmatique en glucose semble plus élevée dans le cas d'un hémobdomen d'origine tumorale que dans celui d'un hémobdomen d'origine non tumorale. La concentration en glucose dans l'épanchement et le Δ Glucose semblent significativement moins élevés lors d'un hémobdomen tumoral.

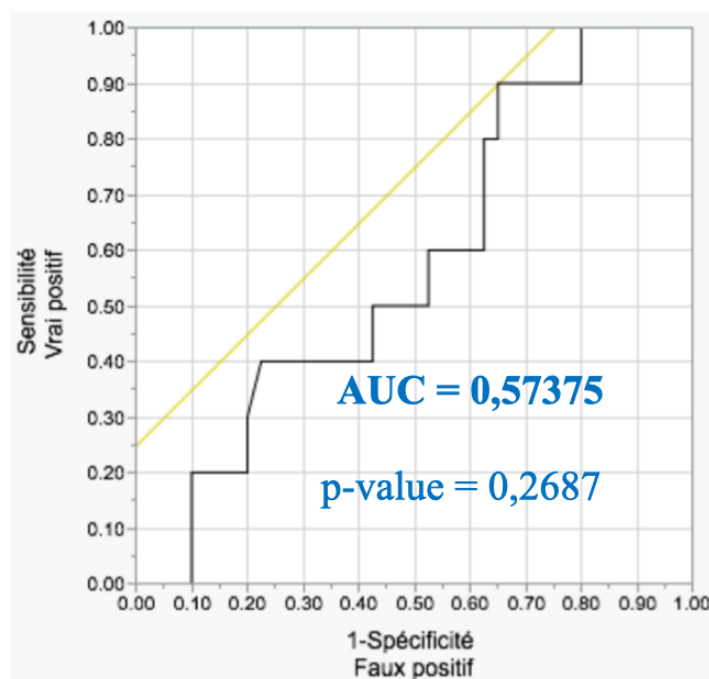
Les concentrations en **CRP** dans l'épanchement semblent plus élevées chez les chiens présentant un hémobdomen d'origine tumorale que ceux présentant un hémobdomen d'origine non tumorale. La CRP plasmatique et le Δ CRP semblent quant à eux moins élevés lors d'hémobdomen tumoral.

2. Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP

Afin d'évaluer la performance de la mesure de la concentration de la CRP dans l'épanchement et du Δ CRP pour le diagnostic différentiel des hémobdomens d'origine tumorale et des hémobdomens d'une autre origine, des courbe ROC sont tracées.

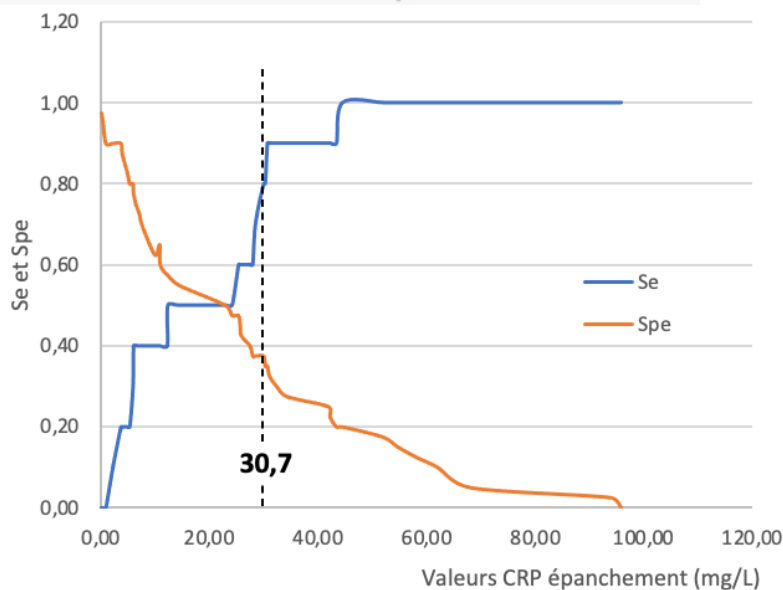
Concernant la CRP dans l'épanchement, l'aire sous la courbe est de 0,574. La mesure de la concentration en CRP dans l'épanchement apparaît donc comme un test peu significatif pour diagnostiquer un hémobdomen d'origine tumorale. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en CRP dans l'épanchement de 30,70 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour différencier les hémobdomens d'origine tumorale des hémobdomens d'une autre origine.

Ainsi, une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 30,70 mg/L permet de diagnostiquer un hémobdomen d'origine tumorale avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 35% (Figure 10).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



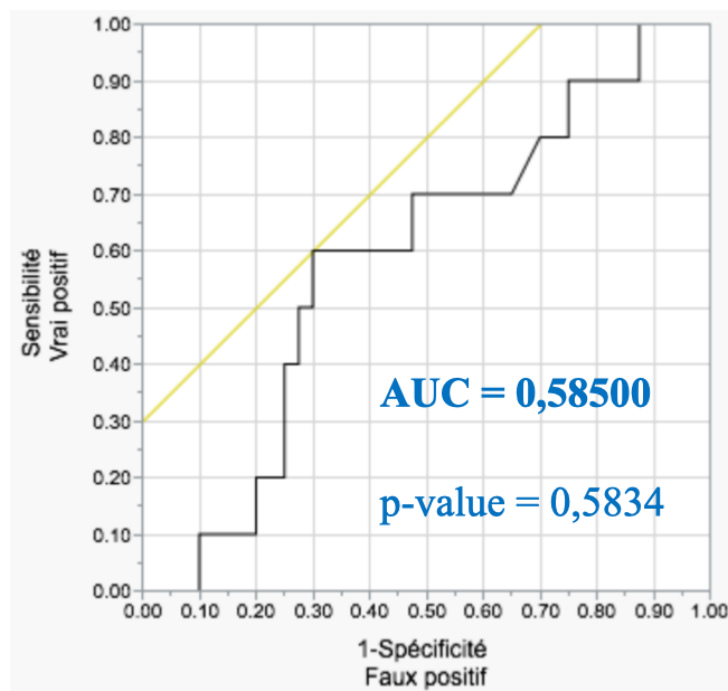
Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 10 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée au diagnostic différentiel d'un hémobdomen d'origine tumorale et d'un hémobdomen d'une autre origine, et représentation des sensibilité et spécificité associées

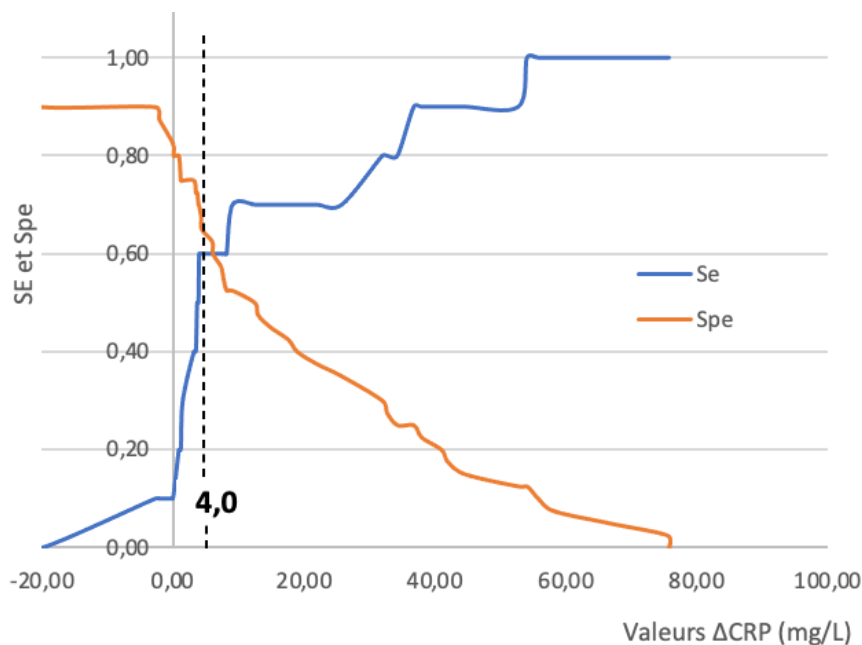
Concernant le Δ_{CRP} , l'aire sous la courbe est de 0,585. La mesure du Δ_{CRP} apparaît donc comme un test peu significatif pour différencier les hémobdomens d'origine tumorale des hémobdomens d'une autre origine. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en Δ_{CRP} de 4,0 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour diagnostiquer un hémobdomen d'origine tumorale.

Ainsi, **un Δ_{CRP} supérieur à 4,0 mg/L permet le diagnostic d'un hémobdomen d'origine tumorale avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 70%**. (Figure 11)



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 11 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ_{CRP} , appliquée au diagnostic différentiel d'un hémobdomen d'origine tumorale et d'un hémobdomen d'une autre origine, et représentation des sensibilité et spécificité associées

En résumé :

- Les tests statistiques ne sont pas applicables du fait du faible effectif d'hémoabdomens d'origine non tumorale ($n < 5$). Néanmoins, les concentrations en CRP dans l'épanchement ont tendance à être plus élevées chez les chiens présentant un hémoabdomen d'origine tumorale que ceux présentant un hémoabdomen d'origine non tumorale.
- Une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 30,70 mg/L permet de diagnostiquer un hémoabdomen d'origine tumorale avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 35% (cependant, test peu significatif).
- Un Δ_{CRP} supérieur à 4,0 mg/L permet le diagnostic d'un hémoabdomen d'origine tumorale avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 70% (cependant, test peu significatif).

F. Comparaison entre les vivants et les décédés

Dans cette étude, 28/50 (56%) chiens ont survécus et 22/50 (44%) chiens inclus sont décédés. Les causes de décès les plus fréquentes sont les hémoabdomens (9/22 chiens, soit 41%), dont 8/9 (89%) sont secondaires à un processus néoplasique (5/8 (62,5%) hémangiosarcomes spléniques, 2/8 (25%) carcinome hépatique, 1/8 (12,5%) un carcinome intestinal) et 1/9 (11 %) est secondaire à une CIVD.

Les autres causes de décès sont 6/22 (27%) péritonites septiques, 4/22 (18%) insuffisances cardio-circulatoires (transsudat), 2/22 (9%) carcinomatose, et 1/22 (5%) panhypoprotéinémie (transsudat).

1. Étude des biomarqueurs utilisés

Le Tableau 6 ci-dessous compare les valeurs obtenues des différents paramètres étudiés entre les chiens ayant survécus à leur épanchement abdominal et ceux décédés au cours de l'hospitalisation.

Tableau 6 : Comparaison des différents paramètres étudiés, entre les chiens vivants et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation. Valeur-p obtenue avec l'application d'un test bilatéral de la somme des rangs de Mann-Whitney-Wilcoxon.

	Vivants			Décédés			Valeur p
	Médiane	Minimum	Maximum	Médiane	Minimum	Maximum	
CRP plasma (mg/L)	30,9	0,6	100	36,4	3,2	100	0,69
CRP épanchement (mg/L)	19,3	0,5	95,7	25,5	0,2	93,9	0,4
Δ_{CRP} (mg/L)	8,7	-26,5	75,8	9,3	-26	58,1	0,75
Densité épanchement	1,030	1,010	1,050	1,029	1,016	1,016	< 0,005
Protéines totales plasma (g/L)	71	43	79	66,5	40	91	0,24
Protéines totales épanchement (g/L)	28	12	62	27,5	17	90	0,65
Δ_{PPT} (g/L)	47,5	0	66	38	-22	64	0,54
Hématocrite sanguin (%)	45	17	79	53,5	28	77	0,33
Hématocrite épanchement (%)	9	1	35	19,5	1	49	0,005
Δ_{HT} (%)	39,5	-7	77	32,5	-1	63	0,001
Lactates plasma (mmol/L)	2	1	12	2,2	1,1	15,4	0,05
Lactates épanchement (mmol/L)	1,6	0	8,5	1,8	0	19,8	0,19
$\Delta_{Lactates}$ (mmol/L)	0,5	-1	3,8	0,8	-1,9	12,5	0,63
Glucose plasma (mg/dL)	131	22	190	135	32	810	0,26
Glucose épanchement (mg/dL)	90	20	170	97,5	26	430	0,98
$\Delta_{Glucose}$ (mg/dL)	32	-15	100	40	0	380	0,24

La densité de l'épanchement est significativement plus élevée chez les chiens vivants que chez les chiens décédés au cours de l'hospitalisation.

Les concentrations en protéines totales dans le plasma, dans l'épanchement ainsi que le Δ_{PT} ne diffèrent pas de manière significative entre les chiens ayant survécus et ceux décédés au cours de leur prise en charge.

L'hématocrite de l'épanchement est significativement plus élevé chez les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, que chez ceux ayant survécus. Le Δ_{Ht} est significativement moins élevé chez les chiens décédés. L'hématocrite sanguin, quant à lui, ne diffère pas de manière significative entre ces deux populations.

La concentration en lactates dans le plasma est significativement plus élevée chez les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, que chez les chiens ayant survécus. La concentration en lactates dans l'épanchement et le $\Delta_{Lactates}$ ne diffèrent pas de manière significative entre ces deux populations.

Les concentrations en glucose dans le plasma, dans l'épanchement, et le $\Delta_{Glucose}$ ne diffèrent pas de manière significative entre les chiens ayant survécus et ceux décédés au cours de la prise en charge.

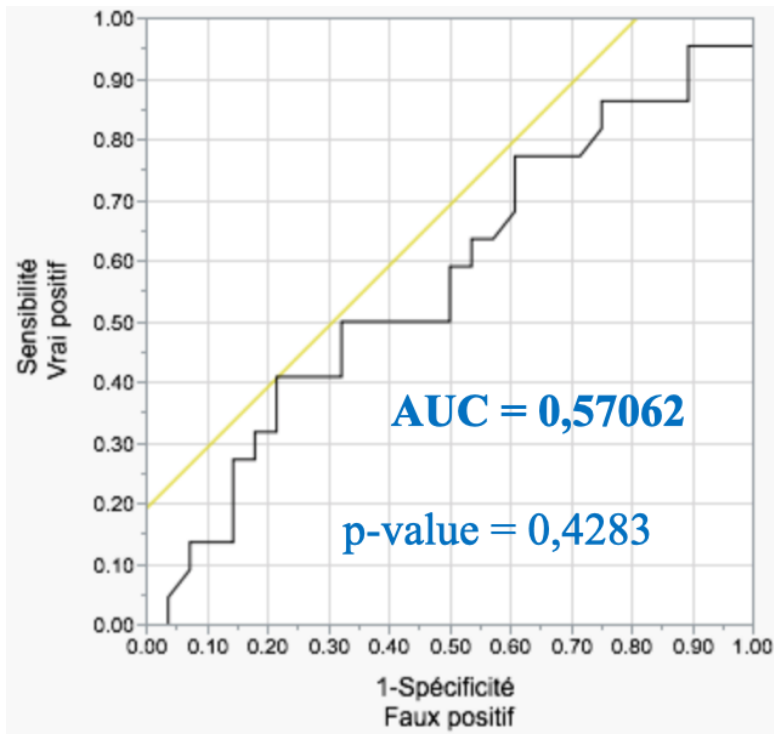
Les concentrations en **CRP** dans le plasma et dans l'épanchement, ainsi que le Δ_{CRP} ne diffèrent pas de manière significative entre les chiens ayant survécus et ceux décédés au cours de la prise en charge.

2. Évaluation de la performance de la mesure de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP}

Afin d'évaluer la performance de la mesure de la concentration de la CRP dans l'épanchement et du Δ_{CRP} pour prédire le devenir d'un chien présentant un épanchement abdominal, des courbes ROC sont tracées.

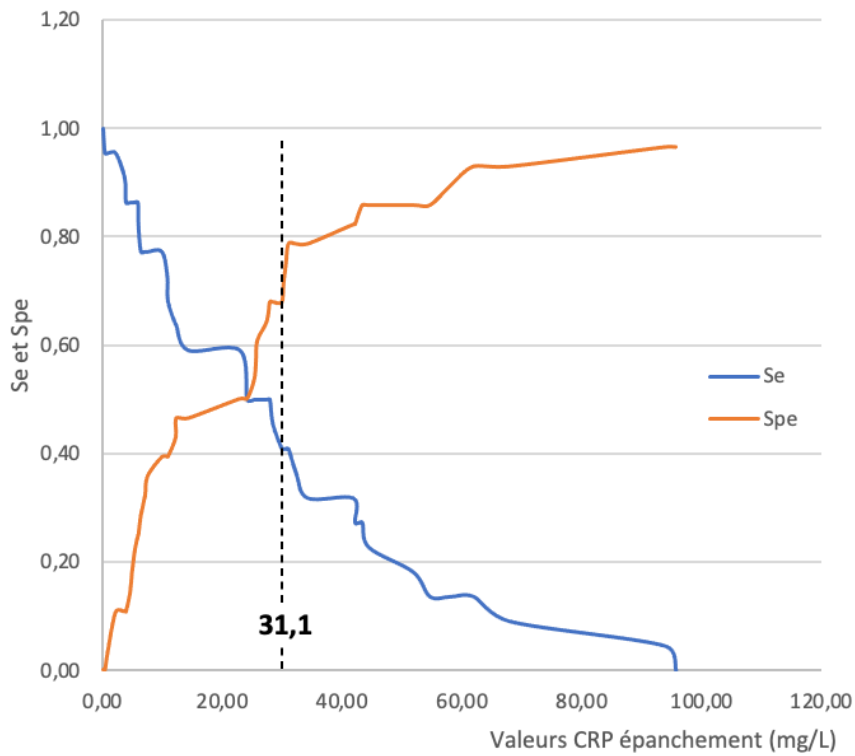
Concernant la CRP dans l'épanchement, l'aire sous la courbe est de 0,571. La mesure de la concentration en CRP dans l'épanchement apparaît donc comme un test peu significatif pour établir si un chien est décédé, ou non, suite à un épanchement abdominal. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en CRP dans l'épanchement de 31,10 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour différencier les chiens décédés des chiens vivants au cours de l'hospitalisation.

Ainsi, **une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 31,10 mg/L permet de distinguer un chien décédé au cours de l'hospitalisation suite à un épanchement abdominal, avec une sensibilité de 41% et une spécificité de 79%.** (Figure 12)



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC



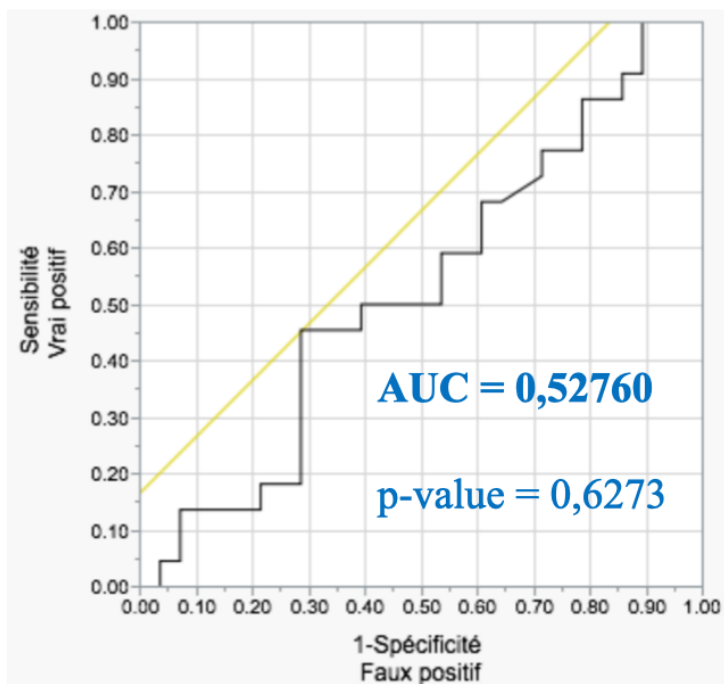
Se : sensibilité (en bleu)

Spe : spécificité (en orange)

Figure 12 : Représentation de la courbe ROC pour la CRP dans l'épanchement, appliquée entre les chiens ayant survécus et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, et représentation des sensibilité et spécificité associées

Concernant le Δ_{CRP} , l'aire sous la courbe est de 0,528. La mesure du Δ_{CRP} apparaît donc comme un test très peu significatif pour établir si un chien est décédé, ou non, suite à un épanchement abdominal. L'indice de Youden calculé révèle qu'une concentration seuil en Δ_{CRP} de 4,0 mg/L permet d'optimiser la sensibilité et la spécificité du test pour différencier les chiens décédés des chiens vivants au cours de l'hospitalisation.

Ainsi, un Δ_{CRP} supérieur à 4,0 mg/L permet de distinguer un chien décédé au cours de l'hospitalisation suite à un épanchement abdominal, avec une sensibilité de 45% et une spécificité de 71% (Figure 13).



AUC : aire sous la courbe ROC

p-value : correspond à la signification statistique de la comparaison de l'AUC

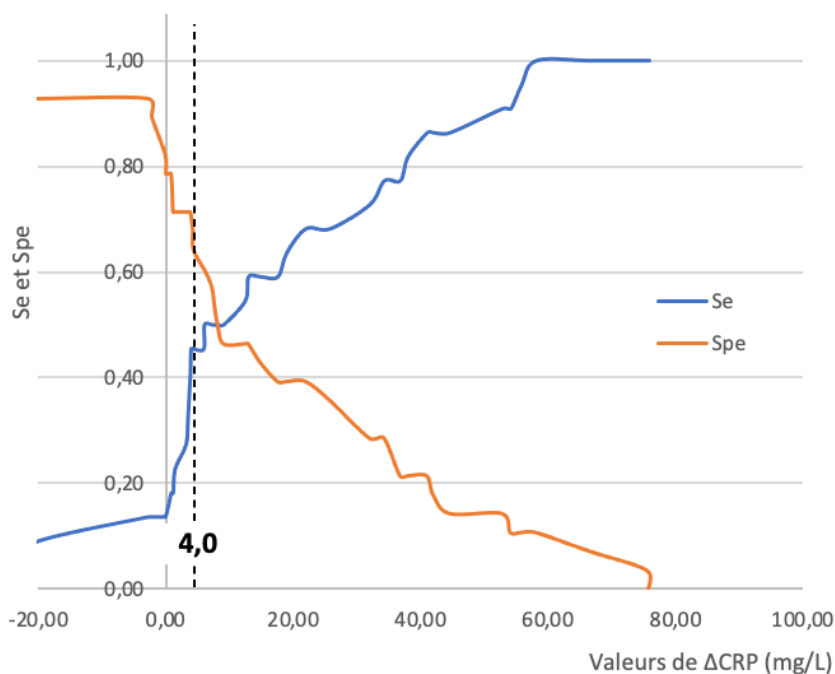


Figure 13 : Représentation de la courbe ROC pour le Δ_{CRP} dans l'épanchement, appliquée entre les chiens ayant survécus et les chiens décédés au cours de l'hospitalisation, et représentation des sensibilité et spécificité associées

En résumé :

- La CRP plasmatique, la CRP dans l'épanchement et le Δ_{CRP} ne diffèrent pas de manière significative entre les chiens décédés suite à un épanchement abdominal et les chiens ayant survécus. Leur mesure à l'admission apparaît comme un test peu informatif et ne permet donc pas d'observer une valeur de CRP significativement supérieure chez les chiens morts par rapport aux chiens vivants.
- Les seuls paramètres étudiés révélant une différence significative entre les chiens ayant survécus et ceux décédés au cours de l'hospitalisation sont la densité de l'épanchement, la lactatémie, l'hématocrite de l'épanchement et le Δ_{Ht} .
- Une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 31,10 mg/L permet de distinguer un chien décédé au cours de l'hospitalisation suite à un épanchement abdominal, avec une sensibilité de 41% et une spécificité de 79% (cependant, test peu informatif).
- Un Δ_{CRP} supérieur à 4,0 mg/L permet de distinguer un chien décédé au cours de l'hospitalisation suite à un épanchement abdominal, avec une sensibilité de 45% et une spécificité de 71% (cependant, test très peu informatif).

III. Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt et la pertinence de la mesure de la protéine C-réactive pour le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien, ainsi que sa potentielle valeur pronostique dans ce cas.

A. Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un exsudat et d'un transsudat

Dans notre étude, les chiens avec un épanchement abdominal de type exsudat présentaient des concentrations en CRP dans le plasma, dans l'épanchement et un Δ_{CRP} , significativement plus élevées que celles mesurées chez les chiens avec un transsudat. La CRP étant une des protéines majeures de la phase aiguë de l'inflammation, et la formation d'un exsudat résultant d'une augmentation de la perméabilité vasculaire et mésothéliale secondaire à un processus inflammatoire, il semble donc cohérent que les concentrations en CRP augmentent lors de ce type d'épanchement.

Selon nos résultats, la concentration en CRP plasmatique était plus élevée dans le cas d'exsudats (médiane 56,2 mg/L ; min. 1 mg/L ; max. 100 mg/L) que dans le cas de transsudats (médiane 14,2 mg/L ; min. 0,6 mg/L ; max. 89,9 mg/L), de manière significative. Ces différences sont également observées dans l'étude de Zoia portant sur 210 chiens présentant un épanchement abdominal et mettant en évidence une CRP plasmatique significativement supérieure lors d'exsudats (médiane 75,8 mg/L ; min. 0,3 mg/L ; max. 148,3 mg/L) que lors de transsudats (médiane 8,5 mg/L ; min. 0,1 mg/L ; max. 44,1 mg/L (Zoia, Drigo, Simioni, et al. 2017)).

Dans notre étude, la concentration en CRP dans l'épanchement était significativement plus élevée dans les exsudats (médiane 27,2 mg/L ; min. 1 mg/L ; max. 95,7 mg/L) que dans les transsudats (médiane 9,3 mg/L ; min. 0,2 mg/L ; max. 68 mg/L). De même, l'étude de Parra, portant sur 36 chiens, a mis en évidence une concentration en CRP dans l'épanchement significativement plus élevée lors d'exsudats (min. 4,5 mg/L ; max. 54,5 mg/L) que lors de transsudats (min. 0,01 mg/L ; max. 7,9 mg/L). La valeur seuil de concentration en CRP dans l'épanchement calculée par Parra est inférieure à celle de notre étude et présente de bien meilleures sensibilité et spécificité. En effet, Parra a montré qu'une concentration supérieure à 11 mg/L permettait le diagnostic d'un exsudat avec une sensibilité élevée de 88,2% et une spécificité très élevée de 100%, alors que dans notre étude la valeur seuil de CRP dans l'épanchement était de 23,0 mg/L et ne présentait qu'une sensibilité modérée de 72% et une spécificité faible à modérée de 62,5% (Parra, Papanasoulotis, et Cerón 2006).

Des études réalisées chez l'Homme, telles que celles d'Okino et de Garcia ont également mis en évidence des concentrations en CRP dans le plasma, dans l'épanchements et un Δ_{CRP} significativement plus élevés dans le cas d'exsudats, aussi bien dans les épanchements abdominaux que dans les épanchements pleuraux (Okino et al. 2006; Garcia-Pachon et Llorca 2002).

Les valeurs de CRP plasmatique, de l'épanchement et du Δ_{CRP} diffèrent donc significativement entre exsudat et transsudat chez le chien.

Néanmoins, ces différences statistiquement intéressantes existent également pour d'autres paramètres étudiés et connus dans la littérature, plus fiables, tels que la densité et le taux en protéines totales (Alleman 2003; Zoia, Drigo, Piek, et al. 2017).

B. Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un épanchement septique et d'un épanchement non septique

Dans notre étude, les concentrations en CRP dans le plasma et dans l'épanchement étaient pertinentes et significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement abdominal septique, que chez ceux présentant un épanchement non septique. Le Δ_{CRP} , quant à lui, était peu informatif et ne différait pas de manière significative entre ces deux populations.

Aucune autre étude évaluant la CRP dans les épanchements abdominaux septiques ne semble avoir été réalisée chez le chien. En revanche, Porcel s'est intéressé à la CRP lors d'épanchements pleuraux chez l'Homme, et a mis en évidence une concentration en CRP dans l'épanchement également bien supérieure lors d'épanchement pleural septique que lors d'épanchement pleural non septique. Porcel démontre également qu'une concentration en CRP dans l'épanchement supérieure à 100 mg/L, permettait le diagnostic d'un épanchement pleural septique avec une sensibilité de 58% et une spécificité de 88%. A titre de comparaison, dans notre étude, une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal supérieure à 32,40 mg/L permettait le diagnostic d'épanchements abdominaux septiques avec une sensibilité élevée de 100% et une spécificité élevée de 90%.

D'après notre étude, une concentration en CRP dans l'épanchement abdominal constituait donc un paramètre pertinent dans le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux septiques et non septiques.

Néanmoins, il existe déjà d'autres paramètres très utilisés pour le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux septiques et non septiques chez le chien. En effet, selon les études de Bonczynski, Martiny, ou encore Garrett, la concentration en glucose dans l'épanchement était significativement plus faible que celle dans le sang, et la concentration en lactates était significativement plus élevée dans l'épanchement que dans le sang (Bonczynski et al. 2003; Martiny et Goggs 2019; Levin et al. 2004). De plus, à partir de certaines valeurs seuil, un diagnostic différentiel des épanchements septiques et non septiques était possible, avec des sensibilité et spécificité très élevées. Par exemple, un Δ_{glucose} supérieur à 20 mg/dL et un Δ_{lactates} inférieur à 2 mmol/L permettaient un diagnostic d'épanchement abdominal septique avec tout deux une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% (Bonczynski et al. 2003).

Par ailleurs, dans son étude portant sur les épanchements pleuraux chez l'Homme, Porcel démontrait également que l'évaluation conjointe de la concentration en CRP et en glucose dans l'épanchement permettait le diagnostic d'un épanchement pleural septique avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 97%. Ainsi, la CRP peut être utilisée comme un outil complémentaire aux paramètres habituellement utilisés, afin d'affiner le diagnostic différentiel d'épanchements septiques ou non septiques (Porcel et al. 2012).

Les valeurs de CRP plasmatique et de l'épanchement diffèrent donc significativement entre les épanchements septiques et non septiques chez le chien. Une valeur seuil de CRP dans l'épanchement de 32,40 mg/L est notamment pertinente dans le diagnostic différentiel de ces deux types d'épanchements (sensibilité de 100% et spécificité de 90%). Ces différences existent également pour d'autres paramètres étudiés et connus dans la littérature, tels que le glucose et les lactates. L'étude conjointe de la CRP et des ces autres biomarqueurs pourrait optimiser le diagnostic des épanchements abdominaux septiques.

C. Intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel d'un hémabdomen d'origine tumorale et d'un hémabdomen d'une autre origine

Dans notre étude, la majorité des hémabdomens avait une origine tumorale (77%), essentiellement des hémangiosarcomes (80%) et des carcinomes (20%). Cette observation est retrouvée dans les études de Prymak, Pintar et Lux dans lesquelles 80 à 87% des cas d'hémabdomens chez le chien avaient pour origine un processus néoplasique, à savoir un hémangiosarcome dans 75% des cas, le plus souvent de localisation splénique. Les autres tumeurs impliquées dans les hémabdomens étaient les mésothéliums, lymphomes et carcinomes (Prymak 1998; Pintar et al. 2003; Lux et al. 2013).

Les autres causes d'hémabdomens, non néoplasiques, dans notre étude étaient les coagulopathies acquises, intoxications aux AVK et CIVD, retrouvées dans 23% des cas. Ces étiologies d'hémabdomens d'origine non tumorale sont similaires à celles identifiées dans l'étude de Brockman, rajoutant également les traumatismes abdominaux contondants ou pénétrants, les ruptures d'hématomes spléniques, ou encore les torsions vasculaires et d'organes (rate, estomac, lobe hépatique) (Brockman et al. 2000).

D'après nos résultats, l'effectif d'hémabdomens d'origine non tumoral étant trop faible, l'analyse statistique n'a pas pu être réalisées, et les courbes ROC étaient peu informatives. Néanmoins, les concentrations en CRP dans l'épanchement avaient tendance à être plus élevées chez les chiens présentant un hémabdomen d'origine tumorale que ceux présentant un hémabdomen d'origine non tumorale. La CRP plasmatique et le Δ_{CRP} semblaient quant à eux moins élevés lors d'hémabdomen tumoral.

Aucune autre étude évaluant la CRP dans les hémabdomens ne semble avoir été réalisée, d'autant moins chez le chien. Néanmoins, l'étude de Yuksel chez l'Homme, portant sur 91 patients présentant un épanchement abdominal, a mis en évidence l'intérêt de la CRP comme outil diagnostique précoce d'épanchements abdominaux secondaires à un processus néoplasique. En effet, des concentrations élevées en CRP dans le sang et dans l'épanchement étaient associées à un épanchement abdominal tumoral (Yuksel et al. 2014).

De plus, d'autres études chez l'Homme ont démontré l'intérêt de la CRP dans le diagnostic de processus néoplasiques de manière générale. En effet, Wang et Trichopoulos ont mis en évidence une concentration sanguine en CRP plus élevée chez les patients présentant une tumeur maligne, ainsi qu'une corrélation entre une CRP plasmatique élevée et un risque plus important de développer un cancer (Trichopoulos et al. 2006; Wang et Sun 2009).

Ces corrélations sont attribuées au processus inflammatoire important mis en place lors d'une néoplasie et stimulant ainsi la synthèse de la CRP (Yuksel et al. 2014). En effet, le microenvironnement tumoral est constitué de cellules néoplasiques, de leucocytes, lymphocytes, macrophages, ainsi que de cytokines, reflétant un état inflammatoire persistant. La CRP est alors synthétisée par les hépatocytes en réponse aux cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6. L'élévation de la CRP est donc probablement une réponse secondaire à la nécrose tumorale, aux dommages tissulaires locaux, et à l'état inflammatoire associé.

Dans notre étude, la concentration plasmatique en CRP a tendance à être moins élevée, et la CRP dans l'épanchement à tendance à être plus élevée, chez les chiens présentant un hémabdomen d'origine tumorale

De la même manière, des études chez l'Homme mettent en évidence des concentrations élevées en CRP dans l'épanchement, mais également dans le sang, lors de processus néoplasiques et d'épanchements tumoraux.

Ces différences peuvent être attribuées au faible effectif de chiens présentant un hémabdomen, une des limites de notre étude. Il pourrait alors être intéressant de poursuivre ce recueil de données afin d'obtenir un effectif plus grand et statistiquement interprétable.

D. Valeur pronostique de la CRP

Dans notre étude, le taux de mortalité était de 44%. Les causes principales de décès étaient l'hémoabdomen dans 41% des cas, plus particulièrement ceux d'origine tumorale (hémangiosarcomes essentiellement) et les péritonites septiques, dans 27% des cas.

D'après nos résultats, la CRP plasmatique, la CRP dans l'épanchement et le Δ_{CRP} étaient peu informatifs et ne permettaient pas de discriminer de manière significative les chiens décédés suite à un épanchement abdominal, des chiens ayant survécus.

Il existe peu d'études sur la mesure de la CRP dans les épanchements abdominaux, d'autant moins chez le chien. Néanmoins, Hindberg et Bauer ont récemment étudié les valeurs de CRP sanguine chez des chiens présentant des pathologies diverses. Contrairement à nos résultats, ils ont conclu que des concentrations très élevées en CRP sanguine étaient indicatrices d'un pronostic réservé chez le chien, bien qu'elles ne permettaient pas d'identifier l'étiologie de la pathologie. En effet, une CRP plasmatique supérieure à 100 mg/L était associée à un taux de mortalité dans les 3 mois de 40%. (Hindenberg, Bauer, et Moritz 2020). De même, dans une autre étude portant sur des chiens atteints de Parvovirose, Kocaturk a mis en évidence qu'une CRP sanguine élevée était associée à un mauvais pronostic. Selon cette étude, 91% des chiens décédés avaient une CRP plasmatique à l'admission supérieure à 92,4 mg/L (Kocaturk et al. 2010).

L'intérêt de la mesure de la CRP comme outil pronostique a également été démontré chez l'Homme. En effet, des concentrations sanguines en CRP élevées étaient significativement associées à une durée d'hospitalisation plus longue et/ou une mortalité, chez des patients atteints d'une pathologie infectieuse (Keshet et al. 2009). De plus, dans les études de Allin et de Wang, la CRP était utilisée comme prédicteur pronostique supplémentaire pour la survie et le suivi post-traitement chez les patients atteints de cancer (Wang et Sun 2009; Allin et Nordestgaard 2011).

D'autre part, dans notre étude, les paramètres révélant une différence significative entre les cas d'épanchements ayant survécus et ceux décédés durant leur prise en charge, étaient la densité, l'hématocrite et la lactatémie. Plusieurs études ont également mis en évidence l'intérêt de la mesure des lactates sanguins dans le pronostic, le suivi de pathologies et de la réponse au traitement chez le chien. En effet, une lactatémie élevée à l'admission et la persistance d'une hyperlactatémie dans les 6 à 24 heures après la mise en place de traitement, sont corrélées à un mauvais pronostic (Lagutchik et al. 1998; Nel et al. 2004; Stevenson et al. 2007).

Dans notre étude, la CRP ne constitue donc pas un outil fiable afin d'évaluer le risque de décéder chez les chiens atteints d'un épanchement abdominal.

Cependant, des études chez le chien et chez l'Homme ont démontré la valeur pronostique et l'intérêt de la mesure de la CRP plasmatique dans le suivi de l'évolution de pathologies variées.

D'autres paramètres utilisés et connus dans la littérature, telle que la lactatémie, sont des outils pronostiques fiables. L'étude conjointe de la CRP et des lactates pourrait optimiser la prédiction pronostique des épanchements abdominaux chez le chien.

E. Limites de l'étude

Bien que 50 cas constituent une population non négligeable pour une étude prospective, la principale limite de notre étude est le faible effectif de chiens présentant un hémabdomen (uniquement 13 chiens). Cela peut expliquer l'obtention de résultats non significatifs pour le diagnostic différentiel des hémabdomens d'origine tumorale et ceux d'une autre origine. Il serait donc intéressant de poursuivre le recueil de données pour les hémabdomens, afin d'augmenter la taille de cet échantillon et ainsi obtenir des résultats pertinents et interprétables statistiquement.

D'autre part, contrairement à d'autres études réalisées chez le chien et chez l'Homme, d'après nos résultats la CRP s'est révélée comme un outil peu significatif et peu fiable dans l'établissement d'un pronostic. Cela peut être dû à notre effectif de taille modérée. De plus, la CRP n'a été mesurée qu'à l'admission dans notre étude. Un suivi cinétique de la CRP aurait pu être intéressant afin d'analyser son évolution au cours de la pathologie et la mise en place d'un traitement, afin d'évaluer plus précisément la valeur pronostique de la CRP.

Conclusion

Les épanchements abdominaux sont fréquemment rencontrés chez le chien et peuvent avoir de nombreuses origines. L'identification de l'étiologie de ces épanchements lors du diagnostic est essentielle pour la mise en place rapide d'un traitement adapté. De plus, l'accumulation de fluide dans l'abdomen résulte en l'excrétion de protéines inflammatoires, de manière plus ou moins importante.

D'autre part, protéine C-réactive est un marqueur peu spécifique mais très sensible, utilisé en médecine humaine et vétérinaire pour le diagnostic précoce d'un processus inflammatoire et comme outil pronostique dans des pathologies variées.

Dans cette étude, nous avons évalué l'utilité de la protéine C-réactive dans le diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien, ainsi que son potentiel intérêt pronostique.

D'après nos résultats, les concentrations en CRP dans le sang, dans l'épanchement et le Δ CRP étaient significativement plus élevées chez les chiens présentant un exsudat que chez ceux présentant un transsudat.

De plus, les concentrations en CRP dans le sang et dans l'épanchement étaient significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement septique. Le Δ CRP, quant à lui, ne différait pas significativement et était peu informatif dans ce type d'épanchement. Une valeur seuil pertinente a pu être calculée dans cette étude, à savoir qu'une concentration en CRP dans l'épanchement supérieure à 32,4 mg/L permettait le diagnostic d'un épanchement septique chez le chien avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90%.

Concernant les hémobdomens, l'effectif étant trop faible, aucune analyse statistique n'a pu être appliquée. Cependant, une tendance a pu être observée, à savoir que la CRP dans l'épanchement semblait être plus élevée dans le cas d'hémobdomens d'origine tumorale que dans celui d'hémobdomens d'origine non tumorale. Il pourrait alors être intéressant de poursuivre ce recueil de données afin d'obtenir un effectif plus grand et statistiquement interprétable.

Enfin dans notre étude, contrairement à la littérature, la CRP n'avait pas de valeur pronostique pertinente, que ce soit dans le plasma ou l'épanchement, et ne permettait pas d'évaluer le risque de décès chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

Cette étude a donc permis de mettre en évidence l'intérêt de la CRP dans le diagnostic différentiel des exsudats et des transsudats, ainsi que dans celui des épanchements septiques et non septiques. Néanmoins, il existe déjà des paramètres fiables et connus dans la littérature permettant de différencier les épanchements abdominaux chez le chien. Ainsi, la CRP peut être utilisée comme un outil additionnel, afin d'affiner le diagnostic et le pronostic chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

Thèse de Mme Camille Sauze

Bibliographie

Alleman. 2003. « Abdominal, Thoracic, and Pericardial Effusions ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33 (1): 89-118.

Allin K., Nordestgaard B. 2011. « Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer ». *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 48 (4): 155-70.

Baumann H., Gauldie J. 1994. « The Acute Phase Response ». *Immunology Today* 15 (2): 74-80.

Bonczynski J., Ludwig L., Barton L., Loar A., et Peterson M. 2003. « Comparison of Peritoneal Fluid and Peripheral Blood PH, Bicarbonate, Glucose, and Lactate Concentration as a Diagnostic Tool for Septic Peritonitis in Dogs and Cats ». *Veterinary Surgery* 32 (2): 161-66.

Brockman D., Mongil C., Aronson L., et Brown D. 2000. « A Practical Approach to Hemoperitoneum in the Dog and Cat ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30 (3): 657-68.

Burton M., Eckersall P., Markham R., et Horney B. 1994. « C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Inflammatory Leukograms. » *American Journal of Veterinary Research* 55 (5): 613-18.

Casals C., Varela A., Ruano M., Valiño F., Pérez-Gil J., Torre N., Jorge E., Tendillo F., et Castillo-Olivares J. 1998. « Increase of C-Reactive Protein and Decrease of Surfactant Protein A in Surfactant after Lung Transplantation ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (1): 43-49.

Caspi D., Snel F., Batt R., Bennett D., Rutteman G., Hartman E., Baltz M., Gruys E., et Pepys M. 1987. « C-reactive protein in dogs ». *Am J Vet Res* 48 (6): 919-21.

Cerón J., Eckersall P., et Martínez-Subiela S. 2005. « Acute Phase Proteins in Dogs and Cats: Current Knowledge and Future Perspectives ». *Veterinary Clinical Pathology* 34 (2): 85-99.

Connally H-E. 2003. « Cytology and Fluid Analysis of the Acute Abdomen ». *Clinical Techniques in Small Animal Practice, The Acute Abdomen*, 18 (1): 39-44.

Dempsey S., et Ewing P. 2011. « A Review of the Pathophysiology, Classification, and Analysis of Canine and Feline Cavitory Effusions ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 47 (1): 1-11.

Dunn J., et Elizabeth Villiers. 1998. « Cytological and Biochemical Assessment of Pleural and Peritoneal Effusions ». *In Practice* 20 (9): 501-5.

Eckersall, P., Conner J., et Harvie J. 1991. « An Immunoturbidimetric Assay for Canine C-Reactive Protein ». *Veterinary Research Communications* 15 (1): 17-24.

Epstein S. 2014. « Exudative Pleural Diseases in Small Animals ». *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Canine and Feline Respiratory Medicine*, 44 (1): 161-80.

- Fablet, C. 2009. « Protéines de la phase aiguë de l'inflammation chez le porc : Intérêt en santé animale et en santé publique vétérinaire ». *Revue Méd. Vét.*, 16.
- Fossum, T-W., Jacobs R., et Birchard S-J. 1986. « Evaluation of cholesterol and triglyceride concentrations in differentiating chylous and nonchylous pleural effusions in dogs and cats » 88 (1): 49-51.
- Garcia-Pachon, E., et Llorca I. 2002. « Diagnostic Value of C-Reactive Protein in Exudative Pleural Effusions ». *European Journal of Internal Medicine* 13 (4): 246-49.
- Gebhardt C., Hirschberger J., Rau S., Arndt G., Krainer K., Schweigert F., Brunnberg L., Kaspers B., et Kohn B. 2009. « Use of C-Reactive Protein to Predict Outcome in Dogs with Systemic Inflammatory Response Syndrome or Sepsis ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19 (5): 450-58.
- Hindenberg S., Bauer N., et Moritz A. 2020. « Extremely high canine C-reactive protein concentrations > 100 mg/l – prevalence, etiology and prognostic significance ». *BMC Veterinary Research* 16 (1): 147.
- Jain, S., Gautam V., et Naseem S.. 2011. « Acute-phase proteins: As diagnostic tool ». *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 3 (1): 118-27.
- Keshet R., Boursi B., Maoz R., Shnell M., et Guzner-Gur H. 2009. « Diagnostic and Prognostic Significance of Serum C-Reactive Protein Levels in Patients Admitted to the Department of Medicine ». *The American Journal of the Medical Sciences* 337 (4): 248-55.
- Kocaturk, M., Martinez S., Eralp O., Tvarijonaviciute A., Ceron J., et Yilmaz Z.. 2010. « Prognostic Value of Serum Acute-Phase Proteins in Dogs with Parvoviral Enteritis ». *Journal of Small Animal Practice* 51 (9): 478-83.
- Lagutchik, M., Ogilvie G., Hackett T., et Wingfield W. 1998. « Increased Lactate Concentrations in Ill and Injured Dogs ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 8 (2): 117-27.
- Levin G., Bonczynski J., Ludwig, L., Barton L., et Loar A. 2004. « Lactate as a Diagnostic Test for Septic Peritoneal Effusions in Dogs and Cats ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 40 (5): 364-71.
- Ludwig L., McLoughlin M-A., Graves K., et Crisp M. 1997. « Surgical Treatment of Bile Peritonitis in 24 Dogs and 2 Cats: A Retrospective Study (1987–1994) ». *Veterinary Surgery* 26 (2): 90-98.
- Lux C., Culp W., Mayhew P., Tong K., Rebhun R., et Kass P. 2013. « Perioperative outcome in dogs with hemoperitoneum: 83 cases (2005–2010) ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242 (10): 1385-91.
- Mackiewicz A., Kushner I., et Baumann H. 2020. *Acute Phase Proteins Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications*. CRC Press.
- Martínez-Subiela S., Bernal L., Tvarijonaviciute A., Garcia-Martinez J., Tecles, F. et Cerón J. 2014. « Canine Demodicosis: The Relationship between Response to Treatment of Generalised Disease and Markers for Inflammation and Oxidative Status ». *Veterinary Dermatology* 25 (2): 72-e24.

- Martiny P., et Gogg Rs. 2019. « Biomarker Guided Diagnosis of Septic Peritonitis in Dogs ». *Frontiers in Veterinary Science* 6.
- McClure V., Van Schoor M., Thompson P., Kjølgaard-Hansen M., et Goddard A. 2013. « Evaluation of the Use of Serum C-Reactive Protein Concentration to Predict Outcome in Puppies Infected with Canine Parvovirus ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243 (3): 361-66.
- McGroffty Y., et Doust R. 2004. « Management of Peritonitis in Dogs and Cats ». *In Practice* 26 (7): 358-67.
- Merlo A., Gagliano Rezende B-C., Franchini M-L., Nunes Simões D., et Ricci S. 2007. « Serum C-Reactive Protein Concentrations in Dogs with Multicentric Lymphoma Undergoing Chemotherapy ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230 (4): 522-26.
- Mondal D., Kumar M., Saravanan M., et Sharma K. 2012. « Peritoneal Fluid Analysis in Canine Disease Diagnosis ». *Journal of Advanced Veterinary Research* 2 (4): 307-13.
- Mortensen R., et Zhong W. 2000. « Regulation of Phagocytic Leukocyte Activities by C-Reactive Protein ». *Journal of Leukocyte Biology* 67 (4): 495-500.
- Murata H., Shimada N., et Yoshioka M. 2004. « Current Research on Acute Phase Proteins in Veterinary Diagnosis: An Overview ». *The Veterinary Journal* 168 (1): 28-40.
- Mutsaers S. 2004. « The Mesothelial Cell ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (1): 9-16.
- Nakamura M., Takahashi M., Ohno K., Koshino A., Nakashima K., Setoguchi A., Fujino Y., et Tsujimoto H. 2008. « C-reactive protein concentration in dogs with various diseases ». *Journal of Veterinary Medical Science* 70 (2): 127-31.
- Nel M., Lobetti R-G., Keller N., et Thompson P. 2004. « Prognostic Value of Blood Lactate, Blood Glucose, and Hematocrit in Canine Babesiosis ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18 (4): 471-76.
- O'Brien, et Lumsden. 1988. « The cytologic examination of body cavity fluids » 3 (2): 140-56.
- Okino A., Bürger C., Cardoso J., Lavado E., Lotufo P., et Campa A. 2006. « The Acute-Phase Proteins Serum Amyloid A and C Reactive Protein in Transudates and Exudates ». *Mediators of Inflammation* 2006 (février): e47297.
- Otabe K., Sugimoto T., Jinbo T., Honda M., Kitao S., Hayashi S., Shimizu M., et Yamamoto S. 1998. « Physiological Levels of C-Reactive Protein in Normal Canine Sera ». *Veterinary Research Communications* 22 (2): 77-85.
- Parra M., Pappasouliotis K., et Cerón J. 2006. « Concentrations of C-Reactive Protein in Effusions in Dogs ». *The Veterinary Record* 158 (22): 753-57.
- Pastoret P-P, Govaerts A., et Bazin H. 1990. *Immunologie animale*. Flammarion Médecine-Sciences.

- Pembleton-Corbett J-R., Center S., Schermerhorn T., Yeager A., et Erb H. 2000. « Serum-Effusion Albumin Gradient in Dogs with Transudative Abdominal Effusion ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14 (6): 613-18.
- Pintar J., Breitschwerdt E., Hardie E., et Spaulding K. 2003. « Acute Nontraumatic Hemoabdomen in the Dog: A Retrospective Analysis of 39 Cases (1987–2001) ». *Journal of the American Animal Hospital Association* 39 (6): 518-22.
- Porcel J., Bielsa S., Esquerda A., Ruiz-González A., et Falguera M. 2012. « Pleural Fluid C-Reactive Protein Contributes to the Diagnosis and Assessment of Severity of Parapneumonic Effusions ». *European Journal of Internal Medicine, Special Issue on Community-Acquired Pneumonia*, 23 (5): 447-50.
- Prymak C. 1998. « Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases. » *193*, n° 6: 706-12.
- Reynolds T. 2000. « ASCITES ». *Clinics in Liver Disease* 4 (1): 151-68.
- Schmiedt C., Tobias, K., et Otto C. 2001. « Evaluation of Abdominal Fluid : Peripheral Blood Creatinine and Potassium Ratios for Diagnosis of Uroperitoneum in Dogs ». *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 11 (4): 275-80.
- Starling E., et Tubby A. 1894. « On Absorption from and Secretion into the Serous Cavities ». *The Journal of Physiology* 16 (1-2): 140-55.
- Stevenson C., Kidney B., Duke T., Snead E., Mainar-Jaime R., et Jackson M. 2007. « Serial Blood Lactate Concentrations in Systemically Ill Dogs ». *Veterinary Clinical Pathology* 36 (3): 234-39.
- Stockham, et Scott. 2011. « Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, 2nd edition ». *The Canadian Veterinary Journal* 52 (2): 161.
- Tillett W., et Francis T. 1930. « Serological Reaction in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus ». *The Journal of Experimental Medicine* 52 (4): 561-71.
- Trichopoulos D., Psaltopoulou T., Orfanos P., Trichopoulou A., et Boffetta P. 2006. « Plasma C-Reactive Protein and Risk of Cancer: A Prospective Study from Greece ». *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 15 (2): 381-84.
- Venco L., Bertazzolo W., Giordano G., et Paltrinieri S. 2014. « Evaluation of C-Reactive Protein as a Clinical Biomarker in Naturally Heartworm-Infected Dogs: A Field Study ». *Veterinary Parasitology, Special Issue: Heartworms Today - The Search for Solutions*, 206 (1): 48-54.
- Viitanen S., Lappalainen A., Christensen M., Sankari S., et Rajamäki M.. 2017. « The Utility of Acute-Phase Proteins in the Assessment of Treatment Response in Dogs With Bacterial Pneumonia ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31 (1): 124-33.
- Wang C, et Sun C-H. 2009. « C-Reactive Protein and Malignancy: Clinico-Pathological Association and Therapeutic Implication ». *Chang Gung Medical Journal* 32 (5): 471-82.

Yamamoto S., Shida T., Honda M., Ashida Y., Rikihisa Y., Odakura M., Hayashi S., Nomura M., et Isayama Y. 1994. « Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells) ». *Veterinary research communications* 18 (5): 347-57.

Yamamoto S., Shida T., Miyaji S., Santsuka H., Fujise H., Mukawa K., E. Furukawa, Nagae, T., et Naiki M. 1993. « Changes in Serum C-Reactive Protein Levels in Dogs with Various Disorders and Surgical Traumas ». *Veterinary Research Communications* 17 (2): 85-93.

Yamamoto S., Tagata K., Nagahata H., Ishikawa Y., Morimatsu M., et Naiki M. 1992. « Isolation of Canine C-Reactive Protein and Characterization of Its Properties ». *Veterinary Immunology and Immunopathology* 30 (4): 329-39.

Yuksel I., Karaahmet F., Coskun Y., Kılınçalp S., Hamamci M., Akinci H., Ustun Y., Simsek Z., Erarslan E., et Coban S. 2014. « Significance of Serum and Ascitic Fluid C-Reactive Protein in Differential Diagnosis of Benign and Malignant Ascites ». *Digestive Diseases and Sciences* 59 (10): 2588-93.

Zoia, A., Drigo M., Piek C-J., Simioni P., et Caldin M.. 2017. « Hemostatic Findings in Ascitic Fluid: A Cross-Sectional Study in 70 Dogs ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31 (1): 43-50.

Zoia, Drigo, Simioni, Caldin, et Piek. 2017. « Association between Ascites and Primary Hyperfibrinolysis: A Cohort Study in 210 Dogs ». *The Veterinary Journal* 223: 12-20.

Annexes

Annexe 1 : Tableau descriptif de la population générale des chiens inclus dans l'étude

	Animal (N° dossier)	Centre	Race	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Diagnostic final	Vivant (V), Mort (M)	Cytologie épanchement	Bactériologie (si épanchement septique)	Dosage CRP sang (mg/L)	Dosage CRP épanchement (mg/L)	Δ CRP = plasma - ép (mg/L)	Lactates épanchement (mmol/L)	Lactates sang (mmol/L)	Δ Lactates = plasma - ép (mmol/L)	Glucose épanchement (mg/dL)	Glucose sang (mg/dL)	Δ Glucose = plasma - ép (mg/dL)	Densité épanchement	Protéines totales épanchement (g/L)	Protéines totales sang (g/L)	Δ Protéines totales = plasma - ép (g/L)	Hématocrite épanchement (%)	Hématocrite sang (%)	Δ Hématocrite = plasma - ép (%)
1	Django (L20-305)	VetAgro Sup	Griffon	Mâle castré	7	22,3	Exsudat inflammatoire aseptique (pancréatite aiguë sévère)	V	Nombreux PNN dégénérés, hématies et lymphocytes	NR	92,50	25,90	66,60	0	1,30	1,30	74,00	86,00	12	1,03	38,00	64,00	26,00	1,00	40,00	39,00
2	Olga	Armonia	Labrador	Femelle	2	20	Péritonite septique	M	Coques de grande taille, neutrophiles	NR	84,60	51,90	32,70	3,90	2,00	-1,90	110,00	127,00	17	1,04	29	71	42	4	36	32
3	Fox	Armonia	Berger allemand	Mâle	9,5	27	Hémoabdomen (rupture splénique)	M	Nombreux hématies	NR	76,50	44,50	32	1,60	1,90	0,25	111,00	182,00	71	1,03	28	51	23	24	28	4
4	Ibiza	Armonia	American staffordshire terrier	Femelle	6	17,7	Péritonite septique	V	Nombreux bacilles dont certains intracellulaires, leucocyte, hématies	Positive : E.coli	83,90	58,10	25,80	4,50	6,60	2,10	28,00	22	-6	1,03	38	75	37	6	51	45
5	Canelle (L20-1077)	VetAgro Sup	Shitzu	Femelle stérilisé	12	6	Hémoabdomen (suspicion rupture tumeur hépatique)	M	Nombreuses hématies	NR	3,20	2,30	0,90	5,50	5,40	-0,10	125,00	132	7	1,06	90	68	-22	49	49	0
6	Cookie	Armonia	Labrador	Femelle stérilisé	11,5	26,4	Hémoabdomen (coagulopathie aigüe, intoxications aux AVK)	V	Nombreuses hématies	NR	1,00	1,00	0	0,90	1,60	0,70	90,00	190	100	1,04	34	61	27	24	19	-5
7	Willow	Armonia	Bouledogue français	Mâle	8	13,6	Péritonite septique	M	Neutrophiles, bacilles et coques	Positive : E.coli	100	93,90	6,10	19,80	7,30	12,50	26,00	32	6	1,03	51	56	55	12	43	31
8	Dipsy	Armonia	Yorkshire terrier	Mâle	11,5	7	Épanchement d'insuffisance cardio-circulatoire (FWD stade ACVIM C, avec hypertension pulmonaire) : transudat modifié	V	Peu cellulaire, macrophages, neutrophiles	NR	9,10	4,70	4,40	1,20	1,10	-0,10	106,00	140	34	1,03	21	71	50	2	36	34
9	Tayson	Armonia	Bull terrier	Mâle	1,5	20	Péritonite septique	V	Pyocytes (PNB dégénérés)	Négative	89,00	54,70	34,30	1,70	3,10	1,40	91,00	130	40	1,04	47	67	20	11	31	20
10	Goliath	Armonia	Beauceron	Mâle	8,5	28,4	Suspicion hépatopathie atypique (syndrome de Budd Chiari)	V	Pluricellulaire, neutrophiles en plaque	Négative	1	1	0	1,60	1,10	-0,50	101,00	90	-11	1,01	21	77	56	6	38	32
11	Puppylove	Armonia	Yorkshire terrier	Femelle stérilisé	9,5	3,4	Panhypoprotéïnémie (maladie des cryties intestinales à l'origine d'une lymphangiectasie) : entéropatie exsudative	M	Neutrophiles, macrophages	NR	83,90	31,10	52,80	1,10	1,60	0,50	90,00	179	89	1,02	22	71	49	13	39	26
12	Echo	Armonia	Malinois	Mâle	11	47,6	Épanchement tumoral : carcinomatose ou mésothéliome, associé à une inflammation neutrophilique secondaire	V	Nombreuses cellules rondes à polygonales, au cytoplasme basophile important et au noyau rond à chromatine dégénérée. Anisocytose sévère. Neutrophiles macérés. Quelques macrophages phagocytant hémosidérine et hématies	NR	24,10	6,50	17,60	1,70	2,90	1,20	70,00	90	20	1,04	38	64	26	6	45	39

Animal (N° dossier)	Centre	Race	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Diagnostic final	Vivant (V), Mort (M)	Cytologie épanchement	Bactériologie (si épanchement septique)	Dosage CRP sang (mg/L)	Dosage CRP épanchement (mg/L)	Δ CRP = plasma - ép (mg/L)	Lactates épanchement (mmol/L)	Lactates sang (mmol/L)	Δ Lactates = plasma - ép (mmol/L)	Glucose épanchement (mg/dL)	Glucose sang (mg/dL)	Δ Glucose = plasma - ép (mg/dL)	Densité épanchement	Protéines totales épanchement (g/L)	Protéines totales sang (g/L)	Δ Protéines totales = plasma - ép (g/L)	Hématocrite épanchement (%)	Hématocrite sang (%)	Δ Hématocrite = plasma - ép (%)
13	Ninou	Armonia	Border collie	Mâle	3	12,1	V	Péritonite aseptique	NR	70,30	25,70	44,60	0,70	1,10	0,40	90,00	101	11	1,03	31	68	37	1	41	40
14	Pyky	Armonia	Beauceron	Mâle	9	53,2	V	Insuffisance cardio circulatoire (ICD sur épanchement péricardique)	Négative	89,90	14,40	75,50	0,90	2,10	1,20	106,00	131	25	1,02	19	78	59	6	51	45
15	Patchoua	Armonia	Samoyède	Mâle	0,5	11,3	V	Péritonite aseptique	NR	66,30	34,30	32	8,50	12	3,50	146,00	131	-15	1,03	27	70	43	16	42	26
16	Matt	Armonia	Labrador	Mâle	9,5	25	V	Insuffisance cardio circulatoire sur épanchement péricardique	Négative	13,40	6,10	7,30	1,00	2,10	1,10	89,00	90	1,00	1,02	21	71	50	7	56	49
17	Larkin (L18-4986)	VetAgro Sup	Lévrier irlandais	Mâle	4,5	58	V	Epanchement péricardique idiopathique avec tamponnade à l'origine des épanchements pleural et abdominal	NR	6,60	5,40	1,20	2,50	3,50	1,00	83,00	133	50	1,02	28	76	48	1	49	48
18	Jeff	Armonia	Doberman	Mâle	10	38,2	V	Insuffisance cardio circulatoire (CMD)	NR	14,90	7,20	7,70	1,30	1,20	-0,10	79,00	140	61	1,03	28	77	49	7	48	41
19	Cally	Armonia	Border collie	Femelle stérilisé	13	18,8	M	Hémoabdomen	NR	5,30	3,80	1,50	0,90	1,10	0,20	90,00	90	0	1,02	20	63	43	26	40	14
20	Lola	Armonia	Border collie	Femelle	8	31	M	Péritonite septique	NR (euthanasie)	88,20	32,40	55,80	1,60	6,90	5,30	71,00	99	28	1,03	19	72	53	16	61	45
21	Lucky	Armonia	Dogue de Bordeaux	Mâle	4	65	V	Insuffisance cardio circulatoire sur fibrillation atriale, associée à une insuffisance cardiaque droite	NR	27,20	12,30	14,90	0,90	1,00	0,10	70,00	131	61	1,01	12	78	66	4	61	57
22	Azuro	Armonia	Sharpel	Mâle	14	19,3	M	Hémoabdomen	NR	9,70	12,40	-2,70	1,10	1,90	0,80	70,00	110	40	1,03	28	71	43	27	51	24
23	Tahn	Armonia	Boxer	Femelle stérilisé	11	27,9	M	Péritonite septique	NR (euthanasie)	23,50	43,40	-19,90	6,30	15,40	9,10	63,00	71	8	1,04	80	81	1	30	30	0
24	Fantaisie	Armonia	Chihuahua	Femelle	10	2	M	Néoplasie hépatique (suspicion de carcinome hépatocellulaire)	NR	23,50	11,00	12,50	1,90	1,90	-0,05	106,00	171	65	1,03	39	67	28	17	57	40
25	Princess	Armonia	Bouledogue français	Femelle	1	7,6	V	Insuffisance cardio circulatoire (ICD)	NR	8,80	7,60	1,20	0,90	1,80	0,90	110,00	134	24	1,02	21	77	56	11	79	68

	Animal (N° dossier)	Centre	Race	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Diagnostic final	Vivant (V), Mort (M)	Cytologie épanchement	Bactériologie (si épanchement septique)	Dosage CRP sang (mg/L)	Dosage CRP épanchement (mg/L)	Δ CRP = plasma - ép (mg/L)	Lactates épanchement (mmol/L)	Lactates sang (mmol/L)	Δ Lactates = plasma - ép (mmol/L)	Glucose épanchement (mg/dL)	Glucose sang (mg/dL)	Δ Glucose = plasma - ép (mg/dL)	Densité épanchement	Protéines totales épanchement (g/L)	Protéines totales sang (g/L)	Δ Protéines totales = plasma - ép (g/L)	Hématocrite épanchement (%)	Hématocrite sang (%)	Δ Hématocrite = plasma - ép (%)
26	Livia	Armonia	Bouvier bernois	Femelle stérilisé	4,5	39,2	Mastocytome viscéral (rate, foie)	V	Nombrax neutrophiles et macrophages, absence de bactérie	NR	100	24,20	75,80	3,90	3,10	-0,80	110,00	140	30	1,03	29	79	50	17	61	44
27	Tyson	Armonia	Bouvier bernois	Mâle	4,5	53	Transudat riche en protéines, par compression lymphatique (lymphangite lipogranulomateuse)	V	Paucicellulaire, rares PNN non dégénérés	NR	2,90	5,00	-2,10	1,90	1,30	-0,60	90,00	141	51	1,02	13	71	58	2	65	63
28	Gandga	Armonia	Boxer	Femelle	9	33	Uropéritone	V	Rares hématies	NR	1,00	27,50	-26,50	1,70	3,40	1,70	120,00	179	59	1,02	18	77	59	12	67	55
29	Hawai	Armonia	Golden retriever	Femelle stérilisé	8	37	Insuffisance cardio-circulatoire (Transudat modifié)	V	Rares PNN non dégénérés et hématies	NR	16,80	42,20	-25,40	1,70	1,90	0,20	112,00	141	29	1,02	19	75	56	17	59	42
30	Veda	Armonia	Golden retriever	Femelle stérilisé	10	37	Hémoabdomen (Hémangiosarcome splénique)	M	Nombreuses hématies	NR	31,70	28,50	3,20	2,30	3,70	1,40	97,00	137	40	1,04	47	56	9	34	33	-1
31	Chaussette	Armonia	Labrador	Femelle stérilisé	9	31	Exsudat granulomateux (suspicion lymphome viscéral avec infiltration NL par population tumorale maligne lymphomateuse à moyennes et grandes cellules)	V	Macrophages	NR	38,50	30,30	8,20	2,90	1,90	-1,00	141,00	141	0	1,02	26	62	36	24	17	-7
32	Orphée	Armonia	Rottweiler	Mâle	1,5	40	Péritonite septique	V	PNN, bactéries	Ininterprétable	100	95,70	4,30	3,40	3,90	0,60	89,00	131	42	1,03	29	76	47	13	41	28
33	Eden (L20-3951)	VetAgro Sup	Berger australien	Femelle stérilisé	9	24	Hémoabdomen (masse splénique), associé à une péritonite réactionnelle	V	Nombreuses hématies	NR	84,10	30	54,10	1,20	1,10	-0,10	76,00	92	16	1,04	56	63	7	34	28	6
34	Kobold	Armonia	Bruno du Jura	Mâle	13	19	Carcinomatose	M	Cellules géométriques en amas cohésifs, Anisocytose et anisocaryose marquées, Cytogisme très basophile, avec de rares vacuoles, Noyau avec chromatine dense et plusieurs nucléoles proéminents,	NR	14,80	10,90	3,90	1,80	1,90	0,10	111,00	137	26	1,05	41	66	25	31	71	40
35	Fidji	Armonia	Epagneul breton	Femelle	10	21	Péritonite septique (Rupture pyomètre)	M	PNN, bactéries	NR (euthanasie)	100	41,90	58,10	5,60	4,20	-1,40	430,00	810	380	1,03	24	76	52	22	61	39
36	Flika	Armonia	Berger allemand	Femelle stérilisé	10	39	Insuffisance cardio-circulatoire	M	Rares cellules et PNN non dégénérés, hématies	NR	41	28	13	0	1,90	1,90	119,00	142	23	1,02	21	57	36	16	71	55
37	Etincelle	Armonia	Cavalier King Charles	Femelle stérilisé	11	8,6	Insuffisance cardio-circulatoire	M	Rares cellules et PNN non dégénérés, hématies	NR	42	68	-26	1,10	2,10	1,00	79,00	133	54	1,02	17	71	54	16	77	61
38	Tiji	Armonia	Westie	Mâle castré	15	10	Insuffisance cardio-circulatoire (fibrose pulmonaire sévère, hypertension pulmonaire sévère)	M	Rares cellules et PNN non dégénérés, hématies	NR	64	23	41	1,00	3,20	2,20	68,00	163	95	1,02	17	81	64	11	74	63

	Animal (N° dossier)	Centre	Race	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Diagnostic final	Vivant (V), Mort (M)	Cytologie épanchement	Bactériologie (si épanchement septique)	Dosage CRP sang (mg/L)	Dosage CRP épanchement (mg/L)	Δ CRP = plasma - ép (mg/L)	Lactates épanchement (mmol/L)	Lactates sang (mmol/L)	Δ Lactates = plasma - ép (mmol/L)	Glucose épanchement (mg/dL)	Glucose sang (mg/dL)	Δ Glucose = plasma - ép (mg/dL)	Densité épanchement	Protéines totales épanchement (g/L)	Protéines totales sang (g/L)	Δ Protéines totales = plasma - ép (g/L)	Hématocrite épanchement (%)	Hématocrite sang (%)	Δ Hématocrite = plasma - ép (%)
39	Harko	Armonia	Bleu de Gascogne	Mâle castré	8	20,5	Hémoabdomen, associé à un carcinome intestinal	M	Hématies	NR	10	6	4	1,70	1,70	0	103,00	131	28	1,04	27	66	39	26	59	33
40	Rio	Armonia	Lhasa apso	Mâle	3,5	6,5	Hémoabdomen	M	Hématies	NR	29	10	19	1,50	12	10,50	110,00	130	20	1,02	23	60	37	4	61	57
41	Gaya	Armonia	Shiba inu	Femelle	9	6,7	Péritonite septique	V	Bactéries (bacilles), PNN, rares hématies	Positive : E, coli	100	68	32	0,30	4,10	3,80	20,00	56	36	1,04	37	49	12	13	37	24
42	Fidji	Armonia	Springer spaniel	Mâle	10,5	25	Carcinomatose	M	Cellules géométriques en amas cohésifs, Anisocytose et anisocaryose marquées. Cytoplasme très basophile, avec de rares vacuoles. Noyau avec chromatine dense et plusieurs nucléoles proéminents,	NR	45	23	22	2,30	3,30	1,00	101,00	174	73	1,03	27	91	64	21	76	55
43	Furby	Armonia	Cavalier King Charles	Mâle	10	10,7	Insuffisance cardio circulatoire	V	Rares cellules et PNN non dégénérés, hématies	NR	0,60	0,50	0,10	0,90	2,60	1,70	91,00	166	75	1,02	13	77	64	2	79	77
44	Kayna	Armonia	Berger allemand	Femelle stérilisé	11	30	Hémoabdomen	M	Nombreuses hématies	NR	9,80	6,10	3,70	2,00	2,10	0,10	98,00	141	43	1,04	31	51	20	18	36	18
45	Plume (L20-3914)	VetAgro Sup	Labrador	Femelle stérilisé	9	36	Hémoabdomen (rupture splénique)	V	Nombreuses hématies	NR	67,50	30,70	36,80	1,80	2,00	0,20	80,00	120	40	1,04	62	62	0	3	40	37
46	Narcisse	Armonia	Whippet	Mâle castré	3,5	6	Hémoabdomen (coagulopathie acquise, intoxications aux AVK)	V	Nombreuses hématies	NR	46	4	42	1,60	1,70	0,10	170,00	110	60	1,05	36	43	7	26	45	19
47	Fifeikane (L20-5903)	VetAgro Sup	Loup Tchèque	Femelle	9	29	Hémoabdomen (rupture splénique)	V	Nombreuses hématies	NR	34,50	25,40	9,1	1,80	2,10	0,30	150,00	135	-15	1,03	49	55	6	35	28	-7
48	Fidji (L17-3088)	VetAgro Sup	Croisé Basset	Mâle castré	12	15	Insuffisance cardio circulatoire	M	Rares cellules et hématies	NR	3,70	0,20	3,50	1,20	2,20	1,00	80,00	172	92	1,02	24	40	16	1	45	44
49	Marley	Armonia	Bouledogue français	Mâle	9	13,5	Insuffisance cardio circulatoire, associée à une sténose pulmonaire et un chémodectome	V	Rares cellules et hématies	NR	17,00	11	6	1,60	1,50	-0,10	79,00	141	62	1,02	19	67	48	16	61	45
50	Chipsie	Armonia	Yoskshire terrier	Femelle	13,5	3,8	Péritonite septique	M	Bactéries, PNN	Positive : E, coli	100,00	62	38	4,50	3,80	-0,70	66,00	122	56	1,03	36	66	30	28	56	28

INTÉRÊT DE LA PROTÉINE C-RÉACTIVE (CRP) DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES ÉPANCHEMENTS ABDOMINAUX CHEZ LE CHIEN

Auteur

SAUZE Camille

Résumé

L'objectif de cette étude prospective et multicentrique était de déterminer si les dosages de la protéine C-réactive (CRP) dans les épanchements, en les comparant à la CRP plasmatique, permettent d'établir un diagnostic différentiel des épanchements abdominaux chez le chien.

L'analyse des résultats a permis de montrer l'intérêt de la mesure de la CRP dans certains cas d'épanchements. En effet, les concentrations en CRP dans le sang, dans l'épanchement et le Δ_{CRP} était significativement plus élevés chez les chiens présentant un exsudat que chez ceux présentant un transsudat. De plus, les concentrations en CRP dans le sang et dans l'épanchement étaient significativement plus élevées chez les chiens présentant un épanchement septique. Une valeur seuil pertinente a pu être calculée, à savoir qu'une concentration en CRP dans l'épanchement supérieure à 32,4 mg/L permettait le diagnostic d'un épanchement septique chez le chien avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 90%. Concernant les hémobdomens, l'effectif étant trop faible, aucune analyse statistique n'a pu être appliquée. Cependant, la CRP dans l'épanchement avait tendance à être plus élevée dans le cas d'hémobdomens d'origine tumorale que dans celui d'hémobdomens d'origine non tumorale. Il pourrait alors être intéressant de poursuivre ce recueil de données afin d'obtenir un effectif plus grand et statistiquement interprétable. Enfin dans notre étude, contrairement à la littérature, la CRP n'avait pas de valeur pronostique pertinente, que ce soit dans le plasma ou l'épanchement, et ne permettait pas d'évaluer le risque de décès chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

En conclusion, la CRP présente un intérêt dans le diagnostic différentiel des exsudats et des transsudats, ainsi que dans celui des épanchements septiques et non septiques. Néanmoins, il existe déjà des paramètres fiables et connus dans la littérature permettant de différencier les épanchements abdominaux chez le chien. Ainsi, la CRP peut être utilisée comme un outil additionnel, afin d'affiner le diagnostic et le pronostic chez les chiens présentant un épanchement abdominal.

Mots-clés

Protéine C-réactive, Inflammation, Épanchement, Septique, Tumoral, Chien

Jury

Président du jury : Pr **ALLAOUCHICHE Bernard**
Directeur de thèse : Dr **POUZOT-NEVORET Céline**
Assesseur : Pr **PONCE Frédérique**
Membre invité : Dr **BOUZOURAA Tarek**