



UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE VETERINAIRE
DEPARTEMENT DES SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE ET DES EQUIDES
SERVICE DE CHIRURGIE ET ORTHOPEDIE DES EQUIDES

**Les pathologies intestinales chirurgicales chez le cheval : activation
neutrophilique, pronostic et complications postopératoires**

**Surgical intestinal pathologies in the horse : neutrophilic activation,
prognosis and postoperative complications**

Alexandra Salciccia

**THESE PRESENTEE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE
Docteur en Sciences Vétérinaires**

ANNEE ACADEMIQUE 2016-2017

Remerciements

Avant toute chose, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, que l'aide apportée ait été scientifique, logistique ou sous forme d'encouragements. Une thèse n'est pas un travail que l'on réalise seul, mais le fruit de la collaboration de toute une équipe.

En premier lieu, je remercie mon Promoteur, le Professeur Sertheyn de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet sous sa direction. Merci pour les idées, les conseils et corrections tout au long de la réalisation de ce manuscrit et pour son intérêt pour la Recherche de manière globale. Merci également de m'avoir permis d'intégrer l'équipe de la Clinique équine et de m'avoir donné la possibilité de me spécialiser en chirurgie, discipline qui me tient tant à cœur.

Je tiens aussi à adresser ma plus sincère reconnaissance à Sigrid Grulke, personne d'exception tant sur le plan professionnel que personnel. Merci pour les conseils, de m'avoir permis de m'éclipser de la clinique pour la rédaction et de m'avoir formée en chirurgie en étant mon supervisor. Merci aussi pour ta sagesse, ta gentillesse et tout ce que tu fais pour nous et la clinique. Décidément, je crois que je ne parviendrai jamais à comprendre comment tu fais pour gérer autant de choses à la fois.

A Madame Deby-Dupont, un grand merci pour la relecture si rapide mais pourtant très minutieuse de ce travail ainsi que pour les corrections et suggestions.

Mes remerciements vont également à Johann Detilleux, qui a réalisé la majeure partie des statistiques de ce travail. Puisque les statistiques ont un caractère hostile envers moi, merci surtout pour toutes les explications fournies quand mon visage se décomposait au fur et à mesure que les formules statistiques s'allongeaient.

Merci à Hélène Amory de m'avoir confié le projet concernant la lidocaïne (et par conséquent, merci aussi à Diego). Merci aussi pour ton amabilité et ta bonne humeur permanente depuis que je te connais.

Je remercie aussi les membres du CORD (Ange, Ariane, Jen, Justine, Sandrine et Thierry) pour les dosages de myéloperoxydase et d'élastase. Merci de m'avoir accueillie de temps en temps dans ce laboratoire, où règnent la joie de travailler et la volonté de faire avancer la Science. Un merci tout particulier à Thierry pour les informations qu'il m'a transmises au sujet de la myéloperoxydase.

Je tiens aussi à exprimer mes plus chaleureux remerciements à tous les membres de la Clinique équine, frères et sœurs d'armes face à l'adversité de jour comme de nuit (pour reprendre l'expression

de Jérôme). Un énorme merci à l'équipe de chirurgie, Sigrid, Geoffroy et Jose, qui se sont surchargés de travail afin de me libérer du temps pour me noyer dans les dossiers cliniques, fichiers Excel et Word. Sans votre aide, cette thèse interminable ne serait toujours pas finie en 2030 ! Merci aussi à Geoffroy pour ses conseils éclairés dans la rédaction de ce manuscrit, et pour nos chirurgies communes, devenues célèbres pour nos chamalleries bon enfant. A Alex, mon 'bibliothécaire préféré', merci pour tous les bons moments passés ensemble (en clinique ou en dehors), nos repas toujours décalés le midi et toutes les petites attentions qui font de toi une personne aussi attachante. Tu vas me manquer... A Jérôme (et bien entendu Fanfan), ami de longue date et poète à ses heures, ex-coéquipier de garde (déjà pendant nos études), merci pour les encouragements et pour tous les moments inoubliables passés ensemble. J'espère qu'ils seront encore nombreux ! Je remercie aussi vivement Charlie, avec qui tout problème rencontre une solution. Merci pour ton soutien, pour tout le temps que tu as consacré à m'aider pour la rédaction de l'article sur les time-trends, pour nos gardes communes et tout le reste. A Stéfano, merci pour ton soutien (déjà lorsque j'étais étudiante), pour tes coups de pouce multiples et variés (traductions en anglais et autres), ta disponibilité et toutes nos discussions enrichissantes. Mes remerciements vont également à tous les collègues que je n'ai pas encore cités et grâce à qui travailler est un plaisir et une source d'enrichissement : Aurélie, Simona, Julien, Carla, Audrey, Francesca, Irene, Lucie et Laureline, sans oublier Isabelle et Sonia, les membres du service d'imagerie (Gégé, Laurence, Zoé, ...) et du service d'ophtalmologie. Merci aussi à tous les 'amis du jeudi' (qui se reconnaîtront) qui permettent aux esprits de s'évader quelques heures et de redémarrer le lendemain remplis de motivation.

Une petite pensée chaleureuse pour tous les ex-assistants de la clinique équine, Laura (ou 'les nuits mouvementées'), Pere (et ses adieux touchants), Maxime, Carmelo et Santa, avec qui j'ai eu la chance de travailler ces dernières années.

Je remercie aussi Vincent, collègue de bureau, pour toutes les corrections d'anglais, explications statistiques et nos discussions diverses et variées.

Un énorme merci aux secrétaires, Sylvie, Catherine et Cécile, toujours à l'écoute et prêtes à rendre service. Merci pour les nombreuses recherches dans SAP, dans les listings et dans les archives pour retrouver plus de 1000 dossiers de chevaux opérés pour coliques. Cela m'a fait gagner un temps considérable. Merci aussi à Nadine, toujours disponible pour aider, quelle que soit la demande.

Merci également à tous les techniciens, maréchaux-ferrants et palefreniers, qui ont fait ou font encore partie de mon quotidien depuis toutes ces années. Un merci tout particulier à Pascal (et ses petites blagues), Jen et Thomas pour tous les appels téléphoniques effectués pour le suivi des chevaux opérés de coliques. Ce fut une aide très précieuse. Un petit clin d'œil à Véronique, que je connaissais bien

avant d'entreprendre mes études de vétérinaire, et dont la motivation et la volonté de rendre service donnent du baume au coeur lorsque les journées en clinique sont rudes.

Merci aussi à tous les internes qui se sont succédé depuis la fin de mon propre internat, pour le travail colossal abattu chaque jour en clinique. Un merci tout particulier aux internes des années 2006 à 2009 pour toutes les heures (malheureusement souvent nocturnes) passées à centrifuger, analyser, aliquoter et congeler les centaines de prises de sang qui ont été nécessaires pour la réalisation de ce travail. Merci aussi à Nazaré pour les appels téléphoniques aux propriétaires néerlandophones.

Je remercie aussi mes amis non vétérinaires pour leur soutien et pour leur compréhension face au peu de temps que je leur ai consacré ces derniers temps.

Mes remerciements vont évidemment à ma famille, pour son soutien et ses encouragements. En particulier, un merci sans limite à mes parents, qui m'ont toujours soutenue et laissée libre de mes choix de vie et professionnels. C'est surtout parce que vous m'avez donné la possibilité et les moyens de réaliser ces études que je peux aujourd'hui présenter ce travail. Sans vous, rien de tout ceci n'aurait été possible.

Merci aussi à Viviane, Robert et Barbara Lefèvre-Bauthière pour leurs encouragements et toutes les délicates petites attentions.

Last but not least, à Julien, ma marmotte toujours si attentionnée, merci... pour tout. Merci d'être là, merci pour ton soutien inconditionnel, merci d'être si compréhensif et de me rendre la vie si facile.

A tous, merci.

Liste des abréviations

5-HT: 5-hydroxytryptamine ; sérotonine

α 1- AT : α 1- antitrypsine ; α 1-protease inhibitor ; α 1-antiprotéase (α 1-AP)

ACh : acétylcholine

ADP : adénosine diphosphate

AGP : α 1-acid glycoprotein

ALI : acute lung injury – lésion pulmonaire aiguë

AMP : adénosine monophosphate

APP : acute phase protein – protéine de la phase (inflammatoire) aiguë

ARDS : acute respiratory distress syndrome – syndrome de détresse respiratoire aiguë

ATP : adénosine triphosphate

AUC : area under the curve – aire sous la courbe

bpm : battements par minute

CD14 : cluster of differentiation 14

CFU : colony forming unit – unité formant une colonie (bactérienne)

CI : confidence interval – intervalle de confiance

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

COPD : chronic obstructive pulmonary disease - obstruction chronique des voies respiratoires profondes

cpm : contractions par minute

DTO-smectite : Di-tri-octahedral-smectite

EDTA : acide éthylène diamine tétra acétique

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

ELT : élastase

FLASH : fast localised abdominal sonography of horses – échographie abdominale localisée et rapide des chevaux

GGT : γ -glutamyltransférase

GX : glycinexylidide

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HOCl : acide hypochloreux

ICC : Interstitial cells of Cajal – cellules intersitielles de Cajal

IFEE : idiopathic focal eosinophilic enteritis – entérite focale éosinophilique idiopathique

IL : interleukine

IM : intramusculaire

INF- γ : interféron- γ

IV : intraveineuse

LPS : lipopolysaccharide ; endotoxine

LPB : LPS binding protein – protéine de liaison des endotoxines

MEGX : monoethylglycinexylidide

MMC : migrating myoelectric complex – complexe myoélectrique migrant

MODS : multiple organ dysfunction syndrome – syndrome de défaillance multi-organique

MPO : myéloperoxydase

MPXI : index de myéloperoxydase

NaCl : chlorure de sodium

NADPH-oxydase : oxydase du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NANC : non-adrénergique, non-cholinergique

NO : oxyde nitrique ; monoxyde d'azote

NO synthase : synthase du monoxyde d'azote

O₂⁻ : anion superoxide

OH[•] : radical hydroxyle

OR : odd ratio

PAF : Platelet-Activating Factor – facteur d'activation des plaquettes

PaCO₂ : pression partielle artérielle en dioxyde de carbone

PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène

PG : prostaglandine

PGI2 : prostacycline

PMN : polymorphonucléaire neutrophile

PS : parasympathique

RIA : radio immuno assay

RL : repeat laparotomy – laparotomie répétée

rpm : respirations par minute

ROC : receiver operating characteristic

ROS : reactive oxygen species – formes activées de l’oxygène

S : sympathique

SAA : serum amyloid A

SCMC : carboxyméthylcellulose de sodium

SD : standard deviation – déviation standard

SDH : sorbitol déshydrogénase

SIEFED : specific immunological extraction followed by enzymatic detection

SIRS : systemic inflammatory response syndrom – syndrome de réponse inflammatoire systémique

SL : single laparotomy – laparotomie unique

SN : système nerveux

T : temps

TLR4 : Toll Like Receptor 4

TNF : tumor necrosis factor

TXA2 : thromboxane A2

USP : United States pharmacopoeia

VAC : vacuum assisted closure – fermeture (de plaie) assistée par pression négative

VIP : vasoactive intestinal peptide

Table des matières

Résumé	1
Summary	3
Avant -propos	5
PREMIÈRE PARTIE: REVUE DE LA LITTÉRATURE	6
A. Aspects généraux des coliques	7
1. Classification des coliques	7
1.1. Les pathologies de l'estomac provoquant des coliques	7
1.2. Les pathologies de l'intestin grêle	8
1.2.1. Les pathologies non étranglées de l'intestin grêle	8
1.2.2. Les pathologies étranglées de l'intestin grêle	9
1.3. Les pathologies du gros intestin.....	12
1.3.1. Les pathologies du caecum	12
1.3.2. Les pathologies du côlon replié	14
1.3.3. Les pathologies du côlon flottant.....	16
1.4. Les pathologies du rectum	16
2. L'examen du cheval en coliques	17
2.1. L'examen clinique	17
2.2. Les examens complémentaires.....	17
2.2.1. L'échographie du cheval en coliques.....	18
3. La prise de décision chirurgicale.....	20
4. La laparotomie exploratrice.....	20
5. Les soins postopératoires.....	21
B. Pathophysiologie des pathologies intestinales	23
1. Pathophysiologie du choc.....	23
1.1. De l'obstruction à l'ischémie	23
1.1.1. Les obstructions étranglées et les lésions d'infarctus sans étranglement.....	23
1.1.2. Les obstructions simples	23
1.2. Le choc au niveau cellulaire.....	24
1.2.1. Les principaux médiateurs inflammatoires	24
1.2.2. La cascade d'évènements.....	25
1.3. Le phénomène de reperfusion	26

1.4. Le rôle de la mitochondrie dans le phénomène d'ischémie-reperfusion	27
1.5. L'endotoxémie	28
1.6. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)	29
1.7. Le syndrome de défaillance multi-organique (MODS)	30
2. Le neutrophile et ses enzymes	32
2.1. Le neutrophile	32
2.2. La myéloperoxydase	33
2.3. L'élastase.....	34
2.4. Les méthodes d'évaluation de l'activation neutrophilique.....	35
3. Implication des neutrophiles dans les pathologies intestinales	36
C. Survie et complications postopératoires	39
1. Evaluation à court terme (durant l'hospitalisation)	39
1.1. Taux de survie.....	39
1.2. Indices de pronostic et de diagnostic.....	39
1.3. Les complications postopératoires	42
1.3.1. L'endotoxémie / choc	42
1.3.2. Les douleurs / récives de coliques	44
1.3.3. Les thrombophlébites.....	45
1.3.4. Les diarrhées / colites	46
1.3.5. La péritonite septique.....	48
1.3.6. Les adhérences.....	49
1.3.7. La fourbure	50
1.3.8. Les complications de plaie de laparotomie	52
1.3.8.1. Types de complications de plaie.....	52
1.3.8.2. Fréquence des complications de plaie	53
1.3.8.3. Facteurs de risque	53
1.3.8.3.1. Facteurs intrinsèques.....	54
1.3.8.3.2. Anesthésie.....	54
1.3.8.3.3. Chirurgie	54
1.3.8.3.3.1. Matériel de suture	54
1.3.8.3.3.2. Technique de fermeture	55
1.3.8.3.3.3. Autres paramètres chirurgicaux	56
1.3.8.3.4. Management périopératoire	57
1.3.8.3.5. Autres conditions	59
1.3.8.4. Prévention et gestion des complications de plaie	59
1.3.8.5. Durée de la convalescence.....	61

1.3.9. L'iléus postopératoire	61
1.3.9.1. Physiologie de la motilité intestinale	61
1.3.9.1.1. Activité myoélectrique	61
1.3.9.1.1.1. Les cellules interstitielles de Cajal	61
1.3.9.1.1.2. Les complexes myoélectriques migrants	62
1.3.9.1.2. Le contrôle de la motilité intestinale	63
1.3.9.2. Définition de l'iléus	64
1.3.9.3. Pathophysiologie de l'iléus	65
1.3.9.4. Incidence et facteurs de risque	66
1.3.9.5. Diagnostic	67
1.3.9.6. Prévention	67
1.3.9.7. Traitements	68
1.3.9.7.1. Les thérapies de support	68
1.3.9.7.2. Les procinétiques gastro-intestinaux	69
1.3.9.7.2.1. La lidocaïne	70
1.3.9.7.2.1.1. La lidocaïne en traitement de l'iléus	70
1.3.9.7.2.1.2. Les autres utilisations potentielles de la lidocaïne durant la période postopératoire	72
1.3.9.7.2.2. Le métoclopramide	73
1.3.9.7.2.3. L'érythromycine	74
1.3.9.7.2.4. Le bethanechol	75
1.3.9.7.2.5. La néostigmine	76
1.3.9.7.2.6. Les autres procinétiques	77
2. Evaluation à long terme (après la sortie de clinique)	78
2.1. Taux de survie	78
2.2. Complications	79
2.3. Récupération sportive	80
D. Bibliographie	82
E. Objectifs des études	109
DEUXIÈME PARTIE: PRÉSENTATION SYNOPTIQUE DES ETUDES	111
A. Inflammation leucocytaire	112
1. Recherche d'une valeur pronostique à partir des comptages de leucocytes sanguins après une chirurgie pour coliques (étude 1)	112

1.1. Introduction.....	112
1.2. Matériel et Méthodes.....	112
1.3. Résultats.....	113
1.4. Discussion.....	114
2. Etude des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase et d'élastase chez les chevaux après une chirurgie pour coliques (étude 2).....	115
2.1. Introduction.....	115
2.2. Matériel et Méthodes.....	116
2.3. Résultats.....	117
2.4. Discussion.....	119
B. Aspects cliniques relatifs aux complications postopératoires.....	120
1. Les complications de plaie de laparotomie (étude 3).....	120
1.1. Introduction.....	120
1.2. Matériel et Méthodes.....	120
1.3. Résultats.....	124
1.4. Discussion.....	125
2. Effets de l'anesthésie générale sur les images échographiques de l'intestin grêle (étude 4) ..	126
2.1. Introduction.....	126
2.2. Matériel et Méthodes.....	126
2.3. Résultats.....	127
2.4. Discussion.....	128
3. Effets multisystémiques de la lidocaïne (étude 5).....	129
3.1. Introduction.....	129
3.2. Matériel et Méthodes.....	130
3.3. Résultats.....	131
3.4. Discussion.....	132
A. Synthèse des résultats.....	134
B. Discussion générale.....	136
C. Conclusions et perspectives.....	138
D. Bibliographie.....	139

TROISIÈME PARTIE: PRESENTATION SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES.....143

Etude 1 : Sensibilité et spécificité du comptage des leucocytes sanguins comme indicateur de la mortalité chez les chevaux après une chirurgie pour coliques.....144

Etude 2 : Evaluation de l'inflammation systémique par l'évolution au cours du temps des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase et d'élastase chez les chevaux après une chirurgie pour coliques.....161

Etude 3 : Les complications de plaie chirurgicale lors de l'utilisation de points en U verticaux pour fermer la ligne blanche lors de laparotomies uniques ou répétées chez des chevaux en coliques179

Etude 4 : Effets de l'anesthésie générale sur la motilité de l'intestin grêle évaluée par échographie chez des chevaux subissant des chirurgies non abdominales198

Etude 5 : Effets cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux et comportementaux d'une perfusion intraveineuse de lidocaïne chez des chevaux sains conscients et évaluation de ces effets avec les concentrations sériques de lidocaïne et de monoethylglycinexylidide.....213

Résumé

Les complications postopératoires restent un problème majeur chez les chevaux qui subissent une chirurgie pour coliques car elles peuvent être associées à des taux de mortalité non négligeables. Beaucoup de ces complications postopératoires ont une importante composante inflammatoire impliquant les leucocytes, et plus particulièrement les neutrophiles, composants majoritaires des granulocytes. Les neutrophiles activés produisent des formes activées de l'oxygène et libèrent des médiateurs inflammatoires et des enzymes oxydantes et protéolytiques telles que la myéloperoxydase et l'élastase qui vont à leur tour exacerber les lésions tissulaires préexistantes. Cette cascade d'événements va conduire au syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Afin d'améliorer la compréhension de la réaction inflammatoire systémique survenant chez les chevaux après une chirurgie pour coliques, nous avons décrit les évolutions au cours du temps des comptages de leucocytes et granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase et d'élastase durant la période périopératoire. Globalement, les chevaux survivants présentaient des courbes d'évolution des comptages de leucocytes et granulocytes sanguins inférieures et une courbe d'évolution des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase supérieure à celles des chevaux qui ne survivaient pas. Ceci confirme l'influence majeure de la réaction inflammatoire sur la survie du patient. Cet élément nous a permis de déterminer une valeur pronostique sur base du comptage des leucocytes sanguins, paramètre facilement disponible et utilisé en routine dans le suivi des chevaux opérés pour coliques. Nous avons ainsi montré que dans notre population, les chevaux qui ne survivent pas sont plus susceptibles de présenter au moins une valeur de leucocytes sanguins inférieure ou égale à $3,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ entre 28 et 60 heures après la chirurgie.

Nos recherches suivantes, basées sur des études cliniques étaient en relation directe ou indirectes avec deux complications postopératoires fréquentes : les complications de plaie de laparotomie et l'iléus.

Sur base de plus de 600 laparotomies exploratrices pour coliques, nous avons montré que des incisions de laparotomie de petite taille, fermées partiellement à l'aide de points en U verticaux au niveau de la ligne blanche, et protégées et soutenues par un bandage abdominal appliqué avant le réveil de l'anesthésie étaient associées à des taux relativement bas de complication et d'infection de plaies. Ces taux étaient respectivement de 9,52% et 5,31% après une laparotomie unique et respectivement de 33,33% et 26,67% après laparotomie répétée. Les complications causées par le port prolongé d'un bandage abdominal étaient rares. Les facteurs de risques de développement d'une complication ou d'une infection de plaie de laparotomie dans notre population étaient une durée d'anesthésie prolongée, la réalisation d'une entérotomie et l'administration intraveineuse

postopératoire de lidocaïne. La connaissance de ces éléments permettra certainement de limiter l'incidence de ces complications à l'avenir.

L'échographie transabdominale de l'intestin grêle est fréquemment employée pour diagnostiquer ou monitorer un iléus postopératoire. Afin d'améliorer l'interprétation des images échographiques après la chirurgie, nous avons déterminé quelle était l'influence de l'anesthésie générale sur ces images. Sur base d'un protocole impliquant des chevaux anesthésiés pour des chirurgies sans relation avec l'abdomen, nous avons montré que bien que l'anesthésie ait provoqué un court iléus physiologique, traduit par une diminution des bruits digestifs sans aucun signe d'inconfort, ses effets sur les images échographiques de l'intestin grêle consistaient essentiellement en une augmentation transitoire (moins de 12 heures) de la visualisation et du diamètre (en restant dans les normes pour la majorité des observations) du jéjunum sans épaissement majeur de la paroi intestinale. Ceci permet de différencier les effets de l'anesthésie de ceux d'un processus pathologique sur les images échographiques d'intestin grêle.

Notre dernière étude, impliquant des chevaux sains a montré que la lidocaïne, molécule fréquemment employée dans le traitement de l'iléus postopératoire, pouvait produire un léger effet hypotenseur sur la pression artérielle ainsi qu'un léger effet procinétique sur le duodénum. Néanmoins, ces résultats, originaux en ce qui concerne l'effet hypotenseur, et controversés en ce qui concerne l'effet procinétique nécessitent d'être confirmés dans des études plus longues et impliquant de plus grands effectifs.

Nos travaux ont permis d'apporter quelques éléments permettant d'améliorer notre compréhension des processus inflammatoires liés à l'activation neutrophilique durant la période périopératoire chez les chevaux en coliques. Malgré l'amélioration des techniques de prévention, détection et traitement des complications postopératoires, les pronostics après ce type chirurgie nécessitent encore d'être améliorés. Il semble que beaucoup de travail reste à effectuer pour déterminer précisément les effets de divers traitements, tels que la lidocaïne. De nombreuses perspectives se dessinent également quant à la recherche de nouvelles molécules visant à limiter la réaction inflammatoire et prévenir ou traiter les complications postopératoires des chevaux opérés pour coliques.

Summary

Postoperative complications after colic surgery in horses remain of major concern as they are associated with non-negligible mortality rates. Many of these postoperative complications have an important inflammatory component involving leukocytes, and particularly neutrophils, which represent the majority of granulocytes. Activated neutrophils produce reactive oxygen species and release inflammatory mediators and oxidative and proteolytic enzymes such as myeloperoxidase and elastase, which in turn will exacerbate pre-existing tissue lesions. This cascade of events will lead to the systemic inflammatory response syndrome.

In an effort to improve the understanding of the systemic inflammatory reaction that follows colic surgery in horses, we described the time-trends of blood leukocytes and granulocytes counts and plasma myeloperoxidase and elastase concentrations during the perioperative period. Globally, survivor horses presented curves of blood leukocytes and granulocytes counts evolution lower and curve of evolution of plasma myeloperoxidase concentrations higher than those of non-survivor horses. These findings confirm the major influence of the inflammatory reaction on patient survival and allowed us to determine a prognostic value of blood leukocytes counts, a parameter easily available and routinely used in the aftercare of horses undergoing a colic surgery. We showed that in our population, non-survivor horses were more likely to have at least one blood leukocyte count inferior or equal to $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ between 28 and 60 hours after surgery than survivor horses.

Our following research, based on clinical studies, were directly or indirectly related to 2 common postoperative complications: incisional complications and ileus.

In a study evaluating more than 600 exploratory laparotomies for colic, we showed that short laparotomy incisions, partially closed with interrupted vertical mattress sutures on the linea alba, and protected and supported by an abdominal bandage applied before the recovery from anaesthesia were associated with relatively low incisional complication and infection rates. These rates were respectively 9,52% and 5,31% after a single laparotomy and respectively 33,33% and 26,67% after repeat laparotomy. Bandage related complications occurred rarely. Risk factors of an incisional complication or infection in our population were prolonged anaesthesia duration, performing an enterotomy and postoperative intravenous lidocaine administration. The knowledge of these elements will certainly contribute to reduce the incidence of these complications in the future.

Transabdominal ultrasonography of the small intestine is frequently used to diagnose and monitor a postoperative ileus. In order to improve the interpretation of ultrasonographic images after surgery, we determined the influence of general anaesthesia on these images. Using a protocol

including horses anaesthetised for non-abdominal surgeries, we showed that although anaesthesia induces a physiologic ileus of short duration, expressed by a decreased of borborygmi without abdominal discomfort, its effects on the ultrasonographic images of the small intestine consisted mainly of a temporary increase (less than 12 hours) of the jejunal visualisation and diameter (with most of the observations remaining in the normal range) without thickening of the intestinal wall. Therefore the effects of general anaesthesia on ultrasonographic images of the small intestine can be distinguished from those of a pathological process.

Our last study, including sound horses revealed that lidocaine, a molecule frequently used for treatment of postoperative ileus, may have a mild hypotensive effect on the arterial blood pressure and a mild prokinetic effect on the duodenum. Nevertheless, these results, original about the hypotensive effect, and controverted about the prokinetic effect, need to be confirmed in longer and larger studies.

Our work has allowed us to bring some new elements leading to the improvement of our understanding of inflammatory processes related to the neutrophilic activation during the perioperative period of colic horses. Despite the improvement of methods of prevention, detection and treatment of postoperative complications, prognoses after this type of surgery still need to be enhanced. It seems that a huge work remains to be done to precisely determine the effects of various treatments, such as lidocaine. Numerous perspectives appear in the search of new molecules aiming to reduce the inflammatory reaction and to prevent or treat postoperative complications of horses undergoing colic surgery.

Avant-propos

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la médecine, la chirurgie, l'anesthésie et les soins intensifs, les pathologies abdominales aiguës chirurgicales, communément appelées coliques chirurgicales, restent une des premières causes de morbidité ou de mortalité chez le cheval. Même après résolution de la pathologie initiale, les complications peuvent être sévères et conduire au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS pour systemic inflammatory response syndrome) et au syndrome de défaillance multi-organique (MODS pour multiple organ dysfunction syndrome). Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) semblent jouer un rôle important dans leur pathophysiologie, principalement dans les cas accompagnés de perturbations vasculaires.

A travers ce travail, nous tenterons d'apporter quelques éléments nouveaux afin de mieux comprendre l'inflammation leucocytaire pouvant survenir chez les chevaux après une chirurgie pour coliques. D'autre part, sur base d'études cliniques en relation avec les complications de plaies de laparotomie et l'iléus, deux complications fréquentes des chirurgies pour coliques, nous aborderons quelques aspects relatifs à la prévention, la détection et le traitement de ces complications.

Ce travail est composé de trois parties. La première reprend les principaux éléments des pathologies intestinales chirurgicales équinées et de leurs complications à partir des données de la littérature scientifique. La deuxième partie consiste en une présentation synoptique de nos études, et la troisième partie, présente de manière systématique, les études issues de nos recherches.

Première partie :
Revue de la littérature

A. Aspects généraux des coliques

1. Classification des coliques

Les coliques peuvent être classées en digestives ou extra digestives, obstructives ou non obstructives, médicales ou chirurgicales, aiguës ou chroniques, étranglées, non étranglées (simples) ou inflammatoires. La localisation de la pathologie (intestin grêle ou gros intestin) est également souvent utilisée dans la classification des coliques.

Les obstructions intestinales peuvent être partielles ou totales. Elles sont qualifiées d'étranglées lorsqu'elles sont accompagnées d'une perturbation de la vascularisation de l'intestin. Dans ce cas, les lésions d'œdème, d'infarctissement et de nécrose intestinale se développent en quelques heures après le début des symptômes (White *et al.*, 1980; Snyder *et al.*, 1988). La séquestration d'une grande quantité de fluides et la résorption d'endotoxines conduisent au choc hypovolémique et endotoxique (Snyder, 1989).

Après avoir brièvement revu les pathologies digestives les plus fréquentes, ce travail portera essentiellement sur les pathologies digestives aiguës chirurgicales, qu'elles soient obstructives ou non, étranglées, simples ou inflammatoires.

1.1. Pathologies de l'estomac provoquant des coliques

La gastrite ulcérate est la pathologie la plus fréquente de l'estomac du cheval. Elle peut être asymptomatique chez certains sujets et provoquer des signes d'inconfort abdominal léger à parfois très franc chez d'autres. Le traitement consiste essentiellement en la réduction de l'acidité stomacale (traitement médical) et l'adaptation du management du cheval (Murray, 2002).

Les impactions gastriques peuvent être primaires ou secondaires à d'autres pathologies du tractus digestif. L'impaction est généralement levée par lavage gastrique via une sonde nasogastrique. Dans les cas où la distension est extrême, elle peut conduire à la rupture gastrique, qui est toujours fatale dans l'espèce équine à cause de la péritonite généralisée qui fait suite à la contamination extensive de la cavité péritonéale par le contenu de l'estomac.

Les tumeurs de l'estomac (principalement le carcinome à cellules squameuses de l'estomac) sont peu fréquentes et sont souvent trop étendues au moment du diagnostic pour permettre un traitement (Murray, 2002).

1.2. Pathologies de l'intestin grêle

1.2.1. Pathologies non étranglées de l'intestin grêle

L'entérite proximale - dont l'étiologie est inconnue mais dans laquelle l'intervention de *Clostridium Perfringens* est suspectée (Edwards, 2000) - est une pathologie non obstructive, non étranglée mais inflammatoire, caractérisée par la production d'une quantité importante de reflux gastrique. Le traitement est généralement médical et consiste essentiellement en une décompression gastrique régulière par retrait du reflux, une correction des déséquilibres hydriques et ioniques par une fluidothérapie adaptée, associée ou non à une antibiothérapie (controversée) (Freeman, 2012) et à l'administration de procinétiques gastro-intestinaux. Plusieurs publications rapportent néanmoins des cas traités de manière chirurgicale avec des résultats plus ou moins satisfaisants en fonction des études (Leeth et Robertson, 1989; Edwards, 2000; Underwood *et al.*, 2008). Le principal avantage de la chirurgie, utilisée ici surtout à des fins diagnostiques, est de permettre de différencier une entérite proximale d'une pathologie obstructive de l'intestin grêle (Freeman, 2012).

L'impaction d'iléon est généralement une pathologie primaire survenant sur un iléon normal, mais elle peut également être secondaire à d'autres pathologies (Freeman, 2012). Elle semble favorisée aux Etats Unis par l'administration de foin obtenu à partir de l'herbe de Bermuda (White et Dabareiner, 1997) et peut également être associée à une infection par le ver plat *Anoplocephala perfoliata* (Proudman *et al.*, 1998). Le traitement est souvent chirurgical et consiste en un massage et morcellement de l'impaction. Un traitement médical (perfusion, administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, prélèvement du reflux et administration de laxatifs quand le reflux cesse) peut être une alternative viable si la chirurgie est exclue et que le traitement est instauré précocement (White et Dabareiner, 1997).

L'impaction par des ascaris est causée par *Parascaris equorum* et touche essentiellement les poulains et les jeunes chevaux (Freeman, 2012). L'impaction fait souvent suite à un traitement anthelminthique (Cribb *et al.*, 2006). Certaines impactions par ascaris peuvent être levées en chirurgie en massant l'impaction jusque dans le caecum, avec ou sans typhlotomie. Les plus sévères nécessitent une entérotomie, voire une entérectomie (Freeman, 2012). Le pronostic de survie après un an reste toutefois très réservé, la majorité des morts étant causées par des adhérences (Cribb *et al.*, 2006).

L'entérite idiopathique focale à éosinophiles (IFEE pour idiopathic focal eosinophilic enteritis) est caractérisée par de petites zones bien démarquées, focales ou multifocales où l'intestin, épaissi et fibrosé, forme des bandes murales de constriction dans le jéjunum ou dans d'autres parties du tube digestif (Scott *et al.*, 1999; Archer *et al.*, 2006; Perez Olmos *et al.*, 2006) (Figure 1). Les portions atteintes sont infiltrées par des lymphocytes, des plasmocytes et des éosinophiles dans toutes

les couches de la paroi intestinale. Le traitement consiste en la décompression du segment en constriction par massage, avec ou sans résection de la portion intestinale atteinte (Scott *et al.*, 1999; Archer *et al.*, 2006; Perez Olmos *et al.*, 2006). La décision de résection peut être prise en fonction de la sévérité de la constriction (Perez Olmos *et al.*, 2006). Un traitement à base de corticostéroïdes peut également être efficace (Scott *et al.*, 1999).

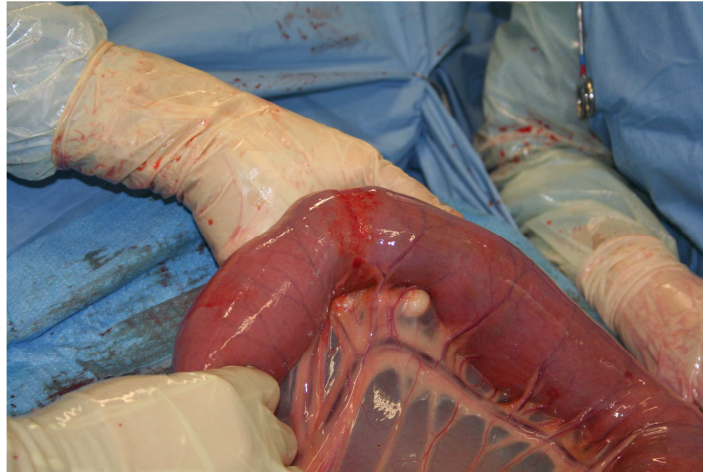


Fig. 1 : Lésion d'entérite idiopathique focale à éosinophiles.

Parmi les autres causes d'obstructions non étranglées de l'intestin grêle figurent entre autres l'hypertrophie musculaire de l'iléon, l'obstruction gastroduodénale et les phénomènes néoplasiques (lympho(sarco)mes, adeno(carcino)mes, leiomyo(sarco)mes, etc...) (Freeman, 2012).

1.2.2. Pathologies étranglées de l'intestin grêle

La majorité des pathologies de l'intestin grêle causant des coliques sont étranglées (de 58 à 85% selon les études) (Freeman, 2012). A quelques exceptions près, ces pathologies nécessitent toujours une chirurgie (repositionnement, voire résection et anastomose si les lésions vasculaires sont jugées irréversibles) ou même une euthanasie si les lésions sont trop étendues ou si le statut cardiovasculaire du cheval est trop détérioré.

Le volvulus est défini comme une rotation d'une portion d'intestin grêle autour de son mésentère de sorte que l'intestin est alors tordu en spirale. Dans la plupart des cas, la rotation est de 360° et de longs segments d'intestin grêle sont entrepris (Stephen *et al.*, 2004). Le volvulus peut être primaire ou se développer secondairement à une autre lésion (hernie acquise, étranglement dans un défaut de méso, etc) (Freeman, 2012). Parfois, des anses d'intestin grêle peuvent s'entrelacer dans un nœud et former un volvulus nodosus, dont la correction peut parfois être particulièrement difficile (Edwards et Proudman, 2002).

L'incarcération d'une portion intestinale dans le foramen épiploïque atteint le plus souvent l'intestin grêle, particulièrement l'iléon, mais l'atteinte du caecum a également été décrite (Freeman, 2012). Le foramen épiploïque ou foramen de Winslow est principalement délimité par le repli gastropancréatique et le lobe droit du pancréas, la veine porte, la veine cave et le lobe caudé du foie (Munsterman *et al.*, 2014). L'incarcération se fait dans la très grande majorité des cas de la gauche vers la droite, et rarement dans l'autre sens. La réduction de ce type d'incarcération n'est pas aisée à cause du peu d'accessibilité au foramen épiploïque et de la délicatesse des structures qui le délimitent (Edwards et Proudman, 2002). Une étude a montré l'association entre cette pathologie et le tic aérophagique (Archer *et al.*, 2004).

L'étranglement par un lipome pédonculé atteint l'intestin grêle et, dans une moindre mesure, le côlon flottant. Un lipome pédonculé est une tumeur bénigne du tissu graisseux qui est suspendu dans la cavité abdominale par un fin pédoncule mésentérique (Figure 2). Les lipomes causent des obstructions étranglées lorsque le pédoncule s'enroule autour d'une anse intestinale. Rarement, un lipome volumineux dont l'attache est proche de l'intestin peut provoquer une simple obstruction récurrente. L'étranglement par un lipome pédonculé (Figure 3) touche particulièrement les chevaux plus âgés (Freeman, 2012).



Fig. 2 : *Lipome pédonculé dont le pédoncule a été sectionné.*

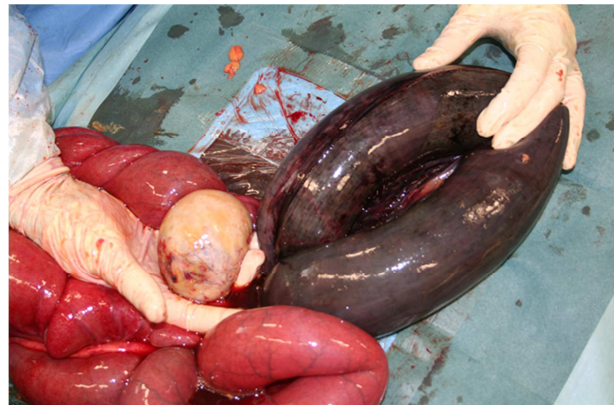


Fig. 3 : *Etranglement d'une anse d'intestin grêle par un lipome pédonculé.*

Les intussusceptions, aussi nomées invaginations, peuvent être jéjuno-jéjunales, jéjuno-iléales, iléo-iléales ou iléo-caecales. Parmi les facteurs prédisposants suspectés, sont citées les entérotomies transverses, les anastomoses ('side to side' ou 'end to end'), les masses intraluminales pédonculées et les différences segmentales de motilité intestinale favorisées par des parasites (ascaris, anoplocéphales) ou par des changements brutaux d'alimentation (Freeman, 2012).

Les incarcerations dans un défaut de mésentère et dans une déchirure du ligament gastrosplénique sont également des causes d'obstruction étranglées de l'intestin grêle mais les traitements sont différents. Après avoir libéré l'anse incarcerée, la fermeture du défaut mésentérique est généralement recommandée mais elle peut être difficile voire impossible lors d'une laparotomie sur la ligne blanche et doit parfois être réalisée ultérieurement par une approche laparoscopique sur cheval debout (Sutter et Hardy, 2004). A l'inverse, en cas d'incarcération dans le ligament gastrosplénique, il est conseillé d'agrandir l'orifice (Yovich *et al.*, 1985) ou d'inciser le ligament à partir de son bord ventral jusqu'à la déchirure de manière à supprimer la continuité des bords du ligament formant l'anneau dans lequel l'intestin s'est incarceré (Mariën et Steenhaut, 1998).

La hernie inguinale est le passage d'une anse intestinale, fréquemment l'iléon ou le jéjunum distal, dans le canal inguinal. Si l'intestin atteint le scrotum, le terme 'hernie scrotale' est parfois employé, bien que les deux expressions soient souvent utilisées de manière interchangeable (Schumacher, 2012). En référence à la médecine humaine, les hernies inguinales/ scrotales peuvent également être nommées 'indirectes' lorsque l'intestin passe à travers l'anneau inguinal et se retrouve alors dans la tunique vaginale, ou 'directes ou rompues' (beaucoup plus rares) lorsque l'intestin passe à travers une déchirure du péritoine et du fascia du muscle transverse de l'abdomen à côté de l'anneau vaginal et se loge alors dans l'espace sous-cutané du scrotum ou du fourreau (Freeman, 2012). Chez les poulains, les hernies indirectes scrotales sont fréquentes, rarement étranglées et se résolvent généralement spontanément endéans 3 à 6 mois. Chez l'adulte, les hernies inguinales sont très souvent étranglées. Elles concernent rarement les hongres. Les hernies inguinales semblent être plus fréquentes dans certaines races telles que les trotteurs, les chevaux Pure Race Espagnol et les chevaux de Trait (Thomas *et al.*, 1998; Shoemaker *et al.*, 2004; Munoz *et al.*, 2008) (Figure 4). Les trotteurs semblent d'ailleurs être plus à risque d'événtration post castration (passage de structures abdominales – intestin ou sangle épiploïque- à travers le canal inguinal et le scrotum ouvert) (Freeman, 2012).

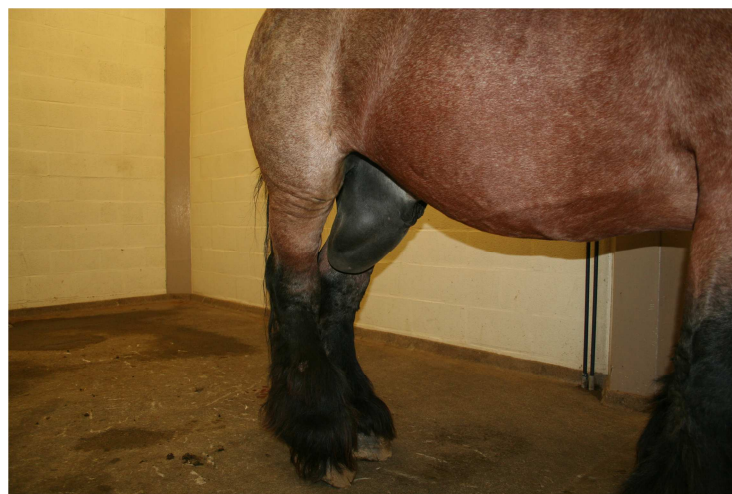


Fig. 4 : *Hernie inguinale chez un cheval de Trait.*

Bien que les hernies inguinales/ scrotales chez l'adulte soient fréquemment des urgences chirurgicales, certains cas peuvent se résoudre spontanément, lors de l'induction de l'anesthésie générale par exemple (Van Der Velden, 1988). Des cas de résolution par massage externe sous anesthésie générale (Wilderjans *et al.*, 2007) ou par traction délicate par fouiller rectal (Schneider *et al.*, 1982) ont également été décrits.

Les hernies ombilicales peuvent être étranglées ou non. L'étranglement d'une anse complète d'intestin est rare. Le plus souvent, seule une portion du bord antimésentérique de l'iléon est incarcerated. Cela est nommé hernie pariétale ou hernie de Richter. Une hernie pariétale non traitée peut conduire à l'abcédation puis la rupture du sac herniaire et former ainsi une fistule entéro-cutanée (Freeman *et al.*, 1988).

La hernie diaphragmatique peut toucher n'importe quel organe abdominal mais l'intestin grêle est fréquemment entrepris. Elle peut être congénitale ou acquise. Le diagnostic n'est pas toujours évident et peut être manqué avant ou même pendant la chirurgie. La fermeture du défaut diaphragmatique est conseillée afin d'éviter les récurrences et est réalisée soit directement durant la laparotomie, soit peu de temps plus tard par laparoscopie. L'absence de récurrence a toutefois été décrite dans certains cas où le défaut n'était pas accessible pour être suturé (Freeman, 2012).

Les adhérences intra abdominales peuvent être secondaires à une laparotomie mais peuvent également faire suite à d'autres causes d'inflammation péritonéale sans chirurgie préexistante, telles que des abcès abdominaux, des migrations larvaires etc. Bien que beaucoup de chevaux puissent vivre normalement avec des adhérences, ces dernières deviennent problématiques lorsqu'elles causent une obstruction intestinale. Ces obstructions peuvent être simples si l'adhérence cause une compression extraluminale ou 'plie' l'intestin. Elles peuvent également conduire à des pathologies étranglées lorsque ces adhérences forment un orifice dans lequel l'intestin grêle peut s'incarner ou une bande fibreuse autour de laquelle l'intestin peut faire un volvulus (Edwards et Proudman, 2002).

Les bandes mésodiverticulaires (faux mésentères), les diverticules de Meckel, les hématomes mésentériques et l'infarctus sans étranglement sont également des pathologies de l'intestin grêle pouvant être à l'origine de coliques (Freeman, 2012).

1.3. Les pathologies du gros intestin

1.3.1. Les pathologies du caecum

L'impaction du caecum est la pathologie caecale la plus fréquente et représente entre 40 et 55% des pathologies du caecum (White, 1990; Dart *et al.*, 1997). Le taux de mortalité associé peut atteindre 43%, généralement à cause de rupture du caecum (White, 1990). En se basant

essentiellement sur les résultats du fouiller rectal, les impactions caecales ont été divisées en 2 catégories. Les impactions de type 1, supposées être essentiellement des obstructions mécaniques, concernent des contenus alimentaires durs, fermes à pâteux qui remplissent le caecum. La paroi caecale n'est généralement pas épaissie. Les impactions de type 2, qui résultent d'une dysfonction de la motilité caecale, sont caractérisées par une distension importante du caecum par un contenu gazeux et des aliments de consistance normale à liquide. La paroi du caecum peut être épaissie dans ce cas (White, 1990; Dabareiner et White, 1997). Il faut toutefois noter que de nombreuses exceptions existent par rapport à cette classification et qu'il n'est pas toujours facile de ranger une impaction de caecum dans l'une ou l'autre catégorie (Rakestraw et Hardy, 2012). Le traitement des impactions de caecum est relativement controversé. Il peut être médical (fluidothérapie et administration de laxatifs tels que sulfate de magnésium, huile minérale, psyllium) ou chirurgical (vidange du contenu caecal avec ou sans by-pass du caecum) dépendant du type d'impaction et de la réponse aux traitements précédemment instaurés. Les impactions de type 1 sont plus susceptibles de répondre à un traitement médical ou à un traitement chirurgical sans by-pass alors que les impactions de type 2 sont plus susceptibles de nécessiter un by-pass (Rakestraw et Hardy, 2012).

La torsion ou volvulus du caecum est généralement secondaire à une torsion du côlon replié mais peut parfois être primaire. Parfois, le caecum peut être déplacé ou tordu à 90° mais ce faible déplacement n'entraîne généralement pas de problème et est souvent une trouvaille fortuite de chirurgie (McIlwraith et Robertson, 1998). Les torsions/ volvulus de caecum sont traité(e)s chirurgicalement et peuvent nécessiter la résection d'une portion de caecum si les lésions vasculaires sont sévères (Rakestraw et Hardy, 2012).

Les intussusceptions ou invaginations peuvent être caeco-caecales ou caeco-coliques. La symptomatologie peut être aiguë, subaiguë ou chronique. L'étiologie est inconnue mais les changements alimentaires, l'administration de certaines substances (organophosphorés et de parasymphatomimétiques), les infections/ infestations par *Salmonella spp*, *Eimeria leukarti*, *Strongylus vulgaris*, *Anoplocephala perfoliata* et les cyathostomes ainsi que les masses/ abcès dans le caecum ont été cités parmi les causes favorisantes. Les vers plats ont été retrouvés dans 50-80% des chevaux souffrant d'invaginations caeco-caecales ou caeco-coliques mais leur rôle dans l'étiologie de cette pathologie reste controversé (Edwards, 2002). Le traitement est chirurgical et consiste en la correction de l'invagination, avec ou sans typhlectomie. Dans certains cas d'intussusceptions caeco-coliques, une colotomie au niveau du côlon ventral droit peut être nécessaire afin de libérer l'intussusceptum (Rakestraw et Hardy, 2012).

Les infarctus du caecum (dont 2 étiologies proposées sont l'artérite vermineuse causée par *Strongylus vulgaris* et des infarcti multifocaux causés par les larves de cyathostomes), les tumeurs caecales, les typhlites (secondaire à des dysbactérioses) et les tympanismes (primaires ou secondaires

à obstruction du transit digestif aboralement au caecum) sont également cités parmi les pathologies caecales pouvant provoquer des coliques (Edwards, 2002; Rakestraw et Hardy, 2012).

1.3.2. *Les pathologies du côlon replié*

Le tympanisme du côlon replié (coliques spasmodiques ou coliques 'gazeuses') est la cause la plus fréquente de coliques chez le cheval. Ce tympanisme semble causé par des fermentations gazeuses dans le côlon replié. Une alimentation riche en carbohydrates solubles et plus faible en fibres pourrait prédisposer à ce type de coliques. Bien que le tympanisme du côlon replié soit généralement autolimitant et réponde à un traitement médical, il peut également précéder des déplacements ou torsion du côlon replié et nécessiter alors un traitement chirurgical (Rakestraw et Hardy, 2012).

L'impaction du côlon replié est la deuxième cause la plus fréquente de coliques chez le cheval. De nombreux facteurs prédisposant à l'impaction du côlon replié ont été avancés. Parmi ceux-ci, une réduction de prise d'eau de boisson, une alimentation de mauvaise qualité, un exercice réduit et une mauvaise dentition ont été cités. Le traitement est médical dans la grande majorité des cas et consiste principalement en l'administration de laxatifs, la gestion de la douleur avec ou sans fluidothérapie intraveineuse. Quelques cas réfractaires au traitement médical peuvent nécessiter une chirurgie avec vidange de l'impaction via une colotomie (Hanson, 2002).

La sablose ou impaction par du sable est une forme particulière d'impaction. Le traitement est généralement le même que pour une impaction alimentaire. Néanmoins, il a été rapporté que l'administration d'huile minérale est moins efficace dans ce cas car elle passerait autour de l'impaction et l'utilisation de psyllium ou de sulfate de magnésium a été conseillée (Rakestraw et Hardy, 2012).

L'accrochement néphrosplénique, aussi appelé déplacement en haut et à gauche du côlon replié est une forme de déplacement non étranglé du gros côlon lors de laquelle les portions gauches du côlon replié se déplacent vers le haut, en passant entre la rate et la paroi abdominale gauche jusqu'à être accrochées dans l'espace néphrosplénique (Rakestraw et Hardy, 2012). Les signes cliniques sont variables et dépendent surtout de la longueur du côlon entrepris, du degré de distension gazeuse et de la traction exercée sur le ligament néphrosplénique. Les options thérapeutiques incluent le traitement conservatif (laxatifs, etc), l'administration de phényléphrine suivie d'exercice, le rouler sous anesthésie générale et la correction du déplacement par laparotomie exploratrice (Hackett, 2002). Un taux de récurrence après traitement pouvant atteindre 21% a été rapporté si l'espace néphrosplénique n'est pas fermé de manière préventive (Rocken *et al.*, 2005).

Le déplacement en haut et à droite du côlon replié peut se faire dans le sens horlogique ou anti-horlogique (quand le cheval est en décubitus dorsal et est observé par l'arrière). Lors du

déplacement le plus fréquent, dans le sens anti-horlogique, l'anse pelvienne effectue une rétroflexion qui est suivie d'un déplacement en direction cranio caudale du côlon gauche entre la paroi abdominale droite et le caecum. Dans le déplacement dans le sens horlogique, qui est moins fréquent, la courbure pelvienne et le côlon replié gauche passent en direction caudo-crâniale entre le caecum et la paroi abdominale droite de sorte que l'anse pelvienne se retrouve au niveau de l'abdomen crânial. Quel que soit le sens du déplacement, le côlon peut également effectuer une rotation sur son long axe qui résulte en un degré variable de congestion veineuse (torsion de 180 à 360°). Le traitement est chirurgical, bien qu'un traitement médical puisse être tenté chez des chevaux examinés de manière précoce et présentant peu de douleur abdominale, peu de distension gazeuse et des paramètres cardio-vasculaires normaux (Rakestraw et Hardy, 2012).

Le côlon replié peut également effectuer d'autres déplacements sans étranglement ; ces derniers peuvent être considérés comme des variantes des déplacements à gauche et à droite, avec déplacement plus ou moins important de l'anse pelvienne. Le plus fréquent est la rétroflexion de l'anse pelvienne.

La torsion ou volvulus du côlon replié est définie comme la rotation du gros côlon autour de son axe longitudinal (Figures 5a et 5b). Lorsque la rotation est de 90 à 270°, la torsion est non étranglée et la symptomatologie est celle d'un déplacement simple du gros intestin (peu de modification de l'état cardiovasculaire, douleur faible à modérée, ...) ; un traitement médical peut être tenté en première intention, mais en cas d'aggravation ou de non réponse, un traitement chirurgical doit être envisagé. Par contre, lorsque le degré de torsion atteint 270-360°, la torsion (ou volvulus) du côlon replié est alors étranglée et doit être considérée comme une urgence chirurgicale. La torsion étranglée du côlon replié est une des plus douloureuses pathologies gastro-intestinales du cheval (Rakestraw et Hardy, 2012). Des taux de mortalité jusqu'à 65% ont été rapportés (Harrison, 1988).

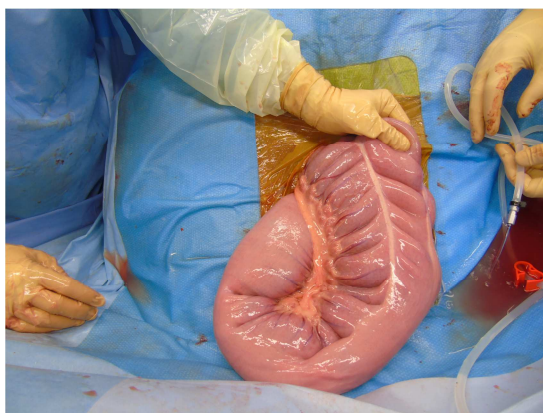


Fig. 5a : Torsion non étranglée du côlon replié.

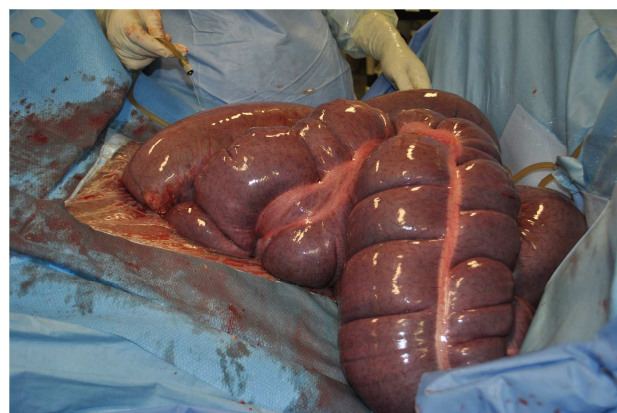


Fig. 5b : Torsion étranglée du côlon replié.

Parmi les autres causes de pathologies du côlon relié, l'entérolithiase, l'infarctus de la paroi du côlon, la colite éosinophilique segmentaire, la colite du côlon dorsal droit (colite ulcérate dont l'association avec l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est reconnue) et les colites par dérive de flore (avec diarrhée) peuvent être cités (Rakestraw et Hardy, 2012). Quelques rares cas d'implication de l'anse pelvienne dans une hernie inguinale, une incarceration dans le foramen épiploïque ou dans le ligament gastrosplénique ont également été décrits (Rakestraw et Hardy, 2012).

1.3.3. Les pathologies du côlon flottant

L'impaction fécale du côlon flottant est rapportée comme la pathologie la plus fréquente du côlon flottant excepté dans les régions à haute incidence d'entérolithiase. La plupart des impactions fécales répondent favorablement à un traitement médical (administration de laxatifs, avec ou sans lavements rectaux) mais certains cas peuvent nécessiter un ramollissement de l'impaction par lavement rectal associé à un massage du côlon flottant. Dans les cas les plus sévères, une entérotomie doit être réalisée pour vider l'impaction. Dans de rares cas, l'impaction provoque des lésions ischémiques murales et cette portion intestinale doit alors être réséquée (Rakestraw et Hardy, 2012).

Les obstructions du côlon flottant par des entérolithes, des fécalithes, des phytobézoars, des trichobézoars ou des corps étrangers (parmi les plus fréquents : cordes à ballots, cordes, sacs en plastique, tissus) sont traitées chirurgicalement par le retrait du matériel causant l'obstruction en réalisant le plus souvent une entérotomie au niveau du côlon flottant (Rakestraw et Hardy, 2012).

Les obstructions étranglées du côlon flottant comprennent entre autres le volvulus, l'étranglement par un lipome pédonculé, les hernies (inguinale, ombilicale,...) et les incarcerations dans les défauts de mésos ou de ligaments (large, gastrosplénique, ...).

Enfin, les pathologies du côlon flottant comprennent aussi les impactions de méconium chez les poulains nouveau-nés, les hématomes intramuraux, les ruptures du méso-côlon (qui peuvent faire suite à la mise bas ou à un prolapsus rectal de grade III ou IV) et les très rares phénomènes néoplasiques (Rakestraw et Hardy, 2012).

1.4. Les pathologies du rectum

Les lacérations rectales et les prolapsus rectaux sont les deux principales pathologies du rectum. Ces pathologies ne seront pas développées ici étant donné le peu de cas entraînant des coliques traitées chirurgicalement avec un abord par la ligne blanche.

2. L'examen du cheval en coliques

L'examen du cheval en coliques est une vraie urgence et un challenge pour le vétérinaire, qui doit déterminer l'origine de la douleur, le pronostic, le traitement (médical ou chirurgical) et les complications potentielles associées. Il doit idéalement pouvoir estimer les coûts des traitements proposés.

2.1. L'examen clinique

Celui-ci commence par un signalement et une prise d'anamnèse détaillée incluant les pathologies antérieures du cheval, le management du cheval, les changements récents, les traitements administrés lors de l'épisode de coliques en cours ainsi que tout autre élément pouvant être un facteur de risques pour telle ou telle pathologie.

Un examen général est ensuite réalisé, en portant une attention particulière aux paramètres cardiovasculaires (couleur des muqueuses, temps de remplissage capillaire, fréquence cardiaque, ...) et aux paramètres digestifs (bruits digestifs, distension abdominale, crottins,...).

Enfin, les examens spéciaux du système digestifs comprennent l'intubation nasogastrique (qui devrait être réalisée dans tous les cas d'examen d'un cheval en coliques afin de permettre la décompression de l'estomac, voire de prévenir sa rupture dans les cas de distension sévère), le fouiller rectal (si la taille et le caractère du patient le permettent) et la paracentèse abdominale (réalisée au moyen d'une aiguille ou d'une canule).

2.2. Les examens complémentaires

Les examens complémentaires les plus fréquemment réalisés chez le cheval en coliques sont les analyses sanguines, l'analyse du liquide péritonéal et les examens d'imagerie médicale (échographie et parfois radiographie).

Les analyses sanguines portent surtout sur l'évaluation de l'état de choc cardiovasculaire du cheval (hématologie, protéines totales, pH et excès de base, lactatémie) ainsi que sur les éventuels déséquilibres électrolytiques. En plus de l'évaluation macroscopique (couleur, turbidité) du liquide péritonéal, ses paramètres les plus fréquemment mesurés sont le comptage leucocytaire, le dosage des protéines totales et des lactates.

La radiographie abdominale, rarement utilisée en routine chez les chevaux en coliques, est surtout utile dans les cas où la présence de matériel radio-opaque est suspectée (sablose ou entérolithes) (Yarbrough *et al.*, 1994; Kendall *et al.*, 2008; Keppie *et al.*, 2008). Elle peut également

aider à localiser le siège de la douleur chez le poulain en coliques (Fischer *et al.*, 1987). L'examen d'imagerie médicale le plus fréquemment réalisé chez le cheval en coliques est l'échographie (transabdominale et/ ou transrectale).

2.2.1. L'échographie transabdominale du cheval en coliques

Bien que l'échographie puisse être utilisée par voie transrectale chez le cheval en coliques, son utilisation par voie transabdominale est encore plus fréquente et fait partie de l'examen d'admission du cheval en coliques dans beaucoup de cliniques. L'échographie transabdominale est relativement facile, non invasive, est bien tolérée par les animaux et permet d'évaluer la position, l'épaisseur de paroi, la motilité et le contenu des intestins. L'échographie transabdominale est particulièrement utile chez les animaux qui ne peuvent pas être examinés par voie transrectale à cause de leur petite taille (poulains, petits poneys), à cause d'un historique de lacération rectale, ou pour des raisons de sécurité ainsi que chez les juments où la gestation est tellement avancée qu'elle limite fortement l'examen transrectal (Le Jeune et Whitcomb, 2014).

Lors de l'évaluation du cheval en coliques aiguës, la saturation des poils en alcool est généralement suffisante pour obtenir des images échographiques interprétables. Toutefois, chez les chevaux obèses, très poilus ou chez certaines races (ânes, chevaux de trait, Frisons, ...), la tonte préalable de l'abdomen peut être nécessaire. L'utilisation d'une sonde curvilinéaire de faible fréquence (2-5 MHz) est idéale car elle permet de visualiser des structures jusqu'à 27 à 30 cm de profondeur. Néanmoins, une sonde transrectale peut également être très utile lors de la prise de décision chirurgicale (Le Jeune et Whitcomb, 2014).

En fonction des cliniciens et des suspicions cliniques, l'échographie transabdominale peut être détaillée et complète mais elle peut alors être chronophage, ou elle peut se limiter à une ou plusieurs zones d'intérêt. Le protocole FLASH (pour fast localised abdominal sonography of horses) décrit par Busoni et collaborateurs (2011) est un intermédiaire entre les 2 techniques d'évaluation précédentes car elle permet d'évaluer 7 zones prédéterminées en quelques minutes (généralement moins de 15 minutes).

L'échographie transabdominale peut aider à diagnostiquer ou à suivre l'évolution de diverses pathologies. Un accrochement néphrosplénique du côlon replié peut être suspecté si la visualisation du rein gauche est empêchée par le côlon replié gauche déplacé (Santschi *et al.*, 1993; Abutarbush et Naylor, 2005). La visualisation de vaisseaux mésentériques distendus dans le flanc droit, près de la jonction costochondrale peut être suggestive d'un déplacement en haut et à droite du côlon replié. (Grenager et Durham, 2011; Ness *et al.*, 2012). L'échographie transabdominale est également très utile en cas de torsion du côlon replié (Pease *et al.*, 2004; Abutarbush, 2006), pour évaluer l'épaisseur du

côlon à l'admission en clinique ou lors du suivi postopératoire (Sheats *et al.*, 2010). Une image échographique en forme de cible ou d'œil de bœuf (bull's-eye appearance'), formée par 2 anses intestinales concentriques est fortement suggestive d'une invagination (Le Jeune et Whitcomb, 2014).

L'échographie transabdominale peut également apporter des informations sur les portions proximales du tube digestif abdominal. La distension de l'estomac ou l'efficacité de sa vidange peut être évaluée au niveau de l'abdomen crânial gauche (Lores *et al.*, 2007). Le duodénum, normalement non palpable par fouiller rectal, peut être évalué de manière constante au niveau de la même fenêtre échographique au niveau du flanc gauche (Kirberger *et al.*, 1995).

Un des intérêts majeurs de l'échographie transabdominale réside dans l'évaluation des autres portions de l'intestin grêle. Elle permet d'évaluer la distension ou l'épaississement d'anses d'intestin grêle (Figures 6a et b) et ainsi de participer à la décision chirurgicale et d'évaluer la réponse aux traitements instaurés, particulièrement en cas d'iléus ou de douleurs postopératoires (Reef *et al.*, 2004). L'échographie transabdominale s'est révélée plus sensible que le fouiller rectal et a permis la détection plus rapide d'anses d'intestin grêle distendues (Klohn *et al.*, 1996; Scharner *et al.*, 2002). En effet, à cause de l'augmentation de leur poids, les anses d'intestin grêle distendues ont tendance à se localiser dans les portions déclives de l'abdomen (l'abdomen ventral sur cheval debout) où elles sont facilement visibles par échographie (Le Jeune et Whitcomb, 2014).

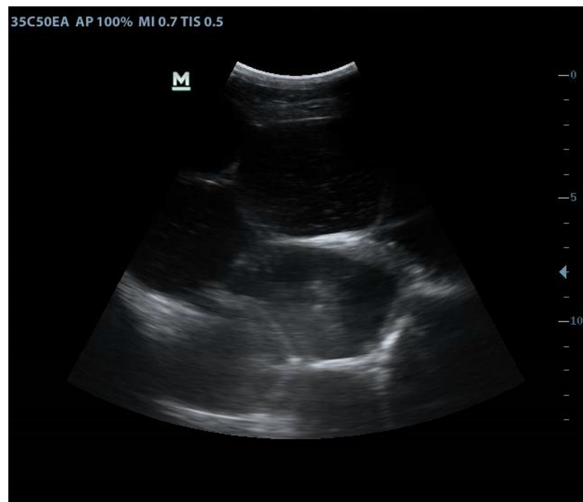


Fig. 6a : Images échographiques d'anses d'intestin grêle distendues.

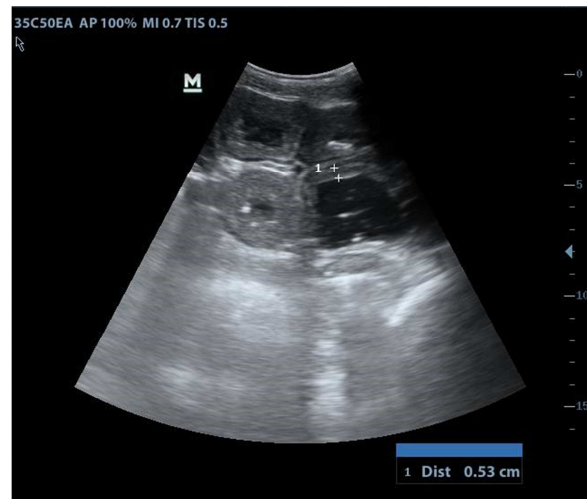


Fig. 6b : Images échographiques d'anses d'intestin grêle à paroi épaissie.

Comme tout examen, l'échographie a ses limites. La profondeur de pénétration limitée des ultrasons ne permet pas une évaluation de tout l'abdomen d'un cheval adulte. De plus, il a été démontré que les images échographiques de l'intestin grêle peuvent être influencées par différentes situations telles que la mise à jeun ou l'administration d'une sédation (Kirberger *et al.*, 1995; Mitchell *et al.*, 2005), qui sont des conditions fréquemment rencontrées lors de l'évaluation d'un cheval en coliques.

3. La prise de décision chirurgicale

Après les examens, le clinicien doit choisir entre 3 options thérapeutiques. Dans les cas où le pronostic est sombre, l'euthanasie peut être le traitement choisi. Dans les autres cas, le clinicien doit décider si une laparotomie exploratrice est requise immédiatement ou si un traitement médical peut être instauré avec réévaluation ultérieure de l'état du patient et de la réponse aux traitements instaurés. Une décision chirurgicale prompte est essentielle afin de maximiser les chances de survie du cheval. A l'inverse, une décision chirurgicale tardive peut entraîner une rupture d'organe ou la détérioration de l'état du patient (Marshall et Blikslager, 2012).

Les principales indications d'une chirurgie sont une douleur importante temporairement soulagée ou réfractaire aux analgésiques, une fréquence cardiaque restant élevée, l'apparition d'une déshydratation, la production de grandes quantités de reflux gastrique, l'absence de borborygmes intestinaux, la détection d'anomalies au fouiller rectal (anses d'intestin grêle ou de gros intestin distendues, bandes charnues tendues), une distension abdominale importante ou progressive et la présence de liquide péritonéal séro-hémorragique contenant un taux augmenté de protéines totales et de leucocytes. Les anomalies détectées par échographie et l'absence de réponse satisfaisante à un traitement médical approprié sont d'autres facteurs plaçant en faveur d'une intervention chirurgicale (Gaughan et Van Harreveld, 2002; Marshall et Blikslager, 2012).

4. La laparotomie exploratrice

Après administration d'un traitement antibiotique et d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien, le cheval est anesthésié puis placé en décubitus dorsal. Des anesthésiques volatils sont ensuite employés pour la maintenance de l'anesthésie générale. Après préparation aseptique de l'abdomen ventral et pose de champs stériles, l'abdomen est ouvert. L'approche la plus fréquemment utilisée est l'incision ventrale médiane (sur la ligne blanche). L'incision ventrale paramédiane, réalisée 8-12 cm latéralement à la ligne blanche, est la deuxième approche la plus utilisée. La principale

indication pour réaliser une incision paramédiane est d'éviter d'inciser à nouveau au niveau de la ligne blanche si cette zone montre des signes d'infection, d'inflammation ou d'adhérences (Kummer, 2012).

Une fois l'abdomen ouvert, la topographie intestinale est vérifiée, les intestins sont repositionnés, dégazés, massés. Pendant l'intervention, la viabilité intestinale peut être évaluée de plusieurs manières : par jugement clinique, par un test à base de fluorescéine, par oxymétrie de surface, par échographie doppler, par mesure de la pression luminale ou par évaluation de plusieurs paramètres sur des coupes histologiques fixées dans de la formaline ou de l'azote liquide (Blikslager et Marshall, 2012). Dans certains cas, une entérectomie et/ou une entérotomie peuvent être nécessaires. Dans d'autres, l'étendue ou la sévérité des lésions, la complexité de l'intervention chirurgicale, le pronostic ou les frais associés peuvent motiver une décision d'euthanasie. Avant la fermeture de l'abdomen et parfois durant les manipulations chirurgicales, diverses stratégies peuvent être utilisées, principalement dans le but de réduire le risque d'adhérences intestinales. L'administration intra-abdominale de solutions cristalloïdes, de carboxyméthylcellulose de sodium, d'hyaluronate de sodium ou l'application d'un drain abdominal permettant la réalisation de lavages abdominaux postopératoires en sont des exemples (Hardy, 2012).

Les techniques de fermeture de l'incision de laparotomie varient beaucoup selon les cliniques. Seule une description succincte en sera donnée ici car ce point sera développé plus loin. La plaie de laparotomie est généralement fermée en 3 plans (ligne blanche, tissu sous-cutané et peau) mais la fermeture en 2 plans (ligne blanche et peau) a également été décrite (Coomer *et al.*, 2007). Le matériel de suture choisi ainsi que le type de suture (points ou surjets) sont également très variables selon les études (Mair *et al.*, 2007). Toutefois, l'utilisation d'un fil tressé résorbable tel que le polyglactin 910 et la réalisation d'un surjet (interrompu ou non) sont souvent citées pour la fermeture de la ligne blanche (Ducharme, 2002; Mair *et al.*, 2007; Kummer, 2012). Pour protéger les plaies de laparotomie, principalement lors du réveil d'anesthésie générale, l'application d'un stent, d'un champ collant ou d'un bandage abdominal est décrite (Ducharme, 2002; Mair *et al.*, 2007; Kummer, 2012).

5. Les soins postopératoires

Les soins postopératoires sont essentiels après une chirurgie de coliques. Ils ont plusieurs rôles : assurer le confort du patient et la reprise du transit digestif, corriger/ maintenir le statut cardiovasculaire, et prévenir, détecter rapidement et traiter les éventuelles complications postopératoires (Hardy, 2012).

Bien qu'il puisse varier d'une clinique à l'autre, le protocole pour les soins post laparotomie exploratrice peut globalement être décrit comme suit. Jusqu'à la normalisation de son statut cardiovasculaire et d'hydratation, le cheval est maintenu sous perfusion (Ringer Lactate, Plasmalyte A, Normosol-R, ...). Des bilans sanguins (mesurant principalement les ions, l'hématocrite, les protéines totales et la créatinine) réalisés régulièrement (généralement toutes les 4-6 heures pour les protéines totales et l'hématocrite alors que la créatinine est généralement dosée 1 fois par jour jusqu'à sa normalisation) permettent d'adapter les débits de perfusion et les éventuelles compléments nécessaires (en ions, en plasma, etc) (Hardy, 2012).

Une antibiothérapie à large spectre ayant le moins d'effet possible sur la flore intestinale est généralement utilisée (par exemple pénicilline, gentamicine). La durée du traitement antibiotique est très variable selon les cas et les cliniques. Néanmoins, les critères objectifs fréquemment employés pour déterminer le moment d'arrêt du traitement antibiotique sont la normalisation du comptage leucocytaire sans neutrophiles immatures ('bands'), une température rectale normale, l'absence d'inconfort abdominal et le retour à un appétit normal (Hardy, 2012).

Un traitement analgésique (le plus fréquent est la flunixin méglumine, éventuellement associée à d'autres molécules) est également administré aux chevaux opérés de coliques. La durée du traitement dépend essentiellement du confort du patient (généralement 3-5 jours).

Au besoin, le reflux gastrique est prélevé ou des laxatifs peuvent être administrés via la sonde nasogastrique. Dès que possible, le cheval est réalimenté avec des petites rations de foin ou d'herbe et la ration est progressivement augmentée.

En plus de ces traitements, des thérapies additionnelles peuvent être administrées en fonction des facteurs de risque du cheval, des complications rencontrées ou des habitudes de la clinique. Ainsi, par exemple, des traitements procinétiques (lidocaïne, érythromycine, métoclopramide, etc) sont utilisés pour prévenir ou traiter un iléus postopératoire (Van Hoogmoed, 2003). L'administration d'héparines fractionnées est utilisée dans certains établissements pour diminuer l'incidence de la fourbure (de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2009). L'application de bandages abdominaux régulièrement renouvelés est parfois envisagée afin de diminuer le risque de complication de plaie (Smith *et al.*, 2007). Les complications postopératoires les plus fréquentes ainsi que leur traitement seront discutées plus loin.

B. Pathophysiologie des pathologies intestinales

1. Pathophysiologie du choc

1.1. De l'obstruction à l'ischémie

1.1.1. Les obstructions étranglées et les lésions d'infarctus sans étranglement

Les obstructions étranglées sont des occlusions concomitantes de la lumière intestinale et de la vascularisation. Le degré d'occlusion vasculaire est variable. Dans la plupart des cas, les veines, dont les parois sont plus fines et plus compliantes, sont oblitérées avant les artères. Ceci se traduit par l'arrivée de sang artériel dans une paroi intestinale où le sang veineux ne s'évacue plus. Ce phénomène est appelé l'obstruction étranglée hémorragique. Les cas d'étranglement intestinal où les veines et les artères sont occluses de manière simultanée sont appelés des obstructions étranglées ischémiques (Blikslager et Marshall, 2012) (Figure 7).

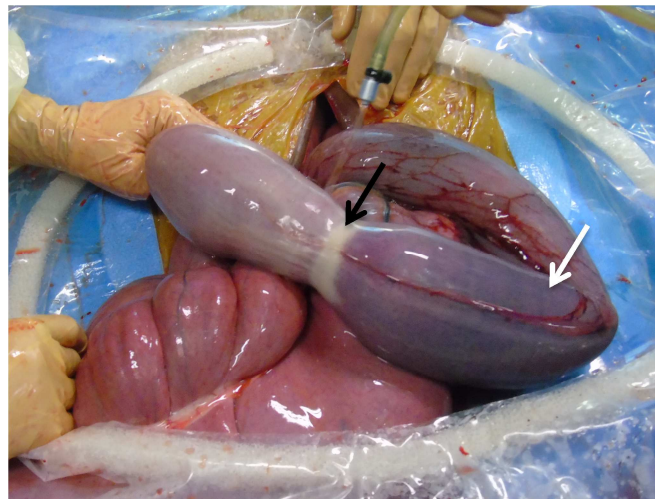


Fig. 7 : Zones d'obstruction étranglée ischémique (flèche noire) et d'obstruction étranglée hémorragique (flèche blanche) sur l'iléon.

Les phénomènes d'infarctus sans étranglement (secondaires entre autres à des lésions de l'artère mésentérique crâniale causées par la migration de *Strongylus vulgaris*) provoquent une dégénérescence ou une nécrose bien démarquée d'une ou de plusieurs région(s) intestinale(s). Des emboles thrombotiques et des vasospasmes ont été impliqués dans leur pathogénie (Blikslager et Marshall, 2012).

1.1.2. Les obstructions simples

Bien que des obstructions intestinales simples ne provoquent initialement pas de lésion intestinale, il a été démontré qu'à mesure que la distension intestinale augmente, des lésions similaires

à celles observées dans les phénomènes ischémiques apparaissent (Dabareiner *et al.*, 1993b; Dabareiner *et al.*, 2001b). Il semblerait qu'au-delà d'une certaine pression intraluminaire, les vaisseaux de la paroi intestinale soient comprimés, ce qui mène dès lors à une réduction de la perfusion des couches muqueuse et séro-musculaire de l'intestin (Allen *et al.*, 1986; Allen *et al.*, 1988). Cela se traduit par la desquamation de l'épithélium de la muqueuse (Dabareiner *et al.*, 1993a). La couche séromusculaire semble toutefois être plus sévèrement atteinte par les effets de la distension intestinale. En effet, expérimentalement, la distension intestinale a provoqué la perte de cellules mésothéliales, l'infiltration de neutrophiles et la progression de l'œdème après décompression. Ces lésions ont ensuite favorisé la formation d'adhérences (Dabareiner *et al.*, 2001a). Sur base de protocoles expérimentaux similaires, le côlon replié serait beaucoup plus résistant aux lésions séromusculaires que l'intestin grêle (Dabareiner *et al.*, 2001a).

1.2. Le choc au niveau cellulaire

1.2.1. Les principaux médiateurs inflammatoires

Il y a littéralement des milliers de molécules impliquées dans la cascade inflammatoire. Les plus étudiées sont les métabolites de l'acide arachidonique, les cytokines, les protéines de la phase aiguë (APP pour acute phase proteins), le Platelet-Activating Factor (PAF), les formes activées de l'oxygène (ROS pour reactive oxygen species), les peptides vasoactifs et chimiotactiques, le facteur tissulaire et les enzymes protéolytiques.

Les eicosanoïdes (les leukotriènes et les prostanoïdes) sont les métabolites de l'acide arachidonique. Sous l'action de la phospholipase A2, l'acide arachidonique, qui est un des principaux constituants phospholipidiques des membranes cellulaires, est clivé. Il est ensuite métabolisé soit par les lipo-oxygénases en leukotriènes, soit par les cyclo-oxygénases en prostanoïdes, parmi lesquels se trouvent le thromboxane A2 (TXA2), les prostaglandines (PGs) et la prostacycline (PGI2). Les prostanoïdes participent à l'hémostase et sont également des substances vasoactives : le TXA2 et la PGF2 α sont vasoconstricteurs alors que les PGI2 et PGE2 sont vasodilatatrices. Les leukotriènes sont entre autres des 'attracteurs chimiotactiques' et peuvent modifier la perméabilité vasculaire (Barton et Peroni, 2012).

Les cytokines sont des protéines qui 'répondent rapidement' ('early responders') à la présence d'agents infectieux ou de lésions tissulaires. Elles peuvent être pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires. Le tumor necrosis factor (TNF), les interleukines 1, 6 et 8 (IL-1, IL-6, IL-8) et l'interféron- γ (INF- γ) sont des cytokines pro-inflammatoires. Les macrophages et les monocytes en sont les principales sources, bien que d'autres types de cellules puissent également en produire. Parmi les principales fonctions des TNF, IL-1 et 6, l'initiation de la coagulation, la fibrinolyse, l'activation du complément et l'appel chimiotactique des neutrophiles peuvent être cités. Les interleukines 4, 10,

11 et 13, ainsi que le transforming growth factor- β sont des exemples de cytokines anti-inflammatoires (Barton et Peroni, 2012).

Une APP est toute protéine dont la concentration sanguine augmente ou diminue d'au moins 25% lors d'un stimulus inflammatoire (Gabay et Kushner, 1999). Il en existe des centaines. Les APP peuvent être classées en positives ou négatives, selon que leur concentration augmente ou diminue suite à l'inflammation. L'albumine est un exemple d'APP négative. Les APP positives peuvent également être classées en 'majeures' ou 'modérées' selon plusieurs critères dont la cinétique et l'amplitude de l'augmentation de concentration (augmentation rapide et de plus de 10 fois pour les APP 'majeures' et augmentation plus lente et seulement d'une à 10 fois pour les APP 'modérées'). Pratiquement, seul le serum amyloïd A (SAA), dont la concentration peut être multipliée par plus de 100 lors d'inflammation, répond à tous les critères des APP majeures chez le cheval. Le fibrinogène, l'haptoglobine, la protéine C-réactive, l' α 1-acid glycoprotein (AGP) sont des exemples d'APP positives modérées chez le cheval (Crisman *et al.*, 2008).

Le PAF provient, comme les eicosanoïdes, du clivage la membrane phospholipidique des cellules par la phospholipase A2. Ses rôles incluent la vasodilatation, l'augmentation de perméabilité vasculaire, l'agrégation plaquettaire et le recrutement et l'activation des phagocytes (Barton et Peroni, 2012).

Les ROS sont des médiateurs dérivés de l'oxygène et dont la production la plus abondante est due aux phagocytes (monocytes-macrophages et neutrophiles). Parmi les ROS les plus souvent mentionnées se trouvent le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxyde nitrique (NO) et les radicaux libres de l'oxygène caractérisés par la présence d'un atome d'oxygène avec un électron non apparié (anion superoxyde O_2^- et radical hydroxyle OH^{\cdot}). A l'exception de l'anion superoxyde, ce sont généralement des oxydants très réactionnels. Dans leur quête pour retrouver un deuxième électron, les radicaux libres de l'oxygène peuvent réagir avec n'importe quelle molécule et provoquent alors des dommages moléculaires ainsi que la formation de nouveaux radicaux libres (Barton et Peroni, 2012).

Parmi les peptides vasoactifs et chimiotactiques, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine, l'angiotensine, l'endothéline et les composants du complément (C3a, C5a) peuvent être cités. La bradykinine et l'histamine ont des propriétés vasodilatatrices alors que l'angiotensine et l'endothéline sont vasoconstrictrices (Barton et Peroni, 2012).

1.2.2. La cascade d'évènements

Au niveau de l'intestin ischémique, la combinaison d'une diminution de l'apport en oxygène et d'une augmentation de l'accumulation des produits de dégradation entraîne une perte des fonctions

critiques énergie-dépendantes telles que l'activité enzymatique, les pompes membranaires et l'activité mitochondriale, menant à un gonflement cellulaire et la libération du calcium intracellulaire. Les lipides cytotoxiques, les enzymes et les formes activées de l'oxygène (ROS) libérés par les cellules endommagées altèrent d'autres cellules et déclenchent une multitude de cascades (Carr, 2012).

Les cellules endothéliales endommagées et l'exposition du facteur tissulaire sous endothélial activent les cascades de la coagulation et du complément et finalement stimulent la réponse inflammatoire. Les membranes cellulaires lésées provoquent la libération et l'activation de la cascade de l'acide arachidonique et la production de diverses cytokines, de prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et de leukotriènes. Ces médiateurs ont de multiples fonctions, notamment l'activation de la coagulation et des plaquettes, l'altération du flux sanguin via la vasoconstriction et la vasodilatation, et l'augmentation de l'activité chimiotactique qui stimule l'afflux et l'activation de cellules inflammatoires, avec libération subséquente d'enzymes lysosomales et de ROS. La production de ROS est en outre augmentée par la défaillance mitochondriale et la libération du calcium intracellulaire. Enfin, la formation de microthrombi couplée à une coagulopathie avec activation et adhésion plaquettaire entrave l'arrivée du flux sanguin aux tissus locaux, ce qui aggrave davantage la situation (Carr, 2012).

1.3. Le phénomène de reperfusion

Les lésions de reperfusion sont l'exacerbation des dommages tissulaires survenant lorsqu'un tissu ischémique est réoxygéné. De manière générale, les lésions tissulaires sont initiées par les ROS et aggravées par les neutrophiles.

Au niveau de l'intestin grêle, les lésions de reperfusion sont initiées durant l'ischémie lorsque l'enzyme xanthine déshydrogénase est convertie en xanthine oxydase, et que son substrat, l'hypoxanthine, s'accumule suite à la synthèse réduite d'ATP. L'activité de la xanthine oxydase nécessite la présence d'oxygène comme accepteur d'électron. Dès lors, cette activité est faible durant l'ischémie. Par contre, durant la reperfusion, la xanthine oxydase dégrade rapidement l'hypoxanthine en présence d'oxygène. Celui-ci acquiert un électron supplémentaire, produisant l'anion superoxide qui est surtout le précurseur d'autres ROS, mais qui par lui-même interagit avec les membranes lipidiques, déclenchant le métabolisme de l'acide arachidonique, conduisant à la production de facteurs chimiotactiques pour les neutrophiles, tels que le leukotriène B₄ (Bliklager et Marshall, 2012). Au niveau du côlon, les quantités de xanthine oxydase semblent non significatives. D'autres sources d'enzymes oxydantes telles que l'aldéhyde oxydase ont été proposées comme sources potentielles de ROS (Moore *et al.*, 1994).

Dès lors, au niveau du site lésionnel, en plus de l'accumulation initiale de neutrophiles, provoquée et exacerbée par la vasoconstriction (en réponse, notamment, à l'hypovolémie), d'autres neutrophiles sont appelés en nombre suite à la libération de facteurs chimiotactiques. Cet afflux massif de neutrophiles contribue davantage à l'aggravation des lésions tissulaires car les neutrophiles activés sont une source majeure de ROS.

De plus, lorsque la reperfusion de tissus ischémiques est restaurée, les cascades cellulaires et immunohistochimiques activées précédemment décrites sont libérées dans la circulation veineuse, ce qui amplifie encore la réaction inflammatoire (Carr, 2012).

1.4. Le rôle de la mitochondrie dans le phénomène d'ischémie-reperfusion

Dans les conditions normales de respiration aérobie, la mitochondrie utilise la majeure partie de l'oxygène cellulaire pour produire de l'ATP (adénosine triphosphate). Seule une petite partie de l'oxygène réduit par la mitochondrie forme l'anion superoxide, qui est éliminé ou maintenu à un niveau bas dans la cellule par les systèmes protecteurs endogènes (Grulke, 2002).

Durant l'anoxie, la respiration mitochondriale est bloquée et le pool des nucléotides adénylés (ATP, ADP, AMP) de la cellule s'effondre. La chute des concentrations intracellulaires en ATP entraîne un dysfonctionnement des pompes ioniques de la membrane plasmique et du réticulum endoplasmique. Ces dysfonctionnements provoquent, entre autres, l'accumulation du calcium ionisé dans la cellule. De plus, des ROS sont produits par la mitochondrie, notamment via l'activation des NO synthases suite à l'augmentation du calcium. Ces ROS peuvent altérer les complexes respiratoires de la mitochondrie. Le fonctionnement perturbé de la mitochondrie provoque une production élevée d'anion superoxide, principalement durant la réoxygénation (Grulke, 2002).

Plusieurs éléments contemporains de la reperfusion, comme la surcharge calcique, la déplétion en nucléotides adényliques et l'excès de ROS vont entraîner l'ouverture du pore de transition de perméabilité de la mitochondrie. Cette ouverture provoque la perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane mitochondriale interne, permettant ainsi une communication libre entre la matrice et le cytosol (Cour et Argaud, 2010). S'ensuivront une entrée excessive d'eau dans la matrice, le gonflement de la matrice et la rupture de la membrane mitochondriale externe. Cette dernière induit la libération dans l'espace intermembranaire de molécules pro-apoptotiques telles que le cytochrome C et l'apoptosis inducing factor, qui mènent à la mort cellulaire par des mécanismes dépendants et indépendants des caspases. Les mitochondries sont donc les arbitres finaux de la vie et de la mort de la cellule puisque ces organelles non seulement sont requises pour la production d'ATP mais peuvent aussi déclencher l'apoptose ou la nécrose de la cellule (Honda *et al.*, 2005).

Les lésions mitochondriales responsables de la mort cellulaire peuvent survenir au niveau de l'intestin impliqué initialement par la lésion étranglée provoquant l'ischémie puis la reperfusion mais ces lésions mitochondriales peuvent également être observées au niveau d'organes distants suite à l'hypotension réfractaire systémique liée au choc ou suite à la libération dans la circulation systémique de médiateurs inflammatoires cytopathiques tels que le TNF α . Ces mécanismes permettent d'expliquer pourquoi certains patients décèdent de défaillance multi-organique (voir plus loin) des jours ou des semaines après l'apparition de la lésion initiale et dans beaucoup de cas, après que la lésion initiale ait été guérie (Crouser, 2004). Ainsi, il a été suggéré que des désordres du métabolisme énergétique des mitochondries des cellules musculaires intestinales pourraient contribuer au développement de l'iléus (Chen *et al.*, 2015), complication postopératoire associée à un taux de mortalité significatif. Des dysfonctionnements mitochondriaux ont également été mis en évidence dans des microbiopsies musculaires de chevaux atteints de fourbure aiguë, une autre complication potentielle des pathologies intestinales pouvant entraîner l'euthanasie du patient (Serteyn *et al.*, 2014).

1.5. L'endotoxémie

Au niveau intestinal, toutes les cascades cellulaires et immunohistochimiques décrites plus haut conduisent à une perte de l'intégrité de la barrière formée par la muqueuse intestinale, qui entraîne ainsi le passage d'endotoxines dans la circulation systémique.

L'endotoxine est la portion lipopolysaccharidique, appelée LPS, de la membrane externe des bactéries gram négatives. Les endotoxines sont libérées à partir de la membrane cellulaire externe de ces bactéries lorsque ces dernières se multiplient ou se lysent en mourant. Les endotoxines sont constituées de 3 parties : l'antigène O, qui est une portion polysaccharidique hautement variable ; la région 'Core', constituée essentiellement de monosaccharides ; et le lipide A, qui est la portion hautement toxique. Elles ne sont pas directement toxiques pour les muqueuses ou la peau, mais doivent pénétrer dans la circulation sanguine pour manifester leurs effets pathologiques. Une fois dans le sang, les endotoxines peuvent être captées par une protéine de la phase aiguë, le LPS binding protein (LPB). Le LPB peut alors présenter l'endotoxine aux récepteurs de surface des cellules de défense de l'hôte, tels que le CD14 et le TLR4 (Toll Like Receptor 4) et activer ainsi la cascade inflammatoire (Barton et Peroni, 2012).

Etant donné la quantité importante de bactéries gram négatives dans la flore intestinale résidente du cheval, les intestins du cheval constituent un formidable réservoir à endotoxines. Chez l'animal sain, cette source d'endotoxines est confinée à la lumière intestinale par les barrières protectrices de la muqueuse mais, lorsque la paroi intestinale est endommagée comme dans les phénomènes inflammatoires et ischémiques, les endotoxines ont alors accès à la circulation sanguine. Bien que l'endotoxémie soit souvent associée aux pathologies gastro-intestinales chez le cheval, tout

cheval présentant une infection par des bactéries gram négatives peut potentiellement développer une endotoxémie. Les métrites septiques, les pleuropneumonies et les péritonites septiques en sont autant d'autres causes potentielles (Barton et Peroni, 2012).

1.6. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)

Lors d'une infection bactérienne ou de tout autre processus causant des lésions tissulaires, le but de la réaction inflammatoire est de contenir l'infection, stimuler les défenses de l'hôte et promouvoir la réparation tissulaire. Si la réponse inflammatoire est exagérée, les mécanismes visant au départ à la protection et la réparation des tissus lésés peuvent alors devenir tout aussi nocifs voire même encore plus délétères pour l'hôte que la lésion initiale (Barton et Peroni, 2012). L'état clinique dans lequel la réponse à une lésion ou infection se traduit par une réaction inflammatoire systémique exagérée est appelé le « syndrome de réponse inflammatoire systémique » ou SIRS (pour systemic inflammatory response syndrome) (Bone *et al.*, 1992). Ce syndrome peut être initié par de multiples causes, dont l'infection, l'endotoxémie ou des lésions non infectieuses telles qu'un trauma sévère, une ischémie, une maladie à médiation immune, une chirurgie, une hypothermie ou hyperthermie, ou une intense hypoxémie (par exemple en cas de choc hémorragique) (Barton et Peroni, 2012). Lorsque le SIRS est causé par une infection, le terme « sepsis » est alors employé (Bone *et al.*, 1992). Des endotoxémies induites expérimentalement sont fréquemment employées chez l'homme et le cheval pour obtenir des modèles de SIRS (Calvano et Coyle, 2012; Forbes *et al.*, 2012; Scheff *et al.*, 2012).

En médecine humaine, des critères spécifiques ont été établis pour poser un diagnostic de SIRS. Le patient doit présenter au minimum 2 des critères suivants : (1) une température corporelle supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, (2) une fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute (bpm), (3) une tachypnée, manifestée par une fréquence respiratoire supérieure à 20 respirations par minute (rpm), ou de l'hyperventilation, manifestée par une pression partielle artérielle en CO₂ (PaCO₂) de moins de 32 mm Hg, et (4) des modifications du comptage leucocytaire avec un comptage leucocytaire supérieur à 12000 leucocytes/ ml, ou inférieur à 4000 leucocytes /ml, ou la présence de plus de 10% de neutrophiles immatures ('bands') (Bone *et al.*, 1992).

En médecine équine, il n'existe pas de consensus pour les critères de diagnostic du SIRS. Néanmoins, de nombreux auteurs ont adapté les critères de la médecine humaine pour les poulains (Corley *et al.*, 2000) ou pour les chevaux adultes (Epstein *et al.*, 2011; Schwarz *et al.*, 2012). Il existe donc de légères différences de critères d'une étude à l'autre. Une des transpositions les plus fidèles des critères de SIRS de la médecine humaine à la médecine équine est la présence de minimum 2 des critères suivants : (1) une température corporelle supérieure à 38,6°C ou inférieure à 36,6°C, (2) une fréquence cardiaque supérieure à 60 bpm, (3) une fréquence respiratoire supérieure à 20 rpm ou une PaCO₂ inférieure à 32 mm Hg, et (4) des modifications du comptage leucocytaire avec un comptage

leucocytaire supérieur à 14000 leucocytes/ ml, ou inférieur à 4000 leucocytes /ml, ou la présence de plus de 10% de neutrophiles immatures ('bands') (Barton et Peroni, 2012).

1.7. Le syndrome de défaillance multi-organique (MODS)

Lorsqu'un patient développe un SIRS, deux issues sont possibles. La première possibilité est que les mécanismes anti-inflammatoires développés par l'organisme soient suffisamment efficaces pour permettre le retour progressif à l'homéostasie. Dans le second scénario, la réaction inflammatoire s'exacerbe et provoque la défaillance de plusieurs organes (MODS pour multiple organ dysfunction syndrome), qui peut conduire à la mort (Barton et Peroni, 2012). Les choses peuvent donc être résumées comme suit : le SIRS décrit un processus et le MODS est une issue potentielle de ce processus (Nathens et Marshall, 1996). Le MODS peut être primaire et concerner l'organe subissant la lésion initiale, ou être secondaire et atteindre alors un organe distant de celui qui a subi la lésion initiale. De plus, comme le fonctionnement correct d'un organe dépend souvent du bon fonctionnement d'un autre, les effets systémiques de la défaillance d'un seul organe peuvent contribuer à la défaillance d'autres (Barton et Peroni, 2012).

La présence d'un MODS peut être envisagée si plus d'un système majeur est altéré au point de nécessiter un traitement de soutien (Furr, 2003). Actuellement, il n'y a pas encore de consensus pour les critères qui déterminent la dysfonction d'un organe chez le cheval. Dès lors, les critères proposés ci- après sont basés sur les informations pratiques se rapportant au cheval, guidées par les critères utilisés en médecine humaine (Barton et Peroni, 2012).

Le diagnostic de dysfonction gastro-intestinale est principalement lié à l'iléus. Chez le cheval, les signes cliniques suivants pourraient constituer des critères de défaillance intestinale : la présence de signes de coliques, une diminution des bruits digestifs, une distension abdominale, de la diarrhée, du reflux en quantité importante et la présence de signes d'inconfort nécessitant l'arrêt de la nutrition parentérale.

Les éléments principaux qui définissent la défaillance du système de la coagulation sont une coagulation excessive, la perte de la fibrinolyse et la perte des activités anticoagulantes. Ces événements conduisent à la formation de thrombi, particulièrement dans l'espace microvasculaire. Lorsque la formation de thrombi est excessive ou prolongée, les plaquettes, les facteurs fibrinolytiques et les facteurs de la coagulation et de l'anticoagulation sont consommés et un stade hémorragique peut s'ensuivre. Cet état de coagulopathie s'appelle la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les signes cliniques de la CIVD incluent les thrombi, les pétéchies, les ecchymoses, les hémorragies excessives au niveau des orifices muco-cutanés ou au niveau de zones de trauma. Les perturbations du

système de la coagulation et de la fibrinolyse peuvent conduire *in fine* à la formation d'adhérences abdominales, au développement d'une fourbure ou de thrombophlébites.

Les signes cliniques suggestifs d'une dysfonction musculo squelettique incluent la faiblesse, le décubitus et la réticence à se déplacer. La fourbure représente une manifestation unique de MODS chez le cheval de par la sensibilité élevée de la lamina du pied équin à des lésions de concussion directes, une modification de la distribution du poids, ainsi qu'aux lésions produites par la réponse systémique à l'endotoxémie, une pathologie gastro-intestinale aiguë, un sepsis, une maladie métabolique ou des changements alimentaires.

La défaillance respiratoire est caractérisée par une hypoxémie et la présence bilatérale et diffuse d'infiltrats pulmonaires sur les radiographies thoraciques en l'absence d'hypertension atriale gauche. Les troubles cliniques provoquant l'apparition aiguë d'une défaillance respiratoire sont une lésion pulmonaire aiguë (ALI pour acute lung injury) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS pour acute respiratory distress syndrome). Les signes cliniques associés sont de la tachypnée, une respiration laborieuse, une dilatation des naseaux, de la toux, un jetage nasal mousseux bilatéral et des crépitements pulmonaires.

Les signes cliniques d'une défaillance rénale incluent une production diminuée d'urine et des œdèmes sous-cutanés ou pulmonaires. Chez l'homme, l'insuffisance rénale aiguë est définie par la présence d'une augmentation de la concentration de la créatinine sérique ou par une oligurie avec normovolémie, sans évidence d'une obstruction post-rénale dans les 2 cas. En médecine humaine, la première cause d'insuffisance rénale aiguë est la nécrose tubulaire, qui survient suite à une réduction systémique ou locale du flux sanguin qui conduit à l'hypoxie et puis à la mort cellulaire.

La défaillance hépatique n'est pas fréquente chez les chevaux souffrant de MODS. Néanmoins, comme le foie a de multiples fonctions, dont entre autres, la synthèse de l'albumine et des facteurs de la coagulation, la digestion, la détoxification, le stockage de vitamines et l'hématopoïèse extramédullaire, une insuffisance hépatique pourrait provoquer de graves troubles comme une encéphalopathie ou une coagulopathie. Des critères d'insuffisance hépatique chez le cheval pourraient être une augmentation persistante des concentrations sériques de sorbitol déshydrogénase (SDH) ou de γ -glutamyltransférase (GGT), et une augmentation de la concentration sérique d'acides biliaires.

Plusieurs paramètres ont été suggérés pour déterminer une défaillance cardiovasculaire chez l'homme : la lactatémie, une hypotension, des arythmies pathologiques (particulièrement d'origine ventriculaire), des signes d'ischémie myocardique (comme une augmentation de la concentration de la troponine cardiaque), la perte de la variabilité de la fréquence cardiaque, une diminution de la

contractilité et du débit cardiaque, et la nécessité d'un traitement vasopresseur. La plupart de ces critères sont transposables au cheval.

Le diagnostic de dysfonction neurologique est essentiellement basé sur la présence de signes suggestifs d'une modification du comportement, de dépression, faiblesse, ataxie et stupeur. De nombreux éléments peuvent affecter les fonctions neurologiques, comme par exemple : l'hypoxie, les perturbations électrolytiques, les modifications de l'homéostasie du glucose, les microthromboses et une encéphalopathie hépatique (Barton et Peroni, 2012).

En médecine humaine, la défaillance pancréatique est décrite dans le MODS (Sganga *et al.*, 1996). Chez le cheval, il est raisonnable de suspecter qu'une pancréatite aiguë soit également impliquée dans ce processus pathologique, au vu des taux élevés de trypsine plasmatique détectés chez des chevaux opérés pour coliques, particulièrement lorsque ceux-ci étaient atteints de choc endotoxinique ou présentaient de graves complications postopératoires (Grulke *et al.*, 2002). Néanmoins, les atteintes pancréatiques sont probablement largement sous-diagnostiquées de manière *ante mortem* à cause des symptômes non spécifiques de douleur abdominale qui les accompagnent (Edery *et al.*, 2015).

Plus le nombre d'organes défaillants augmente, plus la probabilité de mort augmente. En médecine humaine, le taux de mortalité est proche de 100% chez les patients présentant 4 organes défaillants ou plus (Deitch et Goodman, 1999).

2. Le neutrophile et ses enzymes

2.1. Le neutrophile

Les polymorphonucléaires neutrophiles (PMN), appelés communément neutrophiles, sont issus des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ils constituent 60 à 75% des leucocytes. En l'absence d'inflammation, les neutrophiles ne circulent que quelques heures dans le courant sanguin puis deviennent sénescents et sont éliminés par le foie, la rate ou la moelle osseuse (Demaret *et al.*, 2014).

En cas d'inflammation et plus particulièrement en cas d'infection, les neutrophiles sont attirés précocement et massivement par des facteurs chimiotactiques et atteignent le lieu d'infection par diapédèse en traversant des capillaires dont la perméabilité s'est accrue. Ils phagocytent les microorganismes dans le phagosome, qui fusionne avec les granules contenant les enzymes lysosomiales pour former le phagolysosome à l'intérieur duquel les particules infectieuses sont digérées. L'activation des neutrophiles conduit à la digestion des microorganismes par 2 voies complémentaires. La première, indépendante de l'oxygène, résulte de l'intervention des enzymes protéolytiques et hydrolytiques du lysosome. La seconde consiste en une activation de la

consommation d'oxygène appelée flambée respiratoire. Cette dernière implique le fonctionnement de 3 enzymes : la NADPH-oxydase, la myéloperoxydase (MPO) et la NO synthase, agissant de concert en produisant des ROS capables de détruire les capsules polysaccharidiques bactériennes résistantes aux enzymes protéolytiques (Serteyn *et al.*, 2003).

Les neutrophiles contiennent plusieurs types de granules. Les granules primaires, ou azurophiles, contiennent la MPO, l'élastase, des défensines et des protéines capables d'augmenter la perméabilité des bactéries. Les granules secondaires ou spécifiques contiennent des protéines anti-microbiennes comme la lactoferrine. Les granules tertiaires contiennent principalement des gélatinases (Borregaard et Cowland, 1997; de la Rebière de Pouyade, 2010).

Parmi les enzymes du neutrophile, notre choix d'étude s'est porté sur la MPO et l'élastase, qui seront développées ci-dessous.

2.2. La myéloperoxydase

La myéloperoxydase est une enzyme hémique présente en concentrations importantes dans les granules primaires des neutrophiles (Borregaard et Cowland, 1997; Klebanoff, 2005). Les monocytes en contiennent également une faible quantité mais celle-ci devient indétectable lors de la maturation en macrophages (Mathy-Hartert *et al.*, 1996). L'enzyme mature est un homodimère symétrique glycosylé, formé de 2 hémi-enzymes, chacune à 2 sous-unités (une chaîne légère et une chaîne lourde). Son poids moléculaire varie de 120 à 150 kDa (Mathy-Hartert *et al.*, 1998; Nauseef, 2001; Serteyn *et al.*, 2003).

La MPO est responsable de la synthèse directe ou indirecte de nombreuses espèces oxydantes qui participent à la défense de l'hôte: à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 , dérivé de l'anion superoxyde lui-même produit par la NADPH-oxydase) et de l'anion chlorure, elle produit l'acide hypochloreux (HOCl), un puissant agent oxydant nécessaire à la destruction des microorganismes dans le phagolysosome. Grâce à sa double activité de peroxydase et de chloration, elle interfère, par elle-même ou par l'intermédiaire du produit de son activité de chloration (HOCl), avec le peroxyde d'azote ou les nitrites (dérivés du NO [monoxyde d'azote] et de la décomposition du peroxyde d'azote formé par la réaction du NO avec l'anion superoxyde) pour former des composés instables (essentiellement le chlorure de nitryle) capables de nitrer et de chlorer (Serteyn *et al.*, 2003).

L'activité antimicrobienne de la MPO peut s'exercer à l'intérieur des neutrophiles, dans le phagolysosome, mais également être extracellulaire, en se fixant en de nombreux points sur les structures polysaccharidiques des membranes des microorganismes trop volumineux que pour être phagocytés. Lors d'une activation normale, l'activité de la MPO se déroule majoritairement dans les vacuoles intracellulaires et seules des quantités limitées de l'enzyme sont libérées dans le milieu

extracellulaire. Lorsque la réaction inflammatoire devient incontrôlée, suite à la dégranulation ou la mort des neutrophiles, la MPO est libérée dans le milieu extracellulaire où elle risque de provoquer des dommages, notamment en se fixant sur les cellules endothéliales. Dans le sang, elle est liée et inactivée de façon réversible par l'albumine et d'autres protéines comme la céruloplasmine. La présence de concentrations anormalement élevées de MPO dans le plasma, le liquide péritonéal, pleural ou de lavage broncho-alvéolaire et dans les tissus est donc considérée comme un marqueur d'une activation importante ou excessive des neutrophiles (Serteyn *et al.*, 2003).

De par ses effets toxiques, la MPO est impliquée dans les pathologies inflammatoires aiguës, mais également dans le développement de cancers, d'athérosclérose et de la maladie d'Alzheimer en médecine humaine (Serteyn *et al.*, 2003).

2.3. L'élastase

L'élastase est une enzyme protéolytique (protéase) appartenant à la grande famille des protéases à sérine, ainsi nommées parce qu'elles contiennent une sérine particulièrement active dans leur site catalytique. Au sein de cette famille, l'élastase est « spécialisée » dans l'hydrolyse des acides aminés neutres à courte chaîne latérale et est capable de solubiliser de l'élastine réticulée mature, fibreuse (Caughey, 1994; Bieth, 2001). Néanmoins, le rôle d'une élastase ne se limite pas à l'hydrolyse de l'élastine et d'autres protéines peuvent également être dégradées sous son effet (Bieth, 1986). Dans la mesure où cette étude s'intéresse essentiellement au neutrophile, le terme 'élastase' se rapportera uniquement à l'élastase du neutrophile dans la suite de ce texte.

L'élastase est contenue, à l'instar de la MPO, en concentration importante dans les granules azurophiles des neutrophiles (Shapiro, 2002). Il semblerait qu'à part quelques différences structurelles, les élastases des neutrophiles équins et humains possèdent les mêmes propriétés générales (Dubin *et al.*, 1994).

Parmi les rôles de l'élastase, le remodelage de tissus endommagés a été cité (Dagleish *et al.*, 1999). Un rôle antimicrobien lui est aussi attribué. Sa présence semble en effet requise pour une destruction intracellulaire efficace de bactéries gram négatives, mais pas gram positives. Ses effets les plus importants pourraient se situer au niveau gastro-intestinal où il a été démontré, chez des souris, qu'elle dégradait de manière 1000 fois plus efficace les toxines de *Shigella*, *Salmonella* et *Yersinia* que d'autres protéines bactériennes (Shapiro, 2002; Weinrauch *et al.*, 2002). Par contre, son rôle dans la migration des neutrophiles est débattu et les résultats des études à ce sujet sont contradictoires (Shapiro, 2002).

Dans la circulation sanguine, 90% de l'élastase sont liés à son principal inhibiteur endogène, qui est l' α 1- antitrypsine (α 1- AT), encore appelée α 1-antiprotéase (α 1-AP) ou α 1-protease inhibitor alors que les 10 autres pourcents sont liés à l' α 2-macroglobuline, un autre inhibiteur endogène (Travis, 1988; Nishiyama *et al.*, 1996; Meyer *et al.*, 2001b; Shapiro, 2002; Morohoshi *et al.*, 2006).

Lors de circonstances normales, les neutrophiles libèrent moins de 2% de leur élastase dans le compartiment extracellulaire mais des quantités plus importantes peuvent être libérées en cas de 'phagocytose frustrante' ou de mort de la cellule. C'est probablement dans ces circonstances que l'élastase est la plus destructrice (Shapiro, 2002). En effet, l'élastase est capable de dégrader les composants de la matrice extracellulaire tels que la fibronectine, l'héparine, les protéoglycans, plusieurs types de collagène et la fibrine réticulée (Chua et Laurent, 2006).

En médecine humaine, l'élastase a été particulièrement étudiée dans les pathologies respiratoires où elle semble jouer un rôle important dans le développement, entre autres, d'emphysème, de fibrose pulmonaire et de COPD (chronic obstructive pulmonary disease- obstruction chronique des voies respiratoires profondes) (Umeki *et al.*, 1988; Shapiro, 2002; Kristensen *et al.*, 2014; Kistemaker *et al.*, 2016).

2.4. Les méthodes d'évaluation de l'activation neutrophilique

Les leucocytes totaux et les granulocytes (dont la grande majorité sont des neutrophiles (Kraft *et al.*, 1997)) peuvent être simplement comptés 'manuellement' ou au moyen d'automates dans les liquides biologiques (Roleff *et al.*, 2007). Dans le sang, lors de phénomènes inflammatoires et septiques importants, apparaît d'abord une neutropénie (car les neutrophiles sont appelés sur le site d'inflammation/ infection) puis une myélémie (libération de neutrophiles immatures – 'bands' - dans le courant sanguin) avec leucocytose. Dès lors, la présence d'un grand nombre de formes immatures de neutrophiles peut être considérée comme un marqueur de l'activation de ceux-ci (Magny *et al.*, 2000; Demaret *et al.*, 2014). Dans les autres fluides biologiques (liquide péritonéal, synovial, etc), une augmentation significative des taux de leucocytes par rapport aux valeurs de référence est souvent synonyme d'inflammation. Dans le liquide synovial, une proportion de plus de 90% de neutrophiles est généralement associée à un phénomène septique (Tulamo *et al.*, 1989; Lloyd *et al.*, 1990).

L'activation proprement-dite des neutrophiles circulants peut être évaluée de différentes manières, parmi lesquelles peuvent être citées la diminution de la déformabilité cellulaire (Seahorn *et al.*, 1994), la chemiluminescence (Koenig *et al.*, 2009; Peters *et al.*, 2009) et la cytométrie de flux (Hurley *et al.*, 2006).

Dans les tissus ou fluides, l'infiltration et l'activation des neutrophiles peuvent être mises en évidence par examen histologique ou cytologique direct ou par recherche de la présence ou de l'activité d'enzymes qui leur sont spécifiques (McConnico *et al.*, 1999; Riggs *et al.*, 2007). Ainsi, l'activation des neutrophiles peut être évaluée, entre autres, au travers de la MPO ou de l'élastase.

La MPO équine a été purifiée la première fois par Mathy-Hartert et collaborateurs en 1998 (Mathy-Hartert *et al.*, 1998). Cette étape a permis la mise au point d'un dosage plasmatique de MPO équine par radio immuno assay (RIA) (Deby-Dupont *et al.*, 1998) et ensuite d'un dosage par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), moins contraignant techniquement (Franck *et al.*, 2005). Un dosage de l'activité de la MPO dans les liquides biologiques et les tissus, appelé SIEFED pour 'specific immunological extraction followed by enzymatic detection' a également été développé d'abord pour le cheval puis a été adapté pour l'humain (Franck *et al.*, 2006; Franck *et al.*, 2009). Ce type de dosage a la particularité d'être spécifique de la MPO, contrairement à d'autres méthodes qui mesurent l'activité de peroxydase, pouvant provenir de la MPO mais également d'autres enzymes (Graff *et al.*, 1998; Franck *et al.*, 2006).

L'index de MPO (MPXI) est également utilisé comme marqueur de l'activation neutrophilique en médecine humaine (Monaco *et al.*, 2005) et équine (Schwarz *et al.*, 2012). Cet index évalue le contenu en MPO des neutrophiles. Les neutrophiles riches en MPO ont un MPXI positif alors que des valeurs négatives sont attribuées aux neutrophiles dont le stock en MPO a été appauvri, par exemple suite à la dégranulation lors d'inflammation systémique (Schwarz *et al.*, 2012).

Récemment, une méthode de dosage par ELISA a été spécialement développée pour l'élastase équine plasmatique (de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2010a).

3. Implications des neutrophiles dans les pathologies intestinales

Comme décrit plus haut, lors de pathologies intestinales chez les chevaux, une endotoxémie et des phénomènes d'ischémie-reperfusion peuvent survenir. Ceux-ci peuvent ensuite entraîner d'autres complications et évoluer en SIRS, sepsis ou MODS, comme en médecine humaine. Il est actuellement bien reconnu que le neutrophile joue un rôle majeur dans ces états pathologiques (Grisham *et al.*, 1988; Melley *et al.*, 2005; Brown *et al.*, 2006; Brown et Treacher, 2009).

L'infiltration de neutrophiles a été démontrée dans la paroi du côlon replié après ischémie-reperfusion (Grosche *et al.*, 2008; Grosche *et al.*, 2011) ou après manipulation (Hopster-Iversen *et al.*, 2011) dans des études expérimentales chez le cheval.

En médecine humaine, il a été démontré que la durée de vie des neutrophiles est prolongée en cas de sepsis et que leur apoptose est inversement proportionnelle à la sévérité du sepsis, laissant dès

lors supposer que l'apoptose des neutrophiles pourrait être un marqueur de la sévérité du sepsis (Fialkow *et al.*, 2006). Récemment, un retard dans l'apoptose des neutrophiles a également été observé dans un modèle de colite avec SIRS chez le cheval (Anderson et Singh, 2016).

Une diminution de la déformabilité des neutrophiles a été observée chez les chevaux en coliques. Cette diminution de déformabilité était en relation avec la sévérité de la maladie (Seahorn *et al.*, 1994).

Plusieurs études se sont intéressées aux taux de MPO plasmatique dans les pathologies intestinales aiguës des chevaux. Deby-Dupont et collaborateurs (Deby-Dupont *et al.*, 1998) ont mis en évidence une augmentation significative de la MPO (dosage par RIA) chez 25 chevaux souffrant de pathologies chirurgicales mixtes avant, pendant et quelques heures après la chirurgie correctrice. Chez 15 chevaux atteints uniquement de pathologies chirurgicales du gros intestin (Grulke *et al.*, 1999), des dosages par RIA de la MPO réalisés à l'admission en clinique (phase 1), pendant la chirurgie et la phase précoce des soins intensifs (phase 2) et enfin, pendant la phase 'finale' (phase de récupération ou de développement de complications sévères- phase 3) ont révélé une différence significative des taux de MPO en fonction des groupes (pathologie étranglée vs non étranglée) et des phases. Des taux plus élevés de MPO étaient constatés chez les chevaux souffrant de pathologie étranglée. Durant la phase 'finale', les taux de MPO étaient de retour dans les normes pour les chevaux survivants alors qu'ils restaient élevés chez les chevaux qui n'ont pas survécu. Dans cette étude, les taux élevés de MPO étaient associés à une leucopénie.

Au moyen d'un dosage par ELISA, Franck et collaborateurs (Franck *et al.*, 2005) ont détecté des taux élevés de MPO plasmatique chez les chevaux en coliques à l'admission en clinique en comparaison de sujets sains. Toujours en évaluant les chevaux en coliques à l'admission en clinique, Grulke et collaborateurs (Grulke *et al.*, 2008) ont démontré que les chevaux souffrant d'une pathologie intestinale étranglée ou de type inflammatoire avaient des taux de MPO dans le plasma et le liquide péritonéal plus élevés que les chevaux sains ou souffrant d'une obstruction non étranglée. Dans cette étude, des taux de MPO élevés dans le liquide péritonéal étaient associés à de la nécrose intestinale. Aucune corrélation entre la MPO plasmatique et les leucocytes totaux sanguins n'a été observée.

L'élastase (ELT) a été moins étudiée chez les chevaux en coliques. Néanmoins, une étude montre des taux d'ELT plasmatique plus élevés chez des chevaux en coliques que chez des sujets sains (de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2010a).

Les principales limites des études précitées évaluant la MPO ou l'ELT chez les chevaux en coliques sont le nombre limité d'évaluations dans le temps, la présence d'une seule catégorie de pathologie (gros intestin) et/ ou le nombre réduit d'effectifs.

Les neutrophiles interviennent également dans nombre de complications postopératoires de coliques (qui seront détaillées plus loin). En effet, une infiltration neutrophilique importante a été observée dans le jéjunum 18h après la laparotomie et il est fortement suspecté qu'elle contribue au développement de l'iléus postopératoire (Little *et al.*, 2005). De même, l'implication du neutrophile et de ses enzymes, la MPO (Riggs *et al.*, 2007) et l'élastase (de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2010b), est particulièrement bien décrite dans la fourbure, pathologie dévastatrice typique du cheval (Eades *et al.*, 2008).

C. Survie et complications postopératoires

1. Evaluation à court terme (durant l'hospitalisation)

1.1. Taux de survie

Parmi les causes de mort/ euthanasie de chevaux citées dans la littérature, les coliques représentent 5 à 33% des cas, dépendant de l'origine des données (assurance, clinique équine) et de la population étudiée (Baker et Ellis, 1981; Leblond *et al.*, 2000; Wallin *et al.*, 2000). Récemment, Sutton et collaborateurs (2009) ont rapporté un taux de mortalité de 25% chez les chevaux admis pour coliques (médicales et chirurgicales) dans une clinique de cas référés, confirmant ainsi le pronostic souvent réservé associé à ce type de pathologie.

Nombreux sont les articles qui rapportent les taux de survie pour les chevaux en coliques traités chirurgicalement (Mair *et al.*, 2007; Dukti et White, 2009). Lorsque la survie est évaluée à court terme (sortie de clinique) pour toutes les formes de coliques chirurgicales confondues, les études plus anciennes rapportent des taux de survie de 34 à 62.8% (Ducharme *et al.*, 1983; Pascoe *et al.*, 1983; McCarthy et Hutchins, 1988) alors que des taux sensiblement meilleurs (de 54 à 73.5 %) sont rapportés dans les publications de ces 25 dernières années (Phillips et Walmsley, 1993; Van Der Linden *et al.*, 2003; Abutarbush *et al.*, 2005; Mair et Smith, 2005a; Krista et Kuebelbeck, 2009; Sutton *et al.*, 2009; Wormstrand *et al.*, 2014). Beaucoup d'études ont également publié leurs statistiques en termes de survie en fonction de la localisation ou du type de lésion, ou de l'intervention chirurgicale réalisée (résection, type de résection etc) (Mair *et al.*, 2007; Dukti et White, 2009).

En considérant uniquement les chevaux en coliques qui ont été réveillés après la chirurgie, des taux de survie à court terme variant de 75 à 88.3% sont alors décrits (Mair et Smith, 2005a; Krista et Kuebelbeck, 2009; Christophersen *et al.*, 2014).

Les complications de la période postopératoire précoce associées aux plus hauts taux de mortalité/ euthanasie du cheval sont l'iléus, la péritonite septique, le choc endotoxémique, la douleur/ récurrence de coliques et la rupture d'organe/ non étanchéité de l'anastomose (Ducharme *et al.*, 1983; Hunt *et al.*, 1986; MacDonald *et al.*, 1990; Phillips et Walmsley, 1993; Morton et Blikslager, 2002; Mair et Smith, 2005a; Mair et Smith, 2005b; Prange *et al.*, 2010).

1.2. Indices de pronostic et de diagnostic

Bien que les traitements des chevaux en coliques se soient nettement améliorés durant ces dernières décennies, le taux de mortalité de ces pathologies reste important. De plus, la chirurgie et les soins intensifs d'un cheval en coliques peuvent être coûteux et épuisants émotionnellement pour le propriétaire. Dès lors, la détermination d'un pronostic précis est essentielle car ce dernier influencera

les décisions qui seront prises pour le management du cas. Pour ces raisons, de nombreuses équipes se sont attelées à déterminer des facteurs permettant d'affiner le pronostic de survie et à rechercher des indicateurs permettant une décision chirurgicale prompte lorsque celle-ci est nécessaire (triage plus rapide entre les cas médicaux et chirurgicaux). Un très grand nombre d'indicateurs pronostiques/diagnostiques ont été publiés (Fischer, 1989; Dukti et White, 2009).

Les indices de pronostic/ diagnostique peuvent être simples et n'évaluer qu'un seul paramètre (Johnston *et al.*, 2007) ou utiliser une combinaison de données (Pascoe *et al.*, 1990; Grulke *et al.*, 2001). Ils peuvent également porter sur une évaluation unique (Johnston *et al.*, 2007) ou répétée dans le temps (évaluation en série) (Peloso et Cohen, 2012).

Ils peuvent consister en des paramètres préopératoires tels que le statut cardiovasculaire ou la douleur (Van Der Linden *et al.*, 2003; Mair et Smith, 2005a; Proudman *et al.*, 2006) mais ils peuvent également être des éléments per- ou postopératoires. Le type de résection et anastomose (jéjunojéjunale versus jéjunocaecale) (MacDonald *et al.*, 1990; Garcia-Seco *et al.*, 2005) et l'expérience du chirurgien (Freeman *et al.*, 2000) sont des exemples de facteurs peropératoires pouvant influencer la survie. Dans le cas du volvulus du côlon replié, l'évaluation histopathologique (avec l'établissement d'un score) de biopsies de l'anse pelvienne prélevées durant la chirurgie a été considérée comme un bon prédicteur de la survie dans une étude (Van Hoogmoed *et al.*, 2000) mais pas dans une autre (Levi *et al.*, 2012). Parmi les facteurs postopératoires cités, le développement d'un iléus ou la réalisation d'une deuxième laparotomie ('repeat laparotomy') ont été associés à une plus grande probabilité de mort (Morton et Blikslager, 2002).

Les indicateurs pronostiques peuvent être propres au patient (race, âge (Proudman *et al.*, 2006; Rothenbuhler *et al.*, 2006)) ou à son historique. Certains auteurs considèrent la durée des symptômes des coliques comme un facteur influençant négativement la survie (Van Der Linden *et al.*, 2003), alors que d'autres ne lui associent aucune valeur pronostique (Mair et Smith, 2005a).

Le type de pathologie est souvent pris en compte. De manière générale, de meilleurs taux de survie sont rapportés pour les pathologies du gros intestin que pour celles entreprenant l'intestin grêle (Ducharme *et al.*, 1983; Pascoe *et al.*, 1983; Phillips et Walmsley, 1993). Parmi les pathologies de l'intestin grêle, plusieurs études associent l'incarcération dans le foramen épiploïque à pronostic vital diminué (Morton et Blikslager, 2002; Proudman *et al.*, 2002).

Les indicateurs pronostiques peuvent se baser sur des paramètres cliniques ou sur le résultat d'examen complémentaires. Parmi les paramètres cliniques, la fréquence cardiaque, la couleur des muqueuses, les bruits digestifs et la température rectale ont été cités (Van Der Linden *et al.*, 2003; Ihler *et al.*, 2004; Garcia-Seco *et al.*, 2005; Dukti et White, 2009). Concernant les examens

complémentaires pour lesquels une valeur pronostique est recherchée, l'échographie (Sheats *et al.*, 2010) est citée mais ce sont surtout les paramètres clinicopathologiques qui ont fait l'objet de nombreuses investigations (Buchanan, 2014).

Parmi les paramètres sanguins étudiés, l'hématocrite est souvent considéré comme un important indicateur de la survie/ mort (Parry *et al.*, 1983; Proudman *et al.*, 2002). Le taux de lactates plasmatique est probablement le paramètre le plus étudié quant à sa valeur pronostique ces dernières années (Buchanan, 2014). Une forte association a été trouvée entre le taux de lactates plasmatique à l'admission en clinique et la viabilité du côlon replié en volvulus (Johnston *et al.*, 2007). D'autres exemples de paramètres sanguins à valeur pronostique sont la créatinine (Groover *et al.*, 2006), le glucose (Hassel *et al.*, 2009a), le calcium (Delesalle *et al.*, 2005), la troponine cardiaque I (Radcliffe *et al.*, 2012), les triglycérides (Underwood *et al.*, 2010), l'épinéphrine et le cortisol (Hinchcliff *et al.*, 2005). De nombreuses études ont également recherché une valeur pronostique à différents paramètres de la coagulation (Dukti et White, 2009).

Le liquide péritonéal est très souvent utilisé pour différencier les cas médicaux des cas chirurgicaux et pour déterminer un pronostic vital (Dukti et White, 2009; Buchanan, 2014). Les paramètres étudiés du liquide péritonéal sont notamment la couleur (Garcia-Seco *et al.*, 2005), le taux d'hémoglobine (Weimann *et al.*, 2002), le taux de protéines (Matthews *et al.*, 2002), le taux cellulaire (Garma-Avina, 1998) et le taux de lactates (Peloso et Cohen, 2012).

Les coliques sont des pathologies pour lesquelles l'implication des leucocytes, et plus particulièrement des neutrophiles a été démontrée (voir plus haut). Dès lors, il n'est pas surprenant que des équipes aient également recherché si une valeur pronostique pouvait être attribuée à ces cellules. Ainsi, Seahorn et collaborateurs (Seahorn *et al.*, 1994) ont constaté chez des chevaux en coliques que la diminution de la déformabilité des neutrophiles, signe de leur activation, était significativement plus marquée chez les non survivants. La présence de neutrophiles activés était également considérée comme un indicateur de pronostic négatif dans des cas de pathologies intestinales étranglées dans une autre étude (Weiss et Evanson, 2003). Néanmoins, les tests permettant d'évaluer l'activation des neutrophiles décrits par ces auteurs ne sont généralement pas utilisés en routine, aux côtés du patient. Et alors que le comptage simple de ces cellules est régulièrement et rapidement effectué en clinique, il semblerait qu'un comptage unique de neutrophiles ou leucocytes sanguins ne permette généralement pas de différencier les sujets sains des pathologiques, ni de déterminer un pronostic (Seahorn *et al.*, 1994; Van Der Linden *et al.*, 2003).

1.3. Les complications postopératoires

Après une chirurgie pour coliques, le taux de mortalité et de morbidité peut être conséquent pour le patient équin car de nombreuses complications peuvent survenir alors. De plus, certaines complications peuvent en favoriser d'autres.

Les complications les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont l'iléus postopératoire, les complications de plaie de laparotomie (dont l'infection, la hernie et l'éventration), l'endotoxémie/ choc, les douleurs récidivantes (pouvant conduire à la réalisation d'une deuxième laparotomie), les phlébites, les diarrhées/ colites, les péritonites, les adhérences et la fourbure (Mair *et al.*, 2007; Dukti et White, 2008; Salem *et al.*, 2016b).

D'autres complications citées plus rarement sont les arythmies cardiaques et déséquilibres électrolytiques (Morgan *et al.*, 2011), les traumatismes/ fractures/ myo- ou neuropathies qui surviennent lors d'un épisode de coliques ou lors du réveil d'anesthésie (Hunt *et al.*, 1986; Van Der Linden *et al.*, 2003), la rupture d'organe/ ou la non-étanchéité d'une anastomose (Mair *et al.*, 2007; Stewart *et al.*, 2014), les hémorragies abdominales ou intraluminales (Doyle *et al.*, 2003; Gray *et al.*, 2015; Lawless *et al.*, 2017), l'insuffisance rénale (pouvant préexister à la chirurgie (Groover *et al.*, 2006)), la fièvre d'origine inconnue (Munoz *et al.*, 2008), les pneumonies (Gazzerro *et al.*, 2015), l'hyperlipémie (Mair et Smith, 2005b) et les troubles neurologiques centraux causés par une nécrose cérébrale (Mckay *et al.*, 2002).

Les complications postopératoires les plus fréquentes seront brièvement décrites alors que deux complications sur lesquelles s'est portée notre attention, les complications de plaie de laparotomie et l'iléus postopératoire, seront développées en détail par après.

1.3.1. L'endotoxémie/ choc

Le choc endotoxinique peut être présent lors de la pathologie initiale ou se développer plus tard durant la période postopératoire. Sa pathophysiologie a été décrite plus haut.

Ses signes cliniques apparaissent en 2 phases qui ont été bien décrites lors d'endotoxémie expérimentale. La première phase, appelée phase précoce hyperdynamique ne dure qu'une ou deux heures. Durant cette phase, le cheval est abattu, anorexique, présente des fasciculations musculaires, de l'agitation, des signes de coliques légers à modérés et peut émettre des matières fécales de consistance diminuée. De la tachycardie et de la tachypnée apparaissent et les muqueuses deviennent pâles (Figure 8b). Ces signes cliniques ne sont souvent pas remarqués car ils sont fréquemment masqués par ceux de la pathologie primaire qui a initié cette réponse. Généralement, cette phase s'accompagne d'une neutropénie, avec présence de neutrophiles toxiques (cytoplasme basophile,

présence de vacuoles et de corps de Döhle) et de neutrophiles immatures (peu de segmentations du noyau). La neutropénie est proportionnelle au degré d'endotoxémie.

La deuxième phase, appelée phase hypodynamique, apparaît ensuite. Durant cette phase, l'anorexie et l'abattement sont accompagnés de l'apparition d'une hypotension et de fièvre. Les muqueuses sont alors hyperhémées (Figure 8c) et le temps de remplissage capillaire est prolongé. Suite à la diminution de la perfusion tissulaire, la 'ligne toxique' classique se développe et est caractérisée par un liséré rouge à bleu-violet de quelques millimètres en périphérie des gencives. Avec la progression de l'hypotension, les muqueuses deviennent congestives de manière diffuse, progressant vers la cyanose et ensuite vers une pâleur violet grisâtre (Figure 8d). Au niveau sanguin, les principaux marqueurs de l'hypovolémie sont une augmentation de l'hématocrite et du taux de protéines totales ainsi qu'une acidose lactique (Barton et Peroni, 2012).



Fig. 8a : *Muqueuses de couleur normale.*



Fig. 8b : *Muqueuses pâles.*



Fig. 8c : *Muqueuses congestives.*



Fig. 8d : *Muqueuses 'sales' (violet grisâtre).*

Parmi les traitements de l'endotoxémie, le premier consiste à traiter sa cause (par exemple la laparotomie pour réséquer la portion intestinale nécrosée) (Barton et Peroni, 2012). Des thérapies visant à lier et neutraliser les endotoxines, comme la polymyxine B, sont décrites. Elles semblent utiles lorsque l'endotoxémie peut être anticipée. Par contre, leur intérêt apparaît limité une fois que les endotoxines ont réagi avec les récepteurs des cellules inflammatoires et que le choc s'est installé (Barton et Peroni, 2012; Salem *et al.*, 2016b). De même, un nombre incalculable d'antidotes spécifiques à de nombreux médiateurs endogènes ont été testés comme traitements de l'endotoxémie, mais aucun ne s'est révélé vraiment efficace pour augmenter la survie des patients en situation clinique. Dès lors, les piliers du traitement communément employé sont une fluidothérapie de support et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Barton et Peroni, 2012).

1.3.2. *Les douleurs/ récurrences de coliques*

Les douleurs ou coliques postopératoires sont une complication très fréquente des laparotomies pour coliques. Elles surviennent dans 11 à 35% des cas selon les études. Néanmoins, les comparaisons entre études sont difficiles car peu d'études emploient des mesures objectives de la douleur. Elles sont aussi la cause la plus fréquente d'euthanasie/ mort durant la période postopératoire (Salem *et al.*, 2016b).

Les causes de ces douleurs postopératoires peuvent être multiples. Les douleurs peuvent être causées par la récurrence de la pathologie initiale, par une obstruction de la lumière intestinale suite à des adhérences ou à des complications sur le site d'anastomose, ou par le développement de lésions gastro-intestinales sans lien avec la pathologie initiale. Elles peuvent également être provoquées par un iléus postopératoire ou par d'autres causes non intestinales telles que les infections de la plaie de laparotomie ou une péritonite. Parfois, la cause n'est pas connue et les douleurs peuvent se dissiper spontanément ou disparaître suite à un traitement symptomatique (Salem *et al.*, 2016b).

Les douleurs postopératoires semblent plus fréquentes après la correction de certaines pathologies (par exemple les torsions étranglées du côlon replié par rapport aux autres types de lésions chirurgicales (French *et al.*, 2002)) et la réalisation de certains types de procédure (par exemple une jéjunocaecostomie 'side to side' par rapport à une jéjunojéjunostomie 'end to end' (Proudman *et al.*, 2007)). Bien que la nature de la lésion chirurgicale puisse limiter le choix de la procédure, ces connaissances permettent de prédire plus précisément quels patients seront à risque de douleurs postopératoires (Salem *et al.*, 2016b).

A côté de la recherche et du traitement de la cause de la douleur, l'utilisation d'analgésiques est une part intégrale de la thérapie postopératoire (Hackett et Hassel, 2008). La prévention et le management des douleurs postopératoires sont habituellement basés sur l'administration d'anti-

inflammatoires non stéroïdiens pour procurer une analgésie et réduire la réponse inflammatoire (Salem *et al.*, 2016b). La flunixinine méglumine est la plus fréquemment citée (Hackett et Hassel, 2008). D'autres molécules permettant de contrôler la douleur sont par exemple le butorphanol, les $\alpha 2$ agonistes adrénergiques (xylazine, détomidine, ...) (Hardy, 2012). La lidocaïne en perfusion continue est également fréquemment citée. Cette molécule sera développée plus loin.

Si la réponse au traitement médical n'est pas satisfaisante, une seconde laparotomie peut être réalisée. La 'relaparotomie' est d'ailleurs considérée comme une complication à part entière par certains auteurs (French *et al.*, 2002). La décision de la deuxième laparotomie est généralement un challenge car il est souvent difficile de faire la distinction entre une pathologie médicale comme un iléus postopératoire et une lésion chirurgicale obstructive de l'intestin grêle (Hackett et Hassel, 2008). Les délais et les raisons pour la réalisation d'une seconde laparotomie varient selon les études (Mair et Smith, 2005d; Hackett et Hassel, 2008; Klohnen, 2009; Dunkel *et al.*, 2015).

D'autres interventions chirurgicales visent également la prévention d'un type particulier de coliques. Ainsi, la fermeture de l'espace néphrosplénique par laparoscopie a été décrite afin de prévenir les accrochements néphrospléniques du côlon replié (Rocken *et al.*, 2005). Une colopexie peut être indiquée pour certains chevaux qui présentent des déplacements ou des torsions récurrents du côlon replié (Markel *et al.*, 1988). Néanmoins, cette intervention est associée à des complications non négligeables telles que des douleurs postopératoires et la rupture du côlon replié. Dès lors, la sélection des cas pour ce type d'intervention est primordiale (Embertson et Hance, 1990; Hance et Embertson, 1992). Enfin, des méthodes de fermeture du foramen épiploïque sont actuellement à l'étude afin de prévenir une incarceration de l'intestin dans celui-ci (Munsterman *et al.*, 2014; Van Bergen *et al.*, 2015; Salem *et al.*, 2016b).

1.3.3. Les thrombophlébites

Les thrombophlébites sont des complications impopulaires secondaires aux cathétérismes intraveineux. Une thrombophlébite est définie comme la thrombose d'une veine avec inflammation de la paroi du vaisseau. Une thrombophlébite septique se caractérise par un thrombus infecté (Klohnen, 2009). Les signes cliniques associés aux thrombophlébites sont une tuméfaction des tissus mous autour du point d'entrée du cathéter, de la douleur et de la chaleur lors de la palpation de cette zone, la présence de sécrétions au niveau du point d'entrée du cathéter, une tuméfaction ferme de la veine cathétérisée, des pics de fièvre et éventuellement un gonflement de la tête (si la phlébite se situe sur une veine jugulaire) (Hackett et Hassel, 2008; Klohnen, 2009).

Après une chirurgie pour coliques, Mair et collaborateurs rapportent un taux de thrombophlébites de 8.3% (2005b) alors qu'un taux de 18.4% est cité dans une autre étude (Lankveld

et al., 2001). Les veines thoraciques latérales et les veines céphaliques semblent développer des thromboses plus rapidement et facilement que les veines jugulaires. En effet, il a été rapporté d'une pratique privée que 65% des veines céphaliques et 85% des veines thoraciques portant un cathéter ont thrombosé (Klohn, 2009).

Les facteurs associés au développement d'une thrombophlébite varient d'une étude à l'autre. Parmi les facteurs de risques, Mair et Smith (2005b) citent l'iléus et les douleurs postopératoires ; Dolente et collaborateurs (2005) rapportent les pathologies du gros intestin, l'hypoprotéïnémie, la salmonellose et l'endotoxémie, alors qu'une autre étude mentionne la durée de port du cathéter et l'état de débilitation du patient (Lankveld *et al.*, 2001).

La prévention des thrombophlébites consiste en l'inspection régulière du cathéter et de la veine le portant, de bonnes pratiques (désinfection du bouchon etc) lors des manipulations et injections, des rinçages réguliers du cathéter et l'utilisation d'héparine (Hardy, 2012). Les cathéters posés sur les veines jugulaires ne sont généralement pas recouverts par un bandage car il a été avancé que les bandages augmenteraient le risque de stase veineuse et par conséquent, le risque potentiel de formation d'un thrombus (Klohn, 2009). Les cathéters sont disponibles en différentes tailles, diamètres, modèles et matériaux (plus ou moins thrombogéniques). Lors du choix d'un cathéter, il convient de tenir compte de la vitesse de perfusion désirée, la viscosité du fluide, la taille du patient, la sévérité de la maladie systémique et la durée estimée du port du cathéter (Hardy, 2012).

L'échographie peut être utilisée pour le diagnostic et le suivi d'une thrombophlébite, et également pour déterminer le meilleur endroit de ponction en vue d'un examen bactériologique avec antibiogramme (Gardner *et al.*, 1991). Le traitement dépend de l'étendue et du caractère septique ou non de la thrombophlébite.

1.3.4. Les diarrhées/ colites

En fonction des études, la diarrhée est définie comme l'émission de matières fécales liquides ou de faible consistance pendant plus de 24 heures (Mair et Smith, 2005b; Ellis *et al.*, 2008), ou à au moins 2 occasions consécutives (Pierce *et al.*, 2010). Néanmoins, elle est très sommairement ou pas définie dans beaucoup d'études (Salem *et al.*, 2016b).

La prévalence des diarrhées après une chirurgie pour coliques semble dépendre de la localisation de la lésion intestinale et de la situation géographique ou de la clinique. Ainsi, les diarrhées sont plus fréquemment rapportées après des chirurgies du côlon replié (principalement après traitement des torsions étranglées et des sabloses, et l'extraction d'entérolithes) et du côlon flottant (Hackett et Hassel, 2008; Salem *et al.*, 2016b). La prévalence des diarrhées postopératoires apparaît

aussi plus élevée dans des études effectuées aux Etats Unis (de 1,3 à 53,2%) qu'en Grande Bretagne (de 3,2 à 3,8% (Salem *et al.*, 2016b)). Ces variations pourraient peut-être traduire des différences d'écosystèmes microbiologiques gastro-intestinaux, ou simplement dépendre de la clinique où a été effectuée l'étude, ou enfin, être causées par des différences de définition du mot 'diarrhée' (Hackett et Hassel, 2008; Salem *et al.*, 2016b).

Malgré leur prévalence élevée après un traitement chirurgical de coliques, les diarrhées sont auto-limitantes dans de nombreux cas (Ellis *et al.*, 2008; Prange *et al.*, 2010) mais elles peuvent parfois émaner de causes plus sérieuses telles que des proliférations de *Salmonella spp.* ou de *clostridium spp.* (Hunt *et al.*, 1986). Toutefois, plusieurs études ont montré qu'une grande proportion de chevaux pouvaient excréter des salmonelles sans développer une salmonellose clinique après la chirurgie (Parraga *et al.*, 1997; Ekiri *et al.*, 2009; Dallap Schaer *et al.*, 2012; Salem *et al.*, 2016b). Il est dès lors probable que les diarrhées postopératoires, plutôt que d'être causées par un seul agent infectieux, soient le résultat d'une combinaison de facteurs tels que la nature de la lésion intestinale primaire, les manipulations chirurgicales et l'administration d'antibiotiques, qui conduisent à un déséquilibre de la flore intestinale du cheval (Salem *et al.*, 2016b).

Comme souvent, la clef du traitement est une prévention efficace et une détection précoce avec un traitement adapté. Le Di-tri-octahedral (DTO)-smectite (Biosponge©) s'est révélé efficace dans la prévention de diarrhées chez des chevaux opérés de pathologies du gros intestin (Hassel *et al.*, 2009b). Un effet bénéfique lui serait également attribué lors de son utilisation en traitement de diarrhées déjà installées. D'autres thérapies pour la prévention et le traitement des colites/ diarrhées postopératoires incluent l'utilisation de nombreuses formes de probiotiques telles que la transfaunation et l'administration de probiotiques provenant du commerce. Néanmoins, leur efficacité est controversée et certains produits sembleraient même augmenter le risque de diarrhée (Hackett et Hassel, 2008).

Lorsque les moyens mis en place se révèlent inefficaces dans la prévention d'une diarrhée/ colite postopératoire, les efforts doivent alors être dirigés vers les traitements de soutien, c'est-à-dire une fluidothérapie (visant à remplacer les fluides perdus, à rétablir l'équilibre électrolytique avec l'administration éventuelle de colloïdes), l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de stratégies liant les endotoxines, d'antibiotiques (quand appropriés), et une alimentation adéquate lorsqu'elle est possible. Les traitements préventifs de complications fréquentes en cas de diarrhée (fourbure, insuffisance rénale, thrombophlébites) sont également indiqués (Hackett et Hassel, 2008).

1.3.5. La péritonite septique

Le liquide péritonéal normal d'un cheval présente un comptage de cellules nucléées inférieur à 5000 cellules/ μ l et un taux de protéines totales inférieur à 2.5 g/dl. Néanmoins, toute laparotomie exploratrice induit une inflammation péritonéale, et donc une péritonite, qui est considérée comme normale ou physiologique après la stimulation chirurgicale. En effet, il est rapporté que la laparotomie exploratrice augmente le comptage de cellules nucléées, le pourcentage de neutrophiles et le taux de protéines totales dans le liquide péritonéal de chevaux sains. Le comptage de cellules nucléées présente un pic de 200×10^3 cellules/ μ l au quatrième jour postopératoire et reste élevé à approximativement 40×10^3 cellules/ μ l au jour 6. Le taux de protéines totales atteint son maximum (6g/dl) aux environs du sixième jour postopératoire (Santschi *et al.*, 1988; Dabareiner, 1996). Ces éléments rendent difficile la différenciation entre les péritonites postopératoires 'physiologiques' et les cas de péritonites plus graves, qui sont souvent septiques (Dukti et White, 2008). La suite de ce texte traite des péritonites considérées comme pathologiques.

Ces péritonites sont associées à des hauts taux de mortalité (de 30 à 67% selon les études) (Dyson, 1983; Mair *et al.*, 1990; Hawkins *et al.*, 1993). Elles peuvent fortement favoriser les adhérences intra-abdominales (Hawkins *et al.*, 1993). Les signes cliniques associés incluent de la fièvre, des signes de coliques, une perte de poids, de la diarrhée, de la tachycardie, des signes de déshydratation, une diminution des bruits digestifs et un iléus (Mair *et al.*, 1990; Hawkins *et al.*, 1993; Dukti et White, 2008). Une péritonite peut être suspectée si les signes cliniques cités ci-dessus sont présents mais ceux-ci sont généralement peu spécifiques. Dès lors, le diagnostic se base essentiellement sur la paracentèse abdominale, et éventuellement sur les trouvailles échographiques. Etant donné la difficulté à différencier les péritonites 'physiologiques' des cas septiques sur base uniquement du comptage de cellules nucléées et du taux de protéines totales dans le liquide péritonéal, d'autres éléments associés aux péritonites septiques ont été cités. Ceux-ci incluent la présence d'une grande quantité de liquide péritonéal (avec ou sans filaments de fibrine) visualisé par échographie et un liquide péritonéal contenant des neutrophiles dégénérés ou des bactéries, présentant un pH bas (inférieur à 7,3) et dont la concentration en glucose est inférieure à 30 mg/dl ou présente une différence de plus de 50 mg/dl par rapport à la concentration de glucose dans le sang (Van Hoogmoed *et al.*, 1999; Hackett et Hassel, 2008).

La prévention consiste essentiellement en de bonnes pratiques opératoires telles que la stérilité, la réalisation d'anastomoses étanches et la résection de toutes les portions intestinales nécrosées. Le traitement inclut la stabilisation du patient et la suppression de la cause initiant la péritonite (Dukti et White, 2008). Une antibiothérapie à large spectre, efficace contre les bactéries gram positives, gram négatives, aérobies et anaérobies est fortement conseillée. Une fluidothérapie, des anti-inflammatoires non stéroïdiens/ analgésiques et un traitement préventif de la fourbure sont

également indiqués (Hawkins *et al.*, 1993). Des lavages péritonéaux, avec ou sans ajout d'héparine, réalisés 1 à 2 fois par jour pendant généralement maximum 3 jours ont également été décrits (Dukti et White, 2008). Le but de ces lavages est de permettre l'évacuation de bactéries, matériel étranger, endotoxines, enzymes lysosomales, débris cellulaires, médiateurs inflammatoires, fibrine, liquide libre et hémoglobine (Maetani et Tobe, 1981). Ces lavages sont ainsi supposés permettre une réduction de l'inflammation/ infection péritonéale.

1.3.6. Les adhérences

Des adhérences considérées comme pathologiques ont été rapportées chez 9-27% des chevaux subissant une seconde laparotomie ou une autopsie après une chirurgie gastro-intestinale (Salem *et al.*, 2016b). Néanmoins, étant donné que toutes les adhérences ne provoquent pas de signes cliniques et qu'un certain nombre d'entre elles sont considérées comme 'silencieuses', il est très probable que la prévalence des adhérences soit sous-estimée chez les chevaux après une chirurgie pour coliques (Gorvy *et al.*, 2008). Les adhérences deviennent un problème clinique lorsqu'elles 'plient' ou distordent les intestins ou lorsqu'elles provoquent une constriction des intestins ou des vaisseaux sanguins du mésentère atteint. Ces adhérences peuvent causer des coliques récidivantes ou une obstruction intestinale aiguë (Dukti et White, 2008).

Les adhérences semblent plus fréquentes chez les jeunes poulains (Santschi *et al.*, 2000) et après correction chirurgicale d'une pathologie de l'intestin grêle (Salem *et al.*, 2016b). Les entérectomies sont considérées comme un facteur de risque dans certaines études (Phillips et Walmsley, 1993; Mair et Smith, 2005c). Néanmoins, des auteurs ont montré que les adhérences pouvaient se former à des endroits sans relation avec le site de la lésion primaire et dès lors, ne considèrent pas les entérectomies comme un facteur de risque (Gorvy *et al.*, 2008).

Parmi les moyens de prévention, le plus important est de minimiser les traumatismes via une prise de décision chirurgicale au moment opportun et une bonne technique chirurgicale, comme le maintien d'une humidification constante des intestins, la réalisation d'une bonne hémostase, la réduction du matériel de suture exposé, l'excision d'un maximum de tissus endommagés et la manipulation des tissus la plus délicate possible (Hardy, 2012). La résection de l'épiploon durant la chirurgie (Kuebelbeck *et al.*, 1998) et l'utilisation d'héparines (administrées dans l'abdomen (Mair et Smith, 2005c) ou par voie systémique (Parker *et al.*, 1987)) ont également été citées dans la prévention des adhérences. Parce que l'inflammation et l'infection peuvent toutes deux prédisposer aux adhérences, les traitements antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont également considérés comme un moyen de prévention (Hardy, 2012).

Un autre axe dans la prévention est l'utilisation d'agents séparant physiquement les surfaces sereuses, tels que le carboxyméthylcellulose de sodium (SCMC) ou l'hyaluronate de sodium. Les études évaluant le SCMC ont produit des résultats contradictoires (Mueller *et al.*, 1995; Hay *et al.*, 2001; Murphy *et al.*, 2002; Eggleston *et al.*, 2004; Fogle *et al.*, 2008). Néanmoins, plusieurs de ces études contenaient des biais (Freeman, 2009; Salem *et al.*, 2016b). L'hyaluronate de sodium a été utilisé seul (Eggleston *et al.*, 2004) ou en association avec le SCMC. L'application d'une membrane bio-résorbable d'hyaluronate de sodium et de SCMC sur le site d'une anastomose a diminué la formation d'adhérences dans certaines études (Mueller *et al.*, 2000a; Mueller *et al.*, 2000b; Eggleston *et al.*, 2004) alors que sa supériorité dans la prévention d'adhérences n'a pas pu être démontrée dans une autre étude (Freeman et Schaeffer, 2011). Etant donné l'absence fréquente de relation entre le site lésionnel initial et la localisation des adhérences (Gorvy *et al.*, 2008), il a été suggéré d'utiliser des méthodes de prévention des adhérences ayant un effet sur toute la cavité abdominale en supplément de ces membranes bio-résorbables (Hardy, 2012).

Il a aussi été montré que les lavages péritonéaux diminuaient le risque de formation d'adhérences (Hague *et al.*, 1998). Il est supposé que l'effet bénéfique des lavages soit lié au fait qu'ils enlèvent la fibrine, les cellules et les médiateurs inflammatoires de l'abdomen et qu'ils produisent une séparation mécanique entre les anses intestinales (Hague *et al.*, 1998). Ces lavages semblent être une alternative intéressante à l'instillation intra-péritonéale de grands volumes de solutions cristalloïdes sans récupération du liquide par la suite. En effet, la présence d'une grande quantité de liquide dans la cavité péritonéale pourrait compromettre les défenses de l'hôte en interférant avec l'opsonisation et la phagocytose (Dunn *et al.*, 1984).

Lorsque les adhérences sont formées, peu de possibilités de traitement existent. Dans quelques cas, l'adaptation de l'alimentation (privilégier les rations de faible volume) de manière permanente peut aider à prévenir des coliques liées aux adhérences (Dukti et White, 2008). Parmi les possibilités chirurgicales, l'adhésiolyse a été décrite par laparotomie, laparoscopie ou par laparoscopie assistée manuellement (Bouré *et al.*, 2002; Lansdowne *et al.*, 2004; Claunch et Mueller, 2012; Delling *et al.*, 2012). Dans certains cas, les adhérences ne peuvent être enlevées et un bypass de la portion intestinale entreprise dans les adhérences peut être nécessaire (Dukti et White, 2008). Dans d'autres cas, l'étendue des lésions conduit à l'euthanasie.

1.3.7. La fourbure

La fourbure est caractérisée par une rupture des tissus connectifs (désengrènement du podophylle et du kéraphylle) suspendant la troisième phalange dans la boîte cornée. Suite au poids du cheval et aux forces de tractions exercées par le fléchisseur profond du doigt, ce désengrènement

conduit à l'enfoncement et la rotation de la troisième phalange dans le sabot (de la Rebière de Pouyade, 2010).

Les symptômes varient en fonction de la sévérité et de la chronicité du phénomène. Ils peuvent consister en une position antalgique caractéristique (Figure 9 : surcharge des talons et soulagement des pinces), piétinements, une boiterie caractérisée par une démarche raide à foulées courtes (le cheval 'marche sur des œufs'), une réticence à se déplacer, des pulsation et chaleur digitées augmentées, un sillon coronaire, un comblement de la sole, voire l'apparition d'un croissant de chair (Figure 10) (de la Rebière de Pouyade, 2010).



Fig. 9 : Position antalgique typique du cheval fourbu.



Fig. 10 : Peforation de la sole et apparition d'un croissant de chair sur un pied fourbu.

Plusieurs facteurs de risque au développement d'une fourbure existent. Parmi ceux-ci, l'endotoxémie est citée (Parsons *et al.*, 2007). Bien que la fourbure soit une complication peu fréquente après une chirurgie pour coliques, beaucoup de chevaux présentent une endotoxémie avant et/ ou après une laparotomie exploratrice en urgence, ce qui fait d'eux des patients à risque de fourbure (Hackett et Hassel, 2008).

Dès que les premiers symptômes cliniques sont observés, la plupart des lésions du tissu lamellaire du pied ont déjà eu lieu. Aussi, la clef du traitement de la fourbure est sa prévention. L'identification des patients à risque est primordiale. Le traitement de la pathologie initiale favorisant ou ayant favorisé le développement d'une fourbure est un axe principal de la prévention et du traitement. Cela se traduit souvent un traitement agressif contre l'endotoxémie et consiste en l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, polymyxine B, DTO-smectite, etc. D'autres moyens de prévention/ traitement de la fourbure sont l'apport d'une litière épaisse, l'application de supports de fourchette ou de Soft ride boots et la cryothérapie (Hackett et Hassel, 2008).

L'administration d'héparines fractionnées s'est révélée très efficace dans la prévention de la fourbure après des chirurgies pour coliques (de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2009). L'administration d'acépromazine et de diméthylsulfoxyde est également fréquemment rapportée (Slater *et al.*, 1995). En plus de ces éléments, la maréchalerie (parage et éventuellement ferrage orthopédique) est un élément majeur du traitement de la fourbure (Slater *et al.*, 1995; Taylor *et al.*, 2002). Des traitements chirurgicaux, tels que la ténotomie du tendon fléchisseur profond du doigt ont été décrits principalement pour les cas chroniques réfractaires aux autres traitements (Hunt *et al.*, 1991; Eastman *et al.*, 1999; Morrison, 2011).

1.3.8. Les complications de plaie de laparotomie

Malgré les progrès de la médecine vétérinaire, les complications de plaie de laparotomie demeurent un challenge pour le chirurgien équin à cause de leur impact sur la durée de la convalescence et l'augmentation des coûts pour le propriétaire (Torfs *et al.*, 2010).

1.3.8.1. Types de complications de plaie

Les complications généralement décrites sont la présence d'un gonflement ou d'œdème, de sécrétions séreuses ou séro-hémorragiques, d'une infection (avec sécrétions purulentes – Figure 11), d'un trajet fistuleux sur les sutures, d'un hématome, d'une déhiscence, d'une hernie ou d'une importante cicatrice cutanée (Mair *et al.*, 2007; Anderson *et al.*, 2011). Récemment, des cas d'abcès rétropéritonéaux ont également été décrits suite à des laparotomies pour coliques (Rubio Martínez *et al.*, 2012).



Fig. 11 : *Plaie de laparotomie ventrale médiane infectée.*

La déhiscence peut être partielle et se limiter à la peau ou atteindre la couche musculaire et mener à l'éventration dans de rares cas. Les taux de déhiscence aiguë (atteignant toutes les couches suturées) rapportés après laparotomie varient de moins de 1 à 3% (Dukti et White, 2008).

La formation d'une hernie semble apparaître plus fréquemment après infection du site chirurgical (Gibson *et al.*, 1989; Wilson *et al.*, 1995; Honnas et Cohen, 1997; Ingle-Fehr *et al.*, 1997; French *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2007). Le risque de développement d'une hernie apparaît multiplié par 12 en cas de laparotomie répétée (Gibson *et al.*, 1989) et par 62,5 si le patient présente une infection de plaie (Ingle-Fehr *et al.*, 1997).

1.3.8.2. Fréquence des complications de plaie

Les taux de complications de plaie de laparotomie après une seule chirurgie sur la ligne blanche rapportés varient de 4,3% à plus de 40% (Phillips et Walmsley, 1993; Freeman *et al.*, 2000; Mair et Smith, 2005b; Smith *et al.*, 2007; Torfs *et al.*, 2010; Freeman *et al.*, 2012; Tnibar *et al.*, 2013; Colbath *et al.*, 2014; Rinnovati *et al.*, 2016). Après laparotomie ventrale paramédiane droite, une étude cite un taux de complications de plaie de 16,8% (Anderson *et al.*, 2011). Des taux beaucoup plus élevés (de 56% à 87,5%) sont rapportés en cas de deuxième laparotomie ('repeat celiotomy') (Kobluk *et al.*, 1989; Freeman *et al.*, 2000; Mair et Smith, 2005d; Dunkel *et al.*, 2015).

Toutefois, les critères d'inclusion (durée de survie, laparotomie uniquement en relation avec une pathologie intestinale ou pas, temps écoulé entre 2 chirurgies) et les définitions des complications de plaie varient d'une étude à l'autre, rendant parfois les comparaisons non aisées. La présence d'œdème est considérée comme une complication par certains auteurs (Smith *et al.*, 2007; Bischofberger *et al.*, 2010) et pas par d'autres parce que cette donnée n'est pas assez documentée dans les dossiers ou parce que les auteurs considèrent qu'un certain degré d'œdème est normal et inévitable après une chirurgie (Torfs *et al.*, 2010; Anderson *et al.*, 2011). Certains auteurs font une différence (Kobluk *et al.*, 1989; Mair et Smith, 2005b; Mair et Smith, 2005d; Coomer *et al.*, 2007) entre la présence de sécrétions (éventuellement séreuses) et d'une infection alors que d'autres pas (Galuppo *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 2007). Néanmoins, tout type de sécrétions est fréquemment considéré comme synonyme d'infection, même lorsqu'aucune culture bactériologique n'a été réalisée (Mair *et al.*, 2007). En effet, un résultat bactériologique positif a fréquemment été obtenu lorsque les plaies de laparotomie présentaient des sécrétions, même si celles-ci étaient séreuses ou séro-hémorragiques (Kobluk *et al.*, 1989; Honnas et Cohen, 1997).

1.3.8.3. Facteurs de risque

De nombreuses études ont évalué les facteurs de risque et les éléments permettant de limiter les complications de plaie. Ceux-ci peuvent être intrinsèques (dépendant du cheval), ou liés à l'anesthésie, à la technique chirurgicale, au management postopératoire, ou être reliés à d'autres événements de la période postopératoire ou à d'autres conditions. La liste présentée ci-dessous ne se veut pas exhaustive mais reprend les éléments les plus fréquemment ou récemment cités.

1.3.8.3.1. Facteurs intrinsèques

Les races de type Quarter Horse (Quarter Horse, Paint Horse et Appaloosa) (Anderson *et al.*, 2011) ou Thoroughbreds (Wilson *et al.*, 1995) ont été associées à un taux augmenté de complications de plaie. Par contre, les Standardbreds semblent être moins à risque que les autres races dans 2 études (Wilson *et al.*, 1995; Darnaud *et al.*, 2016). L'âge du patient ne semble pas avoir d'influence (Darnaud *et al.*, 2016) alors qu'un poids élevé est associé à un taux de complications de plaie plus élevé (Wilson *et al.*, 1995; Robson *et al.*, 2016; Isgren *et al.*, 2017).

Un état endotoxémique lors de l'admission en clinique est considéré comme un facteur de risque d'infection de plaie ou de hernie (French *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2007; Isgren *et al.*, 2017).

1.3.8.3.2. Anesthésie

Une durée d'anesthésie prolongée (Wilson *et al.*, 1995; Smith *et al.*, 2007; Freeman *et al.*, 2012; Costa-Farre *et al.*, 2014) a été associée à des taux plus élevés de complications de plaie abdominale. Un réveil de mauvaise qualité est également considéré comme un facteur de risque aux complications de plaie (Freeman *et al.*, 2012). L'influence de la pression partielle en oxygène durant l'anesthésie est par contre controversée. Costa-Farre et collaborateurs (Costa-Farre *et al.*, 2014) ont montré qu'une pression partielle basse en oxygène ($\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$) durant l'anesthésie générale pour laparotomie exploratrice était un facteur de risque au développement de complications de plaie, alors qu'aucun effet de l'hypoxémie n'a été observé dans une autre étude (Robson *et al.*, 2016).

1.3.8.3.3. Chirurgie

Les paramètres chirurgicaux influençant l'évolution de la plaie de laparotomie sont rapportés en grand nombre dans la littérature. En particulier, le type de pattern et le matériel utilisés pour suturer les plaies de laparotomie ont fait l'objet de multiples études *in* ou *ex vivo* (Mair *et al.*, 2007).

1.3.8.3.3.1. Matériel de suture

De manière générale, il est conseillé d'utiliser les fils de suture les plus petits possible permettant d'atteindre la robustesse désirée dans le tissu. Les sutures non résorbables synthétiques comme le polypropylène sont rarement employées pour fermer la ligne blanche car elles nécessitent la réalisation de multiples nœuds superposés (pour prévenir leur glissement), ce qui augmente la quantité de matériel dans la plaie, risquant de provoquer une inflammation qui peut prédisposer à une infection. Les monofilaments synthétiques résorbables (polydioxanone, polyglyconate) sont susceptibles d'être abimés par les instruments lorsqu'ils sont employés pour fermer la ligne blanche, ce qui réduirait leur diamètre et donc leur solidité. Les multifilaments synthétiques résorbables (polyglactin 910, acide

polyglycolique, lactomer 9:1) sont moins vulnérables aux lésions par les instruments que les monofilaments. Néanmoins, leur structure entraîne plus de résistance au passage dans les tissus ('tissue drag') et comporte plus d'interstices permettant la colonisation par des bactéries. Les monofilaments en acier inoxydable ne sont généralement pas employés pour fermer les plaies de laparotomie, sauf en cas de déhiscence ou d'infection (Mair *et al.*, 2007).

Une étude *ex vivo* évaluant la résistance des fils avant rupture ('bursting strength') a montré la supériorité des propriétés mécaniques du polydioxanone USP 7 sur le polyglactin 910 USP 2 pour la fermeture de la ligne blanche (Anderson *et al.*, 2013). Dans une étude de Bischofberger et collaborateurs (2010) comparant l'incidence des complications de plaies après suture du tissu sous-cutané par du polyglactin 910 (taille 2-0) imprégné ou non par un antibiotique (triclosan), l'utilisation de la suture imprégnée de triclosan n'a pas permis de diminuer les complications et avait même tendance à provoquer plus d'œdème au niveau de l'incision. Parmi les types de sutures cutanées, les monofilaments semblent associés à un moindre risque de complications par rapport aux autres types de sutures (Mangram *et al.*, 1999).

L'utilisation de polyglactin 910 pour suturer la ligne blanche (Honnas et Cohen, 1997), d'acide polyglycolique pour fermer le tissu sous-cutané (Costa-Farre *et al.*, 2014) et la pose d'agrafes cutanées au lieu de sutures (Torfs *et al.*, 2010) ont également été décrits comme facteurs de risque.

1.3.8.3.3.2. Technique de fermeture

L'application de la suture à 15mm des bords de la ligne blanche est rapportée comme la taille optimale des points pour une laparotomie chez un cheval adulte (Trostle *et al.*, 1994). Il a été démontré que le nœud est le point le plus faible d'une suture. La formation d'un nœud pour empêcher son glissement peut être difficile au niveau de la ligne blanche car les bords de plaie sont souvent sous tension. Les matériels de suture résorbables nécessitent 6 nœuds superposés pour obtenir une sécurité maximale, ce qui risque à nouveau de provoquer une irritation locale et la formation de fistule sur la suture. Les différents types de nœuds (nœud 'carré' – square knot-, nœud de chirurgien) présentent chacun des avantages et inconvénients. Une alternative est d'utiliser un fil double comportant une boucle ('suture loop') et de commencer la ligne de suture en passant le fil dans la boucle plutôt qu'en formant un nœud. Toutefois, cette technique augmente le matériel dans la plaie (fil double) et peut compliquer la réalisation du nœud final en fin de surjet (Mair *et al.*, 2007).

Chez le cheval, la fermeture de la ligne blanche est très fréquemment effectuée au moyen d'un surjet. Ceci peut être expliqué par les éléments suivants : la réalisation d'un surjet est plus rapide que la pose de points, permet une distribution plus homogène des forces biomécaniques le long de la plaie et diminue la quantité de matériel étranger dans la plaie (Mair *et al.*, 2007). Le principal désavantage

d'un surjet est que sa rupture à un seul endroit compromet l'entièreté de la construction (Freeman *et al.*, 2002) mais dans une étude sur cadavres, le surjet simple s'est révélé beaucoup plus robuste que des points en X inversés (Magee et Galuppo, 1999). Néanmoins, une étude comparant les effets d'une fermeture de la ligne blanche par un surjet simple ou des points simples a révélé une apparence clinique, une solidité ('breaking strength') et des trouvailles histologiques similaires entre les 2 types de pattern (Looyesen *et al.*, 1988). Récemment, une étude incluant également des laparotomies pour césarienne (Rinnovati *et al.*, 2016) a rapporté un taux de complications de plaie très bas (4,3%) en utilisant des points simples en acide polyglycolique pour suturer la ligne blanche des laparotomies.

Parmi les facteurs de risques, sont cités entre autres la fermeture de la ligne blanche par des points près-loin-loin-près (Kobluk *et al.*, 1989) et la dissection du tissu sous cutané avant fermeture de la ligne blanche (Mair et Smith, 2005b). Il a par contre été montré que le lavage de la ligne blanche avant fermeture du tissu sous cutané aurait un effet protecteur sur les infections de plaie (Torfs *et al.*, 2010).

Un consensus ne semble pas établi concernant le nombre optimal de plans à fermer sur les plaies de laparotomie. Plusieurs études démontrent un taux de complication diminué lors d'une fermeture de la plaie abdominale en 3 plans (ligne blanche, tissu sous-cutané et peau) (Smith *et al.*, 2007; Isgren *et al.*, 2017) alors que d'autres auteurs ne détectent pas de différence significative lorsque la fermeture se fait en 3 plans ou en 2 (ligne blanche et peau) (Coomer *et al.*, 2007). Colbath et collaborateurs (2014) ont récemment démontré une diminution de l'incidence de la production de sécrétions séro-hémorragiques ou purulentes par la plaie de laparotomie lorsque celle-ci était fermée en 2 plans modifiés (ligne blanche puis une seconde couche incluant le tissu sous-cutané et le derme ensemble, sans agrafes ou sutures cutanées).

1.3.8.3.3.3. Autres paramètres chirurgicaux

Une durée de chirurgie augmentée (Wilson *et al.*, 1995; Anderson *et al.*, 2015), la fermeture de la plaie abdominale par un chirurgien moins expérimenté (Torfs *et al.*, 2010), les traumatismes sur les bords de l'incision (Phillips et Walmsley, 1993; Honnas et Cohen, 1997), une longueur de plaie de laparotomie supérieure à 27 cm (Darnaud *et al.*, 2016) et une mauvaise adhérence des champs opératoires (Galuppo *et al.*, 1999) ont été cités comme facteur de risque.

Lors de laparotomies répétées, la localisation de l'incision de la deuxième laparotomie ne semble pas être un élément majeur dans le développement de complications de plaie. En effet, une étude *ex vivo* n'a pas montré de différence concernant la cicatrisation précoce et la force en tension des plaies de laparotomies ventrales médianes ou paramédianes droites lorsque celles-ci étaient réalisées 3 jours après une première laparotomie ventrale médiane (Boone *et al.*, 2014).

La réalisation d'actes potentiellement contaminants durant la chirurgie (entérectomie et/ ou entérotomie) est considérée comme un facteur de risque dans certaines études (Honnas et Cohen, 1997; Mair et Smith, 2005b) mais pas dans d'autres (Phillips et Walmsley, 1993; Ingle-Fehr *et al.*, 1997; Coomer *et al.*, 2007; Colbath *et al.*, 2014; Costa-Farre *et al.*, 2014). Darnaud et collaborateurs (Darnaud *et al.*, 2016) ont mis en évidence un taux de complication de plaie plus élevé lors de procédures hautement contaminées (résection de côlon replié, multiples entérotomies, etc) par rapport à des procédures ne provoquant qu'une légère contamination ou une contamination éloignée de la plaie de laparotomie (colotomie de l'anse pelvienne etc). Dans une étude très récente (Isgren *et al.*, 2017), les entérotomies de l'anse pelvienne ou d'autres segments intestinaux n'étaient pas associées à des taux de complications de plaie plus élevés alors que les entérectomies de l'intestin grêle l'étaient. Selon les auteurs, les entérectomies ne causeraient pas une contamination plus élevée de la plaie mais pourraient être en relation avec d'autres facteurs associés aux complications de plaie tels que des perturbations cardiovasculaires et le SIRS.

Mair et Smith (2005b) ont rapporté des taux de complication de plaies moins élevés lors d'administration d'héparine ou d'antibiotique dans la cavité péritonéale et lors d'application d'une solution antibiotique sur la plaie durant sa fermeture.

La réalisation d'un écouvillon bactériologique sur les bords de plaie ou une analyse du liquide péritonéal prélevé durant la chirurgie ne semble pas avoir d'effet prédictif sur l'apparition de complications de plaie ni sur le germe impliqué (Ingle-Fehr *et al.*, 1997; Galuppo *et al.*, 1999; Rodriguez *et al.*, 2009). Par contre, la présence d'un grand nombre de colony forming unit (CFU) bactériennes obtenues lors d'un écouvillon de la plaie chirurgicale juste après le réveil d'anesthésie a été associée avec la présence de sécrétions de plaie (Galuppo *et al.*, 1999). Plusieurs études concluent que la contamination de la plaie abdominale qui survient lors du réveil d'anesthésie générale, probablement plus importante lorsque le réveil est de mauvaise qualité, est un élément majeur dans le développement d'infection de plaie (Klohn, 2009; Freeman *et al.*, 2012).

1.3.8.3.4. *Management périopératoire*

Parmi les nombreux éléments de la gestion périopératoire d'un cheval en coliques, la protection (ou non) de la plaie chirurgicale et l'antibiothérapie semblent susciter beaucoup d'intérêt quant à leur relation avec le taux de complications de plaie.

Il semble reconnu que l'application d'un champ collant sur la plaie pour la phase de réveil diminue le risque de complications de plaie (Kobluk *et al.*, 1989; Ingle-Fehr *et al.*, 1997; Galuppo *et al.*, 1999; Mair et Smith, 2005b) alors que l'application d'un stent bandage est associée à un taux de

complications plus élevé (Mair et Smith, 2005b) ou au contraire, diminué (Tnibar *et al.*, 2013) selon les publications.

L'effet d'un bandage abdominal est également controversé. Certaines études lui confèrent un effet protecteur contre les infections de plaie (Smith *et al.*, 2007) alors que d'autres lui associent un taux de complications de plaie augmenté (Anderson *et al.*, 2011). Il faut toutefois remarquer que les études n'utilisent pas nécessairement toutes le même type de bandage. Or, toutes les techniques de bandages ne produisent pas la même pression sous le bandage, comme l'a démontré une récente étude comparant un bandage composé de bandes élastiques (Figure 12), le 'Hernia Heal Belt^{CM}' (Figure 13) et un bandage de support abdominal en nylon (Canada *et al.*, 2015). De plus, dans certains articles, il semblerait que les bandages et les stents abdominaux aient été appliqués plus systématiquement lorsque le cheval était considéré à risque de développer une complication de plaie (Mair et Smith, 2005b; Anderson *et al.*, 2011).



Fig. 12 : Bandage abdominal formé de bandes élastiques adhésives.



Fig. 13 : le Hernia Heal Belt.

L'obtention de concentrations tissulaires adéquates en antibiotiques lors de la chirurgie est extrêmement importante pour diminuer le nombre d'infections postopératoires (Esposito, 1999). En médecine humaine, les consignes pour l'administration d'antibiotique préopératoire sont l'administration de l'antibiotique dans les 60 minutes précédant la première incision chirurgicale avec une réadministration de l'antibiotique quand le temps de chirurgie dépasse 2 demi-vies de la substance (Bratzler *et al.*, 2013).

En chirurgie équine, l'administration préopératoire de pénicilline seule (versus pénicilline + gentamicine) a été associée à une augmentation des complications de plaie de laparotomie (Robson *et al.*, 2016). Par contre, le type d'antibiotique administré durant la période postopératoire n'a pas semblé influencer le taux de complication de plaie dans une autre étude (French *et al.*, 2002).

La durée de l'antibiothérapie postopératoire varie d'une étude à l'autre et la durée optimale reste encore inconnue (Salem *et al.*, 2016b). D'après Freeman et collaborateurs (2012), la durée de l'antibiothérapie postopératoire aurait relativement peu d'influence sur le développement d'une infection de plaie chirurgicale. Une étude récente (Durward-Akhurst *et al.*, 2013) a démontré des taux similaires de complications de plaies de laparotomie pour des antibiothérapies périopératoires de 72h et de 120h, plaidant pour une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Néanmoins, le taux global de complications de plaie dans cette étude atteignait 42,2%.

1.3.8.3.5. Autres conditions

Parmi les complications postopératoires, la présence d'hyperthermie, de coliques ou de diarrhée a été associée à un taux plus élevé de complications de plaie dans plusieurs études (Anderson *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2015; Darnaud *et al.*, 2016; Isgren *et al.*, 2017). Les complications de plaie laparotomie ont été reliées de manière anecdotique au développement d'un iléus postopératoire (Cohen *et al.*, 2004) et aux thrombophlébites et péritonites (Mair et Smith, 2005b).

Dans une récente étude (Isgren *et al.*, 2017), le taux de complications de plaie était augmenté durant les mois d'hiver et d'été. Ce résultat surprenant nécessite toutefois d'être confirmé en évaluant également la température ambiante.

1.3.8.4. Prévention et gestion des complications de plaie

L'inspection régulière des plaies de laparotomie, le fait de les maintenir propres, avec ou sans bandage et dans un environnement le moins contaminé possible sont des éléments clés pour limiter et détecter rapidement les complications. L'échographie s'est également révélée être une méthode facile, fiable et non invasive permettant la détection et l'évaluation de la progression des complications de plaie (Wilson *et al.*, 1989).

En cas d'infection de plaie, la réalisation d'un écouvillon pour examen bactériologique et antibiogramme est fortement conseillée (Dukti et White, 2008). Dans une étude récente, les bactéries les plus fréquemment isolées de plaies de laparotomie infectées étaient *Escherichia Coli*, *Enterococcus spp.* et *Staphylococcus spp.*, avec 92% des germes résistants à la pénicilline et 18% résistants à la gentamicine (Isgren *et al.*, 2017).

Une zone de drainage doit ensuite être créée, ce qui peut nécessiter le retrait des sutures cutanées ou sous-cutanées. L'utilisation d'antibiotiques par voie locale ou systémique, bien que souvent controversée, est souvent recommandée si le cheval présente de la fièvre après le drainage de l'infection ou si le site chirurgical présente un œdème excessif ou une cellulite (Dukti et White, 2008). Bien qu'elle ne soit pas encore bien documentée dans la littérature pour cette utilisation précise, la thérapie par pression négative, la VAC (pour vacuum assisted closure) donne de bons résultats dans la prévention et le traitement des infections de plaies de laparotomie car elle empêche l'accumulation des sécrétions et accélère la cicatrisation (communication personnelle de Sigrid Grulke, 2017).

La gestion des hernies abdominales dépend souvent de leur taille. Les petites hernies ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale et peuvent être gérées de manière conservatrice. Par contre, si la hernie est large, pendante ou augmente de volume après la reprise de l'exercice, sa correction est conseillée. La réparation chirurgicale de hernie peut être réalisée avec ou sans filet, mais ne doit pas être envisagée plus tôt que 3 mois après la chirurgie initiale ou après résolution de l'infection (Dukti et White, 2008). Lorsque la réparation de la hernie se fait au moyen d'un filet, celui-ci peut être placé dans l'espace rétropéritonéal ou dans l'espace sous-cutané (Kelmer et Schumacher, 2008; Kummer et Stick, 2012). Le port d'un bandage supportant l'abdomen, le 'Hernia Heal Belt', durant la phase de cicatrisation de la plaie a également permis de corriger quelques hernies sans avoir recours à la chirurgie (Dukti et White, 2008).

Lorsqu'une déhiscence aiguë (sub)totale survient, le cheval doit être réanesthésié pour inspecter, laver/ décontaminer et réparer l'incision si les lésions intestinales ne sont pas trop importantes. L'incision doit être débridée de manière à enlever tous les tissus infectés et nécrotiques. La fermeture de la plaie est réalisée par des sutures en U verticaux en pleine épaisseur à l'aide d'un fil en acier inoxydable (22 gauge) avec des stents, espacés d'environ 2-3 cm et situés à environ 5 cm des bords de plaie. Les bords de l'incision sont apposés mais la peau n'est pas suturée afin de permettre le drainage et des débridements durant la cicatrisation (Tulleners et Donawick, 1983; Dukti et White, 2008; Kummer et Stick, 2012).

1.3.8.5. Durée de la convalescence

Une étude évaluant la solidité tissulaire et la morphologie des plaies de laparotomie ventrale médiane a révélé une solidité tissulaire égale aux contrôles (non opérés) dès 4 semaines postopératoires et une présence abondante de fibres de collagènes matures réorganisées en faisceaux dès 8 semaines postopératoires (Chism *et al.*, 2000). Dès lors, les auteurs de cette étude suggèrent que les chevaux ayant subi une laparotomie ventrale médiane et qui n'ont pas présenté de complication de plaie durant leur convalescence peuvent reprendre un exercice contrôlé dès 60 jours après l'intervention. Probablement sur base de cette découverte, des recommandations pour la reprise de l'exercice à partir de 60 à 90 jours sont souvent fréquemment retrouvées dans la littérature (Freeman *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2011; Anderson *et al.*, 2015). En cas de complication de plaie de laparotomie, la durée de la phase de repos doit être adaptée à la sévérité de la complication et au degré de fragilité subséquente de la sangle abdominale.

1.3.9. *L'iléus postopératoire*

L'iléus est un dysfonctionnement de la motilité intestinale qui touche principalement l'intestin grêle. Au vu des processus complexes qui interviennent dans cette pathologie, il nous a semblé important de décrire brièvement la physiologie de la motricité intestinale normale avant d'aborder son aspect pathologique.

1.3.9.1. Physiologie de la motricité intestinale

Par définition, la motricité gastro-intestinale correspond à toute activité contractile ou motrice dans le tractus intestinal, pouvant résulter en des mouvements du contenu luminal progressant oralement (vers la bouche) ou aboralement (vers l'anus), en une agitation ou en un mixage simple du matériel alimentaire, ou en aucun mouvement net (Van Hoogmoed, 2000).

Afin que les ingesta progressent le long du tractus digestif, une coordination est nécessaire entre les stimuli myoélectriques provoquant les contractions des cellules musculaires lisses et les signaux (excitateurs ou inhibiteurs) provenant de différents médiateurs (Van Hoogmoed, 2000).

1.3.9.1.1. Activité myoélectrique

1.3.9.1.1.1. *Les cellules interstitielles de Cajal*

Les cellules interstitielles de Cajal (Interstitial cells of Cajal, ICC) figurent parmi les principaux intervenants de la motricité intestinale. Ces cellules non neuronales d'origine mésenchymateuse (Rakestraw, 2003) sont considérées comme les cellules gastro-intestinales pacemakers (Fintl *et al.*, 2004). Elles ont été impliquées dans plusieurs syndromes de dysmotilité

gastrointestinale dans l'espèce équine où une diminution significative de la densité des ICC a été constatée chez des chevaux atteints de Grass sickness (Hudson *et al.*, 2001) ou de pathologies du côlon replié (Fintl *et al.*, 2004). Par contre, aucune différence de densité des ICC n'a pu être mise en évidence lors de lésions étranglées de l'intestin grêle (Fintl *et al.*, 2004).

Les ICC génèrent une activité électrique et les changements cycliques au niveau des potentiels électriques de membranes sont appelés 'ondes lentes' (slow waves ou pacesetter potentials) ou encore rythme électrique de base. Les ICC et les cellules musculaires intestinales sont connectées les unes aux autres par des 'gap junctions' qui permettent à l'activité électrique d'une cellule d'influencer l'activité électrique d'une cellule adjacente (couplage électrique) par des mouvements ioniques. Comme la fréquence des ondes lentes est plus élevée au niveau des cellules situées proximale dans l'intestin grêle, les ondes lentes sont initiées 'oralement' et se propagent 'aboralement' (Rakestraw, 2003).

Toutefois, ces dépolarisations ne sont pas suffisamment importantes pour atteindre le seuil qui permet de déclencher un potentiel d'action qui provoque la contraction musculaire. Par conséquent, les ondes lentes seules ne sont pas associées à des contractions musculaires lisses (Rakestraw, 2003). Des facteurs extrinsèques (neuronaux ou hormonaux) modulent ce rythme électrique de base en envoyant des impulsions excitatrices et dépolarisantes permettant à la membrane d'atteindre le seuil nécessaire au déclenchement d'un potentiel d'action, ou au contraire, en hyperpolarisant la membrane et en rendant le potentiel d'action plus difficile à atteindre (Van Hoogmoed, 2000).

Les potentiels de pointe (spike potentials) ou activité de pointe (spike activity) sont les fluctuations électriques membranaires qui dépassent le seuil de dépolarisation pour générer un potentiel d'action et provoquer ainsi une contraction musculaire et donc, une propulsion du contenu intestinal. Ils sont généralement superposés aux ondes lentes puisque c'est au pic de dépolarisation de l'onde lente que la cellule est le plus proche du seuil pour générer un potentiel d'action. Les potentiels d'action ne surviennent pas nécessairement lors de chaque onde lente, mais ce sont les ondes lentes qui déterminent la fréquence maximale des potentiels d'action (Rakestraw, 2003).

1.3.9.1.1.2. Les complexes myoélectriques migrants

Le niveau d'activité de l'intestin n'est pas constant et des périodes d'activité de pointe alternent avec des périodes de repos de manière cyclique. Le schéma de ces différentes périodes d'activité à caractère cyclique au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle est appelé le complexe myoélectrique migrant (pour migrating myoelectric complex – MMC) (Navarre et Roussel, 1996).

Le MMC est composé de 3 phases. La phase I est une phase de repos, pendant laquelle il n'y a pas de potentiel de pointe surajouté aux ondes lentes et donc, pas de contraction musculaire. La phase

II correspond à une période de potentiels de pointe intermittents. La phase III est la période d'activité régulière pendant laquelle l'activité de pointe est maximale puisqu'elle est superposée à 100% des ondes lentes. Cette période est associée à des contractions musculaires soutenues (Freeman, 2012). Le mixage et la propulsion du contenu intestinal ont essentiellement lieu durant la phase II, alors que durant la phase III, des contractions musculaires intenses oblitèrent la lumière intestinale et préviennent ainsi le reflux (mouvement rétrograde) du contenu intestinal (Navarre et Roussel, 1996). Certains auteurs ont également décrit une phase IV, qui est une phase d'activité intermittente, irrégulière et d'intensité décroissante, faisant suite à la phase III et précédant la phase I d'un nouveau MMC (Code et Marlett, 1975; Lester *et al.*, 1992).

1.3.9.1.2. Le contrôle de la motricité intestinale

Le contrôle de la motricité de l'intestin grêle dépend de mécanismes myogéniques, nerveux mais également de mécanismes hormonaux impliquant les neurotransmetteurs et d'autres agents (Freeman, 2012).

Le contrôle nerveux de la motricité dépend d'interactions complexes entre le système nerveux central, le système nerveux autonome extrinsèque et le système nerveux entérique (Koenig et Cote, 2006).

Brièvement, le système nerveux (SN) autonome est divisé en deux grandes parties : le SN extrinsèque (situé en dehors des viscères) et le SN intrinsèque (dans les viscères). Le SN extrinsèque est composé de fibres parasympathiques (PS) (issues du nerf vague) rejointes par des fibres sympathiques (S) (issues en majeure partie des nerfs splanchniques thoraciques). Les nerfs végétatifs S et PS arrivent avec les vaisseaux dans les viscères et y constituent un fin réseau de fibres pour les cellules musculaires lisses et les glandes, formant ainsi le plexus entérique (Collin, 1993). Ce plexus entérique correspond au SN intrinsèque de l'intestin grêle et est formé de deux types de plexus : les plexus myentériques (d'Auerbach) contenus entre les couches longitudinale et circulaire de la musculature lisse intestinale, et les plexus sous muqueux ou glandulaires (de Meissner) logés dans la sous muqueuse (Van Hoogmoed, 2000).

De manière simplifiée, le SN PS augmente la force des contractions musculaires, tandis que l'activité du SN S est surtout inhibitrice (Fenger *et al.*, 1998). Le neurotransmetteur du SN intrinsèque PS est l'acétylcholine (ACh) qui agit sur des récepteurs nicotiques au niveau de la jonction ganglionnaire et sur des récepteurs muscariniques au niveau de la jonction neuromusculaire. L'ACh est donc essentiellement stimulatrice des contractions musculaires. Les fibres S du SN intrinsèque n'ont pas de jonction ganglionnaire. Leur neurotransmetteur principal est la norépinéphrine. Celle-ci agit sur des récepteurs adrénergiques α et β et est surtout inhibitrice des contractions (Van Hoogmoed, 2000).

Néanmoins, des exceptions existent quant aux rôles stimulateurs ou inhibiteurs de l'ACh et de la norépinéphrine (Koenig et Cote, 2006).

A côté de l'ACh et de la norépinéphrine, il existe un système 'non-adrénergique, non-cholinergique' (système 'NANC'), qui fait intervenir de multiples substances inhibitrices ou excitatrices. Parmi celles-ci, l'adénosine triphosphate (ATP), le vasoactive intestinal peptide (VIP) et le monoxyde d'azote (NO) provoquent une relaxation musculaire. La substance P peut être stimulatrice ou inhibitrice en fonction de la quantité de stimulation et de l'orientation des fibres musculaires lisses (Koenig et Cote, 2006). La motiline, une hormone, fait également partie du système NANC (Delesalle *et al.*, 2006).

Les neurotransmetteurs et autres substances peuvent agir sur des récepteurs situés au niveau des neurones ou directement au niveau des cellules musculaires lisses (Delesalle *et al.*, 2006).

1.3.9.2. Définition de l'iléus

Il n'y a pas de définition universelle de l'iléus postopératoire chez le cheval. Si la définition stricte de l'iléus postopératoire est utilisée, à savoir : 'une perturbation de la fonction motrice normale du tractus gastro-intestinal pendant la période postopératoire', chaque patient ayant subi une chirurgie développe un iléus postopératoire. En effet, il a été démontré chez des humains et animaux ayant subi des chirurgies expérimentales ou thérapeutiques, que la motilité du tractus digestif reste perturbée pendant plusieurs jours après la chirurgie, même lorsqu'aucun effet adverse n'est observé (Papasova et Atanassova, 1989; Roussel *et al.*, 2000).

Aussi, souvent, l'iléus postopératoire est caractérisé par un ou plusieurs des signes cliniques qui l'accompagnent. Il est alors défini comme une perte de la coordination gastroduodénale et de l'activité contractile propulsive menant à un ou plusieurs des éléments suivants: douleur abdominale, réduction ou absence des bruits digestifs, défécation absente ou retardée, distension intestinale par des fluides, ingesta et gaz, reflux nasogastrique significatif ou accumulation dans l'estomac de fluides pouvant être évacués via une sonde nasogastrique (Gerring et Hunt, 1986; Roussel *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2005).

Habituellement chez le cheval, le terme iléus se réfère à un arrêt ou une diminution de transit qui ne concerne que l'intestin grêle. Le reflux gastrique en est le critère principal et le plus pertinent. Ainsi, deux enquêtes récentes (Lefebvre *et al.*, 2015; Lefebvre *et al.*, 2016) révèlent que plus de 90% des vétérinaires diplômés des Collèges Européens et Américains de Médecine Interne et de Chirurgie et du Collège Américain d'urgence et soins intensifs utilisent la présence de reflux comme critère principal pour définir l'iléus postopératoire chez le cheval. De manière générale, les cas de retard ou

arrêt de transit touchant le gros intestin sont plutôt décrits dans la littérature en fonction du ou des signe(s) clinique(s) présenté(s) tels que émission de matières fécales réduite (Little *et al.*, 2001) ou impaction (Roberts et Seawright, 1983) plutôt qu'en terme d'iléus du gros intestin.

Dans la suite de ce travail, le terme iléus se réfèrera principalement à l'intestin grêle.

1.3.9.3. Pathophysiologie de l'iléus

La pathophysiologie de l'iléus postopératoire est multifactorielle et extrêmement complexe. Néanmoins, il semble évident que l'iléus soit lié à un déséquilibre entre les facteurs stimulateurs et inhibiteurs de la motricité gastro-intestinale (Van Hoogmoed, 2000). Le choc, les déséquilibres électrolytiques, l'hypoalbuminémie, la péritonite, l'endotoxémie, l'anesthésie générale, la distension, l'ischémie ou l'inflammation du tractus gastro-intestinal, les manipulations traumatisantes de l'intestin et les entérectomies sont autant de facteurs qui ont été cités comme contribuant à la pathophysiologie de l'iléus chez le cheval (Hardy et Rakestraw, 2002; Koenig et Cote, 2006).

Un déséquilibre entre les influx S et PS du système nerveux a été suggéré comme cause sous-jacente à l'iléus, puisqu'une hyperactivité sympathique (adrénergique) et une hypoactivité parasympathique (cholinergique) provoquent une diminution de la motilité gastro-intestinale (Koenig et Cote, 2006). L'excès de tonus sympathique pourrait entre autres, provenir de stimulations nociceptives perçues au niveau du péritoine (Gerring et Hunt, 1986). Il est également probable que des anomalies du système nerveux entérique et que les lésions des cellules musculaires générant les ondes lentes contribuent également au développement de l'iléus (Koenig et Cote, 2006).

Les effets de l'endotoxémie sur la motilité intestinale semblent au moins partiellement médiés par la prostaglandine E₂ (PGE₂), potentiellement en stimulant les récepteurs α_2 adrénergiques, et le PAF semble également jouer un rôle dans l'iléus (Koenig et Cote, 2006). Et puisque la PGE₂ et le PAF sont tous les 2 des médiateurs inflammatoires, l'iléus pourrait être déclenché par l'endotoxémie, mais en réalité être provoqué par l'inflammation dans les muscles lisses intestinaux (Koenig et Cote, 2006).

Le rôle de l'inflammation a été prouvé par des expériences durant lesquelles la manipulation d'intestins de rats a conduit à une infiltration leucocytaire du muscle lisse, accompagnée d'un ralentissement du temps de transit et d'une diminution de la contractilité du muscle lisse intestinal (Kalff *et al.*, 1998). Il a aussi été démontré que le degré d'iléus correspondait au degré d'infiltration des neutrophiles dans l'intestin, lui-même en corrélation avec l'intensité des manipulations chirurgicales de l'intestin (Kehlet et Holte, 2001).

La contribution des déséquilibres électrolytiques tels que l'hypocalcémie semble également non négligeable dans la pathophysiologie de l'iléus au vu de l'importance du calcium extra et intracellulaire pour la contraction des muscles lisses intestinaux (Koenig et Cote, 2006).

1.3.9.4. Incidence et facteurs de risque

Globalement, l'iléus survient chez environ 10 à 20% des chevaux qui subissent une chirurgie pour coliques (Blikslager *et al.*, 1994; Freeman *et al.*, 2000; Roussel *et al.*, 2001; Proudman *et al.*, 2002; Cohen *et al.*, 2004; Lefebvre *et al.*, 2016).

Les facteurs associés au développement d'un iléus postopératoire sont nombreux. Parmi ceux-ci, un âge de plus de 10 ans, la race Arabe, la durée et la sévérité des coliques lors de l'admission en clinique, une fréquence cardiaque élevée, le temps de remplissage capillaire prolongé, un hématoците de plus de 45%, des concentrations élevées en protéines totales et en albumine sériques, une glycémie élevée, la présence de plus de 8 litres de reflux gastrique lors de l'admission en clinique, une durée prolongée d'anesthésie (plus de 2,5h) et de chirurgie (plus de 2h), les lésions étranglées de l'intestin grêle et du côlon replié, les obstructions de l'intestin grêle (et spécialement les étranglements par un lipome pédonculé) et la présence d'anses d'intestin grêle distendues ou ischémiques en chirurgie ont été cités (Mair *et al.*, 2007; Hackett et Hassel, 2008; Lefebvre *et al.*, 2016; Salem *et al.*, 2016b).

Ainsi, parmi les chevaux opérés pour des pathologies affectant l'intestin grêle, les taux d'iléus postopératoires rapportés varient de 12 à 53% selon les études (Mair *et al.*, 2007). Cette variation peut être expliquée, du moins en partie par les critères d'inclusion dans l'étude (toutes les chirurgies touchant l'intestin grêle (Mair et Smith, 2005b), uniquement les lésions par des lipomes pédonculés (Garcia-Seco *et al.*, 2005), ou les chirurgies avec entérectomie (Semevolos *et al.*, 2002)) et par les critères employés pour définir l'iléus (Mair *et al.*, 2007).

Il a été rapporté que les chevaux qui développent un iléus ont plus de risques de développer une insuffisance rénale (Groover *et al.*, 2006), de nécessiter une seconde laparotomie (French *et al.*, 2002), de présenter une fourbure ou une infection de plaie de laparotomie, d'avoir des coûts d'hospitalisation élevés (Cohen *et al.*, 2004) et ont un risque augmenté de mortalité (Blikslager *et al.*, 1994; Morton et Blikslager, 2002; Mair et Smith, 2005b; Salem *et al.*, 2016b). Dans l'étude de Morton et Blikslager (2002), les chevaux qui développaient un iléus avaient 29,7 fois moins de chance de survivre que ceux qui ne développaient pas cette complication.

Globalement, des taux de mortalité de 13 à 86% ont été rapportés chez les chevaux souffrant d'iléus (Mair *et al.*, 2007). Des différences de management entre cliniques peuvent justifier en partie cette grande variation. De plus, en fonction des études, un nombre variable de chevaux ont été

euthanasiés à la demande des propriétaires, pour raisons économiques ou éthiques. Il est dès lors envisageable que le pourcentage de mortalité lié à l'iléus eût pu être réduit si les traitements avaient été prolongés pour certains de ces chevaux (Mair *et al.*, 2007).

1.3.9.5. Diagnostic

Reconnaitre précocement un iléus postopératoire est essentiel au vu des conséquences parfois mortelles qui peuvent en résulter.

Une fréquence cardiaque élevée, de l'anorexie, de l'abattement, des signes de coliques, une diminution ou une absence de bruits digestifs et une distension abdominale figurent parmi les signes cliniques indicateurs d'un iléus. La présence d'une grande quantité de reflux gastrique, la palpation transrectale d'anses d'intestin grêle distendues et la visualisation par échographie d'anses d'intestin grêle distendues avec ou sans sédimentation permettent généralement de confirmer le diagnostic (Hackett et Hassel, 2008; Hardy et Rakestraw, 2012; Lefebvre *et al.*, 2016). L'avantage de l'échographie pour le diagnostic et le monitoring d'un iléus est qu'elle est plus sensible que la palpation transrectale pour détecter des anses d'intestin grêle distendues, amotiles ou même épaissies (Southwood, 2006; Klohnen, 2009). D'autre part, l'échographie transabdominale permet également d'évaluer la distension gastrique qui peut survenir en cas d'iléus (Hackett et Hassel, 2008).

1.3.9.6. Prévention

Le premier moyen de prévention de l'iléus est une prise de décision chirurgicale prompte, avant le développement de troubles cardiovasculaires et la progression de la distension intestinale et l'apparition de lésions irréversibles (Salem *et al.*, 2016b).

La réalisation de petites incisions de laparotomie a été conseillée pour prévenir l'iléus car il a été démontré que de grandes incisions influençaient négativement le transit gastro-intestinal dans une expérience menée sur des rats (Uemura *et al.*, 2004).

Il est également conseillé de réduire au maximum les manipulations intestinales traumatiques durant la chirurgie puisque le degré d'inhibition de la contractilité des muscles circulaires intestinaux est en relation directe avec l'importance de l'infiltration leucocytaire, qui à son tour dépend de l'intensité des manipulations chirurgicales (Bennink *et al.*, 2008; Doherty, 2009).

La vidange du côlon replié par colotomie a été citée comme facteur protecteur de l'iléus (Roussel *et al.*, 2001; Mair et Smith, 2005b). Cet effet bénéfique pourrait provenir d'une moindre résistance à la vidange iléale, d'une diminution de la quantité d'endotoxines pouvant être résorbées et/ou d'une réduction du volume du côlon, qui pourrait comprimer un intestin grêle hypomotile (Roussel

et al., 2001). Néanmoins, cette procédure semble controversée car elle diminuerait en effet les risques d'iléus chez des chevaux souffrant principalement d'une pathologie du gros intestin mais elle en augmenterait le risque chez des chevaux souffrant de pathologies de l'intestin grêle (Cohen *et al.*, 2004).

Il a aussi été démontré que l'administration intraveineuse de lidocaïne durant la chirurgie pourrait avoir un léger effet protecteur de l'iléus (Cohen *et al.*, 2004).

La prévention et la correction de tous les facteurs favorisant l'iléus font forcément partie de la prévention de l'iléus. Ainsi, les stratégies visant notamment à limiter les effets néfastes des endotoxines (polymyxine B, anti-inflammatoires non stéroïdiens), à limiter l'apparition d'une péritonite (antibiotiques), ou à prévenir/ corriger les désordres électrolytiques sont également des moyens indirects de prévention de l'iléus (Doherty, 2009; Hardy et Rakestraw, 2012; Lefebvre *et al.*, 2016).

Enfin, le fait de faire marcher les chevaux relativement précocement après la chirurgie et un timing judicieux de la gestion de l'alimentation, en commençant par des poignées de foin ou d'herbe, sont également des moyens utilisés pour prévenir ou gérer un iléus (Lefebvre *et al.*, 2016). Certains cliniciens utilisent même des filets à foin pendus en dehors des boxes des chevaux comme repas fictif, à l'instar des chewing gums donnés aux humains peu après la chirurgie, pratique considérée comme stimulant l'activité vagale (Askarpour *et al.*, 2010; Hudson et Pirie, 2015; Lefebvre *et al.*, 2016).

1.3.9.7. Traitements

Le traitement de l'iléus est multimodal et peut être globalement divisé en 2 catégories : les thérapies de support, qui restent le pilier du traitement de l'iléus, et les procinétiques gastro-intestinaux.

1.3.9.7.1. Les thérapies de support

Le premier traitement est le passage d'une sonde nasogastrique et le prélèvement du reflux car si cet acte est effectué de manière prompte, il permettra d'éviter une distension gastrique sévère et la rupture d'estomac fatale qui pourrait en résulter (Hackett et Hassel, 2008). En fonction de la quantité de reflux produite et du caractère coopératif ou non du patient, la sonde nasogastrique peut être laissée à demeure ou placée de manière périodique (Hackett et Hassel, 2008). Néanmoins, ce type de traitement, bien que nécessaire, est associé à plusieurs comorbidités. Le sondage nasogastrique peut provoquer des traumatismes laryngés ou œsophagiens (Hardy *et al.*, 1992) et le port d'une sonde nasogastrique à demeure peut entraîner un retard de vidange gastrique de près de 60% (Cruz *et al.*, 2006).

Les grandes quantités de liquides et d'électrolytes perdus par la production de reflux gastrique vont, s'ils ne sont pas compensés, conduire à la déshydratation puis au choc hypovolémique du patient et à l'hypoperfusion du tractus digestif (Delesalle *et al.*, 2006). Dès lors, la fluidothérapie est essentielle pour les patients en iléus. La fluidothérapie à base de cristalloïdes doit être ajustée en fonction des pertes gastriques, et doit être complétée en électrolytes (principalement en potassium et en calcium) si nécessaire (Hackett et Hassel, 2008). Toutefois, la fluidothérapie ne doit pas être trop agressive car le volume des fluides perdus dans le tractus gastro-intestinal peut être grand et des perfusions trop abondantes peuvent augmenter la pression hydrostatique intracapillaire et par là, exacerber par diffusion passive le volume hydrique intra-intestinal et donc le reflux gastrique (Snyder et Van Hoogmoed, 2000). De plus, il a été montré que l'œdème intestinal réduisait la motilité intestinale. Cet œdème intestinal peut être diminué par une utilisation judicieuse des solutions cristalloïdes (éventuellement hypertoniques) et colloïdes, en maintenant la valeur de la pression plasmatique oncotique dans ou proche de la norme (Doherty, 2009). Si l'iléus persiste au-delà de quelques jours, une thérapie de type 'dry out' a même été proposée. Celle-ci consiste à diminuer les perfusions à 1 litre/heure pour un cheval de 500 kg sans laisser l'hématocrite augmenter au-delà de 45%, dans le but de diminuer les quantités de reflux produites (Van Hoogmoed, 2003). Enfin, une alimentation parentérale totale ou partielle est conseillée lors d'un iléus prolongé (Hackett et Hassel, 2008). Néanmoins, il semble qu'en pratique, peu de cliniciens utilisent l'alimentation parentérale, principalement à cause des coûts élevés de ce type de traitement (Lefebvre *et al.*, 2016).

Au vu des composantes inflammatoires et nociceptives qui interviennent dans la physiopathologie de l'iléus, il est logique que le traitement soit également axé sur la gestion de l'inflammation et de la douleur. Ainsi, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, (principalement la flunixin méglumine) et autres analgésiques (butorphanol, etc) fait partie intégrante du traitement (Salem *et al.*, 2016b).

Certains cliniciens considèrent également la réalisation d'une seconde laparotomie comme un traitement à part entière de l'iléus si celui-ci persiste au-delà de 2 à 4 jours (Lefebvre *et al.*, 2016).

1.3.9.7.2. Les prokinétiques gastro-intestinaux

Il est communément admis que l'iléus est causé, au moins en partie, par un déséquilibre entre les facteurs stimulateurs ou inhibiteurs modulant la motilité gastro-intestinale. Par conséquent, les prokinétiques ont pour but de corriger ou compenser les mécanismes sous-jacents conduisant à l'iléus (Snyder et Van Hoogmoed, 2000). Ils agissent en favorisant la libération d'un neurotransmetteur exciteur, en contrebalançant l'effet inhibiteur d'une substance biologiquement active ou en stimulant le relargage d'une hormone gastro-intestinale (Longo et Vernava, 1993). Néanmoins, actuellement, l'importance relative de tous les mécanismes contribuant à l'iléus n'a pas encore été déterminée. De

plus, les traitements de l'iléus chez le cheval sont limités aux agents pharmacologiques qui influencent seulement un faible nombre de médiateurs de la motilité gastro-intestinale (Hardy et Rakestraw, 2012). Enfin, la réponse normale à un prokinétique peut être diminuée lors de situations pathologiques (ischémie, distension intestinale) (Nieto *et al.*, 2002). Pour ces raisons, les prokinétiques gastro-intestinaux ont généralement des effets limités dans le traitement de l'iléus (Hardy et Rakestraw, 2012). Toutefois, bien que la littérature soit conflictuelle à leur sujet, les prokinétiques gastro-intestinaux sont fréquemment employés dans le management de l'iléus. De très nombreuses molécules aux propriétés prokinétiques ont été citées dans la littérature mais uniquement les plus fréquemment employées seront décrites dans la suite de ce texte.

1.3.9.7.2.1. La lidocaïne

1.3.9.7.2.1.1. La lidocaïne en traitement de l'iléus

Parmi les molécules considérées comme prokinétiques, la lidocaïne est de loin la plus populaire (Lefebvre *et al.*, 2015; Lefebvre *et al.*, 2016).

Les mécanismes d'action qui ont été proposés pour cette molécule qui bloque les canaux sodiques sont la stimulation directe du muscle lisse, le blocage des réflexes sympathiques inhibiteurs, la réduction de la concentration des catécholamines circulantes, la diminution de l'inflammation et l'inhibition de la formation des radicaux libres. Des propriétés analgésiques lui ont également été conférées (Rimbäck *et al.*, 1990).

Plusieurs études *in vitro* ont montré que la lidocaïne stimulait la contraction du muscle lisse intestinal (Nieto *et al.*, 2000; Guschlbauer *et al.*, 2010; Tappenbeck *et al.*, 2013). Dans l'étude de Nieto (2000), cet effet positif sur l'activité contractile était observé au niveau du duodénum proximal mais pas sur l'antrum pylorique ou le jéjunum moyen.

Dans les études cliniques, les effets de la lidocaïne sont controversés. Dans un rapport de Malone et collaborateurs (2006), la lidocaïne a permis de diminuer la durée du reflux chez des chevaux souffrant d'un iléus postopératoire ou d'une entérite proximale. Les signes de douleur étaient significativement réduits chez ces chevaux pendant et après le traitement. Administrée de manière prophylactique, la lidocaïne a permis de réduire le risque de développer un iléus postopératoire, de diminuer la durée de l'iléus et d'améliorer les taux de survie de chevaux opérés de pathologies impliquant l'intestin grêle (Torfs *et al.*, 2009). Dans un essai clinique qui comptait plus de chevaux opérés de lésions entreprenant le gros intestin que l'intestin grêle, la lidocaïne a permis de réduire la distension jéjunale et l'accumulation de liquide péritonéal mais n'avait pas d'effet sur la fréquence des contractions de l'intestin grêle, les bruits digestifs audibles ou le reflux gastrique (Brianceau *et al.*, 2002). Enfin, dans une étude récente impliquant des chevaux opérés de pathologies de l'intestin grêle,

la lidocaïne n'avait pas d'effet sur la prévalence de l'iléus postopératoire, le volume total et la durée du reflux ni sur la survie postopératoire (Salem *et al.*, 2016a).

Sur des chevaux sains, aucun effet procinétique de la lidocaïne n'a été constaté après application d'électrodes bipolaires sur le jéjunum pour enregistrer les MMC (Milligan *et al.*, 2007) ou lors de l'évaluation du temps de transit après administration nasogastrique de microsphères de barium (Rusiecki *et al.*, 2008).

Bien qu'une certaine analgésie somatique lui ait été attribuée (Robertson *et al.*, 2005), la lidocaïne ne semble pas avoir d'effet sur l'analgésie viscérale (Robertson *et al.*, 2005; Cook *et al.*, 2008). Par contre, dans des études évaluant le jéjunum équin lors de phénomènes ischémiques, la lidocaïne a réduit significativement le degré de lésions de la muqueuse en comparaison à un traitement par du NaCl (Marshall *et al.*, 2006) et elle a également diminué les effets négatifs de la flunixin méglumine sur la récupération de la barrière formée par la muqueuse (Cook *et al.*, 2008). Dès lors, il a été suggéré que les effets bénéfiques de la lidocaïne observés dans certaines études sur des chevaux souffrant d'iléus puissent être plus attribuables à ses effets anti-inflammatoires qu'à des effets procinétiques directs ou analgésiques (Cook et Blikslager, 2008).

La dose de lidocaïne la plus communément employée est un bolus de charge de 1.3 mg/kg administré en 5 à 10-15 minutes (selon les auteurs) suivie d'une perfusion continue à la dose de 0.05 mg/kg/minute (Snyder et Van Hoogmoed, 2000; Van Hoogmoed, 2000; Van Hoogmoed, 2003; Dickey *et al.*, 2008). A cause de la rapide redistribution de la lidocaïne à partir du plasma, il est recommandé d'administrer un nouveau bolus de charge suivi de la perfusion continue à chaque fois que le traitement est interrompu plus de 8 minutes (Malone *et al.*, 2006).

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés suite à l'administration intraveineuse de lidocaïne chez les chevaux sont des clignements d'yeux, de l'anxiété, une sédation légère, des fasciculations musculaires, de l'ataxie et un collapsus (Meyer *et al.*, 2001a; Brianceau *et al.*, 2002; Malone *et al.*, 2006). Ces réactions adverses sont généralement attribuées à l'accumulation sérique de la lidocaïne ou de ses principaux métabolites, la monoethylglycinexylidide (MEGX) et la glycinexylidide (GX) (Strong *et al.*, 1973). La lidocaïne est métabolisée par le foie et est transformée par le cytochrome P450 en MEGX, qui est ensuite métabolisée en GX et en 4-hydroxy-2,6-xylidine (Oellerich *et al.*, 1987).

L'anesthésie, comme l'hypovolémie, diminue le débit cardiaque et donc, la clearance de la lidocaïne par le foie (Engelking *et al.*, 1987). Dans une étude sur des chevaux ayant reçu des doses pleines de lidocaïne durant la période postopératoire et des doses réduites de moitié durant l'anesthésie, les concentrations sériques moyennes de lidocaïne per- et postopératoires étaient

semblables (Brianceau *et al.*, 2002). Ainsi, lors de son utilisation pendant l'anesthésie, il a été conseillé de réduire les doses habituelles de lidocaïne (Brianceau *et al.*, 2002) ou d'arrêter la perfusion continue 30 minutes avant la fin de la chirurgie (Valverde *et al.*, 2005) afin d'éviter les risques de toxicité, et particulièrement d'ataxie lors de la phase de réveil.

1.3.9.7.2.1.2. Les autres utilisations potentielles de la lidocaïne durant la période postopératoire

Puisqu'il a été suggéré que les effets bénéfiques de la lidocaïne sur le tractus digestif des chevaux en coliques proviendraient de ses effets anti-inflammatoires (Cook et Blikslager, 2008), son utilisation initiale dans le traitement l'iléus pourrait alors étendue à d'autres types de pathologies ou complications postopératoires (Hackett et Hassel, 2008).

La flunixin méglumine reste le traitement de choix de l'endotoxémie et des colites mais il a été démontré que cet anti-inflammatoire non stéroïdien réduisait la récupération de la barrière formée par la muqueuse dans des modèles ischémiques de jéjunum (Tomlinson *et al.*, 2004), ce qui pourrait potentiellement conduire à une augmentation de l'absorption d'endotoxines à partir du tube digestif (Hackett et Hassel, 2008). Puisque la lidocaïne améliorait les effets inhibiteurs de la flunixin méglumine sur la récupération de la barrière formée par la muqueuse dans des modèles ischémiques de jéjunum (Cook *et al.*, 2008), son utilisation pourrait aussi être bénéfique dans le traitement des colites, de l'endotoxémie ou dans la prévention de ses séquelles, comme la fourbure. Néanmoins, ces éléments doivent être confirmés par des études futures (Hackett et Hassel, 2008).

Toujours suite à ses effets anti-inflammatoires, il a été proposé que la lidocaïne intraveineuse pourrait la réduire la formation d'adhérences (Hardy et Rakestraw, 2012). Néanmoins, dans une étude *in vitro*, la lidocaïne administrée à la dose thérapeutique n'a pas inhibé la migration neutrophilique ni la formation d'adhérences. De plus, à des concentrations plus élevées, elle a augmenté la migration neutrophilique et la formation d'adhérences (Cook *et al.*, 2009).

En plus de ses effets anti-inflammatoires, des propriétés antimicrobiennes ont été attribuées à la lidocaïne. Dans une étude *in vitro* récente (Adler, 2017), la lidocaïne inhibait la croissance de 93% de 40 isolats bactériens faisant fréquemment partie du microbiote muqueux, cutané et intestinal équin (différentes souches d'*Actinobacillus*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, *Staphylococcus* and *Streptococcus*). Un effet bactéricide était également constaté pour 97% des germes inhibés. Les souches les plus résistantes aux effets antimicrobiens de la lidocaïne étaient des *Staphylococcus aureus*. Dès lors, la mise en évidence de propriétés antibactériennes de la lidocaïne pourrait motiver l'utilisation de cette molécule chez les chevaux opérés de coliques, qui sont souvent plus à risque de développer une infection. Néanmoins, à notre connaissance, il n'existe pas

encore d'étude *in vivo* démontrant un taux d'infection moindre chez les chevaux opérés de coliques traités par de la lidocaïne intraveineuse.

Enfin, bien que ses effets sur l'analgésie viscérale soient controversés (Robertson *et al.*, 2005), la lidocaïne intraveineuse a été associée à une diminution des manifestations douloureuses chez des chevaux opérés pour coliques (Malone *et al.*, 2006) et son utilisation est fréquemment citée dans la gestion des coliques postopératoires. Néanmoins, il semblerait qu'elle soit plus efficace en combinaison avec d'autres analgésiques, où elle permettrait de diminuer les doses antalgiques nécessaires (Hardy et Rakestraw, 2012).

Au vu de ces nombreux éléments contradictoires, de nouvelles études prospectives semblent indiquées afin de déterminer les effets réels de la lidocaïne intraveineuse chez les chevaux sains et pathologiques.

1.3.9.7.2.2. Le métoclopramide

Le métoclopramide est un benzamide substitué de première génération (qui contient de la sérotonine : 5-hydroxytryptamine – 5-HT) dont les propriétés procinétiques s'exercent via un antagonisme des récepteurs dopaminergiques 1 (DA₁) et 2 (DA₂) et via un agonisme des récepteurs sérotoninergiques 4 (5-HT₄) et un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 3 (5-HT₃). La stimulation des récepteurs DA₂ inhibe la libération d'ACh, et la stimulation des récepteurs 5-HT₄ favorise la libération d'ACh à partir des ganglions myentériques (Hardy et Rakestraw, 2012).

Dans un modèle *in vitro*, le métoclopramide, administré à différentes concentrations, augmentait l'activité contractile du pylore, du duodénum proximal et du jéjunum moyen, avec une plus grande sensibilité des segments les plus proximaux (Nieto *et al.*, 2000). *In vivo*, des effets positifs du métoclopramide ont été démontrés dans plusieurs études. Chez des chevaux sains, il a amélioré la motilité jéjunale et a accéléré la vidange gastrique (Okamura *et al.*, 2009). Il a réduit le retard de vidange gastrique induit par l'administration d'endotoxines chez des chevaux d'expérience (Doherty *et al.*, 1999). Dans un modèle d'iléus induit expérimentalement, il s'est révélé le traitement le plus efficace pour stimuler les activités de l'estomac et de l'intestin grêle (Gerring et Hunt, 1986). Le métoclopramide administré en perfusion continue a diminué l'incidence et la sévérité de l'iléus postopératoire chez des chevaux qui avaient subi des entérectomies lors de chirurgies pour coliques (Dart *et al.*, 1996).

Ses indications potentielles sont les pathologies nécessitant la promotion de la motilité de l'estomac et de l'intestin grêle, l'iléus postopératoire et les entérites proximales (Wong *et al.*, 2011).

De nombreuses doses, voies et fréquences d'administration du métoclopramide ont été décrites chez les chevaux (Agass *et al.*, 2016). Bien qu'il soit difficile de prendre en compte la totalité des études réalisées au sujet de cette molécule, il semblerait que les posologies les plus fréquemment rapportées soient 0,04 mg/kg/h en perfusion intraveineuse continue, 0,25 mg/kg dilué dans 0,5 à 1 litre de NaCl administré en perfusion intermittente sur 30 à 60 minutes 3 à 4 fois par jour et 0,25 mg/kg par voie sous-cutanée 3 à 4 fois par jour (Agass *et al.*, 2016).

Parce qu'il traverse la barrière hémato-méningée, le métoclopramide peut provoquer des effets secondaires, qui sont des signes extrapyramidaux tels que de l'excitation, de l'agitation, une sédation, des bâillements, de la transpiration, des crampes abdominales et un collapsus (Wong *et al.*, 2011; Hardy et Rakestraw, 2012). Des effets secondaires sévères et violents mais transitoires présentés par une pouliche ont été bien documentés dans un rapport de cas récent (Agass *et al.*, 2016).

1.3.9.7.2.3. L'érythromycine

L'érythromycine est un antibiotique macrolide qui possède des propriétés procinétiques à des doses subthérapeutiques antibiotiques (Hardy et Rakestraw, 2012). C'est un agoniste de la motiline, qui stimule la motilité intestinale partiellement en interagissant avec les récepteurs à motiline des cellules musculaires lisses gastro-intestinales mais elle agit aussi sur les neurones entériques cholinergiques à travers les récepteurs à motiline et/ ou 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) pour stimuler la libération d'acétylcholine (Rakestraw, 2003).

Lors d'une expérience *in vitro* (Nieto *et al.*, 2000), l'érythromycine a montré au niveau de l'antrum pylorique, une action relaxante sur le muscle lisse circulaire tandis qu'elle augmentait l'activité contractile du muscle lisse longitudinal. Dans cette étude, l'érythromycine augmentait également l'activité contractile des muscles lisses du jéjunum moyen. *In vivo*, l'érythromycine s'est révélée efficace pour stimuler l'activité contractile au niveau du caecum et de l'intestin grêle sur des chevaux sains (Lester *et al.*, 1998b). Enfin, lors d'une étude utilisant des chevaux sains sur lesquels des électrodes bipolaires ont été implantées au niveau de l'iléon, du caecum et de l'anse pelvienne, l'érythromycine augmentait l'activité myoélectrique au niveau de ces 3 zones, mais produisait parfois des résultats différents en fonction du moment évalué (période postopératoire précoce – 24h- ou tardive – 8 jours) (Roussel *et al.*, 2000). Actuellement, la littérature manque d'informations objectives concernant les effets procinétiques de l'érythromycine dans des cas expérimentalement induits ou cliniques d'iléus postopératoire chez les chevaux (Wong *et al.*, 2011). Les extrapolations à partir des résultats sur d'autres espèces peuvent être erronées car l'activité procinétique de l'érythromycine montre une claire variation entre les espèces (Delesalle *et al.*, 2006).

Etant donné l'absence d'études sur les cas pathologiques, les indications potentielles de l'érythromycine varient en fonction des revues. Wong et collaborateurs (2011) citent les pathologies nécessitant la promotion de la motilité de l'estomac et de l'intestin grêle, l'iléus postopératoire et les impactions de caecum alors que Delesalle et collaborateurs (2006) la conseillent surtout pour ses effets procinétiques sur le côlon replié. Van Hoogmoed (2003) décrit son utilisation aussi bien pour les pathologies d'intestin grêle que du côlon replié.

La posologie généralement utilisée pour l'érythromycine est 0.5- 1 (voire 2) mg/kg dilué dans 1 litre de NaCl à 0.9% ou de Ringer Lactate, administré par voie intraveineuse sur 60 minutes 2-4x/jour (Van Hoogmoed, 2003; Van Hoogmoed *et al.*, 2004; Delesalle *et al.*, 2006; Wong *et al.*, 2011). Des doses plus élevées ou prolongées ne sont pas recommandées car elles diminueraient les effets bénéfiques sur l'activité contractile en induisant un feedback négatif sur la régulation des récepteurs (Van Hoogmoed, 2003).

Les effets secondaires rapportés sont peu fréquents et consistent en des douleurs abdominales et de la diarrhée (Rakestraw, 2003). Une association entre l'administration orale de faibles doses d'érythromycine et des cas de colites sévères a été démontrée dans un essai clinique (Gustafsson *et al.*, 1997). Dans cette étude, la présence de *Clostridium difficile* ou *perfringens* a été mise en évidence dans les matières fécales de plusieurs chevaux suite à l'administration d'érythromycine.

1.3.9.7.2.4. Le bethanechol

Le bethanechol est un agoniste muscarinique cholinergique (cholinomimétique ou parasympathomimétique) qui stimule les récepteurs à ACh (essentiellement les récepteurs M₂ mais aussi M₃) sur les muscles lisses gastro-intestinaux au niveau des plexus myentériques, et stimule ainsi une activité contractile au niveau du tube digestif (Hardy et Rakestraw, 2012).

Dans une étude *in vitro*, le bethanechol augmentait les contractions des muscles lisses du duodénum, jéjunum, caecum et anse pelvienne de chevaux (Marti *et al.*, 2005). *In vivo* chez des chevaux sains, il a accéléré la vidange gastrique (Ringger *et al.*, 1996) et caecale, et il a augmenté l'activité myoélectrique de l'iléon, du caecum et du côlon ventral droit (Lester *et al.*, 1998a). Dans un modèle d'iléus postopératoire équin, le bethanechol a accéléré de temps de transit digestif et ses effets bénéfiques sur l'activité myoélectrique de l'estomac, du jéjunum, de l'iléon et des côlons replié et flottant semblaient plus évidents lorsqu'il était administré en combinaison avec de la yohimbine (Gerring et Hunt, 1986).

Bien que son efficacité ait été mise en doute dans le traitement des dysfonctions de la motricité induites expérimentalement chez le cheval (Gerring et Hunt, 1986) et d'autres espèces (Reynolds et

Putnam, 1992), ses effets procinétiques chez des chevaux sains et l'impression clinique positive liée à son utilisation chez des chevaux en iléus supportent son utilité dans le traitement de certaines dysfonctions de la motricité gastrointestinale (Rakestraw, 2003). Cette molécule pourrait donc être indiquée dans le traitement de l'iléus postopératoire, du reflux gastro-oesophagien des poulains et des pathologies nécessitant la promotion de la vidange de l'estomac ou du caecum (Wong *et al.*, 2011).

La posologie la plus fréquemment recommandée est l'administration de 0,025 mg/kg toutes les 3-4 (6) heures (Van Hoogmoed, 2003; Delesalle *et al.*, 2006; Wong *et al.*, 2011).

Les effets secondaires, liés à l'action cholinergique du bethanechol sont de la salivation et des crampes abdominales. De la diarrhée apparaît plus rarement (Rakestraw, 2003).

Les formulations injectables du bethanechol ne sont pas aisément disponibles. Dès lors, les formulations orales doivent être employées pour les injections (Wong *et al.*, 2011), ce qui limite son utilisation en pratique.

1.3.9.7.2.5. La néostigmine

La néostigmine est un inhibiteur des cholinestérases qui prolonge l'activité de l'ACh en empêchant sa dégradation au niveau de la jonction neuromusculaire (effet parasymphomimétique indirect) (Van Hoogmoed, 2003).

In vitro, il a été démontré que la néostigmine stimulait l'activité contractile des muscles lisses du jéjunum et de l'anse pelvienne des chevaux (Nieto *et al.*, 2013). *In vivo*, chez des chevaux sains, les effets de la néostigmine varient en fonction des études et de la portion du tractus gastro-intestinal examinée. Les études s'affrontent essentiellement au sujet de ses effets sur l'estomac et l'intestin grêle. Un retard de vidange gastrique lui a été attribué dans une étude (Adams *et al.*, 1984), mais pas dans une autre plus récente (Nieto *et al.*, 2013). Adams et collaborateurs (1984) ont rapporté que la néostigmine diminuait l'activité propulsive dans le jéjunum alors que Lester et collaborateurs (1998a) ont décrit qu'elle augmentait les contractions de l'iléon. Enfin, dans une troisième étude (Parks *et al.*, 1989), la néostigmine augmentait l'amplitude des contractions de jéjunums normaux ou distendus chez des poneys anesthésiés. Par contre, les études semblent s'accorder pour attribuer un effet bénéfique de la néostigmine sur le gros intestin de chevaux sains. Il a été signalé qu'elle augmentait la motricité de l'anse pelvienne (Adams *et al.*, 1984), qu'elle accélérât la vidange caecale (Lester *et al.*, 1998a) et qu'elle augmentait la production de matières fécales (Nieto *et al.*, 2013). Bien que l'utilisation de la néostigmine soit fréquemment rapportée durant la période postopératoire de chevaux en coliques (Van Hoogmoed *et al.*, 2004), il n'y a pas à notre connaissance, d'étude standardisée évaluant son efficacité chez des sujets pathologiques.

Probablement suite au retard de vidange gastrique qui lui a parfois été attribué, la néostigmine est majoritairement employée lors de désordres affectant le gros intestin (Wong *et al.*, 2011) mais l'usage de cette molécule n'est pas recommandé pour traiter des impactions ou dans des cas où le gros intestin est extrêmement distendu à cause de la force des contractions qu'elle induit (Lester *et al.*, 1998a). Néanmoins, certains cliniciens (Van Hoogmoed, 2003) l'utilisent avec un apparent succès pour traiter des iléus postopératoires pour lesquels des procinétiques spécifiques de l'intestin grêle n'ont pas apporté de résultats satisfaisants. Ceci souligne le fait qu'il n'y a pas de consensus concernant son utilisation lors de désordres de la motilité intestinale chez les chevaux.

Il ne semble pas non plus exister de consensus quant à la posologie à employer. La dose de 0,022 mg/kg administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les 2 à 4 heures jusqu'à effet semble la plus fréquemment citée (Van Hoogmoed, 2003; Delesalle *et al.*, 2006).

Les effets indésirables liés à l'utilisation de néostigmine sont des crampes abdominales et de l'agitation (Van Hoogmoed, 2000).

1.3.9.7.2.6. *Les autres procinétiques*

Bien qu'il ait été rapporté comme un des procinétiques les plus utilisés chez les chevaux par le passé (Van Hoogmoed *et al.*, 2004), le cisapride, un benzamide substitué de deuxième génération (Hardy et Rakestraw, 2012) sans propriétés anti-dopaminergiques, et donc dénué des effets secondaires extrapyramidaux du métoclopramide (Wong *et al.*, 2011), n'a pas été développé ici car il est retiré du commerce depuis plus de 10 ans suite à des effets cardio-toxiques sévères observés chez l'homme (Layton *et al.*, 2003).

Parmi les nombreuses autres molécules à propriétés procinétiques supposées ou prouvées, figurent entre autres la yohimbine (Gerring et Hunt, 1986), la tolazoline (Merritt *et al.*, 1989), l'acépromazine (Davies et Gerring, 1983), le tégaserod (Delco *et al.*, 2007), le mosapride (Sasaki *et al.*, 2005), le prucalopride (Laus *et al.*, 2017), la pénicilline potassique (Roussel *et al.*, 2003), la dompéridone (Gerring et King, 1989) et la naloxone (Roger *et al.*, 1985).

L'utilisation de procinétiques agissant sur les récepteurs 5-HT₄ (mosapride, cisapride, tegaserod, prucalopride) a été récemment remise en question pour la gestion de l'iléus chez les chevaux puisque des études récentes ont déterminé qu'il n'y avait aucune évidence de ce type de récepteurs au niveau de l'intestin grêle du cheval (Delesalle *et al.*, 2015; Lefebvre *et al.*, 2017).

2. Evaluation à long terme (après la sortie de clinique)

2.1. Taux de survie

Les études de ces 3 dernières décennies évaluant les chevaux opérés pour coliques rapportent des taux de survie à long terme variant de 24 à 92,5% (Mair *et al.*, 2007; Dukti et White, 2009) et lors de laparotomies répétées, les taux de survie à long terme sont généralement très bas: 22% selon Mair et Smith (Mair et Smith, 2005d) et 24% selon Dunkel (Dunkel *et al.*, 2015).

Les grandes différences observées dans les taux de survie à long terme peuvent être expliquées, au moins partiellement, par plusieurs éléments. Le 'long terme' ne concerne pas la même durée postopératoire dans toutes les études. Pour certains articles, le long terme équivaut à 2 mois (Singer et Livesey, 1997) alors que pour d'autres, le long terme représente une période d'au moins un an (Freeman *et al.*, 2000 ; Ellis *et al.*, 2008). Certaines études rapportent même l'évolution des taux de survie postopératoire tous les 6 mois jusqu' à plus de 60 mois (Christophersen *et al.*, 2014; Immonen *et al.*, 2017). La population étudiée peut aussi varier. Ainsi, l'étude de Singer et Livesey (1997) ne comprend que des jeunes chevaux alors que les chevaux de tous âges sont inclus dans d'autres publications (Proudman *et al.*, 2005c; Prange *et al.*, 2010). Les critères utilisés pour donner les pourcentages de survie sont aussi variables. Ces pourcentages peuvent être calculés sur le nombre de chevaux qui ont été opérés (Ruggles et Ross, 1991), ou sur le nombre de chevaux qui ont été réveillés après la chirurgie (Hassel *et al.*, 1999; Proudman *et al.*, 2005c) ou encore sur le nombre de chevaux sortis de clinique (Mair et Smith, 2005c). De plus, certaines études n'évaluent qu'un type de chirurgie spécifique, comme les résections du côlon replié (Ellis *et al.*, 2008) ou les entérectomies de l'intestin grêle (MacDonald *et al.*, 1990; Fugaro et Coté, 2001). Enfin, de nombreuses études ne concernent qu'une seule localisation de la lésion (gros intestin (Proudman *et al.*, 2005b) ou intestin grêle (Proudman *et al.*, 2005a) ou un seul type de pathologie, comme l'étranglement intestinal par un lipome pédonculé (Garcia-Seco *et al.*, 2005) ou les torsions étranglées du côlon replié (Ellis *et al.*, 2008; Suthers *et al.*, 2013). Au vu de ces éléments, la comparaison des taux de survie à long terme entre les études peut être difficile.

Proudman et collaborateurs (2002) ont déterminé un schéma de survie à long terme pour les chevaux opérés pour tous types de coliques. Leur étude a montré, qu'après exclusion des cas de grass disease, le schéma de survie postopératoire était triphasique durant les 600 premiers jours postopératoires. La mortalité était élevée durant les premiers jours après la chirurgie, menant à une probabilité de survie de 0,87 à 10 jours postopératoires. Ensuite, la probabilité de survie diminuait à 0,82 à 100 jours postopératoires, puis elle diminuait lentement jusqu'à 0,75 à 600 jours postopératoires. Les auteurs ont estimé qu'après 100 jours, la mortalité postopératoire pouvait probablement être considérée comme similaire à celle de la population générale équine. Cette étude a également montré que les schémas de probabilité de survie étaient différents selon les types de

pathologies (incarcération de l'intestin grêle dans le foramen épiploïque, accrochement néphrosplénique du côlon replié, etc). Les chevaux souffrant d'une incarceration intestinale dans le foramen épiploïque avaient une probabilité de survie significativement réduite par rapport aux autres. Dans cette étude, comme dans d'autres (Proudman *et al.*, 2005b; Ellis *et al.*, 2008; Suthers *et al.*, 2013), un nouvel épisode de coliques était la cause la plus fréquente de mort après la sortie de clinique.

2.2. Complications

Certaines complications peuvent survenir des semaines, voire des mois après une laparotomie pour coliques. La complication la plus fréquente survenant sur le long terme après une laparotomie exploratrice est l'apparition d'un ou de plusieurs nouveau(x) épisode(s) de coliques (Proudman *et al.*, 2002; Mair et Smith, 2005c). Une étude (Proudman *et al.*, 2002) a montré que l'incidence des coliques était 2,8 à 7,6 fois plus élevée chez les chevaux qui ont déjà subi une chirurgie pour coliques que pour le reste de la population générale équine. Dans cette étude, qui évaluait les chevaux opérés de coliques durant 600 jours postopératoires, 29% des chevaux ont présenté au moins un épisode de coliques postopératoires et 5% ont présenté au moins 3 épisodes de coliques. Dans la majorité des cas, le premier épisode de coliques postopératoires survenait dans les 100 jours après la chirurgie. Dans cette population, l'incidence de coliques postopératoires était de 0,55 épisode par cheval et par année à risque. Dans une étude récente évaluant les chevaux opérés jusqu'à plus de 8 ans après la chirurgie (Immonen *et al.*, 2017), 20% des chevaux sortis de l'hospitalisation (et pour lesquels des informations à long terme étaient disponibles) ont présenté au moins un épisode de coliques durant la première année postopératoire. Dans cette étude, l'incidence de coliques après la chirurgie était de 0,18 épisode/cheval et par année.

La nature de la pathologie gastro-intestinale initiale et la réalisation de certaines procédures chirurgicales pourraient augmenter le risque de coliques postopératoires. Ainsi, les laparotomies répétées sont considérées comme des facteurs de risque (Mair et Smith, 2005d). De même, la jéjunocaecostomie pourrait placer les chevaux dans une catégorie à risque de coliques postopératoires sur le court et sur le long terme (Salem *et al.*, 2016b). Par contre, les études rapportent des résultats contradictoires concernant la localisation de la lésion initiale la plus à risque pour le développement de coliques ultérieures : les pathologies de l'intestin grêle sont mentionnées par certains auteurs (Mair et Smith, 2005c) alors que d'autres citent les pathologies du gros intestin (Immonen *et al.*, 2017).

Les raisons de ces coliques postopératoires sur le long terme ne sont pas toujours bien identifiées car comme elles ne surviennent pas en clinique, un diagnostic précis n'est pas souvent posé et beaucoup de chevaux qui décèdent à l'écurie ne sont pas autopsiés (Proudman *et al.*, 2002; Mair et Smith, 2005c). Bien que certaines coliques postopératoires puissent être sans relation avec la

pathologie initiale et la chirurgie, il est très probable qu'une proportion de ces coliques soient causées par des adhérences abdominales, mais le taux exact de chevaux présentant des adhérences est impossible à déterminer à cause du manque de diagnostic après la sortie de clinique et parce qu'il est très probable que certaines adhérences restent cliniquement 'silencieuses' (Mueller, 2002; Mair *et al.*, 2007). Enfin, certains épisodes des coliques postopératoires peuvent être causés par une récurrence de la pathologie initiale. Par exemple, l'accrochement néphrosplénique du côlon replié a été associé à un taux de récurrence de 7,5 à 8,5 % (Baird *et al.*, 1991; Hardy *et al.*, 2000) et la torsion du côlon replié à un taux de 5 à 8% (Barclay *et al.*, 1980; Harrison, 1988). Les moyens permettant de prévenir certaines récurrences de coliques (fermeture de l'espace néphrosplénique, colopexie, etc) ont été décrits plus haut.

Une autre complication pouvant survenir plus tardivement après une chirurgie pour coliques est le développement d'une hernie abdominale. La formation d'une hernie abdominale est plus fréquente après une infection de la plaie de laparotomie (Gibson *et al.*, 1989; Wilson *et al.*, 1995; Honnas et Cohen, 1997; Ingle-Fehr *et al.*, 1997; French *et al.*, 2002; Mair et Smith, 2005c; Smith *et al.*, 2007).

Les hernies sont le plus souvent détectées entre 2 et 12 semaines après la chirurgie (Gibson *et al.*, 1989; Cook *et al.*, 1996; Salem *et al.*, 2016b). Leur fréquence rapportée varie de 6 à 17% (Gibson *et al.*, 1989; Kobluk *et al.*, 1989; Wilson *et al.*, 1995; Mair et Smith, 2005c; Davis *et al.*, 2013; Salem *et al.*, 2016b). Néanmoins, il est probable que leur fréquence soit sous-estimée car certaines études n'évaluent pas à long terme les chevaux opérés. Or un pourcentage non négligeable de complications de plaie peuvent encore se développer après la sortie de clinique (Galuppo *et al.*, 1999; Freeman *et al.*, 2012; Salem *et al.*, 2016b).

2.3. Récupération sportive

Comparativement à la masse de publications scientifiques en relation avec les coliques chirurgicales, relativement peu d'études ont évalué l'effet d'une laparotomie pour coliques sur le retour ou la mise au travail et les performances sportives des chevaux.

De manière globale et contrairement aux idées reçues, le pronostic pour le retour à l'activité préopératoire ou l'utilisation du cheval pour l'activité à laquelle il était destiné peut être considéré comme bon : en fonction des études, des chiffres allant de 63 à 95,6% ont été rapportés (Phillips et Walmsley, 1993; Santschi *et al.*, 2000; Wiemer *et al.*, 2002; Van Der Linden *et al.*, 2003; Anderson *et al.*, 2011; Christophersen *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2013; Colbath *et al.*, 2014; Hart *et al.*, 2014; Immonen *et al.*, 2017). Il est toutefois important de noter que ces pourcentages dépendent de plusieurs éléments qui peuvent varier d'une étude à l'autre, comme par exemple l'activité des chevaux (course, sport, loisir), la période sur laquelle les chevaux ont été évalués (quelques mois ou plusieurs années

après la chirurgie), et les critères d'inclusion (tous les chevaux sortis de clinique ou uniquement ceux qui ont survécu sur le long terme). De plus, tous ces éléments ne sont pas nécessairement précisés dans toutes les publications.

Concernant les chevaux de course, Santschi et collaborateurs (Santschi *et al.*, 2000) ont rapporté que les jeunes Thoroughbreds opérés avant l'âge de 2 ans étaient moins susceptibles d'être plus tard en course (63%) en comparaison de leurs frères et sœurs qui n'avaient pas été opérés pour coliques (82%). Néanmoins, les poulains opérés qui ont été capables de courir en course ont gagné autant d'argent et ont couru aussi fréquemment (autant de départs de course) que leurs frères et sœurs non opérés. Une autre étude (Hart *et al.*, 2014) a comparé des Thoroughbreds (âgés de 2 à 5 ans) qui avaient déjà couru avant la chirurgie avec des chevaux de course de classe équivalente non opérés. Cette seconde étude a révélé que 76% des chevaux des chevaux opérés sont retournés en course après leur convalescence et que leurs performances en course (nombre de départs, gains, etc) étaient similaires à ceux de la cohorte non opérée.

Quelques études récentes ont évalué les performances postopératoires de chevaux de tous âges (opérés pour coliques à l'âge de quelques jours ou mois à plus de 20 ans) utilisés ou destinés à être utilisés dans différentes disciplines. Ces disciplines concernaient essentiellement une activité sportive sous la selle (obstacle, dressage, monte américaine, etc), une activité de loisir/ promenade voire de reproduction et relativement peu de chevaux de course étaient inclus dans ces études. Globalement, une grande majorité des chevaux (76-86,1%) ont pu retourner au travail dans la discipline à laquelle ils étaient destinés ou dans laquelle ils travaillaient déjà avant la chirurgie, et le même niveau de performance préopératoire, voire même un niveau plus élevé a été atteint par bon nombre de chevaux également (66-83,5%) (Davis *et al.*, 2013; Christophersen *et al.*, 2014; Immonen *et al.*, 2017).

Plusieurs facteurs ont été associés à une réduction des performances post chirurgicales. Parmi ceux-ci, l'âge du cheval au moment de la chirurgie (Santschi *et al.*, 2000), une précédente laparotomie, les pathologies non étranglées, la mise au repos pour un problème orthopédique au moment de la chirurgie, le développement d'une fourbure ou d'une diarrhée (Davis *et al.*, 2013) ont été cités ponctuellement. Bien que le développement d'une hernie abdominale ne semblait pas influencer l'utilisation postopératoire du cheval dans une étude (Immonen *et al.*, 2017), cette complication est le facteur le plus fréquemment rapporté comme affectant négativement les performances (Christophersen *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2013), ce qui justifie le grand nombre d'études recherchant des éléments permettant de diminuer les complications et infections de plaie de laparotomie.

D. Bibliographie

ABUTARBUSH S.M., CARMALT J.L., SHOEMAKER R.W. Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). *Can Vet J*, 2005, **46**, 800-805.

ABUTARBUSH S.M., NAYLOR J.M. Comparison of surgical versus medical treatment of nephrosplenic entrapment of the large colon in horses: 19 cases (1992-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 2005, **227**, 603-605.

ABUTARBUSH S.M. Use of ultrasonography to diagnose large colon volvulus in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 2006, **228**, 409-413.

ADAMS S., LAMAR C., MASTY J. Motility of the distal portion of the jejunum and pelvic flexure in ponies: effects of six drugs. *Am J Vet Res*, 1984, **45**, 795-799.

ADLER D., DAMBORG P., VERWILGHEN D. The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: An investigation of 40 bacterial isolates. *Vet J*, 2017, doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.001

AGASS R., BRENNAN M., RENDLE D. Extrapyramidal side effects following subcutaneous metoclopramide injection for the treatment of post operative ileus. *Equine Vet Educ*, 2016, doi: 10.1111/eve.12586.

ALLEN D. JR., WHITE N.A., TYLER D.E. Factors for prognostic use in equine obstructive small intestinal disease. *J Am Vet Med Assoc*, 1986, **189**, 777-780.

ALLEN D. JR., WHITE N.A. 2ND, TYLER D.E. Morphologic effects of experimental distention of equine small intestine. *Vet Surg*, 1988, **17**, 10-14.

ANDERSON S.L., VACEK J.R., MACHARG M.A., HOLTKAMP D.J. Occurrence of incisional complications and associated risk factors using a right ventral paramedian celiotomy incision in 159 horses. *Vet Surg*, 2011, **40**, 82-89.

ANDERSON S.L., BRACAMONTE J.L., HENDRICK S., CARMALT J.L., WILSON D.G. Ex vivo comparison of 7 polydioxanone, 2 polyglactin 910 for closure of ventral median celiotomy in horses. *Vet Surg*, 2013, **42**, 463-467.

ANDERSON S.L., DEVICK I., BRACAMONTE J.L., HENDRICK S., BARBER S.M., CARMALT J.L., WILSON D.G. Occurrence of Incisional Complications After Closure of Equine Celiotomies With USP 7 Polydioxanone. *Vet Surg*, 2015, **44**, 521-526.

ANDERSON S.L., SINGH B. Neutrophil apoptosis is delayed in an equine model of colitis: Implications for the development of SIRS. *Equine Vet J*, 2017, **49**, 838-888.

ARCHER D.C., FREEMAN D.E., DOYLE A.J., PROUDMAN C.J., EDWARDS G.B. Association between cribbing and entrapment of the small intestine in the epiploic foramen in horses: 68 cases (1991-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 2004, **224**, 562-564.

ARCHER D.C., BARRIE EDWARDS G., KELLY D.F., FRENCH N.P., PROUDMAN C.J. Obstruction of equine small intestine associated with focal idiopathic eosinophilic enteritis: an emerging disease? *Vet J*, 2006, **171**, 504-512.

- ASKARPOUR S., SHOUSHARI M., SAADATI M. Study of the effect of early feeding, chewing gums, and laxative on ileus in patients who underwent open cholecystectomy. *Internet J Surg*, 2009, **22**(2).
- BAIRD A., COHEN N., TAYLOR T., WATKINS J., SCHUMACHER J. Renosplenic entrapment of the large colon in horses: 57 cases (1983-1988). *J Am Vet Med Assoc*, 1991, **198**, 1423-1426.
- BAKER J.R., ELLIS C.E. A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980: (2) disease processes not directly related to the cause of death. *Equine Vet J*, 1981, **13**, 47-50.
- BARCLAY W., FOERNER J., PHILLIPS T. Volvulus of the large colon in the horse. *J Am Vet Med Assoc*, 1980, **177**, 629-630.
- BARTON M.H., PERONI J.F. The systemic inflammatory response. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 13-24.
- BENNINK R.J., ANKUM W.M., BUIST M.R., BUSCH O., GOUMA D.J., VAN DER HEIDE S., VAN DEN WIJNGAARD R.M., DE JONGE W.J., BOECKXSTAENS G.E. Intestinal handling-induced mast cell activation and inflammation in human postoperative ileus. *Gut*, 2008, **57**, 33-40.
- BIETH J.G. Elastases: catalytic and biological properties. In: Mecham R.P. (Ed.), *Regulation of matrix accumulation*. Harcourt Brace Jovanovich: Orlando, 1986.
- BIETH J.G. Les élastases. *J Soc Biol*, 2001, **195** 173-179.
- BISCHOFBERGER A.S., BRAUER T., GUGELCHUK G., KLOHNEN A. Difference in incisional complications following exploratory celiotomies using antibacterial-coated suture material for subcutaneous closure: Prospective randomised study in 100 horses. *Equine Vet J*, 2010, **42**, 304-309.
- BLIKSLAGER A.T., BOWMAN K.F., LEVINE J.F., BRISTOL D.G., ROBERTS M.C. Evaluation of factors associated with postoperative ileus in horses: 31 cases (1990-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1994, **205**, 1748-1752.
- BLIKSLAGER A.T., MARSHALL, J.A. Principles of intestinal injury and determination of intestinal viability. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 411-416.
- BONE R.C., BALK R.A., CERRA F.B., DELLINGER R.P., FEIN A.M., KNAUS W.A., SCHEIN R.M., SIBBALD W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992, **101**, 1644-1655.
- BOONE L.H., EPSTEIN K., CREMER J., ROGERS A., FOUTZ T., QUANDT J., HOWERTH E., MUELLER P.O. Comparison of tensile strength and early healing of acute repeat celiotomy through a ventral median or a right ventral paramedian approach. *Vet Surg*, 2014, **43**, 741-749.
- BORREGAARD N., COWLAND J.B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*, 1997, **89**, 3503-3521.
- BOURÉ L.P., PEARCE S.G., KERR C.L., LANSDOWNE J.L., MARTIN C.A., HATHWAY A.L., CASWELL J.L. Evaluation of laparoscopic adhesiolysis for the treatment of experimentally induced adhesions in pony foals. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **63**, 289-294.

BRATZLER D.W., DELLINGER E.P., OLSEN K.M., PERL T.M., AUWAERTER P.G., BOLON M.K., FISH D.N., NAPOLITANO L.M., SAWYER R.G., SLAIN D., STEINBERG J.P., WEINSTEIN R.A., American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America, Surgical Infection Society, Society For Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect*, 2013, **14**, 73-156.

BRIANCEAU P., CHEVALIER H., KARAS A., COURT M.H., BASSAGE L., KIRKER-HEAD C., PROVOST P., PARADIS M.R. Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med*, 2002, **16**, 736-741.

BROWN K.A., BRAIN S.D., PEARSON J.D., EDGEWORTH J.D., LEWIS S.M., TREACHER D.F. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*, 2006, **368**, 157-169.

BROWN K.A., TREACHER D.F. Neutrophils as potential therapeutic targets in sepsis. *Discov Med*, 2009, **6**, 118-122.

BUCHANAN B.R. Value of Clinicopathology in Diagnosing and Managing Acute Abdominal Crisis in the Horse. In: American association of equine practitioners (Ed), Proceedings of the 60th annual convention of AAEP, Salt Lake City, 2014, 209-212.

BUSONI V., DE BUSSCHER V., LOPEZ D., VERWILGHEN D., CASSART D. Evaluation of a protocol for fast localised abdominal sonography of horses (FLASH) admitted for colic. *Vet J*, 2011, **188**, 77-82.

CALVANO S.E., COYLE S.M. Experimental human endotoxemia: a model of the systemic inflammatory response syndrome? *Surg Infect*, 2012, **13**, 293-299.

CANADA N.C., BEARD W.L., GUYAN M.E., WHITE B.J. Comparison of sub-bandage pressures achieved by 3 abdominal bandaging techniques in horses. *Equine Vet J*, 2015, **47**, 599-602.

CARR E.A. Shock: pathophysiology, diagnosis, treatment, and physiologic response to trauma. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 1-13.

CAUGHEY G.H. Serine proteinases of mast cell and leukocyte granules. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, **150**, S138-S142.

CHEN F.-F., ZHOU C.-J., ZHUANG C.-L., HUANG D.-D., LU J.-X., SHEN X., CHEN X.-L., YU Z. Mitochondrial energy metabolism disorder and apoptosis: a potential mechanism of postoperative ileus. *Int J Clin Exp Med*, 2015, **8**, 14885.

CHISM P.N., LATIMER F.G., PATTON C.S., ROHRBACH B.W., BLACKFORD J.T. Tissue strength and wound morphology of the equine linea alba after ventral median celiotomy. *Vet Surg*, 2000, **29**, 145-151.

CHRISTOPHERSEN M.T., TNIBAR A., PIHL T.H., ANDERSEN P.H., EKSTRØM C.T. Sporting activity following colic surgery in horses: a retrospective study. *Equine Vet J*, 2011, **43**, 3-6.

CHRISTOPHERSEN M.T., DUPONT N., BERG-SØRENSEN K.S., KONNERUP C., PIHL T.H., ANDERSEN P.H. Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 Danish horses. *Acta Vet Scand*, 2014, **56**, 20.

CHUA F., LAURENT G.J. Neutrophil elastase: mediator of extracellular matrix destruction and accumulation. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, **3**, 424-427.

- CLAUNCH K., MUELLER P. Treating intra-abdominal adhesions: The surgeon's dilemma. *Equine Vet Educ*, 2012, **24**, 552-555.
- CODE C.F., MARLETT J.A. The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol*, 1975, **246**, 289-309.
- COHEN N.D., LESTER G.D., SANCHEZ L.C., MERRITT A.M., ROUSSEL A.J., JR. Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 2004, **225**, 1070-1078.
- COLBATH A.C., PATIPA L., BERGHAUS R.D., PARKS A.H. The influence of suture pattern on the incidence of incisional drainage following exploratory laparotomy. *Equine Vet J*, 2014, **46**, 156-160.
- COLLIN B. Neurologie. In: Anatomie du cheval. Derouaux Ordina: Liège, 1993, 498-619.
- COOK G., BOWMAN K., BRISTOL D., TATE L. Ventral midline herniorrhaphy following colic surgery in the horse. *Equine Vet Educ*, 1996, **8**, 304-307.
- COOK V.L., BLIKSLAGER A.T. Use of systemically administered lidocaine in horses with gastrointestinal tract disease. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, **232**, 1144-1148.
- COOK V.L., JONES SHULTS J., MCDOWELL M., CAMPBELL N.B., DAVIS J.L., BLIKSLAGER A.T. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet J*, 2008, **40**, 353-357.
- COOK V.L., NEUDER L.E., BLIKSLAGER A.T., JONES S.L. The effect of lidocaine on in vitro adhesion and migration of equine neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol*, 2009, **129**, 137-142.
- COOMER R.P., MAIR T.S., EDWARDS G.B., PROUDMAN C.J. Do subcutaneous sutures increase risk of laparotomy wound suppuration? *Equine Vet J*, 2007, **39**, 396-399.
- CORLEY K., MCKENZIE H., AMOROSO L., FURR M. Initial experience with norepinephrine infusion in hypotensive critically ill foals. *J Vet Emerg Crit Care*, 2000, **10**, 267-276.
- COSTA-FARRE C., PRADES M., RIBERA T., VALERO O., TAURA P. Does intraoperative low arterial partial pressure of oxygen increase the risk of surgical site infection following emergency exploratory laparotomy in horses? *Vet J*, 2014, **200**, 175-180.
- COUR M., ARGAUD L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation*, 2010, **19**, 185-190.
- CRIBB N.C., COTE N.M., BOURE L.P., PEREGRINE A.S. Acute small intestinal obstruction associated with *Parascaris equorum* infection in young horses: 25 cases (1985-2004). *N Z Vet J*, 2006, **54**, 338-343.
- CRISMAN M.V., SCARRATT W.K., ZIMMERMAN K.L. Blood proteins and inflammation in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008, **24**, 285-297, vi.
- CROUSER E.D. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion*, 2004, **4**, 729-741.

- CRUZ A.M., LI R., KENNEY D.G., MONTEITH G. Effects of indwelling nasogastric intubation on gastric emptying of a liquid marker in horses. *Am J Vet Res*, 2006, **67**, 1100-1104.
- DABAREINER R.M., SNYDER J.R., SULLINS K.E., WHITE N.A. 2ND, GARDNER I.A. Evaluation of the microcirculation of the equine jejunum and ascending colon after ischemia and reperfusion. *Am J Vet Res*, 1993a, **54**, 1683-1692.
- DABAREINER R.M., SULLINS K.E., SNYDER J.R., WHITE N.A. 2ND, GARDNER I.A. Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res*, 1993b, **54**, 1673-1682.
- DABAREINER R.M. Peritonitis in horses. In: Smith BP (Ed.), Large animal internal medicine. Mosby: Saint Louis, 1996, 742-749.
- DABAREINER R.M., WHITE N.A. 2ND. Diseases and surgery of the cecum. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1997, **13**, 303-315.
- DABAREINER R.M., SULLINS K.E., WHITE N.A., SNYDER J.R. Serosal injury in the equine jejunum and ascending colon after ischemia-reperfusion or intraluminal distention and decompression. *Vet Surg*, 2001a, **30**, 114-125.
- DABAREINER R.M., WHITE N.A., DONALDSON L.L. Effects of intraluminal distention and decompression on microvascular permeability and hemodynamics of the equine jejunum. *Am J Vet Res*, 2001b, **62**, 225-236.
- DAGLEISH M.P., PEMBERTON A.D., BRAZIL T.J., MCALEESE S.M., MILLER H.R., SCUDAMORE C.L. Kinetics of equine neutrophil elastase release and superoxide anion generation following secretagogue activation: a potential mechanism for antiproteinase inactivation. *Vet Immunol Immunopathol*, 1999, **72**, 257-275.
- DALLAP SCHAEER B.L., ACETO H., CARUSO M.A., 3RD, BRACE M.A. Identification of predictors of Salmonella shedding in adult horses presented for acute colic. *J Vet Intern Med*, 2012, **26**, 1177-1185.
- DARNAUD S.J., SOUTHWOOD L.L., ACETO H.W., STEFANOVSKI D., TOMASSONE L., ZARUCCO L. Are horse age and incision length associated with surgical site infection following equine colic surgery? *Vet J*, 2016, **217**, 3-7.
- DART A., PEAUROI J., HODGSON D., PASCOE J. Efficacy of metoclopramide for treatment of ileus in horses following small intestinal surgery: 70 cases (1989–1992). *Aust Vet J*, 1996, **74**, 280-284.
- DART A.J., HODGSON D.R., SNYDER J.R. Caecal disease in equids. *Aust Vet J*, 1997, **75**, 552-557.
- DAVIES J., GERRING E. Effect of spasmolytic analgesic drugs on the motility patterns of the equine small intestine. *Res Vet Sci*, 1983, **34**, 334-339.
- DAVIS W., FOGLE C., GERARD M., LEVINE J., BLIKSLAGER A. Return to use and performance following exploratory celiotomy for colic in horses: 195 cases (2003–2010). *Equine Vet J*, 2013, **45**, 224-228.

DE LA REBIERE DE POUYADE G., GRULKE S., DETILLEUX J., SALCICCIA A., VERWILGHEN D.R., CAUDRON I., GANGL M., SERTEYN D.D. Evaluation of low-molecular-weight heparin for the prevention of equine laminitis after colic surgery. *J Vet Emerg Crit Care*, 2009, **19**, 113-119.

DE LA REBIERE DE POUYADE G. Interactions entre neutrophiles, cellules endothéliales et kératinocytes dans la pathogénie de la fourbure équine: rôle de la myéloperoxydase et de l'élastase (PhD Thesis). Université de Liège: Liège, 2010, 266 p.

DE LA REBIERE DE POUYADE G., FRANCK T., SALCICCIA A., DEBY-DUPONT G., GRULKE S., HEYDEN L.V., SANDERSEN C., SERTEYN D. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for equine neutrophil elastase measurement in blood: preliminary application to colic cases. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010a, **135**, 282-288.

DE LA REBIERE DE POUYADE G., RIGGS L.M., MOORE J.N., FRANCK T., DEBY-DUPONT G., HURLEY D.J., SERTEYN D. Equine neutrophil elastase in plasma, laminar tissue, and skin of horses administered black walnut heartwood extract. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010b, **135**, 181-187.

DEBY-DUPONT G., GRULKE S., CAUDRON I., MATHY-HARTERT M., BENBAREK H., DEBY C., LAMY M., SERTEYN D. Equine neutrophil myeloperoxidase in plasma: design of a radio-immunoassay and first results in septic pathologies. *Vet Immunol Immunopathol*, 1998, **66**, 257-271.

DEITCH E.A., GOODMAN E.R. Prevention of multiple organ failure. *Surg Clin North Am*, 1999, **79**, 1471-1488.

DELCO M.L., NIETO J.E., CRAIGMILL A.L., STANLEY P.S.D., SNYDER P.J.R. Pharmacokinetics and in vitro effects of tegaserod, a serotonin 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) receptor agonist with prokinetic activity in horses. *Vet Ther*, 2007, **8**, 77-87.

DELESALLE C., DEWULF J., LEFEBVRE R., SCHUURKES J., VAN VLIERBERGEN B., DEPRez P. Use of plasma ionized calcium levels and Ca²⁺ substitution response patterns as prognostic parameters for ileus and survival in colic horses. *Vet Quart*, 2005, **27**, 157-172.

DELESALLE C., LEFEBVRE R., SCHUURKES J., LEFERE L., VANSCHANDEVIJ K., DEPRez P. Gastro-intestinal motility in horses: A practical overview of the therapeutic use of prokinetic agents. *Vlaams Diergeneeskd Tijdschr*, 2006, **75**, 122-139.

DELESALLE C., CALLENS C., VAN COLEN I., LEFEBVRE R. Is there evidence for functional 5-hydroxytryptamine 4 (5-HT₄) receptors in the equine jejunum? An in vitro study to explore options for use of human prokinetic drugs, acting as 5-HT₄ receptors in horses. *Equine Vet J*, 2015, **47**, 7.

DELLING U., STOEBE S., BREHM W. Hand-assisted laparoscopic adhesiolysis of extensive small intestinal adhesions in a mare after breeding injury. *Equine Vet Educ*, 2012, **24**, 545-551.

DEMARET J., MONNERET G., VENET F. Altérations phénotypiques et fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles au cours des états septiques sévères. *RFL*, 2014, **2014**, 65-71.

DICKEY E.J., MCKENZIE H.C. 3RD, BROWN K.A., DE SOLIS C.N. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J*, 2008, **40**, 348-352.

DOHERTY T.J., ANDREWS F.M., ABRAHA T.W., OSBORNE D., FRAZIER D.L. Metoclopramide ameliorates the effects of endotoxin on gastric emptying of acetaminophen in horses. *Can J Vet Res*, 1999, **63**, 37-40.

DOHERTY T.J. Postoperative ileus: pathogenesis and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2009, **25**, 351-362.

DOLENTE B.A., BEECH J., LINDBORG S., SMITH G. Evaluation of risk factors for development of catheter-associated jugular thrombophlebitis in horses: 50 cases (1993–1998). *J Am Vet Med Assoc*, 2005, **227**, 1134-1141.

DOYLE A.J., FREEMAN D.E., RAPP H., MURRELL J.A.V., WILKINS P.A. Life-threatening hemorrhage from enterotomies and anastomoses in 7 horses. *Vet Surg*, 2003, **32**, 553-558.

DUBIN A., POTEPA J., TRAVIS J. Structural and functional characterization of elastases from horse neutrophils. *Biochem J*, 1994, **300**, 401-406.

DUCHARME N. Closure of the abdomen. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 181-184.

DUCHARME N.G., HACKETT R.P., DUCHARME G.R., LONG S. Surgical treatment of colic results in 181 horses. *Vet Surg*, 1983, **12**, 206-209.

DUKTI S., WHITE N. Surgical complications of colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008, **24**, 515-534, vii-viii.

DUKTI S., WHITE N.A. Prognosticating equine colic. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2009, **25**, 217-231.

DUNKEL B., MAIR T., MARR C.M., CARNWATH J., BOLT D.M. Indications, complications, and outcome of horses undergoing repeated celiotomy within 14 days after the first colic surgery: 95 cases (2005-2013). *J Am Vet Med Assoc*, 2015, **246**, 540-546.

DUNN D.L., BARKE R.A., AHRENHOLZ D.H., HUMPHREY E.W., SIMMONS R.L. The adjuvant effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis. Mechanism and clinical implications. *Ann Surg*, 1984, **199**, 37.

DURWARD-AKHURST S.A., MAIR T.S., BOSTON R., DUNKEL B. Comparison of two antimicrobial regimens on the prevalence of incisional infections after colic surgery. *Vet Rec*, 2013, **172**, 287.

DYSON S. Review of 30 cases of peritonitis in the horse. *Equine Vet J*, 1983, **15**, 25-30.

EADES S.C., FUGLER L.A., RIGGS L. Controlling the equine neutrophil: a generator of devastating tissue damage during equine inflammatory disease. *Vet J*, 2008, **178**, 3-4.

EASTMAN T., HONNAS C., HAGUE B., MOYER W., VON DER ROSEN H. Deep digital flexor tenotomy as a treatment for chronic laminitis in horses: 35 cases (1988-1997). *J Am Vet Med Assoc*, 1999, **214**, 517-519.

EDERY N., ROSENBAUM A., BUSNACH A., STEINMAN A., TIROSH LEVY S., PERL S. Acute pancreatitis in a horse – A case report. *Isr J Vet Med*, 2015, **70**, 1.

EDWARDS G. Duodenitis-proximal jejunitis (anterior enteritis) as a surgical problem. *Equine Vet Educ*, 2000, **12**, 318-321.

EDWARDS G.B., PROUDMAN C.J. Diseases of the small intestine resulting in colic. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 249-265.

EDWARDS R. Cecal disease that can result in colic. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 267-278.

EGGLESTON R.B., MUELLER P.E., PARVIAINEN A.K., GROOVER E.S. Effect of carboxymethylcellulose and hyaluronate solutions on jejunal healing in horses. *Am J Vet Res*, 2004, **65**, 637-643.

EKIRI A.B., MACKAY R.J., GASKIN J.M., FREEMAN D.E., HOUSE A.M., GIGUÈRE S., TROEDSSON M.R., SCHUMAN C.D., VON CHAMIER M.M., HENRY K.M. Epidemiologic analysis of nosocomial Salmonella infections in hospitalized horses. *J Am Vet Med Assoc*, 2009, **234**, 108-119.

ELLIS C.M., LYNCH T.M., SLONE D.E., HUGHES F.E., CLARK C.K. Survival and complications after large colon resection and end-to-end anastomosis for strangulating large colon volvulus in seventy-three horses. *Vet Surg*, 2008, **37**, 786-790.

EMBERTSON R., HANCE S. Effects of colopexy in the broodmare. In: American Association of Equine Practitioners (Ed), *Proceedings of the 36th annual convention of AAEP*, Lexington, 1990.

ENGELKING L.R., BLYDEN G.T., LOFSTEDT J., GREENBLATT D.J. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 1987, **10**, 73-82.

EPSTEIN K.L., BRAINARD B.M., GOMEZ-IBANEZ S.E., LOPES M.A., BARTON M.H., MOORE J.N. Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med*, 2011, **25**, 307-314.

ESPOSITO S. Is Single-Dose Antibiotic Prophylaxis Sufficient for Any Surgical Procedure? *J Chemother*, 1999, **11**, 556-564.

FENGER C.K., BERTONE, A.L., BERTONE J.J. Gastrointestinal motility and adynamic ileus. In: Reed SM, Bayly WN (Eds), *Equine Internal Medicine*. WB Saunders Company: Philadelphia, 1998, 207-215.

FIALKOW L., FOCHESSATTO FILHO L., BOZZETTI M.C., MILANI A.R., RODRIGUES FILHO E.M., LADNIUK R.M., PIEROZAN P., DE MOURA R.M., PROLLA J.C., VACHON E., DOWNEY G.P. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 2006, **10**, R155.

FINTL C., HUDSON N., MAYHEW I., EDWARDS G., PROUDMAN C., PEARSON G. Interstitial cells of Cajal (ICC) in equine colic: an immunohistochemical study of horses with obstructive disorders of the small and large intestines. *Equine Vet J*, 2004, **36**, 474-479.

FISCHER A.T., KERR L.Y., O'BRIEN T.R. Radiographic diagnosis of gastrointestinal disorders in the foal. *Vet Radiology*, 1987, **28**, 42-48.

- FISCHER A.T. JR. Diagnostic and prognostic procedures for equine colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1989, **5**, 335-350.
- FOGLE C.A., GERARD M.P., ELCE Y.A., LITTLE D., MORTON A.J., CORREA M.T., BLIKSLAGER A.T. Analysis of sodium carboxymethylcellulose administration and related factors associated with postoperative colic and survival in horses with small intestinal disease. *Vet Surg*, 2008, **37**, 558-563.
- FORBES G., CHURCH S., SAVAGE C.J., BAILEY S.R. Effects of hyperimmune equine plasma on clinical and cellular responses in a low-dose endotoxaemia model in horses. *Res Vet Sci*, 2012, **92**, 40-44.
- FRANCK T., GRULKE S., DEBY-DUPONT G., DEBY C., DUVIVIER H., PETERS F., SERTEYN D. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for specific equine neutrophil myeloperoxidase measurement in blood. *J Vet Diagn Invest*, 2005, **17**, 412-419.
- FRANCK T., KOHNEN S., DEBY-DUPONT G., GRULKE S., DEBY C., SERTEYN D. A specific method for measurement of equine active myeloperoxidase in biological samples and in in vitro tests. *J Vet Diagn Invest*, 2006, **18**, 326-334.
- FRANCK T., KOHNEN S., BOUDJELTIA K.Z., VAN ANTWERPEN P., BOSSELOIR A., NIESTEN A., GACH O., NYS M., DEBY-DUPONT G., SERTEYN D. A new easy method for specific measurement of active myeloperoxidase in human biological fluids and tissue extracts. *Talanta*, 2009, **80**, 723-729.
- FREEMAN D.E., ORSINI J.A., HARRISON I.W., MULLER N.S., LEITCH M. Complications of umbilical hernias in horses: 13 cases (1972-1986). *J Am Vet Med Assoc*, 1988, **192**, 804-807.
- FREEMAN D.E., HAMMOCK P., BAKER G.J., GOETZ T., FOREMAN J.H., SCHAEFFER D.J., RICHTER R.A., INOUE O., MAGID J.H. Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse. *Equine Vet J Suppl*, 2000, 42-51.
- FREEMAN D.E., RÖTTING A.K., INOUE O.J. Abdominal closure and complications. *Clin Tech Equine Pract*, 2002, **1**, 174-187.
- FREEMAN D.E. Carboxymethylcellulose and adhesion formation in horses. *Vet Surg*, 2009, **38**, 428-428.
- FREEMAN D., SCHAEFFER D. Clinical comparison between a continuous Lembert pattern wrapped in a carboxymethylcellulose and hyaluronate membrane with an interrupted Lembert pattern for one-layer jejunojunostomy in horses. *Equine Vet J*, 2011, **43**, 708-713.
- FREEMAN D.E. Small intestine. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 416-453.
- FREEMAN K.D., SOUTHWOOD L.L., LANE J., LINDBORG S., ACETO H.W. Post operative infection, pyrexia and perioperative antimicrobial drug use in surgical colic patients. *Equine Vet J*, 2012, **44**, 476-481.
- FRENCH N.P., SMITH J., EDWARDS G.B., PROUDMAN C.J. Equine surgical colic: risk factors for postoperative complications. *Equine Vet J*, 2002, **34**, 444-449.

- FUGARO M.N., COTÉ N.M. Survival rates for horses undergoing stapled small intestinal anastomosis: 84 cases (1988–1997). *J Am Vet Med Assoc*, 2001, **218**, 1603-1607.
- FURR M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and antimicrobial therapy. *Clin Tech Equine Pract*, 2003, **2**, 3-8.
- GABAY C., KUSHNER I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 448-454.
- GALUPPO L.D., PASCOE J.R., JANG S.S., WILLITS N.H., GREENMAN S.L. Evaluation of iodophor skin preparation techniques and factors influencing drainage from ventral midline incisions in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1999, **215**, 963-969.
- GARCIA-SECO E., WILSON D.A., KRAMER J., KEEGAN K.G., BRANSON K.R., JOHNSON P.J., TYLER J.W. Prevalence and risk factors associated with outcome of surgical removal of pedunculated lipomas in horses: 102 cases (1987-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 2005, **226**, 1529-1537.
- GARDNER S., REEF V., SPENCER P. Ultrasonographic evaluation of horses with thrombophlebitis of the jugular vein: 46 cases (1985-1988). *J Am Vet Med Assoc*, 1991, **199**, 370-373.
- GARMA-AVINA A. Cytology of 100 samples of abdominal fluid from 100 horses with abdominal disease. *Equine Vet J*, 1998, **30**, 435-444.
- GAUGHAN E.M., VAN HARREVELD P.D. Colic- decision for surgery. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 129.
- GAZZERRO D.M., SOUTHWOOD L.L., LINDBORG S. Short-Term Complications After Colic Surgery in Geriatric Versus Mature Non-Geriatric Horses. *Vet Surg*, 2015, **44**, 256-264.
- GERRING E., HUNT J.M. Pathophysiology of equine postoperative ileus: effect of adrenergic blockade, parasympathetic stimulation and metoclopramide in an experimental model. *Equine Vet J*, 1986, **18**, 249-255.
- GERRING E., KING J. Cisapride in the prophylaxis of equine post operative ileus. *Equine Vet J*, 1989, **21**, 52-55.
- GIBSON K.T., CURTIS C.R., TURNER A.S., MCILWRAITH C.W., AANES W.A., STASHAK T.S. Incisional hernias in the horse. Incidence and predisposing factors. *Vet Surg*, 1989, **18**, 360-366.
- GORVY D.A., EDWARDS G.B., PROUDMAN C.J. Intra-abdominal adhesions in horses: a retrospective evaluation of repeat laparotomy in 99 horses with acute gastrointestinal disease. *Vet J*, 2008, **175**, 194-201.
- GRAFF G., GAMACHE D.A., BRADY M.T., SPELLMAN J.M., YANNI J.M. Improved myeloperoxidase assay for quantitation of neutrophil influx in a rat model of endotoxin-induced uveitis. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 1998, **39**, 169-178.
- GRAY S.N., DECHANT J.E., LEJEUNE S.S., NIETO J.E. Identification, management and outcome of postoperative hemoperitoneum in 23 horses after emergency exploratory celiotomy for gastrointestinal disease. *Vet Surg*, 2015, **44**, 379-385.

- GRENAGER N.S., DURHAM M.G. Ultrasonographic evidence of colonic mesenteric vessels as an indicator of right dorsal displacement of the large colon in 13 horses. *Equine Vet J Suppl*, 2011, 153-155.
- GRISHAM M.B., EVERSE J., JANSSEN H.F. Endotoxemia and neutrophil activation in vivo. *Am J Physiol*, 1988, **254**, H1017-1022.
- GROOVER E.S., WOOLUMS A.R., COLE D.J., LEROY B.E. Risk factors associated with renal insufficiency in horses with primary gastrointestinal disease: 26 cases (2000–2003). *J Am Vet Med Assoc*, 2006, **228**, 572-577.
- GROSCHE A., MORTON A.J., POLYAK M.M., MATYJASZEK S., FREEMAN D.E. Detection of calprotectin and its correlation to the accumulation of neutrophils within equine large colon during ischaemia and reperfusion. *Equine Vet J*, 2008, **40**, 393-399.
- GROSCHE A., MORTON A., GRAHAM A., VALENTINE J., ABBOTT J., POLYAK M., FREEMAN D. Mucosal injury and inflammatory cells in response to brief ischaemia and reperfusion in the equine large colon. *Equine Vet J*, 2011, **43**, 16-25.
- GRULKE S., BENBAREK H., CAUDRON I., DEBY-DUPONT G., MATHY-HARTERT M., FARNIR F., DEBY C., LAMY M., SERTEYN D. Plasma myeloperoxidase level and polymorphonuclear leukocyte activation in horses suffering from large intestinal obstruction requiring surgery: preliminary results. *Can J Vet Res*, 1999, **63**, 142-147.
- GRULKE S., OLLE E., DETILLEUX J., GANGL M., CAUDRON I., SERTEYN D. Determination of a gravity and shock score for prognosis in equine surgical colic. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2001, **48**, 465-473.
- GRULKE S. Les obstructions intestinales chirurgicales chez le cheval: approche clinique, activation leucocytaire et étude du pancréas (PhD Thesis). Université de Liège: Liège, 2002, 298 p.
- GRULKE S., GANGL M., DEBY-DUPONT G., CAUDRON I., DEBY C., SERTEYN D. Plasma trypsin level in horses suffering from acute intestinal obstruction. *Vet J*, 2002, **163**, 283-291.
- GRULKE S., FRANCK T., GANGL M., PETERS F., SALCICCIA A., DEBY-DUPONT G., SERTEYN D. Myeloperoxidase assay in plasma and peritoneal fluid of horses with gastrointestinal disease. *Can J Vet Res*, 2008, **72**, 37-42.
- GUSCHLBAUER M., HOPPE S., GEBUREK F., FEIGE K., HUBER K. In vitro effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia-reperfusion injury. *Equine Vet J*, 2010, **42**, 53-58.
- GUSTAFSSON A., BAËVERUD V., GUNNARSSON A., RANTZIEN M., LINDHOLM A., FRANKLIN A. The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. *Equine Vet J*, 1997, **29**, 314-318.
- HACKETT E.S., HASSEL D.M. Colic: nonsurgical complications. *Vet Clin North Am: Equine Pract*, 2008, **24**, 535-555.
- HACKETT R. Disease of the large colon that can result in colic: displacement of the large colon. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 284-288.

- HAGUE B.A., HONNAS C.M., BERRIDGE B.R., EASTER J. Evaluation of postoperative peritoneal lavage in standing horses for prevention of experimentally induced abdominal adhesions. *Vet Surg*, 1998, **27**, 122-126.
- HANCE S., EMBERTSON R. Colopexy in broodmares: 44 cases (1986-1990). *J Am Vet Med Assoc*, 1992, **201**, 782-787.
- HANSON R. Disease of the large colon that can result in colic: impaction. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), *Manual of equine gastroenterology*. Elsevier: Eastbourne, 2002, 279-282.
- HARDY J., STEWART R., BEARD W., YVORCHUK-ST-JEAN K. Complications of nasogastric intubation in horses: nine cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 1992, **201**, 483-486.
- HARDY J., MINTON M., ROBERTSON J.T., BEARD W.L., BEARD L.A. Nephrosplenic entrapment in the horse: a retrospective study of 174 cases. *Equine Vet J Suppl*, 2000, 95-97.
- HARDY J., RAKESTRAW P.C. Postoperative management for colics. *Clin Tech Equine Pract*, 2002, **1**, 188-197.
- HARDY J. Fluids, electrolytes, and acid-base therapy. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 24-35.
- HARDY J., RAKESTRAW P.C. Postoperative care, complications and reoperation. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 514-529.
- HARRISON I.W. Equine large intestinal volvulus. A review of 124 cases. *Vet Surg*, 1988, **17**, 77-81.
- HART S.K., SOUTHWOOD L.L., ACETO H.W. Impact of colic surgery on return to function in racing Thoroughbreds: 59 cases (1996-2009). *J Am Vet Med Assoc*, 2014, **244**, 205-211.
- HASSEL D., LANGER D., SNYDER J., DRAKE C., GOODELL M., WYLE A. Evaluation of enterolithiasis in equids: 900 cases (1973-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 1999, **214**, 233-237.
- HASSEL D., HILL A., RORABECK R. Association between hyperglycemia and survival in 228 horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med*, 2009a, **23**, 1261-1265.
- HASSEL D.M., SMITH P.A., NIETO J.E., BELDOMENICO P., SPIER S.J. Di-tri-octahedral smectite for the prevention of post-operative diarrhea in equids with surgical disease of the large intestine: results of a randomized clinical trial. *Vet J*, 2009b, **182**, 210-214.
- HAWKINS J., BOWMAN K., ROBERTS M., COWEN P. Peritonitis in horses: 67 cases (1985-1990). *J Am Vet Med Assoc*, 1993, **203**, 284-288.
- HAY W.P., MUELLER P., HARMON B., AMOROSO L. One percent sodium carboxymethylcellulose prevents experimentally induced abdominal adhesions in horses. *Vet Surg*, 2001, **30**, 223-227.
- HINCHCLIFF K.W., RUSH B.R., FARRIS J.W. Evaluation of plasma catecholamine and serum cortisol concentrations in horses with colic. *J Am Vet Med Assoc*, 2005, **227**, 276-280.
- HONDA H.M., KORGE P., WEISS J.N. Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, **1047**, 248-258.

- HONNAS C.M., COHEN N.D. Risk factors for wound infection following celiotomy in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1997, **210**, 78-81.
- HOPSTER-IVERSEN C., HOPSTER K., STASZYK C., ROHN K., FREEMAN D., RÖTTING A. Influence of mechanical manipulations on the local inflammatory reaction in the equine colon. *Equine Vet J*, 2011, **43**, 1-7.
- HUDSON N., MAYHEW I., PEARSON G. A reduction in interstitial cells of Cajal in horses with equine dysautonomia (grass sickness). *Auton Neurosci*, 2001, **92**, 37-44.
- HUDSON N., PIRIE R. Equine post operative ileus: A review of current thinking on pathophysiology and management. *Equine Vet Educ*, 2015, **27**, 39-47.
- HUNT J.M., EDWARDS G.B., CLARKE K.W. Incidence, diagnosis and treatment of postoperative complications in colic cases. *Equine Vet J*, 1986, **18**, 264-270.
- HUNT R., ALLEN D., BAXTER G., JACKMAN B., PARKS A. Mid-metacarpal Deep Digital Flexor Tenotomy in the Management of Refractory Laminitis in Horses. *Vet Surg*, 1991, **20**, 15-20.
- HURLEY D.J., PARKS R.J., REBER A.J., DONOVAN D.C., OKINAGA T., VANDENPLAS M.L., PERONI J.F., MOORE J.N. Dynamic changes in circulating leukocytes during the induction of equine laminitis with black walnut extract. *Vet Immunol Immunopathol*, 2006, **110**, 195-206.
- IHLER C.F., VENGER J.L., SKJERVE E. Evaluation of clinical and laboratory variables as prognostic indicators in hospitalised gastrointestinal colic horses. *Acta Vet Scand*, 2004, **45**, 109-118.
- IMMONEN I.A.M., KARIKOSKI N., MYKKÄNEN A., NIEMELÄ T., JUNNILA J., TULAMO R.-M. Long-term follow-up on recovery, return to use and sporting activity: a retrospective study of 236 operated colic horses in Finland (2006–2012). *Acta Vet Scand*, 2017, **59**, 5.
- INGLE-FEHR J.E., BAXTER G.M., HOWARD R.D., TROTTER G.W., STASHAK T.S. Bacterial culturing of ventral median celiotomies for prediction of postoperative incisional complications in horses. *Vet Surg*, 1997, **26**, 7-13.
- ISGREN C.M., SALEM S.E., ARCHER D.C., WORSMAN F.C., TOWNSEND N.B. Risk factors for surgical site infection following laparotomy: Effect of season and perioperative variables and reporting of bacterial isolates in 287 horses. *Equine Vet J*, 2017, **49**, 39-44.
- JOHNSTON K., HOLCOMBE S.J., HAUPTMAN J.G. Plasma lactate as a predictor of colonic viability and survival after 360 degrees volvulus of the ascending colon in horses. *Vet Surg*, 2007, **36**, 563-567.
- KALFF J.C., SCHRAUT W.H., SIMMONS R.L., BAUER A.J. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg*, 1998, **228**, 652-663.
- KEHLET H., HOLTE K. Review of postoperative ileus. *Am J Surg*, 2001, **182**, S3-S10.
- KELMER G., SCHUMACHER J. Repair of abdominal wall hernias in horses using primary closure and subcutaneous implantation of mesh. *Vet Rec*, 2008, **163**, 677-679.
- KENDALL A., LEY C., EGENVALL A., BROJER J. Radiographic parameters for diagnosing sand colic in horses. *Acta Vet Scand*, 2008, **50**, 17.

- KEPPIE N.J., ROSENSTEIN D.S., HOLCOMBE S.J., SCHOTT H.C. 2ND. Objective radiographic assessment of abdominal sand accumulation in horses. *Vet Radiol Ultrasound*, 2008, **49**, 122-128.
- KIRBERGER R.M., VAN DEN BERG J.S., GOTTSCHALK R.D., GUTHRIE A.J. Duodenal ultrasonography in the normal adult horse. *Vet Radiol Ultrasound*, 1995, **36**, 50-56.
- KISTEMAKER L.E., VAN DIJK E.M., CULHA S., NG-BLICHFELDT J.-P., MENZEN M.H., GOSENS R. Ex vivo elastase and hydrogen peroxide stimulation in lung slices: novel models to study lung repair. *Eur Resp J*, 2016, **48**: OA4544 doi: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4544.
- KLEBANOFF S.J. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*, 2005, **77**, 598-625.
- KLOHNEN A., VACHON A.M., FISCHER A.T., JR. Use of diagnostic ultrasonography in horses with signs of acute abdominal pain. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, **209**, 1597-1601.
- KLOHNEN A. New perspectives in postoperative complications after abdominal surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2009, **25**, 341-350.
- KOBLUK C.N., DUCHARME N.G., LUMSDEN J.H., PASCOE P.J., LIVESEY M.A., HURTIG M., HORNEY F.D., ARIGHI M. Factors affecting incisional complication rates associated with colic surgery in horses: 78 cases (1983-1985). *J Am Vet Med Assoc*, 1989, **195**, 639-642.
- KOENIG J., COTE N. Equine gastrointestinal motility-ileus and pharmacological modification. *Can Vet J*, 2006, **47**, 551.
- KOENIG J.B., HART J., HARRIS D.M., CRUZ A.M., BIENZLE D. Evaluation of endotoxin activity in blood measured via neutrophil chemiluminescence in healthy horses and horses with colic. *Am J Vet Res*, 2009, **70**, 1183-1186.
- KRAFT W., DÜRR U.M., FÜLL M., BOSTEDT H., HEINRITZI K. Hämatologie. In: Kraft W., Dürr U.M. (Eds), *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin*. Schattauer: Stuttgart, 1997, 74.
- KRISTA K.M., KUEBELBECK K.L. Comparison of survival rates for geriatric horses versus nongeriatric horses following exploratory celiotomy for colic. *J Am Vet Med Assoc*, 2009, **235**, 1069-1072.
- KRISTENSEN J.H., DASGUPTA B., SAND J.M., BRODMERKEL C., CURRAN M., KARSDAL M.A., LEEMING D.J. Neutrophil elastase degraded elastin is elevated in serum of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J*, 2014, **44** (Suppl 58), P3915.
- KUEBELBECK K.L., SLONE D.E., MAY K.A. Effect of omentectomy on adhesion formation in horses. *Vet Surg*, 1998, **27**, 132-137.
- KUMMER M.R. Surgical approaches to the abdomen. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 407-410.
- KUMMER M.R., STICK J.A. Abdominal hernias. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 506-513.
- LANKVELD D.P., ENSINK J.M., VAN DIJK P., KLEIN W.R. Factors influencing the occurrence of thrombophlebitis after post-surgical long-term intravenous catheterization of colic horses: a study of 38 cases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 2001, **48**, 545-552.

- LANSDOWNE J.L., BOURÉ L.P., PEARCE S.G., KERR C.L., CASWELL J.L. Comparison of two laparoscopic treatments for experimentally induced abdominal adhesions in pony foals. *Am J Vet Res*, 2004, **65**, 681-686.
- LAUS F., FRATINI M., PAGGI E., FAILLACE V., SPATERNA A., TESEI B., FETTUCCIARI K., BASSOTTI G. Effects of single-dose prucalopride on intestinal hypomotility in horses: preliminary observations. *Sci Rep*, 2017, **7**, doi: 10.1038/srep41526.
- LAWLESS S.P., WERNER L.A., BAKER W., HUNT R.J., COHEN N.D. Duodenojejunal mesenteric rents: Survival and complications after surgical correction in 38 broodmares (2006-2014). *Vet Surg*, 2017, **46**: 3, 367-375 doi: 10.1111/vsu.1261.
- LAYTON D., KEY C., SHAKIR S.A. Prolongation of the QT interval and cardiac arrhythmias associated with cisapride: limitations of the pharmacoepidemiological studies conducted and proposals for the future. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2003, **12**, 31-40.
- LE JEUNE S., WHITCOMB M.B. Ultrasound of the equine acute abdomen. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2014, **30**, 353-381, viii.
- LEBLOND A., VILLARD I., LEBLOND L., SABATIER P., SASCO A.J. A retrospective evaluation of the causes of death of 448 insured French horses in 1995. *Vet Res Commun*, 2000, **24**, 85-102.
- LEETH B., ROBERTSON J. A retrospective comparison of surgical to medical management of proximal enteritis in the horse. In: AAEP (ed), Proceedings of the 35th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Boston, 1989, 69-79.
- LEFEBVRE D., HUDSON N., ELCE Y., BLIKSLAGER A., DIVERS T., HANDEL I., TREMAINE W., PIRIE R. Clinical features and management of equine post operative ileus (POI): Survey of Diplomates of the American Colleges of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), Veterinary Surgeons (ACVS) and Veterinary Emergency and Critical Care (ACVECC). *Equine Vet J*, 2015, doi: 10.1111/evj.12520.
- LEFEBVRE D., PIRIE R., HANDEL I., TREMAINE W., HUDSON N. Clinical features and management of equine post operative ileus: Survey of diplomates of the European Colleges of Equine Internal Medicine (ECEIM) and Veterinary Surgeons (ECVS). *Equine Vet J*, 2016, **48**, 182-187.
- LEFEBVRE R.A., CALLENS C., VAN COLEN I., DELESALLE C.J.G. The 5-HT₄ receptor agonist prucalopride does not facilitate cholinergic neurotransmission in circular and longitudinal smooth muscle preparations of equine mid-jejunum. *Res Vet Sci*, 2017, **114**, 153-162.
- LESTER G., BOLTON J., THURGATE S. Computer-based collection and analysis of myoelectric activity of the intestine in horses. *Am J Vet Res*, 1992, **53**, 1548-1552.
- LESTER G., MERRITT A., NEUWIRTH L., VETRO-WIDENHOUSE T., STEIBLE C., RICE B. Effect of alpha 2-adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am J Vet Res*, 1998a, **59**, 320-327.
- LESTER G., MERRITT A., NEUWIRTH L., VETRO-WIDENHOUSE T., STEIBLE C., RICE B. Effect of erythromycin lactobionate on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon, and cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies. *Am J Vet Res*, 1998b, **59**, 328-334.

- LEVI O., AFFOLTER V.K., BENAK J., KASS P.H., LE JEUNE S.S. Use of pelvic flexure biopsy scores to predict short-term survival after large colon volvulus. *Vet Surg*, 2012, **41**, 582-588.
- LITTLE D., REDDING W.R., BLIKSLAGER A.T. Risk factors for reduced postoperative fecal output in horses: 37 cases (1997-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 2001, **218**, 414-420.
- LITTLE D., TOMLINSON J.E., BLIKSLAGER A.T. Post operative neutrophilic inflammation in equine small intestine after manipulation and ischaemia. *Equine Vet J*, 2005, **37**, 329-335.
- LLOYD K.C., STOVER S.M., PASCOE J.R., ADAMS P. Synovial fluid pH, cytologic characteristics, and gentamicin concentration after intra-articular administration of the drug in an experimental model of infectious arthritis in horses. *Am J Vet Res*, 1990, **51**, 1363-1369.
- LONGO W.E., VERNAVA A.M. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum*, 1993, **36**, 696-708.
- LOOYSEN B., DEBOWES R., CLEM M., LUNDIN C., LEIPOLD H. Comparison of simple interrupted and continuous suture patterns for closure of the equine linea alba. *Vet Surg*, 1988, **36**.
- LORES M., STRYHN H., MCDUFFEE L., ROSE P., MUIRHEAD T. Transcutaneous ultrasonographic evaluation of gastric distension with fluid in horses. *Am J Vet Res*, 2007, **68**, 153-157.
- MACDONALD M.H., PASCOE J.R., STOVER S.M., MEAGHER D.M. Survival after small intestine resection and anastomosis in horses. *Vet Surg*, 1990, **18**, 415-423.
- MAETANI S., TOBE T. Open peritoneal drainage as effective treatment of advanced peritonitis. *Surgery*, 1981, **90**, 804-809.
- MAGEE A.A., GALUPPO L.D. Comparison of incisional bursting strength of simple continuous and inverted cruciate suture patterns in the equine linea alba. *Vet Surg*, 1999, **28**, 442-447.
- MAGNY J., RIGOURD V., MITANCHEZ D., KIEFFER F., VOYER M. Marqueurs biologiques de l'infection néonatale. *J Pédiatrie Puériculture*, 2000, **13**, S29-S34.
- MAIR T., HILLYER M., TAYLOR F. Peritonitis in adult horses: a review of 21 cases. *Vet Rec*, 1990, **126**, 567-570.
- MAIR T.S., SMITH L.J. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy. *Equine Vet J*, 2005a, **37**, 296-302.
- MAIR T.S., SMITH L.J. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 2: Short-term complications. *Equine Vet J*, 2005b, **37**, 303-309.
- MAIR T.S., SMITH L.J. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 3: Long-term complications and survival. *Equine Vet J*, 2005c, **37**, 310-314.
- MAIR T.S., SMITH L.J. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 4: Early (acute) relaparotomy. *Equine Vet J*, 2005d, **37**, 315-318.
- MAIR T.S., SMITH L.J., SHERLOCK C.E. Evidence-based gastrointestinal surgery in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2007, **23**, 267-292.

MALONE E., ENSINK J., TURNER T., WILSON J., ANDREWS F., KEEGAN K., LUMSDEN J. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg*, 2006, **35**, 60-66.

MANGRAM A.J., HORAN T.C., PEARSON M.L., SILVER L.C., JARVIS W.R., The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999, **20**, 250-278.

MARIËN T., STEENHAUT M. Incarceration of small intestine through a rent in the gastrosplenic ligament in five horses. *Equine Vet Educ*, 1998, **10**, 187-190.

MARKEL M., DREYFUSS D., MEAGHER D. Colopexy of the equine large colon: comparison of two techniques. *J Am Vet Med Assoc*, 1988, **192**, 354-357.

MARSHALL J.F., BLIKSLAGER A.T. Colic: Diagnosis, surgical decision and preoperative management. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 402-407.

MARSHALL J.F., LITTLE D., COOK V.L., ET AL. Evaluation of the in vitro use of lidocaine to attenuate ischemia-reperfusion injury in the equine jejunum (abstr). *Vet Surg*, 2006, **35**: E16.

MARTI M., MEVISSSEN M., ALTHAUS H., STEINER A. In vitro effects of bethanechol on equine gastrointestinal contractility and functional characterization of involved muscarinic receptor subtypes. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, **28**, 565-574.

MATHY-HARTERT M., DEBY-DUPONT G., MELIN P., LAMY M., DEBY C. Bactericidal activity against *Pseudomonas aeruginosa* is acquired by cultured human monocyte-derived macrophages after uptake of myeloperoxidase. *Experientia*, 1996, **52**, 167-174.

MATHY-HARTERT M., BOURGEOIS E., GRULKE S., DEBY-DUPONT G., CAUDRON I., DEBY C., LAMY M., SERTEYN D. Purification of myeloperoxidase from equine polymorphonuclear leucocytes. *Can J Vet Res*, 1998, **62**, 127-132.

MATTHEWS S., DART A., REID S., DOWLING B., HODGSON D. Predictive values, sensitivity and specificity of abdominal fluid variables in determining the need for surgery in horses with an acute abdominal crisis. *Aust Vet J*, 2002, **80**, 132-136.

MCCARTHY R., HUTCHINS D. Survival rates and post-operative complications after equine colic surgery. *Aust Vet J*, 1988, **65**, 40-43.

MCCONNICO R.S., WEINSTOCK D., POSTON M.E., ROBERTS M.C. Myeloperoxidase activity of the large intestine in an equine model of acute colitis. *Am J Vet Res*, 1999, **60**, 807-813.

MCILWRAITH C. ROBERTSON J. Jejuno-colic anastomosis. In: McIlwraith C., Turner's (Eds), *Advanced techniques in equine surgery*. Williams and Wilkins: Baltimore, 1998, 349.

MCKAY J., FOREST T., SENIOR M., KELLY D., JONES R., SUMMERS B. Postanaesthetic cerebral necrosis in five horses. *Vet Rec*, 2002, **150**, 70-74.

MELLEY D.D., EVANS T.W., QUINLAN G.J. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Sci*, 2005, **108**, 413-424.

MERRITT A., CAMPBELL-THOMPSON M., LOWREY S. Effect of xylazine treatment on equine proximal gastrointestinal tract myoelectrical activity. *Am J Vet Res*, 1989, **50**, 945-949.

- MEYER G.A., LIN H.C., HANSON R.R., HAYES T.L. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J*, 2001a, **33**, 434-437.
- MEYER K.C., NUNLEY D.R., DAUBER J.H., IACONO A.T., KEENAN R.J., CORNWELL R.D., LOVE R.B. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase, and alpha1-antiprotease defenses following human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001b, **164**, 97-102.
- MILLIGAN M., BEARD W., KUKANICH B., SOBERING T., WAXMAN S. The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. *Vet Surg*, 2007, **36**, 214-220.
- MITCHELL C.F., MALONE E.D., SAGE A.M., NIKSICH K. Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography. *Can Vet J*, 2005, **46**, 134-140.
- MONACO C., ROSSI E., MILAZZO D., CITTERIO F., GINNETTI F., D'ONOFRIO G., CIANFLONE D., CREA F., BIASUCCI L.M., MASERI A. Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden. *J Am Coll Cardiol*, 2005, **45**, 238-243.
- MOORE R.M., BERTONE A.L., BAILEY M.Q., MUIR W.W., BEARD W.L. Neutrophil accumulation in the large colon of horses during low-flow ischemia and reperfusion. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 1454-1463.
- MORGAN R.A., RAFTERY A.G., CRIPPS P., SENIOR J.M., MCGOWAN C.M. The prevalence and nature of cardiac arrhythmias in horses following general anaesthesia and surgery. *Acta Vet Scand*, 2011, **53**, 62.
- MOROHOSHI Y., MATSUOKA K., CHINEN H., KAMADA N., SATO T., HISAMATSU T., OKAMOTO S., INOUE N., TAKAISHI H., OGATA H., IWAO Y., HIBI T. Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis. *J Gastroenterol*, 2006, **41**, 318-324.
- MORRISON S. Long-term prognosis using deep digital flexor tenotomy and realignment shoeing for treatment of chronic laminitis. *J Equine Vet Sci*, 2011, **31**, 89-96.
- MORTON A.J., BLIKSLAGER A.T. Surgical and postoperative factors influencing short-term survival of horses following small intestinal resection: 92 cases (1994-2001). *Equine Vet J*, 2002, **34**, 450-454.
- MUELLER P, HUNT R.J., ALLEN D., PARKS A.H., HAY W.P. Intraperitoneal use of sodium carboxymethylcellulose in horses undergoing exploratory celiotomy. *Vet Surg*, 1995, **24**, 112-117.
- MUELLER P., HAY W.P., HARMON B., AMOROSO L. Evaluation of a bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane for prevention of experimentally induced abdominal adhesions in horses. *Vet Surg*, 2000a, **29**, 48-53.
- MUELLER P.E., HARMON B.G., HAY W.P., AMOROSO L.M. Effect of carboxymethylcellulose and a hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane on healing of intestinal anastomoses in horses. *Am J Vet Res*, 2000b, **61**, 369-374.
- MUELLER P.E. Advances in prevention and treatment of intra-abdominal adhesions in horses. *Clin Tech Equine Pract*, 2002, **1**, 163-173.

- MUNOZ E., ARGUELLES D., ARESTE L., MIGUEL L.S., PRADES M. Retrospective analysis of exploratory laparotomies in 192 Andalusian horses and 276 horses of other breeds. *Vet Rec*, 2008, **162**, 303-306.
- MUNSTERMAN A.S., HANSON R.R., CATTLEY R.C., BARRETT E.J., ALBANESE V. Surgical technique and short-term outcome for experimental laparoscopic closure of the epiploic foramen in 6 horses. *Vet Surg*, 2014, **43**, 105-113.
- MURPHY D.J., PECK L.S., DETRISAC C.J., WIDENHOUSE C.W., GOLDBERG E.P. Use of a high-molecular-weight carboxymethylcellulose in a tissue protective solution for prevention of postoperative abdominal adhesions in ponies. *Am J Vet Res*, 2002, **63**, 1448-1454.
- MURRAY M.J. Diseases of the stomach. In: Mair T., Divers T., Ducharme N. (Eds), Manual of equine gastroenterology. Elsevier: Eastbourne, 2002, 241-248.
- NATHENS A.B., MARSHALL J.C. Sepsis, SIRS, and MODS: what's in a name? *World J Surg*, 1996, **20**, 386-391.
- NAUSEEF W.M. Contributions of myeloperoxidase to proinflammatory events: more than an antimicrobial system. *Int J Hematol*, 2001, **74**, 125-133.
- NAVARRÉ C.B., ROUSSEL A.J. Gastrointestinal motility and disease in large animals. *J Vet Intern Med*, 1996, **10**, 51-59.
- NESS S.L., BAIN F.T., ZANTINGH A.J., GAUGHAN E.M., STORY M.R., NYDAM D.V., DIVERS T.J. Ultrasonographic visualization of colonic mesenteric vasculature as an indicator of large colon right dorsal displacement or 180 degrees volvulus (or both) in horses. *Can Vet J*, 2012, **53**, 378-382.
- NIETO J.E., RAKESTRAW P.C., SNYDER J.R., VATISTAS N.J. In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet Res*, 2000, **61**, 413-419.
- NIETO J.E., HOOGMOED L.M.V., SPIER S.J., VATISTAS N.J., SNYDER J.R., TIMMERMAN B.L. Use of an extracorporeal circuit to evaluate effects of intraluminal distention and decompression on the equine jejunum. *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **63**, 267-275.
- NIETO J.E., MORALES B., YAMOUT S.Z., STANLEY S.D., HARMON F.A., SNYDER J.R. In vivo and in vitro effects of neostigmine on gastrointestinal tract motility of horses. *Am J Vet Res*, 2013, **74**, 579-588.
- NISHIYAMA T., AIBIKI M., HANAOKA K. The effect of ulinastatin, a human protease inhibitor, on the transfusion-induced increase of plasma polymorphonuclear granulocyte elastase. *Anesth Analg*, 1996, **82**, 108-112.
- OELLERICH M., RAUDE E., BURDELSKI M., SCHULZ M., SCHMIDT F.W., RINGE B., LAMESCH P., PICHLMAYR R., RAITH H., SCHERUHN M., WRENGER M., WITTEKIND C. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1987, **25**, 845-853.
- OKAMURA K., SASAKI N., YAMADA M., YAMADA H., INOKUMA H. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Res Vet Sci*, 2009, **86**, 302-308.

PAPASOVA M., ATANASSOVA, E. Adaptation to surgical perturbations. In: Schultz S., Wood, JD., Rauner, BB. (Eds), *Handbook of physiology. Section 6: the gastrointestinal system*. American Physiological Society: Bethesda, 1989, 1199-1224.

PARKER J.E., FUBINI S.L., CAR B.D., ERB H.N. Prevention of intraabdominal adhesions in ponies by low-dose heparin therapy. *Vet Surg*, 1987, **16**, 459-462.

PARKS A.H., STICK J., ARDEN W., CHOU C., HENGEMUHLE S. Effects of distention and neostigmine on jejunal vascular resistance, oxygen uptake, and intraluminal pressure changes in ponies. *Am J Vet Res*, 1989, **50**, 54-58.

PARRAGA M.E., SPIER S.J., THURMOND M., HIRSH D. A clinical trial of probiotic administration for prevention of Salmonella shedding in the postoperative period in horses with colic. *J Vet Intern Med*, 1997, **11**, 36-41.

PARRY B., ANDERSON G., GAY C. Prognosis in equine colic: a study of individual variables used in case assessment. *Equine Vet J*, 1983, **15**, 337-344.

PARSONS C.S., ORSINI J.A., KRAFTY R., CAPEWELL L., BOSTON R. Risk factors for development of acute laminitis in horses during hospitalization: 73 cases (1997-2004). *J Am Vet Med Assoc*, 2007, **230**, 885-889.

PASCOE P., MCDONELL W., TRIM C.M., VAN GORDER J. Mortality rates and associated factors in equine colic operations—a retrospective study of 341 operations. *Can Vet J*, 1983, **24**, 76.

PASCOE P.J., DUCHARME N., DUCHARME G., LUMSDEN J. A computer-derived protocol using recursive partitioning to aid in estimating prognosis of horses with abdominal pain in referral hospitals. *Can J Vet Res*, 1990, **54**, 373.

PEASE A.P., SCRIVANI P.V., ERB H.N., COOK V.L. Accuracy of increased large-intestine wall thickness during ultrasonography for diagnosing large-colon torsion in 42 horses. *Vet Radiol Ultrasound*, 2004, **45**, 220-224.

PELOSO J.G., COHEN N.D. Use of serial measurements of peritoneal fluid lactate concentration to identify strangulating intestinal lesions in referred horses with signs of colic. *J Am Vet Med Assoc*, 2012, **240**, 1208-1217.

PEREZ OLMOS J.F., SCHOFIELD W.L., DILLON H., SADLIER M., FOGARTY U. Circumferential mural bands in the small intestine causing simple obstructive colic: a case series. *Equine Vet J*, 2006, **38**, 354-359.

PETERS F., FRANCK T., PEQUITO M., DE LA REBIERE G., GRULKE S., SALCICCIA A., VERWILGHEN D., CHIAVACCINI L., DEBY-DUPONT G., SERTEYN D. In vivo administration of acepromazine or promethazine to horse decreases the reactive oxygen species production response of subsequently isolated neutrophils to stimulation with phorbol myristate acetate. *J Vet Pharmacol Ther*, 2009, **32**, 541-547.

PHILLIPS T.J., WALMSLEY J.P. Retrospective analysis of the results of 151 exploratory laparotomies in horses with gastrointestinal disease. *Equine Vet J*, 1993, **25**, 427-431.

PIERCE R.L., FISCHER A.T., ROHRBACH B.W., KLOHNEN A. Postoperative complications and survival after enterolith removal from the ascending or descending colon in horses. *Vet Surg*, 2010, **39**, 609-615.

- PRANGE T., HOLCOMBE S.J., BROWN J.A., DECHANT J.E., FUBINI S.L., EMBERTSON R.M., PERONI J., RAKESTRAW P.C., HAUPTMAN J.G. Resection and anastomosis of the descending colon in 43 horses. *Vet Surg*, 2010, **39**, 748-753.
- PROUDMAN C.J., SMITH J.E., EDWARDS G.B., FRENCH N.P. Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity. *Equine Vet J*, 2002, **34**, 432-437.
- PROUDMAN C., EDWARDS G., BARNES J., FRENCH N. Factors affecting long-term survival of horses recovering from surgery of the small intestine. *Equine Vet J*, 2005a, **37**, 360-365.
- PROUDMAN C., EDWARDS G., BARNES J., FRENCH N. Modelling long-term survival of horses following surgery for large intestinal disease. *Equine Vet J*, 2005b, **37**, 366-370.
- PROUDMAN C.J., EDWARDS G.B., BARNES J., FRENCH N.R. Factors affecting long-term survival of horses recovering from surgery of the small intestine. *Equine Vet J*, 2005c, **37**, 360-365.
- PROUDMAN C.J., FRENCH N.P., TREES A.J. Tapeworm infection is a significant risk factor for spasmodic colic and ileal impaction colic in the horse. *Equine Vet J*, 1998, **30**, 194-199.
- PROUDMAN C.J., DUGDALE A.H., SENIOR J.M., EDWARDS G.B., SMITH J.E., LEUWER M.L., FRENCH N.P. Pre-operative and anaesthesia-related risk factors for mortality in equine colic cases. *Vet J*, 2006, **171**, 89-97.
- PROUDMAN C.J., EDWARDS G.B., BARNES J. Differential survival in horses requiring end-to-end jejunojejunal anastomosis compared to those requiring side-to-side jejunocecal anastomosis. *Equine Vet J*, 2007, **39**, 181-185.
- RADCLIFFE R.M., DIVERS T.J., FLETCHER D.J., MOHAMMED H., KRAUS M.S. Evaluation of L-lactate and cardiac troponin I in horses undergoing emergency abdominal surgery. *J Vet Emerg Crit Care*, 2012, **22**, 313-319.
- RAKESTRAW P. Pathology of the small intestine: Motility dysfunction (ileus). In: P. Chuit, A. Kuffer and S. Montavon (Eds), proceedings du 8ème Congrès de médecine et chirurgie équine, Genève, 2003, consulté sur www.ivis.org. le 18/01/2005.
- RAKESTRAW P.C. HARDY J. Large intestine. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 454-494.
- REEF V.B., WHITTIER M., ALLAM L.G. Sonographic evaluation of the adult abdomen. *Clin Tech Equine Pract*, 2004, **3**, 294-307.
- REYNOLDS J.C., PUTNAM P. Prokinetic agents. *Gastroenterol Clin North Am*, 1992, **21**, 567-596.
- RIGGS L.M., FRANCK T., MOORE J.N., KRUNKOSKY T.M., HURLEY D.J., PERONI J.F., DE LA REBIERE G., SERTEYN D.A. Neutrophil myeloperoxidase measurements in plasma, lamina propria, and skin of horses given black walnut extract. *Am J Vet Res*, 2007, **68**, 81-86.
- RIMBÄCK G., CASSUTO J., TOLLESON P.-O. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anesth Analg*, 1990, **70**, 414-419.
- RINGGER N., LESTER G., NEUWIRTH L., MERRITT A., VETRO T., HARRISON J. Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *Am J Vet Res*, 1996, **57**, 1771-1775.

- RINNOVATI R., ROMAGNOLI N., STANCAMPIANO L., SPADARI A. Occurrence of Incisional Complications After Closure of Equine Ventral Midline Celiotomies With 2 Polyglycolic Acid in Simple Interrupted Suture Pattern. *J Equine Vet Sci*, 2016, **47**, 80-83.
- ROBERTS M., SEAWRIGHT A. Experimental studies of drug-induced impaction colic in the horse. *Equine Vet J*, 1983, **15**, 222-228.
- ROBERTSON S.A., SANCHEZ L.C., MERRITT A.M., DOHERTY T.J. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet J*, 2005, **37**, 122-127.
- ROBSON K., CRIPPS P., BARDELL D. Lack of association between arterial oxygen tensions in horses during exploratory coeliotomy and post-operative incisional complications: A retrospective study. *Vet J*, 2016, **210**, 24-29.
- ROCKEN M., SCHUBERT C., MOSEL G., LITZKE L.F. Indications, surgical technique, and long-term experience with laparoscopic closure of the nephrosplenic space in standing horses. *Vet Surg*, 2005, **34**, 637-641.
- RODRIGUEZ F., KRAMER J., FALES W., WILSON D., KEEGAN K. Evaluation of intraoperative culture results as a predictor for short-term incisional complications in 49 horses undergoing abdominal surgery. *Vet Ther*, 2009, **10**, E1-13.
- ROGER T., BARDON T., RUCKEBUSCH Y. Colonic motor responses in the pony: relevance of colonic stimulation by opiate antagonists. *Am J Vet Res*, 1985, **46**, 31-35.
- ROLEFF S., ARNDT G., BOTTEMA B., JUNKER L., GRABNER A., KOHN B. Clinical evaluation of the CA530-VET hematology analyzer for use in veterinary practice. *Vet Clin Pathol*, 2007, **36**, 155-166.
- ROTHENBUHLER R., HAWKINS J.F., ADAMS S.B., LESCUN T.B., WEIL A.B., GLICKMAN L.T., FESSLER J.F., GLICKMAN N.G. Evaluation of surgical treatment for signs of acute abdominal pain in draft horses: 72 cases (1983-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 2006, **228**, 1546-1550.
- ROUSSEL A.J., HOOPER R.N., COHEN N.D., BYE A.D., HICKS R.J., BOHL T.W. Prokinetic effects of erythromycin on the ileum, cecum, and pelvic flexure of horses during the postoperative period. *Am J Vet Res*, 2000, **61**, 420-424.
- ROUSSEL A.J., JR., COHEN N.D., HOOPER R.N., RAKESTRAW P.C. Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 2001, **219**, 72-78.
- ROUSSEL A.J., HOOPER R.N., COHEN N.D., BYE A.D., HICKS R.J., SCHULZE J.L. Evaluation of the effects of penicillin G potassium and potassium chloride on the motility of the large intestine in horses. *Am J Vet Res*, 2003, **64**, 1360-1363.
- RUBIO MARTÍNEZ L.M., CRIBB N.C., KOENIG J.B. Extraperitoneal incisional abscess formation after colic surgery in 3 horses. *Equine Vet Educ*, 2012, **24**, 109-115.
- RUGGLES A., ROSS M. Medical and surgical management of small-colon impaction in horses: 28 cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc*, 1991, **199**, 1762-1766.
- RUSIECKI K.E., NIETO J.E., PUCHALSKI S.M., SNYDER J.R. Evaluation of continuous infusion of lidocaine on gastrointestinal tract function in normal horses. *Vet Surg*, 2008, **37**, 564-570.

SALEM S.E., PROUDMAN C.J., ARCHER D.C. Has intravenous lidocaine improved the outcome in horses following surgical management of small intestinal lesions in a UK hospital population? *BMC Vet Res*, 2016a, **12**, 157.

SALEM S.E., PROUDMAN C.J., ARCHER D.C. Prevention of post operative complications following surgical treatment of equine colic: Current evidence. *Equine Vet J*, 2016b, **48**, 143-151.

SANTSCHI E.M., GRINDEM C.B., TATE L.P., JR., CORBETT W.T. Peritoneal fluid analysis in ponies after abdominal surgery. *Vet Surg*, 1988, **17**, 6-9.

SANTSCHI E.M., SLONE D.E. JR., FRANK W.M. 2ND. Use of ultrasound in horses for diagnosis of left dorsal displacement of the large colon and monitoring its nonsurgical correction. *Vet Surg*, 1993, **22**, 281-284.

SANTSCHI E., SLONE D., EMBERTSON R., CLAYTON M., MARKEL M. Colic surgery in 206 juvenile thoroughbreds: survival and racing results. *Equine Vet J*, 2000, **32**, 32-36.

SASAKI N., OKAMURA K., YAMADA H. Effects of mosapride, a 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist, on electrical activity of the small intestine and cecum in horses. *Am J Vet Res*, 2005, **66**, 1321-1323.

SCHARNER D., RÖTTING A., GERLACH K., RASCH K., FREEMAN D.E. Ultrasonography of the abdomen in the horse with colic. *Clin Tech Equine Pract*, 2002, **1**, 118-124.

SCHEFF J.D., MAVROUDIS P.D., FOTEINOU P.T., CALVANO S.E., ANDROULAKIS I.P. Modeling physiologic variability in human endotoxemia. *Crit Rev Biomed Eng*, 2012, **40**, 313-322.

SCHNEIDER R.K., MILNE D.W., KOHN C.W. Acquired inguinal hernia in the horse: a review of 27 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 1982, **180**, 317-320.

SCHUMACHER J. Testis. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 204-840.

SCHWARZ B.C., VAN DEN HOVEN R., SCHWENDENWEIN I. Diagnostic value of the neutrophil myeloperoxidase index in horses with systemic inflammation. *Vet J*, 2012, **191**, 72-78.

SCOTT E.A., HEIDEL J.R., SNYDER S.P., RAMIREZ S., WHITLER W.A. Inflammatory bowel disease in horses: 11 cases (1988-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 1999, **214**, 1527-1530.

SEAHORN T.L., GAUNT S.D., BERRY C. Blood cell deformability in horses with intestinal colic. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 321-324.

SEMEVOLOS S.A., DUCHARME N.G., HACKETT R.P. Clinical assessment and outcome of three techniques for jejunal resection and anastomosis in horses: 59 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 2002, **220**, 215-218.

SERTEYN D., GRULKE S., FRANCK T., MOUTHYS-MICKALAD A., DEBY-DUPONT G. La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét.*, 2003, **147**, 79-93.

SERTEYN D., DE LA REBIÈRE DE POUYADE G., SANDERSEN C., SALCICCIA A., GRULKE S., MOUTHYS-MICKALAD A., FRANCK T., LEJEUNE J.-P., CEUSTERS J. Muscle

mitochondrial dysfunction in horses affected by acute laminitis. *Bioenergetics*, 2014, **3**:3 doi : 10.4172/2167-7662.1000120.

SGANGA G., CASTAGNETO M., SOIAT M., GULLO A. Pancreas dysfunction and related problems. In: Gullo A (Ed), *Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine—APICE*. Springer: Trieste, 1996, 873-879.

SHAPIRO S.D. Neutrophil elastase: path clearer, pathogen killer, or just pathologic? *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, **26**, 266-268.

SHEATS M., COOK V., JONES S., BLIKSLAGER A., PEASE A. Use of ultrasound to evaluate outcome following colic surgery for equine large colon volvulus. *Equine Vet J*, 2010, **42**, 47-52.

SHOEMAKER R., BAILEY J., JANZEN E., WILSON D.G. Routine castration in 568 draught colts: incidence of evisceration and omental herniation. *Equine Vet J*, 2004, **36**, 336-340.

SINGER E., LIVESSEY M. Evaluation of exploratory laparotomy in young horses: 102 cases (1987-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1997, **211**, 1158-1162.

SLATER M.R., HOOD D., CARTER G. Descriptive epidemiological study of equine laminitis. *Equine Vet J*, 1995, **27**, 364-367.

SMITH C., DOWLING B., DART A. Recent advances in equine abdominal surgery. *Vet J*, 2005, **170**, 41-51.

SMITH L.J., MELLOR D.J., MARR C.M., REID S.W., MAIR T.S. Incisional complications following exploratory celiotomy: does an abdominal bandage reduce the risk? *Equine Vet J*, 2007, **39**, 277-283.

SNYDER J.R., VAN HOOGMOED L. Postoperative care, prevention, and treatment of ileus. In: Tulamo RM et Houlton JF. (Eds), *Proceedings of the 9th annual scientific meeting of European College Veterinary Surgeons*, Bern, 2000, 157-160.

SNYDER J.R., OLANDER H.J., PASCOE J.R., HOLLAND M., KURPERSHOEK C.J. Morphologic alterations observed during experimental ischemia of the equine large colon. *Am J Vet Res*, 1988, **49**, 801-809.

SNYDER J.R. The pathophysiology of intestinal damage: effects of luminal distention and ischemia. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1989, **5**, 247-270.

SOUTHWOOD L.L. Acute abdomen. *Clin Tech Equine Pract*, 2006, **5**, 112-126.

STEPHEN J.O., CORLEY K.T., JOHNSTON J.K., PFEIFFER D. Small intestinal volvulus in 115 horses: 1988-2000. *Vet Surg*, 2004, **33**, 333-339.

STEWART S., SOUTHWOOD L., ACETO H. Comparison of short-and long-term complications and survival following jejunojejunostomy, jejunoleostomy and jejunocaecostomy in 112 horses: 2005–2010. *Equine Vet J*, 2014, **46**, 333-338.

STRONG J.M., PARKER M., ATKINSON A.J., JR. Identification of glycineylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharmacol Ther*, 1973, **14**, 67-72.

- SUTHERS J.M., PINCHBECK G.L., PROUDMAN C.J., ARCHER D.C. Survival of horses following strangulating large colon volvulus. *Equine Vet J*, 2013, **45**, 219-223.
- SUTTER W.W., HARDY J. Laparoscopic repair of a small intestinal mesenteric rent in a broodmare. *Vet Surg*, 2004, **33**, 92-95.
- SUTTON G.A., ERTZMAN-GINSBURG R., STEINMAN A., MILGRAM J. Initial investigation of mortality rates and prognostic indicators in horses with colic in Israel: a retrospective study. *Equine Vet J*, 2009, **41**, 482-486.
- TAPPENBECK K., HOPPE S., HOPSTER K., KIETZMANN M., FEIGE K., HUBER K. Lidocaine and structure-related mexiletine induce similar contractility-enhancing effects in ischaemia-reperfusion injured equine intestinal smooth muscle in vitro. *Vet J*, 2013, **196**, 461-466.
- TAYLOR D., HOOD D.M., WAGNER I.P. Short-term effect of therapeutic shoeing on severity of lameness in horses with chronic laminitis. *Am J Vet Res*, 2002, **63**, 1629-1633.
- THOMAS H.L., ZARUBY J.F., SMITH C.L., LIVESEY M.A. Postcastration eventration in 18 horses: the prognostic indicators for long-term survival (1985-1995). *Can Vet J*, 1998, **39**, 764-768.
- TNIBAR A., GRUBBE LIN K., THUROE NIELSEN K., CHRISTOPHERSEN M.T., LINDEGAARD C., MARTINUSSEN T., EKSTROM C.T. Effect of a stent bandage on the likelihood of incisional infection following exploratory coeliotomy for colic in horses: a comparative retrospective study. *Equine Vet J*, 2013, **45**, 564-569.
- TOMLINSON J.E., WILDER B.O., YOUNG K.M., BLIKSLAGER A.T. Effects of flunixin meglumine or etodolac treatment on mucosal recovery of equine jejunum after ischemia. *Am J Vet Res*, 2004, **65**, 761-769.
- TORFS S., DELESALLE C., DEWULF J., DEVISSCHER L., DEPREZ P. Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med*, 2009, **23**, 606-611.
- TORFS S., LEVET T., DELESALLE C., DEWULF J., VLAMINCK L., PILLE F., LEFERE L., MARTENS A. Risk factors for incisional complications after exploratory celiotomy in horses: do skin staples increase the risk? *Vet Surg*, 2010, **39**, 616-620.
- TRAVIS J. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. *Am J Med*, 1988, **84**, 37-42.
- TROSTLE S.S., WILSON D.G., STONE W.C., MARKEL M.D. A study of the biomechanical properties of the adult equine linea alba: relationship of tissue bite size and suture material to breaking strength. *Vet Surg*, 1994, **23**, 435-441.
- TULAMO R.M., BRAMLAGE L.R., GABEL A.A. Sequential clinical and synovial fluid changes associated with acute infectious arthritis in the horse. *Equine Vet J*, 1989, **21**, 325-331.
- TULLENERS E.P., DONAWICK W.J. Secondary closure of infected abdominal incisions in cattle and horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1983, **182**, 1377-1379.
- UEMURA K., TATEWAKI M., HARRIS M., UENO T., MANTYH C., PAPPAS T., TAKAHASHI T. Magnitude of abdominal incision affects the duration of postoperative ileus in rats. *Surg Endosc*, 2004, **18**, 606-610.

- UMEKI S., NIKI Y., SOEJIMA R. Elastase/antielastase systems in pulmonary diseases. *Am J Med Sci*, 1988, **296**, 103-106.
- UNDERWOOD C., SOUTHWOOD L.L., MCKEOWN L.P., KNIGHT D. Complications and survival associated with surgical compared with medical management of horses with duodenitis-proximal jejunitis. *Equine Vet J*, 2008, **40**, 373-378.
- UNDERWOOD C., SOUTHWOOD L.L., WALTON R.M., JOHNSON A.L. Hepatic and metabolic changes in surgical colic patients: a pilot study. *J Vet Emerg Crit Care*, 2010, **20**, 578-586.
- VALVERDE A., GUNKEL C., DOHERTY T., GIGUÈRE S., POLLAK A. Effect of a constant rate infusion of lidocaine on the quality of recovery from sevoflurane or isoflurane general anaesthesia in horses. *Equine Vet J*, 2005, **37**, 559-564.
- VAN BERGEN T., WIEMER P., BOSSELER L., UGAHARY F., MARTENS A. Development of a new laparoscopic Foramen Epiploicum Mesh Closure (FEMC) technique in 6 horses. In: Smith M. (Ed), Proceedings of the 24th annual scientific meeting of European College Veterinary Surgeons, Berlin, 2015, 19.
- VAN DER LINDEN M.A., LAFFONT C.M., SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN M.M. Prognosis in equine medical and surgical colic. *J Vet Intern Med*, 2003, **17**, 343-348.
- VAN DER VELDEN M.A. Surgical treatment of acquired inguinal hernia in the horse: a review of 51 cases. *Equine Vet J*, 1988, **20**, 173-177.
- VAN HOOGMOED L., RODGER L.D., SPIER S.J., GARDNER I.A., YARBROUGH T.B., SNYDER J.R. Evaluation of peritoneal fluid pH, glucose concentration, and lactate dehydrogenase activity for detection of septic peritonitis in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 1999, **214**, 1032-1036.
- VAN HOOGMOED L. Regulation and modulation of gastrotintestinal motility with clinical applications in horses. In: Tulamo RM et Houlton JF. (Eds), Proceedings of the 9th annual scientific meeting of European College Veterinary Surgeons, Bern, 2000, 138-143.
- VAN HOOGMOED L., SNYDER J.R., PASCOE J.R., OLANDER H. Use of pelvic flexure biopsies to predict survival after large colon torsion in horses. *Vet Surg*, 2000, **29**, 572-577.
- VAN HOOGMOED L.M. Clinical application of prokinetics. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2003, **19**, 729-740, vii.
- VAN HOOGMOED L.M., NIETO J.E., SNYDER J.R., HARMON F.A. Survey of prokinetic use in horses with gastrointestinal injury. *Vet Surg*, 2004, **33**, 279-285.
- WALLIN L., STRANDBERG E., PHILIPSSON J., DALIN G. Estimates of longevity and causes of culling and death in Swedish warmblood and coldblood horses. *Livest Prod Sci*, 2000, **63**, 275-289.
- WEIMANN C., THOEFNER M., JENSEN A.L. Spectrophotometric assessment of peritoneal fluid haemoglobin in colic horses: an aid to selecting medical vs. surgical treatment. *Equine Vet J*, 2002, **34**, 523-527.
- WEINRAUCH Y., DRUJAN D., SHAPIRO S.D., WEISS J., ZYCHLINSKY A. Neutrophil elastase targets virulence factors of enterobacteria. *Nature*, 2002, **417**, 91-94.

- WEISS D.J., EVANSON O.A. Evaluation of activated neutrophils in the blood of horses with colic. *Am J Vet Res*, 2003, **64**, 1364-1368.
- WHITE N. Diseases of the cecum. In: White NA. (Ed.), *The equine acute abdomen*. Lea and Febiger: Philadelphia, 1990, 369.
- WHITE N.A., MOORE J.N., TRIM C.M. Mucosal alterations in experimentally induced small intestinal strangulation obstruction in ponies. *Am J Vet Res*, 1980, **41**, 193-198.
- WHITE N.A. II, DABAREINER R.M. Treatment of impaction colics. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1997, **13**, 243-259.
- WIEMER P., BERGMAN H., VAN DER VEEN H., PRUISSSEN L. Colic surgery in the horse: a retrospective study of 272 patients. *Tijdschr Diergeneesk*, 2002, **127**, 682-686.
- WILDERJANS H. SIMON O., BOUSSAUW B. Strangulating hernia in 63 horses—results of manual closed non-surgical reduction followed by a delayed laparoscopic closure of the vaginal ring. In: Schramme M., Tremaine H, Wamsley J., Houlton J. (Eds), *Proceedings du 16th ECVS Annual Meeting*, Dublin, 2007, 92-98.
- WILSON D.A., BADERTSCHER R.R. 2ND, BOERO M.J., BAKER G.J., FOREMAN J.H. Ultrasonographic evaluation of the healing of ventral midline abdominal incisions in the horse. *Equine Vet J Suppl*, 1989, 107-110.
- WILSON D.A., BAKER G.J., BOERO M.J. Complications of celiotomy incisions in horses. *Vet Surg*, 1995, **24**, 506-514.
- WONG D., DAVIS J., WHITE N. Motility of the equine gastrointestinal tract: physiology and pharmacotherapy. *Equine Vet Educ*, 2011, **23**, 88-100.
- WORMSTRAND B.H., IHLER C.F., DIESEN R., KRONTVEIT R.I. Surgical treatment of equine colic - a retrospective study of 297 surgeries in Norway 2005-2011. *Acta Vet Scand*, 2014, **56**, 38.
- YARBROUGH T.B., LANGER D.L., SNYDER J.R., GARDNER I.A., O'BRIEN T.R. Abdominal radiography for diagnosis of enterolithiasis in horses: 141 cases (1990-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1994, **205**, 592-595.
- YOVICH J.V., STASHAK T.S., BERTONE A.L. Incarceration of small Intestine through rents in the gastrosplenic ligament in the Horse. *Vet Surg*, 1985, **14**, 303-306.

E. Objectifs des études

Notre introduction montre qu'encore actuellement, les pathologies intestinales chirurgicales du cheval restent associées à un taux important de mortalité et de morbidité, que ce soit suite à la pathologie initiale, ou suite au développement de complications postopératoires. Dès lors, malgré les énormes progrès du monde scientifique, beaucoup de travail reste à effectuer afin, premièrement, de mieux comprendre les mécanismes complexes qui surviennent durant la période postopératoire et qui peuvent conduire à l'euthanasie ou au décès du patient ; deuxièmement, de rechercher des indices permettant d'affiner les pronostics pour guider les prises de décisions ; et troisièmement, de prévenir les complications postopératoires, les détecter plus rapidement et de mieux comprendre les effets de leurs traitements potentiels.

Les leucocytes, et principalement les neutrophiles, peuvent intervenir lors de la pathologie initiale mais leurs rôles principaux se situent dans la réaction inflammatoire liée à la chirurgie et surtout dans les complications qui peuvent survenir par la suite. Toutefois, les mécanismes d'activation et dégranulation des neutrophiles ne sont pas encore complètement élucidés dans les cas complexes que sont les coliques chirurgicales. De plus, bien que de nombreuses études aient recherché des indicateurs permettant d'affiner le pronostic vital associé aux coliques, peu d'entre elles ont étudié les leucocytes sanguins pour leur valeur pronostique. Afin d'apporter quelques nouveaux éléments dans ce domaine, la première partie de ce travail consistera en l'étude de l'évolution des leucocytes/neutrophiles sanguins et de deux de leurs produits de dégranulation, la MPO et l'élastase, au cours de la période périopératoire des chevaux souffrant de pathologies intestinales. Ces paramètres seront ensuite mis en relation avec des événements survenus pendant et après l'opération ainsi qu'avec l'issue finale du patient (survie ou mort) et une valeur pronostique sera recherchée.

La deuxième partie de ce travail, composée d'études cliniques, est en relation avec 2 complications postopératoires sur lesquelles s'est porté notre intérêt : les complications de plaie de laparotomie et l'iléus postopératoire.

Les complications de plaie de laparotomie sont rarement fatales mais peuvent néanmoins prolonger nettement la convalescence des chevaux opérés et parfois entraîner une diminution des performances sportives ultérieures. La littérature rapporte des taux parfois élevés pour ce type de complication mais les techniques chirurgicales et de management périopératoire varient parfois fortement d'une étude à l'autre. Notre objectif est donc de déterminer le taux de complications de plaie rencontrées suite à notre technique chirurgicale et notre management des plaies chirurgicales, de rechercher les éventuels facteurs de risque dans notre population de chevaux et de rapporter les conséquences éventuelles d'une complication de laparotomie sur le long terme et sur la récupération

sportive. Les complications sans relation avec la plaie de laparotomie mais associées au port de bandages abdominaux seront également évaluées.

Nos 2 dernières études, qui concernent l'échographie et la lidocaïne, sont en relation indirecte avec l'iléus postopératoire.

L'échographie est très fréquemment utilisée pour examiner les chevaux en coliques et particulièrement pour évaluer la distension de l'intestin grêle qui survient en cas d'iléus. L'anesthésie générale a certainement une influence sur les images échographiques, mais celle-ci n'a pas été déterminée précisément. Dès lors, il n'est pas connu si les effets de l'anesthésie peuvent être différenciés d'un processus pathologique lorsqu'une image échographique anormale d'intestin grêle est observée. Pour tenter de répondre à cette question, nous rechercherons les effets de l'anesthésie générale et leur durée sur les images échographiques de l'intestin grêle de chevaux ne présentant pas de coliques.

Enfin, la lidocaïne est une molécule fréquemment utilisée chez les chevaux souffrant d'iléus mais elle peut provoquer des effets secondaires. Ceux-ci sont parfois interprétés erronément comme les symptômes de complications postopératoires chez les chevaux opérés pour coliques. Notre objectif sera donc de déterminer les effets multisystémiques de la lidocaïne et d'un de ses métabolites chez des chevaux sains.

Deuxième Partie :

Présentation synoptique
des études

A. Inflammation leucocytaire

1. Recherche d'une valeur pronostique à partir des comptages de leucocytes sanguins après une chirurgie pour coliques (étude 1).

1.1. Introduction

Durant la période postopératoire faisant suite à une laparotomie exploratrice pour pathologie intestinale aiguë, les chevaux peuvent souffrir de diverses complications, dont certaines peuvent leur être fatales. Beaucoup de ces complications présentent une composante inflammatoire leucocytaire.

Alors que de nombreuses études ont recherché des indicateurs de pronostic parmi les paramètres cliniques et clinicopathologiques des chevaux en coliques (Fischer, 1989; Dukti et White, 2009), peu d'entre elles ont évalué la valeur pronostique des leucocytes sanguins. Les études qui s'y sont intéressées ont montré qu'une valeur unique de comptage ne permettait généralement pas de différencier les sujets sains des pathologiques, ni de déterminer un pronostic (Seahorn *et al.*, 1994; Van Der Linden *et al.*, 2003).

Puisque les comptages leucocytaires sont utilisés en routine dans le suivi des chevaux opérés pour coliques dans notre clinique, notre objectif était de décrire l'évolution des comptages de leucocytes sanguins totaux durant la période périopératoire, de mettre cette évolution en relation avec l'issue finale (survie ou mort) et ensuite, sur base des comptages sériés, de déterminer une valeur seuil pour obtenir un indice de pronostic durant la période postopératoire précoce.

1.2. Matériel et Méthodes

La première partie de l'étude comprenait 53 chevaux (population 1) qui ont survécu au moins 12 heures après une chirurgie pour coliques. Le même protocole de traitement postopératoire a été appliqué initialement à tous les chevaux, puis les traitements ont été adaptés en fonction de l'évolution des patients. L'issue finale a été classée en 'mort' ou 'survie jusqu'à la sortie de clinique'. Pour chaque cheval, les comptages de leucocytes totaux sanguins ont été réalisés par un analyseur automatique d'hématologie avant et pendant la chirurgie, pendant le réveil d'anesthésie, puis toutes les 4 heures durant les 4 premiers jours postopératoires et ensuite toutes les 12 heures jusqu'au jour 6 (ou jusqu'à l'euthanasie si celle-ci survenait avant le 6^{ème} jour).

Les moyennes et les intervalles de confiance des comptages leucocytaires des 53 chevaux ont été calculés pour chaque temps et issue (survie ou mort) de manière à obtenir les cinétiques observées de leucocytes sanguins. Ensuite, une analyse ROC (pour receiver operating characteristic) a été

réalisée sur les valeurs des chevaux qui ont survécu au moins 68 heures après la chirurgie et pour lesquels toutes les informations étaient disponibles (n=45). Le point du graphe ROC avec le plus grand index Youden (= sensibilité + spécificité -1) a été retenu comme la meilleure valeur seuil pour la période évaluée.

Les résultats obtenus pour la population 1 ont ensuite été testés sur un autre groupe de 50 chevaux opérés pour coliques (population 2). Le management des chevaux des populations 1 et 2 était identique, à l'exception des comptages postopératoires des leucocytes qui étaient réalisés toutes les 8 heures pour la population 2.

1.3. Résultats

Parmi les 53 chevaux de la population 1, douze n'ont pas survécu. La courbe représentant la cinétique des leucocytes sanguins des chevaux survivants était plus haute durant les premiers jours que celle des chevaux qui n'ont pas survécu (Figure 14).

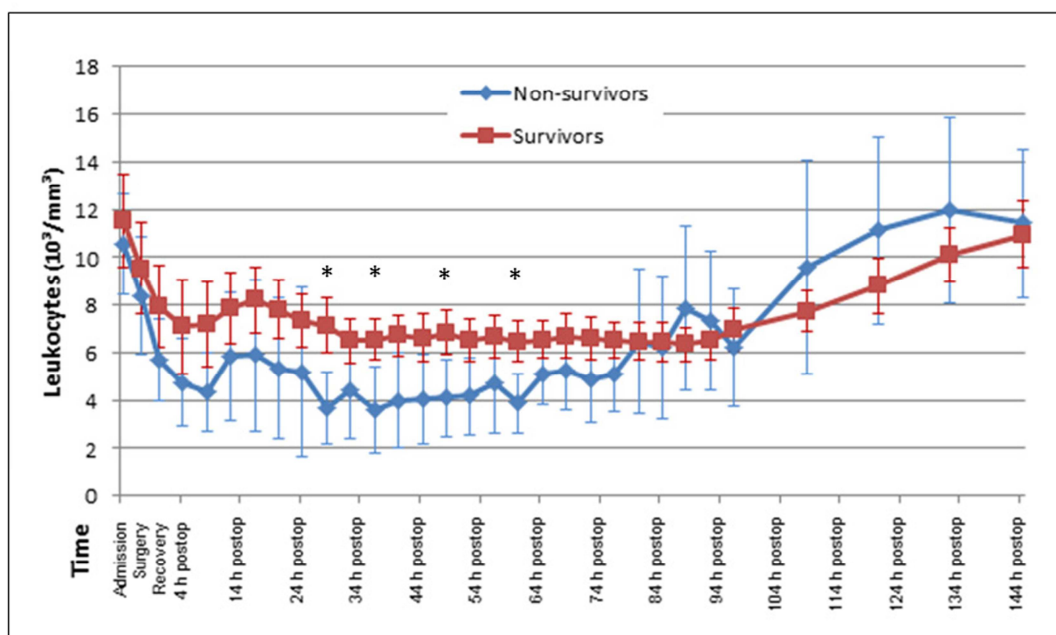


Fig. 14 : Cinétiques des comptages de leucocytes sanguins (moyennes en $10^3/\text{mm}^3$ +/- intervalles de confiance) en fonction de l'issue finale (survie ou mort), à partir de l'admission en clinique jusqu'à 144 h postopératoires (postop) dans la population 1. *: différences significatives des moyennes de comptages des leucocytes sanguins entre les survivants et les non survivants.

L'analyse ROC a montré que la plus grande aire sous la courbe (AUC pour area under the curve) était observée 36 heures après la chirurgie. Le point de cette courbe ROC avec l'index Youden le plus élevé correspondait à un comptage de leucocytes de $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ (sensibilité de 69.97% et

spécificité de 85.47%). Une période pour laquelle la médiane postérieure de l'aire sous la courbe était supérieure à 80% (soit de 28 à 60 heures postopératoires) a ensuite été déterminée comme la meilleure période pour appliquer cette valeur seuil (Figure 15).

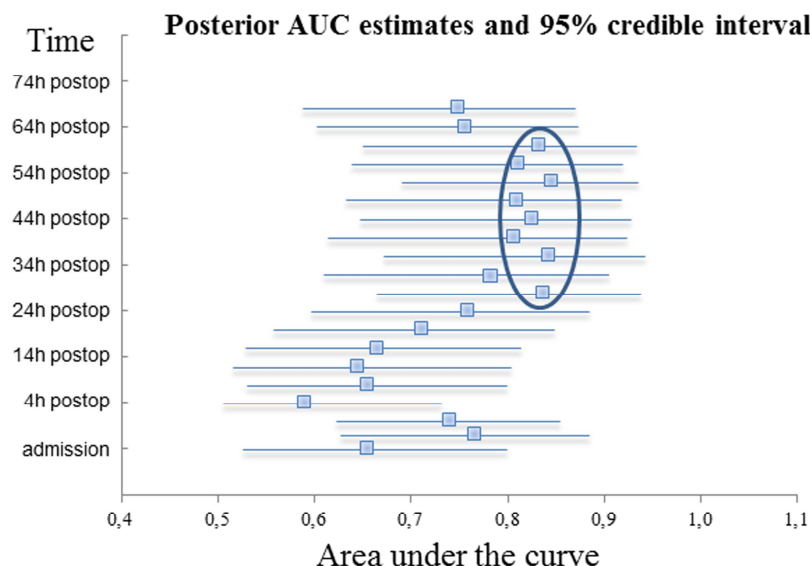


Fig. 15 : *Posterior Bayesian (et intervalles de confiance de 95%) estimates de l'aire sous la courbe (AUC) ROC pour les temps entre l'admission et 68 h postopératoires (postop) pour les chevaux de la population 1 qui ont survécu au moins 68 h après la chirurgie. Les lignes bleues correspondent aux intervalles de confiance autour des médianes postérieures des aires sous la courbe (carrés).*

Ces résultats révèlent que les chevaux qui n'ont pas survécu étaient plus susceptibles de présenter au moins une valeur de leucocytes sanguins inférieure ou égale à $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ entre 28 et 60 heures après la chirurgie.

Cette valeur seuil a été confirmée dans la population 2 (sensibilité de 44.12% et spécificité de 75.82%). Parmi cette deuxième population (n= 50), 13 chevaux n'ont pas survécu.

1.4. Discussion

La cinétique biphasique des leucocytes sanguins observée dans cette étude (une diminution suivie d'une augmentation du nombre de leucocytes) est relativement semblable à la cinétique des leucocytes sanguins après endotoxémie expérimentale dans un modèle de SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) chez l'homme (Calvano et Coyle, 2012). Dans notre étude, la réponse biphasique des leucocytes était davantage accentuée chez les chevaux qui n'ont pas survécu. Dès lors, les cinétiques des leucocytes sanguins peuvent être considérées comme une avancée supplémentaire

dans l'amélioration de nos connaissances de l'inflammation liée aux pathologies intestinales chirurgicales chez les chevaux.

Nous avons trouvé que dans notre clinique, les chevaux qui n'ont pas survécu étaient plus susceptibles de présenter au moins une valeur de leucocytes sanguins inférieure ou égale à $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ entre 28 et 60 heures après la chirurgie. Même si la sensibilité du test est inférieure à 50% dans la population 2, la sensibilité supérieure ou égale à 70% dans les 2 populations indique que peu d'erreurs seront faites parmi les chevaux survivants.

L'avantage de cette étude est qu'elle utilise comme paramètre pronostique le comptage des leucocytes sanguins, test facilement réalisable et peu coûteux. Néanmoins, un inconvénient est que la valeur seuil pour le pronostic est déterminée durant la période postopératoire, lorsque les frais de la chirurgie et des premiers soins intensifs ont déjà été réalisés. Une autre limitation est que les données cliniques et clinicopathologiques n'ont pas été incluses dans le modèle statistique. Dès lors, les comptages des leucocytes sanguins devraient être associés à d'autres prédicteurs de la mortalité/ survie des chevaux après chirurgie pour coliques.

2. Etude des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase et d'élastase chez les chevaux après une chirurgie pour coliques (étude 2).

2.1. Introduction

Notre première étude a confirmé l'influence majeure de la réaction inflammatoire leucocytaire sur la survie des chevaux opérés pour coliques. Sur base de cet élément, nous avons recherché à améliorer notre compréhension de l'inflammation systémique en étudiant cette fois non plus les leucocytes totaux, mais les granulocytes (composés majoritairement de neutrophiles) et deux produits de dégranulation des neutrophiles, la myéloperoxydase (MPO) et l'élastase (ELT) durant la période périopératoire des chevaux opérés pour coliques.

Puisque la pathologie initiale, les manipulations chirurgicales et les complications postopératoires peuvent provoquer l'activation et la dégranulation des neutrophiles (Sansone, 2006; Eades *et al.*, 2008; Lopes *et al.*, 2010; Epstein *et al.*, 2011), notre objectif était de décrire et de comparer les évolutions au cours du temps des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de myéloperoxydase et d'élastase chez les chevaux après une chirurgie pour coliques, puis de rechercher l'effet du type de procédure chirurgicale, de la présence ou non

d'iléus (complication postopératoire fréquente) et de l'issue finale (survie ou mort) sur l'évolution de ces paramètres.

2.2. Matériel et Méthodes

Cette étude prospective, conduite sur une période de 12 mois, comprenait 53 chevaux qui ont survécu au moins 12 heures après une laparotomie en urgence pour coliques. Après la chirurgie, le même protocole de traitement a été appliqué initialement à tous les chevaux, puis les traitements ont été adaptés en fonction de l'évolution des patients.

Les paramètres pour lesquels un effet était recherché ont été définis comme suit : la procédure chirurgicale a été classée en 'entérectomie et/ ou entérotomie' versus 'autre manipulation chirurgicale sans accès à la lumière intestinale'. L'iléus postopératoire a été défini comme la production de plus de 20 litres de reflux gastrique sur une période de 24 heures ou la production de plus de 8 litres de reflux gastrique en une seule fois, comme rapporté par Roussel et collaborateurs (Roussel *et al.*, 2001). L'issue finale a été classée en 'mort' ou 'survie jusqu'à la sortie de clinique'.

Pour chaque cheval, un échantillon de sang était prélevé sur tube EDTA avant, pendant la chirurgie, pendant le réveil d'anesthésie, puis toutes les 4 heures durant les 4 premiers jours postopératoires et ensuite toutes les 12 heures jusqu'au jour 6 (ou jusqu'à l'euthanasie si celle-ci survenait avant le 6^{ème} jour). Les comptages de granulocytes sanguins ont été réalisés au moment du prélèvement par un analyseur automatique d'hématologie. Le sang a ensuite été centrifugé pendant 10 minutes à 1000 g et le plasma a été aliquoté et congelé à -20 C° jusqu'au moment des dosages de MPO et ELT, qui ont été réalisés par des tests ELISA spécifiques à ces enzymes (Franck *et al.*, 2005; de la Rebière de Pouyade *et al.*, 2010).

Pour les analyses statistiques, les 3 variables ont été transformées en logarithmes car leur distribution initiale n'était pas normale. Ensuite, des modèles mixtes ont été utilisés pour comparer les évolutions au cours du temps (= time trends) des 3 paramètres et pour rechercher l'effet du type de procédure chirurgicale, de la présence ou non d'un iléus postopératoire et de l'issue finale. Les différences ont été considérées comme significatives si p était inférieur à 0.05.

Le 'time trends' d'un paramètre correspond à la 'cinétique modélisée statistiquement' de ce paramètre. Ce terme pourrait être traduit en français par 'évolution au cours du temps' mais afin d'alléger le texte, le terme anglais 'time trends' sera employé dans la suite de cette étude.

2.3. Résultats

Parmi les 53 chevaux, qui étaient atteints de pathologies variées, 8 chevaux ont subi une entérectomie et/ ou une entérotomie, 21 ont présenté un iléus postopératoire et 12 ont été euthanasiés durant l'hospitalisation. Les causes d'euthanasie étaient un choc sévère (n=2), une douleur récurrente et/ ou incontrôlable (n= 6) et une combinaison de douleur et de choc (n=4).

En considérant tous les chevaux ensemble, les time trends des concentrations plasmatiques de la MPO et de l'ELT n'étaient pas significativement différents l'un de l'autre. Par contre, ils étaient tous deux significativement différents du time trends des comptages de granulocytes sanguins. La figure 16 représente les time trends des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de MPO et ELT.

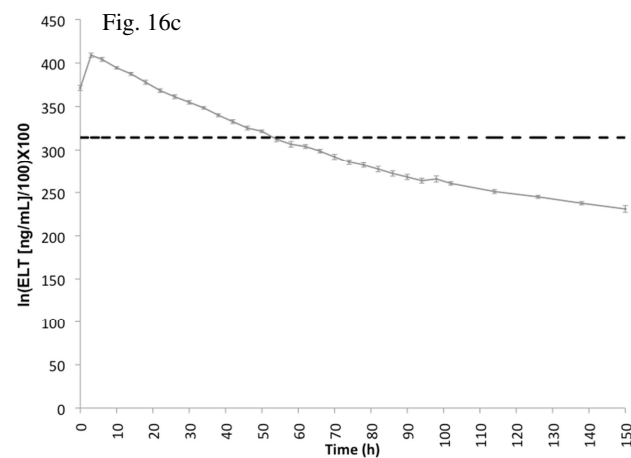
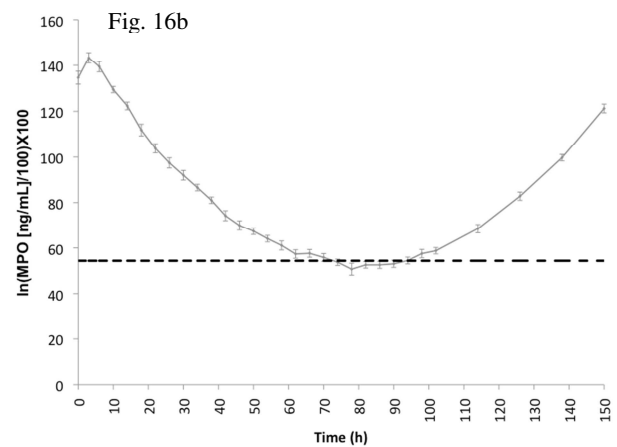
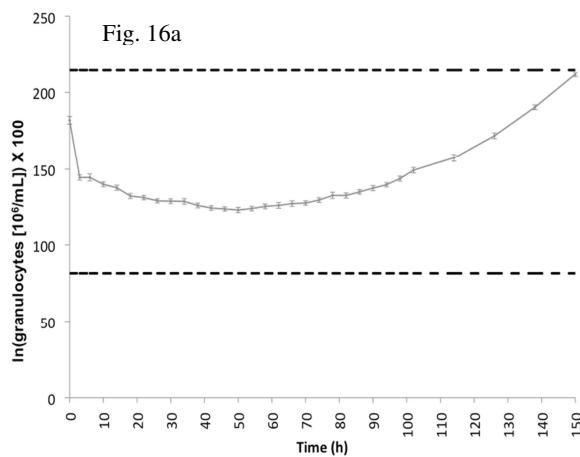


Fig. 16: Time-trends (moyennes des moindres carrés et erreurs standards – lignes pleines) des comptages de granulocytes sanguins (a), des concentrations plasmatiques de MPO (b) et d'ELT (c) des chevaux opérés pour coliques, et leurs intervalles de référence correspondants pour des chevaux sains (lignes discontinues). ELT: concentration plasmatique d'élastase; ln: logarithme népérien; MPO: concentration plasmatique de myéloperoxydase.

Le type d'intervention chirurgicale n'influçait le time trends d'aucun des 3 paramètres. Le time trends des comptages de granulocytes sanguins était significativement modifié par le développement d'un iléus postopératoire (Figure 17) et par l'issue finale alors que le time trends des concentrations plasmatiques de MPO n'était modifié que par l'issue finale (Figure 18). Le time trends des concentrations plasmatiques d'ELT n'était influçé ni par le développement d'un iléus ni par l'issue finale.

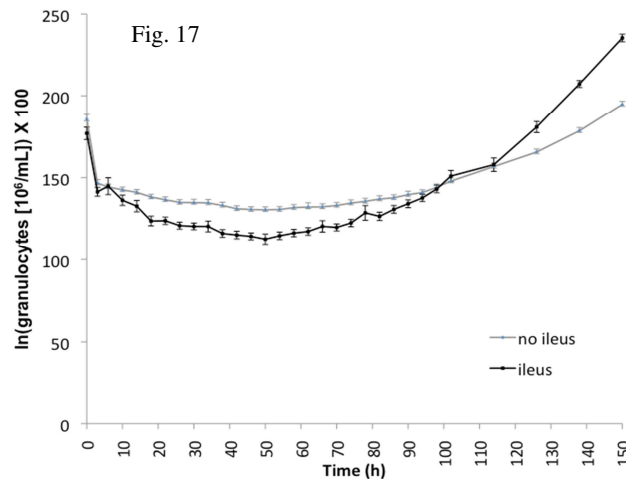


Fig. 17: Comparaison des time-trends (moyennes des moindres carrés et erreurs standards – lignes pleines) des comptages de granulocytes sanguins des chevaux opérés pour coliques qui ont développé un iléus postopératoire et ceux qui n'ont pas développé d'iléus. Ln: logarithme népérien; $P < 0.05$.

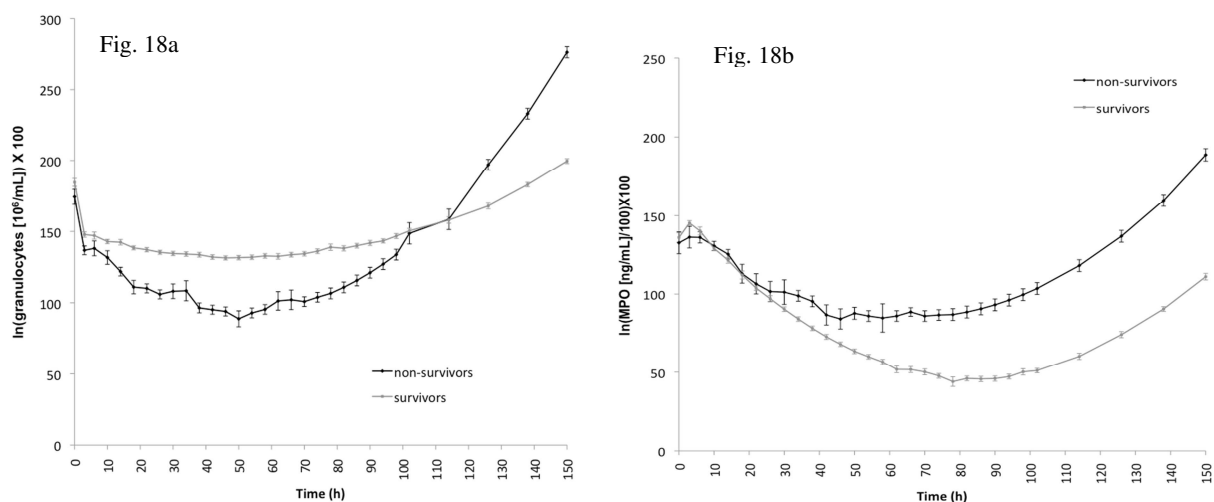


Fig. 18: Différences significatives entre les time trends (moyennes des moindres carrés et erreurs standards – lignes pleines) des comptages de granulocytes sanguins (a) et des concentrations plasmatiques de MPO (b) des chevaux opérés pour coliques en fonction de l'issue finale (survie ou mort). Ln: logarithme népérien; $P < 0.05$.

2.4. Discussion

Notre étude a montré que les chevaux qui n'ont pas survécu jusqu'à la sortie de clinique présentaient une courbe représentant le time trends des comptages des granulocytes sanguins inférieure (jusqu'à 102 heures) et une courbe représentant le time trends des concentrations plasmatiques de MPO supérieure (à partir de 10 heures post admission) que celles des chevaux survivants. Ceci peut s'expliquer par une réaction inflammatoire systémique plus sévère chez les non-survivants. Des études ont en effet montré que les neutrophiles et la MPO jouaient un rôle central dans le sepsis, le SIRS et la défaillance multi-organique (Brown *et al.*, 2006; Kothari *et al.*, 2011).

L'absence d'effet du type de chirurgie sur les time trends des 3 paramètres (granulocytes, MPO et ELT) suggère que l'accès à la lumière intestinale, considérée généralement comme une procédure plus contaminante, n'est pas un élément crucial lors de la réponse inflammatoire liée aux neutrophiles. Néanmoins, ce résultat doit être considéré avec prudence au vu du faible nombre de procédures impliquant une entérectomie et/ ou une entérotomie de cette étude.

Curieusement, le développement d'un iléus postopératoire influençait le time trends des comptages de granulocytes sanguins, mais pas les time trends des concentrations plasmatiques de MPO ni d'ELT. Etant donné que les traitements administrés aux chevaux étudiés étaient adaptés à chaque patient et aux complications qu'il développait, il est possible que certains traitements, comme par exemple les héparines fractionnées, aient modulé l'activation neutrophilique (de la Rebière *et al.*, 2008; Walensi *et al.*, 2013).

Contrairement aux concentrations plasmatiques de MPO, les dosages répétés d'ELT plasmatique ne variaient pas significativement en fonction des différentes conditions étudiées ici, alors que la MPO et l'ELT sont stockées dans les mêmes granules des neutrophiles (Borregaard et Cowland, 1997). Dès lors, le time trends de l'ELT plasmatique tel qu'évalué dans notre étude n'apparaît pas être un excellent marqueur dans le suivi de l'inflammation systémique chez des chevaux opérés pour coliques.

En conclusion, cette étude a permis de mieux comprendre l'évolution au cours du temps des granulocytes et de 2 de leurs produits de dégranulation dans la circulation systémique durant la période périopératoire des chevaux opérés pour coliques. Elle a de plus révélé que les time trends des comptages de granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de MPO étaient en relation avec la sévérité de l'inflammation systémique après une pathologie intestinale chirurgicale. Ces time-trends pourraient à l'avenir être utilisés pour évaluer l'efficacité des différents traitements visant à moduler la réponse inflammatoire.

B. Aspects cliniques relatifs aux complications postopératoires

1. Les complications de plaies de laparotomie (étude 3).

1.1. Introduction

Bien qu'elles soient rarement fatales, les complications de plaies de laparotomie restent une source de préoccupation pour les chirurgiens parce qu'elles augmentent la durée et les frais d'hospitalisation et peuvent entraîner une réduction des performances sportives ultérieures. De nombreuses études ont recherché des techniques visant à réduire le taux de complications de plaies chirurgicales et divers facteurs de risque ont été rapportés (Mair *et al.*, 2007; Dukti et White, 2008; Klohnen, 2009). Toutefois, peu d'études rapportent la méthode de fermeture de la ligne blanche comme facteur de risque, probablement parce que dans la majorité des études *in vivo*, le surjet est la seule méthode de fermeture de la ligne blanche. A notre connaissance, il n'existe pas de rapport sur l'utilisation de points en U verticaux pour fermer les incisions de laparotomie, sauf lorsque ceux-ci sont utilisés comme sutures de rétention (Freeman *et al.*, 2002).

L'application de bandages abdominaux est devenue une pratique relativement fréquente après une chirurgie pour coliques. Néanmoins, aucune étude n'a recherché les effets secondaires potentiels de ces bandages à d'autres endroits que la plaie chirurgicale.

Les objectifs de cette étude étaient triples : 1) identifier l'incidence et les facteurs de risque des complications et particulièrement des infections de plaies chirurgicales après des laparotomies uniques ou répétées fermées à l'aide de points en U verticaux sur la ligne blanche ; 2) déterminer l'incidence des complications liées au port d'un bandage abdominal; et 3) obtenir des informations après la sortie de clinique sur la survie, les complications en relation avec l'incision chirurgicale ou avec le port du bandage et enfin, sur le retour au niveau d'exercice précédent ou souhaité.

1.2. Matériel et Méthodes

Les dossiers médicaux des chevaux qui ont survécu un minimum de 7 jours après une ou plusieurs laparotomie(s) ventrale(s) médiane(s) pour coliques entre 2004 et 2016 ont été revus. Les informations pour le suivi post hospitalisation ont été obtenues après un minimum de 12 semaines postopératoires.

Les laparotomies uniques ou les laparotomies multiples réalisées à plus de 4 semaines d'intervalle ont été classées dans le groupe des 'single' laparotomies (pour laparotomie unique -SL). Les laparotomies multiples effectuées endéans 4 semaines ont été incluses dans le groupe des 'repeat'

laparotomies (pour laparotomie répétée -RL). Les complications de plaies de laparotomie ont été définies par et comprenaient les collections ou écoulements de liquide séreux ou séro-hémorragique durant plus de 24 heures, les sécrétions purulentes, les hématomes/ collections de liquide hémorragique, les hernies et les déhiscences. Les infections de plaies chirurgicales ont été définies par la présence de sécrétions purulentes. Les complications causées par les bandages comprenaient les irritations cutanées, les escarres de compression et l'apparition de poils blancs ou de cicatrices.

Après les manipulations chirurgicales visant à corriger la pathologie intestinale, la ligne blanche était fermée en 2 étapes. Une série de points en U verticaux étaient appliqués sur la ligne blanche. Ces sutures étaient pré-placées et maintenues avec de longs chefs jusqu'à l'application du dernier de ces points. Ensuite, toutes ces sutures étaient simultanément maintenues sous tension par un assistant pendant que le chirurgien principal formait les nœuds séparément sur chaque point (Figure 19). Des points simples, en X, ou en X inversé étaient appliqués entre les points en U verticaux pour obtenir une fermeture étanche (Figure 20).

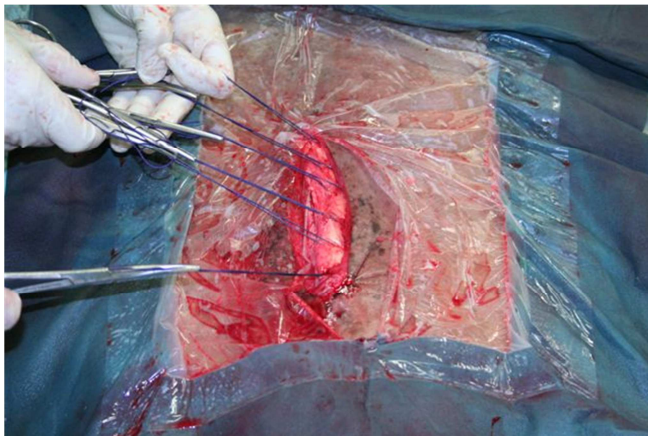


Fig. 19: *Fermeture de la ligne blanche: tous les points en U verticaux ont été pré-placés et sont maintenus sous tension par un assistant (pour une distribution égale des tensions). Le chirurgien principal formera ensuite les nœuds sur chaque point séparément.*



Fig. 20 : *Aspect final de la ligne blanche fermée.*

Chez tous les chevaux, un bandage abdominal composé de ouate sous gaze et de bandes élastiques a été appliqué avant le réveil d'anesthésie, qui était assisté. Le bandage abdominal était retiré dès que le cheval était debout et un nouveau bandage élastique, avec protections pour le dos était appliqué. La plaie chirurgicale était inspectée à chaque changement de bandage, tous les 2 jours environ, ou plus fréquemment en cas de complication de plaie. Les complications secondaires liées au port du bandage (irritations cutanées, sécrétions, escarres de pression) étaient aussi enregistrées.

Des facteurs de risque de complication/ infection de plaies de laparotomies ont été recherchés parmi différentes variables incluant le signalement du cheval et des paramètres en relation avec la période préopératoire, la chirurgie, l'anesthésie et les traitements et les complications postopératoires (Tableau 1).

Pour les analyses statistiques, des tests T de Student et des Chi carrés ont été utilisés pour déterminer tous les facteurs de risque de complication/ infection de plaie potentiels dans l'analyse univariée. Ensuite, tous les paramètres dont la valeur de p était inférieure à 0,1 dans l'analyse univariée ont été inclus dans un modèle de régression logistique multivariée et les paramètres pour lesquels p était inférieur à 0,05 dans le modèle multivariée ont été retenus comme facteurs de risque.

Tableau 1: Variables incluses dans les analyses statistiques.

Variables catégorielles	Classes
Race	Types Demi-Sang/ Poneys/ Arabes et Part-Arabes/ Chevaux de type américain (Appaloosas, Quarter Horses, Paint Horses)/ autres
Sexe	Jument/ hongre/ étalon
Gestation	oui/ non
Jument suitée	oui/ non
Antibiotique préopératoire	Pénicilline seule/ pénicilline + gentamicine
Localisation de la lésion gastro-intestinale	intestin grêle/ gros intestin/ les 2
Réalisation d'une entérotomie	oui/ non
Réalisation d'une entérectomie	oui/ non
Administration intra-abdominale d'antibiotiques	oui/ non
Chirurgicalien	A/ B/ C/ D/ E/ F
Drain abdominal placé crânialement à l'incision	oui/ non
Changement des gants avant la fermeture de la plaie	oui/ non
Taille du fil des points en U verticaux pour la fermeture de la ligne blanche	USP 2/ USP 6
Taille du fil des points intermédiaires pour la fermeture de la ligne blanche	USP 2/ USP 6
Rinçage de la ligne blanche	oui/ non
Type de fil pour la fermeture du tissu sous-cutané	polyglactin 910/ polyglecaprone 25
Type de fermeture de la peau	points interrompus/ agrafes
Champ collant placé sur l'incision à la fin de la chirurgie	oui/ non
Qualité du réveil d'anesthésie	bon (≤ 3 essais)/ difficile (≥ 4 essais)
Perfusion postopératoire de lidocaïne	oui/ non
Complications postopératoires:	
- Iléus	oui/ non
- Endotoxémie	oui/ non
- Douleur	oui/ non
- Diarrhée	oui/ non
- Thrombophlébite	oui/ non
- Troubles respiratoires	oui/ non
- Hyperlipémie	oui/ non
- Insuffisance rénale	oui/ non
- Fourbure	oui/ non
- Péritonite septique	oui/ non
Variables quantitatives	Classes
Age au moment de la chirurgie (années)	Variable continue
Poids (kg)	Variable continue
Fréquence cardiaque avant la chirurgie	Variable continue
Hématocrite avant la chirurgie	Variable continue
Longueur de l'incision de laparotomie	Variable continue
Durée de l'anesthésie (minutes)	Variable continue
Plus basse valeur de PaO ₂ durant l'anesthésie	Variable continue

1.3. Résultats

Six cent six laparotomies réalisées chez 564 chevaux ont été incluses dans l'étude. Le groupe RL comprenait 60 laparotomies réalisées sur 30 chevaux. Le groupe SL incluait 546 laparotomies. La longueur moyenne de l'incision de laparotomie était de $17,67 \pm 3,07$ cm (n= 377).

Le taux de complications de plaie globales était de 9,52% (52/546) dans le groupe SL et de 33,33% (10/30) dans le groupe RL. Ces complications comprenaient des sécrétions séreuses (n= 19), un hématome (n= 3), une infection localisée (n= 9), une infection s'étendant sur plus d'un tiers de l'incision (n= 27), une déhiscence complète de la plaie de laparotomie suite à une infection sévère de plaie et une péritonite septique (n=1), une déhiscence des couches musculaire et sous-cutanée suite à une chute (n=1) et une hernie sans infection (n= 2).

Le risque ('odd') de développer une complication de plaie dans le groupe RL était 4,77 fois plus élevé que le risque de développer ce type de complication dans le groupe SL (odd ratio - OR: 4,77; intervalle de confiance à 95% – CI: 2,12-10,73; p= 0,0002). Le taux d'infection réelle de plaie était de 5,31% (29/546) dans le groupe SL et de 26,67% (8/30) dans le groupe RL. Le risque de développer une infection de plaie dans le groupe RL était 6,51 fois plus élevé que le risque de développer une infection de plaie dans le groupe SL (OR: 6,51; CI: 2,67-15,88; p< 0,0001).

Les analyses univariées ont mis en évidence plusieurs facteurs de risque de développement d'une complication ou d'une infection de plaie chirurgicale dans les groupes SL et RL. Après analyse multivariée, seule une durée d'anesthésie prolongée était associée à une augmentation du risque de complication de plaie chirurgicale (risque augmenté par 1,009 pour chaque minute d'anesthésie supplémentaire; CI: 1,003-1,015; p= 0,0016) dans le groupe SL. De même, après analyse multivariée, les seuls facteurs de risque de développement d'une infection de plaie dans le groupe SL étaient l'administration postopératoire intraveineuse de lidocaïne (OR: 3,960; CI: 1,140-13,760; p=0,030) et la réalisation d'une entérotomie (OR: 2,580; CI: 1,027-6,485; p= 0,0438). L'analyse multivariée n'a mis en évidence aucun facteur de risque de complication ou d'infection de plaie pour le groupe RL.

Les complications liées aux bandages (irritation ou sécrétions cutanées sur les flancs ou le dos) étaient rapportées lors des changements de bandage ou lors du retrait du bandage dans 3% des cas.

Les informations pour le suivi post hospitalisation étaient disponibles pour 417 cas. Parmi ceux-ci, 4 cas de petite hernie (inférieure ou égale à 5 cm de diamètre) et 3 cas de grande hernie (s'étendant sur presque toute la longueur de la plaie de laparotomie) ont été rapportés. Les

complications à long terme suite au port du bandage (petites cicatrices ou l'apparition de quelques poils blancs sur le dos) ont été signalées dans 2,63% des cas.

Les informations sur l'activité postopératoire du cheval étaient disponibles pour 371/417 cas. La majorité des chevaux ont repris leur précédente activité ou l'activité à laquelle ils étaient destinés (à un niveau de performances égal ou plus élevé qu'avant la chirurgie pour les chevaux de sport). Un niveau d'activité diminué a été signalé dans 48 cas. Aucune réduction d'activité n'était causée par une complication de plaie chirurgicale.

1.4. Discussion

Les taux relativement faibles de complication et d'infection de plaie rapportés dans notre étude suggèrent qu'une méthode globalement sûre et appropriée a été utilisée pour la fermeture et le management postopératoire des plaies de laparotomie. Ceci incluait la réalisation d'incisions de laparotomie de petite taille, fermées par des points en U verticaux complétés par des points intermédiaires au niveau de la ligne blanche et le port d'un bandage appliqué immédiatement après la chirurgie. En effet, les points en U verticaux interfèrent peu avec la microcirculation locale, ce qui permet certainement une meilleure cicatrisation. De plus, il est admis que ce type de point est approprié pour les régions sous tension (Provost et Bailey, 2012).

En plus de leur rôle protecteur, les bandages abdominaux peuvent apporter un certain soutien à l'incision de laparotomie et réduire l'œdème autour de l'incision (Canada *et al.*, 2015). Le rôle de soutien abdominal, parfois débattu, peut être confirmé par le faible nombre de déhiscence et de hernies de notre étude. Les complications associées à leur utilisation étaient peu fréquentes et considérées comme des séquelles mineures par la plupart des propriétaires.

Les facteurs de risques de développement d'une complication ou d'une infection de plaie de laparotomie mis en évidence (une durée d'anesthésie prolongée, la réalisation d'une entérotomie et l'administration intraveineuse postopératoire de lidocaïne) soulignent l'importance de la réduction du temps d'anesthésie et de la protection des incisions de laparotomie lors de procédure plus contaminantes. Néanmoins, la raison pour laquelle l'administration intraveineuse de lidocaïne était associée à un risque d'infection de plaie augmenté reste indéterminée.

2. Effets de l'anesthésie générale sur les images échographiques de l'intestin grêle (étude 4).

2.1. Introduction

L'échographie transabdominale est de plus en plus utilisée chez les chevaux en coliques, et ce, pour différentes raisons : les résultats de l'examen échographique peuvent participer à la prise de décision chirurgicale, aider à donner un pronostic et à évaluer la réponse aux traitements, particulièrement dans les cas de coliques postopératoires ou d'iléus (Reef *et al.*, 2004) puisque l'échographie s'est révélée plus sensible que le fouiller rectal pour détecter des anomalies de l'intestin grêle (Klohn *et al.*, 1996).

Toutefois, il est reconnu que des images échographiques de l'intestin grêle peuvent être influencées par plusieurs éléments, comme une sédation avec de la xylazine ou la mise à jeun (Kirberger *et al.*, 1995). Il est donc probable que l'anesthésie générale ait également une influence sur ces images mais celle-ci n'est pas connue. Toutefois, l'anesthésie générale peut diminuer la motilité intestinale, voire conduire à des coliques, même après des procédures non abdominales de routine (Little *et al.*, 2001; Andersen *et al.*, 2006). Par conséquent, lorsque des images non classiques d'intestin grêle sont visualisées par échographie après une anesthésie, il n'est pas évident de déterminer si celles-ci sont simplement causées par un effet transitoire des anesthésiques sur le tractus digestif ou si ces images sont les premiers signes d'une pathologie intestinale plus grave.

Pour tenter de répondre à cette question, cette étude avait pour objectif d'évaluer les effets de l'anesthésie générale et leur durée sur les images échographiques de l'intestin grêle et de l'estomac (au vu des conséquences possibles de la distension de l'intestin grêle sur l'état de réplétion de l'estomac) et de comparer ces éléments avec l'évaluation clinique simultanée du système digestif chez des chevaux anesthésiés pour des chirurgies non-abdominales.

2.2. Matériel et Méthodes

Vingt chevaux adultes de races variées ont été inclus dans l'étude. Les chirurgies pour lesquelles les chevaux étaient anesthésiés étaient sans relation avec l'abdomen. Tous les chevaux ont été admis en clinique au moins un jour avant et sont restés hospitalisés au moins 2 jours après l'anesthésie. L'accès à l'eau de boisson n'a été restreint à aucun moment. Par contre, une diète alimentaire pour le foin, l'ensilage et les concentrés a été instaurée 8 à 10 heures avant l'intervention jusqu'à environ 3 heures après le réveil d'anesthésie générale.

Avant l'induction de l'anesthésie générale, tous les chevaux excepté trois ont reçu une prémédication avec de l'acépromazine (0,1 mg/kg par voie intramusculaire – IM) et tous ont reçu de la

xylazine (0,6 mg/kg par voie intraveineuse – IV). L'anesthésie a été induite au moyen de kétamine (2,2 mg/kg IV) et de midazolam (0,06 mg/kg IV). Après l'intubation oro-trachéale, l'anesthésie a été maintenue par de l'isoflurane dans un mélange d'air et d'oxygène et par une perfusion intraveineuse constante de midazolam et de kétamine. Durant le réveil d'anesthésie, qui était assisté pour tous les chevaux, de la xylazine (0,2 mg/kg IV) a été administrée à la demande.

Durant l'expérience, les chevaux ont été évalués à plusieurs temps spécifiques (T) : à T0 (le jour avant l'anesthésie, sans mise à jeun ni tranquillisation), à Tr (à la fin du réveil d'anesthésie, dès que le cheval était stable debout), à Tr+2 (2 à 4 heures après le réveil d'anesthésie), à Tr+12 (12 à 18 heures après le réveil d'anesthésie) et à Tr+24 (24 heures après le réveil d'anesthésie).

Pour l'évaluation clinique du système digestif, une moyenne des bruits digestifs auscultés dans les 4 quadrants abdominaux du cheval a été réalisée pour chaque temps (T). Le nombre de défécations durant les 24 premières heures post anesthésie a été enregistré pour chaque cheval. Ce nombre a ensuite été comparé au nombre de défécations quotidiennes rapporté dans la littérature pour un cheval sain (soit 6-12 défécations) (Bradley, 1981; Fraser, 1992).

Pour chaque temps (T), les évaluations échographiques ont été réalisées par voie transabdominale par le même opérateur, en utilisant une sonde linéaire de 5 MHz. Les portions du tube digestif évaluées concernaient l'estomac (taille et mesure de l'épaisseur de la paroi gastrique), le duodénum (nombre de contractions par minute et diamètre maximal) et le jéjunum au niveau de 5 zones de l'abdomen ventral (en région médiane crâniale, en régions crâiales droite et gauche et en régions inguinales droite et gauche). Pour chaque zone du jéjunum, les paramètres suivants ont été évalués : visualisation ou non, diamètre maximal et nombre de contractions par minute. La paroi de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) n'a pas été mesurée mais seulement évaluée subjectivement comme épaissie ou normale.

Pour les analyses statistiques, seul un ensemble de variables indépendantes a été conservé. Des modèles linéaires à effets mixtes ont été construits pour déterminer l'influence de ces différentes variables sur les mesures d'intérêt. Les différences ont été considérées comme significatives si p était inférieur à 0,05.

2.3. Résultats

Aucun des chevaux n'a présenté de signe de coliques ou de manque d'appétit durant l'expérience ou pendant le reste de l'hospitalisation. Les bruits digestifs étaient diminués durant les 2 premières évaluations post-anesthésiques (Tr et Tr+2) par rapport à la valeur pré-anesthésique (T0)

alors que le nombre de défécations durant les 24 premières heures post-anesthésiques variait de 5 à 15 en fonction des chevaux, ce qui peut être considéré comme dans ou proche de la norme physiologique.

La taille de l'estomac était uniquement diminuée à la fin du réveil d'anesthésie (Tr) par rapport à T0. Par contre, l'épaisseur de la paroi gastrique ne variait pas significativement entre les différents temps de l'étude.

Aucun effet de l'anesthésie n'a été observé sur le diamètre maximal et les contractions du duodénum. Tous les diamètres maximaux étaient inférieurs à 50 mm à l'exception de 2 (un à Tr+2 et un à Tr+12).

Par rapport à T0, le jéjunum était plus fréquemment visualisé en fin de réveil (Tr) pour toutes les zones sauf en région crâniale droite. Il était également plus fréquemment visualisé à Tr+2 au niveau de la région inguinale droite. En considérant tous les temps d'évaluation ensemble, la région crâniale droite était celle où le jéjunum était le moins fréquemment visualisé. Le jéjunum semblait plus fréquemment visualisé en régions inguinales gauche et droite, mais cette observation n'a pas pu être confirmée statistiquement. En considérant toutes les zones du jéjunum ensemble, le jéjunum était plus fréquemment visualisé durant les 2 premières évaluations post-anesthésiques (Tr et Tr+2). Globalement, une diminution des bruits digestifs correspondait à une augmentation de la fréquence de visualisation du jéjunum. Cet effet était surtout évident pour Tr et Tr+2.

Le diamètre du jéjunum était augmenté en fin de réveil (Tr) uniquement en région crâniale droite, mais en considérant toutes les zones ensemble, le diamètre jéjunal était augmenté pendant les 2 premières évaluations post anesthésiques (Tr et Tr+2). Néanmoins, tous les diamètres jéjunaux étaient inférieurs à 50 mm, à l'exception de 6, tous mesurés juste après le réveil (Tr).

Il a été impossible de mesurer objectivement la motilité jéjunale car il a rarement été possible de visualiser avec certitude la même anse intestinale durant une période suffisante pour compter ses contractions. Aucune anse intestinale n'a été jugée épaissie durant l'expérience. Aucun paramètre démographique ni en relation avec l'anesthésie n'avait d'effet significatif sur les résultats.

2.4. Discussion

De manière globale, nos résultats concernant le jéjunum ont montré qu'en considérant toutes les zones de l'abdomen ventral ensemble, le jéjunum était plus fréquemment visualisé et présentait une augmentation de diamètre pendant les 2 à 4 premières heures post-anesthésiques par rapport aux valeurs pré-anesthésiques. Cette augmentation de la visualisation de l'intestin grêle était associée à une diminution des bruits digestifs. A l'exception de 6 mesures, tous les diamètres du jéjunum étaient

inférieurs à 50 mm, qui est la limite supérieure de la taille normale décrite pour l'intestin grêle (Freeman, 2002).

Puisque les chevaux de notre étude n'ont pas présenté de signes pathologiques durant la période post-anesthésique et peuvent par conséquent être considérés comme 'sains', les effets de l'anesthésie sur les images échographiques observés ici peuvent être considérés comme les manifestations d'un iléus post-anesthésique physiologique transitoire et non pathologique.

La principale limite de cette étude est l'effet confondant entre la mise à jeun et l'anesthésie puisque la mise à jeun précédait toute anesthésie dans notre étude. Toutefois, la mise à jeun n'était pas stricte puisque l'accès à l'eau et à la paille de la litière n'était restreint à aucun moment durant l'expérience.

3. Effets multisystémiques de la lidocaïne (étude 5).

3.1. Introduction

La lidocaïne est fréquemment utilisée en perfusion intraveineuse chez les chevaux, notamment pour ses effets gastro-intestinaux bénéfiques en cas d'iléus (Malone *et al.*, 2006; Torfs *et al.*, 2009).

Suite à son utilisation, des effets secondaires affectant essentiellement les systèmes nerveux central, musculo-squelettique et cardiovasculaire ont été rapportés. Dans certains cas, ces effets ont été attribués à l'accumulation dans le sang de lidocaïne ou de ses principaux métabolites, la monoéthylglycinexylidide (MEGX) et la glycinexylidide (Strong *et al.*, 1973).

Plusieurs études ont recherché les effets d'une dose spécifique de lidocaïne sur l'activité électrique cardiaque et sur la pression artérielle (Meyer *et al.*, 2001) ou sur la motilité intestinale (Milligan *et al.*, 2007; Rusiecki *et al.*, 2008). D'autres études ont décrit la pharmacocinétique de la lidocaïne et de ses métabolites chez les chevaux sains ou en coliques (Navas De Solís et McKenzie III, 2007; Dickey *et al.*, 2008), mais la relation entre la concentration de lidocaïne ou ses métabolites et leurs effets pharmacologiques n'a pas été décrite de manière approfondie. Dès lors, l'objectif de cette étude était d'évaluer simultanément chez des chevaux sains les effets cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux et comportementaux d'une perfusion intraveineuse de lidocaïne administrée à la dose communément employée et de rechercher les corrélations entre ces effets et les concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX.

3.2. Matériel et Méthodes

Cette étude comprenait 5 chevaux adultes sains, qui ont subi une diète alimentaire mais pas hydrique durant les 12 heures qui précédaient l'expérience. Dans l'heure qui précédait l'expérience, un cathéter en polyuréthane était placé dans les 2 veines jugulaires de chaque cheval : les perfusions étaient administrées via le cathéter dans la veine gauche et les prélèvements sanguins étaient effectués via le cathéter placé dans la veine droite.

Durant l'expérience, les chevaux ont reçu une perfusion intraveineuse de placebo (NaCl 0,9%) durant 2 heures suivie d'une perfusion intraveineuse de lidocaïne durant 2 heures également. L'administration de lidocaïne consistait en un bolus de 1,3 mg/kg (en 10 minutes) suivi d'une perfusion continue à la dose de 0,05 mg/kg pendant 110 minutes. Les mêmes débits de perfusion étaient utilisés pour l'administration du placebo.

Les chevaux étaient évalués à différents moments (Tminutes : T0, T10, T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105 et T120) durant chaque perfusion. Certains paramètres étaient évalués en continu durant l'expérience et les observations étaient ensuite rapportées à la période de temps correspondante. Par exemple, les événements survenus après T0 jusqu'à T10 étaient rapportés à T10.

Les paramètres évalués étaient les suivants : le comportement (présence ou absence de fasciculations musculaires, présence d'autres anomalies du comportement), la fréquence respiratoire (évaluée sur une minute), la fréquence cardiaque et la présence d'éventuelles arythmies (évaluées en continu au moyen d'un électrocardiogramme avec enregistrement et évaluation ultérieure des données), les pressions artérielles systoliques et diastoliques (évaluées au moyen d'un système oscillométrique non invasif placé au niveau de la queue), les bruits digestifs (via l'auscultation du flanc gauche durant une minute) et l'échographie du duodénum (fréquence des contractions, épaisseur de paroi, diamètres minimal et maximal, variation de diamètre et ratio de contraction).

A chaque période d'évaluation, des prélèvements sanguins ont été effectués, centrifugés et le sérum a été stocké à -20°C jusqu'à l'analyse. Les concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance combinée à la spectrométrie de masse en tandem avec ionisation électrospray (Maes *et al.*, 2007).

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen de test de Chi Carré pour le comportement et de modèles linéaires mixtes pour les autres paramètres. Des corrélations de Pearson ont été réalisées entre tous les paramètres (à l'exception du comportement) et les concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX. Les valeurs sont présentées comme la moyenne \pm la déviation standard. Les valeurs ont été considérées comme significatives si p était inférieur à 0,05.

3.3. Résultats

Après une augmentation rapide durant l'administration du bolus, les concentrations sériques de lidocaïne ont atteint un niveau constant chez tous les chevaux (Figure 21) alors que les concentrations sériques de MEGX présentait plus de variabilité entre les chevaux et toutes n'atteignaient pas un niveau constant (Figure 22). Lors de la perfusion de lidocaïne, la concentration moyenne de lidocaïne sérique était de $768,88 \pm 93,32$ ng/ml et celle de la MEGX était de $163,08 \pm 108,98$ ng/ml.

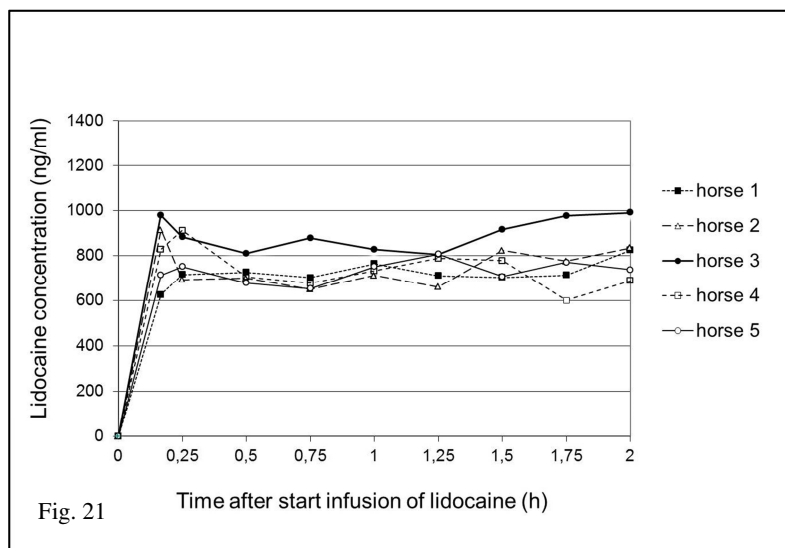


Fig. 21: Concentrations sériques de lidocaïne (ng/ml) pendant une perfusion intraveineuse de lidocaïne (bolus de 1,3 mg/kg administré sur 10 minutes suivi d'une perfusion continue à un débit de 0,05 mg/kg/minute durant 110 minutes) chez 5 chevaux sains non tranquillisés.

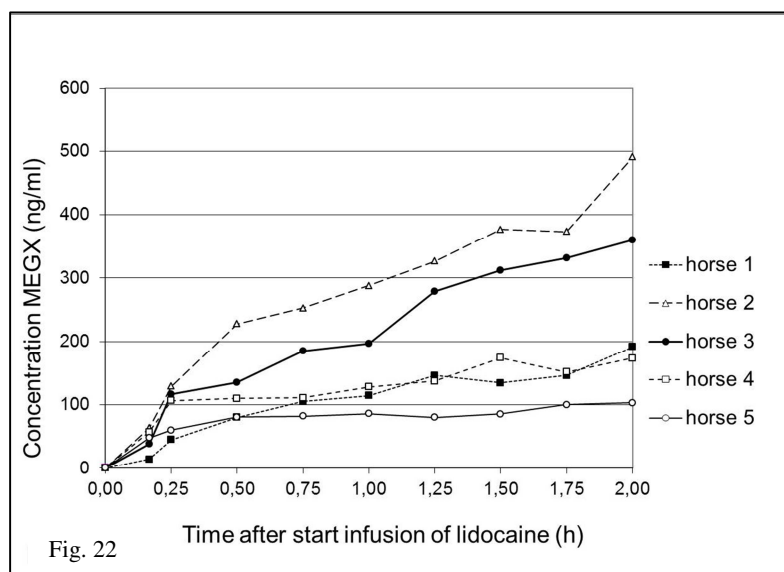


Fig. 22: Concentrations sériques de MEGX (ng/ml) pendant une perfusion intraveineuse de lidocaïne (bolus de 1,3 mg/kg administré sur 10 minutes suivi d'une perfusion continue à un débit de 0,05 mg/kg/minute durant 110 minutes) chez 5 chevaux sains non tranquillisés.

La présence de fasciculations musculaires était fortement associée à l'administration de la perfusion de lidocaïne (versus placebo). La majorité de ces fasciculations musculaires étaient observées durant l'administration de la dose de charge de lidocaïne ou le début de la perfusion continue.

En comparaison à la perfusion de placebo, l'administration de lidocaïne provoquait les effets significatifs suivants : une diminution de la fréquence respiratoire ($8,2 \pm 2,5$ respirations par minute – rpm- versus $9,0 \pm 2,7$ rpm pendant le placebo), une diminution des pressions artérielles systoliques ($128,0 \pm 17,5$ mmHg versus $144,3 \pm 23,4$ mmHg pendant le placebo) et diastoliques ($89,6 \pm 15,9$ mmHg versus $96,4 \pm 18,5$ mmHg pendant le placebo) et une augmentation de la fréquence des contractions duodénales ($2,6 \pm 0,7$ contractions par minute – cpm- versus $2,3 \pm 0,7$ cpm pendant le placebo). Par contre, l'administration de lidocaïne n'avait pas d'influence sur la fréquence cardiaque, la fréquence des bruits digestifs et sur tous les autres paramètres évalués pour le duodénum. Aucune arythmie cardiaque n'a été observée durant le traitement.

Les concentrations sériques de lidocaïne étaient corrélées à une diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques et à une augmentation de la fréquence des bruits digestifs et de la fréquence des contractions duodénales. Les concentrations sériques de MEGX étaient corrélées à une diminution de la fréquence respiratoire et à une diminution des pressions artérielles systoliques et diastoliques.

3.4. Discussion

Pour notre protocole, nous avons choisi d'étudier des chevaux à jeun afin d'être dans une situation clinique ressemblant à celle de la période postopératoire précoce de chevaux opérés pour coliques, puisqu'il a été démontré que la mise à jeun réduisait la clearance de la lidocaïne (Engelking *et al.*, 1987). Des chevaux sains ont été choisis afin d'évaluer spécifiquement les effets de la lidocaïne ou de la MEGX sans une potentielle modification du métabolisme de la lidocaïne par un processus pathologique ou une interférence avec d'autres traitements. Néanmoins, ce protocole comporte aussi des limitations, dont la principale est la durée relativement courte du protocole. Cette courte durée peut potentiellement expliquer pourquoi les concentrations de MEGX n'avaient pas encore toutes atteint un niveau constant dans notre étude alors que Dickey et collaborateurs (2008) ont montré que les concentrations de MEGX atteignaient un niveau constant d'approximativement 450 ng/ml (non atteint dans notre étude) après 3 à 6 heures.

Les fasciculations musculaires sont considérées comme un signe d'intoxication à la lidocaïne (Meyer *et al.*, 2001). Dans notre étude, malgré des concentrations sériques basses en lidocaïne et en MEGX, 4 des 5 chevaux ont présenté des fasciculations musculaires pendant le bolus de charge et le

début de la perfusion continue de lidocaïne. Bien qu'une haute concentration en lidocaïne non liée aux protéines puisse produire cet effet, il est probable, au vu du moment d'apparition de ces symptômes, que ceux-ci puissent être expliqués par le fait que la sévérité des symptômes neurologiques causés par la lidocaïne dépende plus de la vitesse d'exposition des cellules cérébrales aux anesthésiques locaux qu'à une concentration sérique déterminée (Scott, 1986; Haasio *et al.*, 1988; Skarda, 1991).

Contrairement à d'autres études (Feary *et al.*, 2006; Peiro *et al.*, 2010), une diminution significative des pressions artérielles systolique et diastolique a été observée lors de notre protocole, et cette diminution des pressions artérielles était corrélée aux concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX. Cet effet hypotenseur pourrait être causé par les propriétés vasoactives (vasodilatation) de la lidocaïne (Demaria *et al.*, 2003). Toutefois, bien que statistiquement significatif, l'effet hypotenseur observé dans notre étude peut être considéré comme cliniquement non significatif puisque toutes les valeurs de pressions artérielles observées chez nos chevaux étaient dans ou légèrement au-dessus des normes publiées pour ce type de mesure non invasive (Parry *et al.*, 1984).

Il a été supposé que les effets bénéfiques de la lidocaïne sur la diminution de la durée de l'iléus postopératoire de chevaux en coliques pourraient plus être attribués à un effet anti-inflammatoire de la molécule qu'à des propriétés analgésiques ou procinétiques (Cook et Blikslager, 2008). Pourtant, dans notre étude, l'administration de lidocaïne intraveineuse augmentait les contractions du duodénum de chevaux sains, et la fréquence de ces contractions était corrélée positivement aux concentrations sériques de lidocaïne. *In vitro*, un léger effet procinétique de la lidocaïne a également été observé sur le duodénum, mais pas sur le jéjunum (Nieto *et al.*, 2000). Il est donc envisageable que le duodénum et le jéjunum présentent des sensibilités différentes à la lidocaïne. Ceci permettrait d'expliquer pourquoi aucun effet procinétique de la lidocaïne n'a été observé sur le jéjunum de chevaux sains (Milligan *et al.*, 2007) alors que nous avons observé un effet positif sur le duodénum.

En conclusion, notre étude a montré que la lidocaïne, administrée par voie intraveineuse à la dose communément admise, pouvait produire un léger effet hypotenseur sur la pression artérielle de chevaux sains, et que cet effet était corrélé aux concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX. Un léger effet procinétique sur le duodénum a également été observé et était corrélé aux concentrations sériques de lidocaïne. Ces résultats nécessitent toutefois d'être confirmés dans une étude impliquant plus de chevaux, et avec des temps de protocole plus longs.

C. Synthèse des résultats

Les objectifs généraux de ce travail étaient : premièrement, de mieux comprendre les mécanismes complexes qui surviennent durant la période postopératoire et qui peuvent conduire à l'euthanasie ou au décès du cheval opéré pour pathologies intestinales aiguës ; deuxièmement, de rechercher des indices permettant d'affiner les pronostics pour guider les prises de décisions ; et troisièmement, de rechercher des moyens permettant de prévenir les complications postopératoires, les détecter plus rapidement et de mieux comprendre les effets de leurs traitements potentiels.

Nos 2 premières études ont apporté quelques éléments de réponse aux 2 premiers objectifs et concernent principalement la réaction inflammatoire liée aux leucocytes dans les cas de coliques chirurgicales. Des cinétiques des comptages des leucocytes et granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de 2 des produits de dégranulation des neutrophiles, l'ELT et la MPO ont pu être déterminées. Le fait que les cinétiques des leucocytes et granulocytes sanguins ainsi que de la MPO plasmatique étaient influencées par l'issue finale (survie ou mort) confirme l'influence majeure de la réaction inflammatoire sur la survie du patient. Cet élément nous a permis de déterminer une valeur pronostique sur base du comptage des leucocytes sanguins, paramètre facilement disponible et utilisé en routine dans le suivi des chevaux opérés pour coliques. Nous avons ainsi montré que dans notre population, les chevaux qui ne survivent pas sont plus susceptibles de présenter au moins une valeur de leucocytes sanguins inférieure ou égale à $3,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ entre 28 et 60 heures après la chirurgie.

La deuxième partie de ce travail, composée d'études cliniques, nous a permis d'apporter également quelques réponses à notre troisième objectif général, à savoir : la recherche de moyens de prévention et de détection des complications postopératoires et l'étude des effets de leurs traitements potentiels.

La détermination de nos taux de complication et d'infection de plaies de laparotomie a permis de constater que ceux-ci étaient plus bas ou dans la moyenne basse des taux de complication et infection rapportés dans d'autres études. De plus, dans notre étude, aucune complication de plaie de laparotomie n'a été associée à une baisse des performances ultérieures des chevaux et les séquelles associées au port prolongé d'un bandage abdominal élastique étaient peu fréquentes. Ces résultats motivent la poursuite de notre management des plaies de laparotomie. Les facteurs de risques de développement d'une complication ou d'une infection de plaie de laparotomie mis en évidence (une durée d'anesthésie prolongée, la réalisation d'une entérotomie et l'administration intraveineuse postopératoire de lidocaïne) soulignent l'importance de la réduction du temps d'anesthésie et de la

protection des incisions de laparotomie lors de procédures plus contaminantes, mais soulèvent de nouvelles questions quant aux effets de la lidocaïne.

Nos 2 dernières études, en relation indirecte avec l'iléus, se sont penchées d'une part, sur l'échographie transabdominale, méthode fréquemment employée après l'intervention chirurgicale pour détecter ou monitorer un iléus ; et d'autre part, sur la lidocaïne, molécule fréquemment administrée en prévention ou traitement de cette complication.

Afin d'améliorer notre interprétation des images échographiques permettant de suspecter un iléus postopératoire, nous avons recherché si ces images pouvaient être influencées par l'anesthésie générale. Sur base d'un protocole impliquant des chevaux anesthésiés pour des chirurgies sans relation avec l'abdomen, nous avons montré que bien que l'anesthésie provoque un court iléus physiologique, traduit par une diminution des bruits digestifs sans aucun signe d'inconfort, ses effets sur les images échographiques de l'intestin grêle étaient légers et transitoires et pouvaient être différenciés d'un processus pathologique.

Enfin, bien que la lidocaïne soit fréquemment employée chez les chevaux après une chirurgie pour coliques, ses effets bénéfiques ou toxiques ne sont pas encore complètement compris. Notre dernière étude, impliquant des chevaux sains a montré que la lidocaïne pouvait produire un léger effet hypotenseur sur la pression artérielle, et que cet effet était corrélé aux concentrations sériques de lidocaïne et de MEGX. Un léger effet procinétique sur le duodénum a également été observé et était corrélé aux concentrations sériques de lidocaïne. Ces résultats, originaux en ce qui concerne l'effet hypotenseur, et controversés en ce qui concerne l'effet procinétique nécessitent toutefois d'être confirmés dans des études plus longues et impliquant de plus grands effectifs.

D. Discussion générale

Les complications postopératoires restent un problème majeur chez les chevaux qui subissent une chirurgie pour coliques car elles peuvent être associées à des taux de mortalité non négligeable. De plus, elles augmentent la durée et les frais d'hospitalisation et peuvent être épuisantes émotionnellement pour le propriétaire du cheval. Dès lors, afin de mieux guider les prises de décisions, de nombreuses études ont recherché des indicateurs pronostiques parmi les paramètres cliniques ou les résultats d'examens complémentaires. Notre contribution dans ce domaine s'est appuyée sur l'importance de la réaction inflammatoire leucocytaire qui survient après de telles chirurgies. Cet élément nous a permis d'attribuer une valeur pronostique aux résultats des comptages des leucocytes sanguins. L'originalité de cet indicateur pronostique réside dans le fait qu'il ne se base pas sur un seul comptage de leucocytes sanguins mais sur des comptages sériés. Actuellement, à cause de la complexité des mécanismes qui interviennent dans la réponse inflammatoire, de plus en plus d'études s'accordent à penser que l'utilisation de mesures/ comptages sérié(e)s serait plus prometteuse que la recherche d'un(e) mesure/ comptage unique dans la détermination d'indicateurs pronostiques (Buchanan, 2014).

A côté de la quête d'éléments permettant d'affiner les pronostics, la recherche de moyens permettant d'améliorer ces pronostics, et donc d'améliorer la survie ou la récupération sportive du patient, revêt encore davantage d'importance. En plus de la reconnaissance rapide des signes évocateurs d'une pathologie nécessitant une chirurgie et de l'application de bonnes méthodes chirurgicales, l'augmentation des pronostics vital et sportif repose sur une trilogie : la prévention des complications postopératoires, leur détection précoce et leur traitement.

Il ne nous était malheureusement pas possible d'investiguer dans ce seul travail tous les aspects des complications postopératoires au vu de leur nombre et de leur complexité. Dès lors, notre intérêt s'est porté directement ou indirectement sur 2 parmi les plus fréquentes d'entre elles : l'iléus postopératoire, qui peut conduire à l'euthanasie du patient dans environ 13 à 86% selon les études (Mair *et al.*, 2007), et les complications de plaie de laparotomie, séquelle rarement fatale mais pouvant affecter négativement les performances sportives ultérieures (Christophersen *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2013).

En comparant nos résultats à ceux de la littérature, nous avons ainsi montré que les complications de plaies de laparotomie pouvaient être réduites suite à la réalisation d'incisions de laparotomie de petite taille, fermées partiellement à l'aide de points en U verticaux au niveau de la ligne blanche, et protégées et soutenues par un bandage abdominal appliqué avant le réveil de

l'anesthésie. La connaissance des facteurs de risque mis en évidence dans notre population de chevaux contribuera certainement à limiter l'apparition de nouvelles complications de plaie de laparotomie.

Lorsque les complications surviennent, il est essentiel de les détecter rapidement, et avant que des conséquences potentiellement irréversibles n'apparaissent. Cette détection précoce se base sur l'interprétation correcte des signes cliniques mais également des résultats d'examens complémentaires, tels que l'échographie, fréquemment utilisée pour diagnostiquer et monitorer les complications de plaie de laparotomie, mais aussi et surtout l'iléus postopératoire. Dans ce domaine, nos résultats concernant l'influence de l'anesthésie générale sur les images échographiques de l'intestin grêle nous permettront à l'avenir une meilleure interprétation de celles-ci et de mieux différencier les iléus physiologiques des iléus pathologiques.

Le troisième axe de la trilogie menant à l'amélioration du pronostic après une chirurgie pour coliques est l'instauration d'un traitement adapté, en connaissance de ses effets bénéfiques et éventuellement secondaires. Nous avons choisi d'étudier les effets de la lidocaïne au vu de la grande popularité actuelle de cette molécule dans le traitement postopératoire des chevaux opérés pour coliques. Le léger effet procinétique de la lidocaïne mis en évidence dans une de nos études supporte son utilisation dans le traitement de l'iléus. A l'inverse, le fait que cette molécule était associée à un taux augmenté d'infection de plaie de laparotomie dans une autre de nos études soulève de nouvelles questions quant à un effet causal ou simplement co-temporel sur l'apparition d'une infection. Néanmoins, quel que soit le traitement postopératoire, celui-ci devrait idéalement être adapté en fonction des mécanismes pathologiques qui surviennent. Ces derniers ne sont pas encore tous élucidés dans les cas complexes que sont les coliques chirurgicales équinées. Nous avons toutefois pu apporter quelques éléments de réponse concernant la réaction inflammatoire liée aux leucocytes. Des cinétiques des comptages des leucocytes et granulocytes sanguins et des concentrations plasmatiques de 2 des produits de dégranulation des neutrophiles, l'ELT et la MPO ont pu être déterminées. Ces cinétiques pourraient à l'avenir être utilisées pour évaluer l'efficacité de traitements visant à moduler la réaction inflammatoire ou la dégranulation des neutrophiles.

E. Conclusions et perspectives

Les résultats originaux présentés dans ce travail ont permis d'apporter quelques nouveaux éléments permettant d'améliorer notre compréhension des processus inflammatoires liés à l'activation neutrophilique durant la période périopératoire chez les chevaux en coliques. Malgré l'amélioration des techniques de prévention, détection et traitement des complications postopératoires, les pronostics vital et sportif après ce type chirurgie nécessitent encore d'être améliorés. Sur base de nos résultats et des données de la littérature, il semble que beaucoup de travail reste à effectuer pour déterminer précisément les effets de divers traitements actuels, tels que la lidocaïne. De nombreuses perspectives se dessinent également quant à la recherche de nouvelles molécules visant à limiter la réaction inflammatoire et prévenir ou traiter les complications postopératoires des chevaux opérés pour coliques.

F. Bibliographie

- ANDERSEN M.S., CLARK L., DYSON S.J., NEWTON J.R. Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine. *Equine Vet J*, 2006, **38**, 368-374.
- BORREGAARD N., COWLAND J.B. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood*, 1997, **89**, 3503-3521.
- BRADLEY M. The basics of horse nutrition. In: Bradley M. (Ed.), *Horses: a practical and scientific approach*. McGraw-Hill Co Inc: New York, 1981, 357.
- BROWN K.A., BRAIN S.D., PEARSON J.D., EDGEWORTH J.D., LEWIS S.M., TREACHER D.F. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet*, 2006, **368**, 157-169.
- BUCHANAN B.R. Value of Clinicopathology in Diagnosing and Managing Acute Abdominal Crisis in the Horse. In: American association of equine practitioners (Ed), *Proceedings of the 60th annual convention of AAEP*, Salt Lake City, 2014, 209-212.
- CALVANO S.E., COYLE S.M. Experimental human endotoxemia: a model of the systemic inflammatory response syndrome? *Surg Infect*, 2012, **13**, 293-299.
- CANADA N.C., BEARD W.L., GUYAN M.E., WHITE B.J. Comparison of sub-bandage pressures achieved by 3 abdominal bandaging techniques in horses. *Equine Vet J*, 2015, **47**, 599-602.
- CHRISTOPHERSEN M.T., TNIBAR A., PIHL T.H., ANDERSEN P.H., EKSTRØM C.T. Sporting activity following colic surgery in horses: a retrospective study. *Equine Vet J*, 2011, **43**, 3-6.
- COOK V.L., BLIKSLAGER A.T. Use of systemically administered lidocaine in horses with gastrointestinal tract disease. *J Am Vet Med Assoc*, 2008, **232**, 1144-1148.
- DAVIS W., FOGLE C., GERARD M., LEVINE J., BLIKSLAGER A. Return to use and performance following exploratory celiotomy for colic in horses: 195 cases (2003–2010). *Equine Vet J*, 2013, **45**, 224-228.
- DE LA REBIERE DE POUYADE G., FRANCK T., SALCICCIA A., DEBY-DUPONT G., GRULKE S., HEYDEN L.V., SANDERSEN C., SERTEYN D. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for equine neutrophil elastase measurement in blood: preliminary application to colic cases. *Vet Immunol Immunopathol*, 2010, **135**, 282-288.
- DE LA REBIERE G., FRANCK T., DEBY-DUPONT G., SALCICCIA A., GRULKE S., PETERS F., SERTEYN D. Effects of unfractionated and fractionated heparins on myeloperoxidase activity and interactions with endothelial cells: possible effects on the pathophysiology of equine laminitis. *Vet J*, 2008, **178**, 62-69.
- DEMARIA R.G., VERNHET H., AYA G., OLIVA-LAURAIRE M.C., JUAN J.M., DAUZAT M.M. Experimental model for comparative evaluation of pharmacologically induced vasodilation of arterial wall mechanical properties. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, **42**, 389-394.
- DICKEY E.J., MCKENZIE H.C. 3RD, BROWN K.A., DE SOLIS C.N. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J*, 2008, **40**, 348-352.

- DUKTI S., WHITE N. Surgical complications of colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008, **24**, 515-534, vii-viii.
- DUKTI S., WHITE N.A. Prognosticating equine colic. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2009, **25**, 217-231.
- EADES S.C., FUGLER L.A., RIGGS L. Controlling the equine neutrophil: a generator of devastating tissue damage during equine inflammatory disease. *Vet J*, 2008, **178**, 3-4.
- ENGELKING L.R., BLYDEN G.T., LOFSTEDT J., GREENBLATT D.J. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther*, 1987, **10**, 73-82.
- EPSTEIN K.L., BRAINARD B.M., GOMEZ-IBANEZ S.E., LOPES M.A., BARTON M.H., MOORE J.N. Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med*, 2011, **25**, 307-314.
- FEARY D.J., MAMA K.R., THOMASY S.M., WAGNER A.E., ENNS R.M. Influence of gastrointestinal tract disease on pharmacokinetics of lidocaine after intravenous infusion in anesthetized horses. *Am J Vet Res*, 2006, **67**, 317-322.
- FISCHER A.T. JR. Diagnostic and prognostic procedures for equine colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1989, **5**, 335-350.
- FRANCK T., GRULKE S., DEBY-DUPONT G., DEBY C., DUVIVIER H., PETERS F., SERTEYN D. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for specific equine neutrophil myeloperoxidase measurement in blood. *J Vet Diagn Invest*, 2005, **17**, 412-419.
- FRASER A. Maintenance behavior. In: Fraser A. (Ed.), *The behavior of the horse*. CAB International: New York, 1992, 88.
- FREEMAN D.E., RÖTTING A.K., INOUE O.J. Abdominal closure and complications. *Clin Tech Equine Pract*, 2002, **1**, 174-187.
- FREEMAN S. Ultrasonography of the equine abdomen: findings in the colic patient. *In Practice (0263841X)*, 2002, **24**.
- HAASIO J., HEKALI R., ROSENBERG P.H. Influence of premedication on lignocaine-induced acute toxicity and plasma concentrations of lignocaine. *Br J Anaesth*, 1988, **61**, 131-134.
- KIRBERGER R.M., VAN DEN BERG J.S, GOTTSCHALK R.D., GUTHRIE A.J. Duodenal ultrasonography in the normal adult horse. *Vet Radiol Ultrasound*, 1995, **36**, 50-56.
- KLOHNEN A., VACHON A.M., FISCHER A.T., JR. Use of diagnostic ultrasonography in horses with signs of acute abdominal pain. *J Am Vet Med Assoc*, 1996, **209**, 1597-1601.
- KLOHNEN A. New perspectives in postoperative complications after abdominal surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2009, **25**, 341-350.
- KOTHARI N., KESHARI R.S., BOGRA J., KOHLI M., ABBAS H., MALIK A., DIKSHIT M., BARTHWAL M.K. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis. *J Crit Care*, 2011, **26**, 435 e431-437.
- LITTLE D., REDDING W.R., BLIKSLAGER A.T. Risk factors for reduced postoperative fecal output in horses: 37 cases (1997-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 2001, **218**, 414-420.

- LOPES M.A., SALTER C.E., VANDENPLAS M.L., BERGHAUS R., HURLEY D.J., MOORE J.N. Expression of genes associated with inflammation induced by ex vivo exposure to lipopolysaccharide in peripheral blood leukocytes from horses with gastrointestinal disease. *Am J Vet Res*, 2010, **71**, 1162-1169.
- MAES A., WEILAND L., SANDERSEN C., GASTHUYS F., DE BACKER P., CROUBELS S. Determination of lidocaine and its two N-desethylated metabolites in dog and horse plasma by high-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, **852**, 180-187.
- MAIR T.S., SMITH L.J., SHERLOCK C.E. Evidence-based gastrointestinal surgery in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2007, **23**, 267-292.
- MALONE E., ENSINK J., TURNER T., WILSON J., ANDREWS F., KEEGAN K., LUMSDEN J. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg*, 2006, **35**, 60-66.
- MEYER G.A., LIN H.C., HANSON R.R., HAYES T.L. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J*, 2001, **33**, 434-437.
- MILLIGAN M., BEARD W., KUKANICH B., SOBERING T., WAXMAN S. The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. *Vet Surg*, 2007, **36**, 214-220.
- NAVAS DE SOLÍS C., MCKENZIE III H.C. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites MEGX and GX during and after prolonged intravenous infusion of lidocaine in horses after colic surgery. *J Equine Vet Sci*, 2007, **27**, 398-404.
- NIETO J.E., RAKESTRAW P.C., SNYDER J.R., VATISTAS N.J. In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet Res*, 2000, **61**, 413-419.
- PARRY B.W., MCCARTHY M.A., ANDERSON G.A. Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. *Equine Vet J*, 1984, **16**, 53-58.
- PEIRO J.R., BARNABE P.A., CADIOLI F.A., CUNHA F.Q., LIMA V.M., MENDONCA V.H., SANTANA A.E., MALHEIROS E.B., PERRI S.H., VALADAO C.A. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med*, 2010, **24**, 940-948.
- PROVOST P.J., BAILEY J.V. Principles of plastic and reconstructive surgery. In: Auer J.A., Stick J.A. (Eds), *Equine Surgery*. Elsevier: St Louis, 2012, 271-284.
- REEF V.B., WHITTIER M., ALLAM L.G. Sonographic evaluation of the adult abdomen. *Clin Tech Equine Pract*, 2004, **3**, 294-307.
- ROUSSEL A.J. JR., COHEN N.D., HOOPER R.N., RAKESTRAW P.C. Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc*, 2001, **219**, 72-78.
- RUSIECKI K.E., NIETO J.E., PUCHALSKI S.M., SNYDER J.R. Evaluation of continuous infusion of lidocaine on gastrointestinal tract function in normal horses. *Vet Surg*, 2008, **37**, 564-570.
- SANSONETTI P.J. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol*, 2006, **7**, 1237-1242.
- SCOTT D.B. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth*, 1986, **58**, 732-735.

SEAHORN T.L., GAUNT S.D., BERRY C. Blood cell deformability in horses with intestinal colic. *Am J Vet Res*, 1994, **55**, 321-324.

SKARDA R. Local anesthetics and local anesthetic techniques in horses. In: Muir W., Hubbel J. (Eds), *Equine anaesthesia monitoring and emergency therapy*. Mosby Year Book: Saint -Louis, 1991, 209-210.

STRONG J.M., PARKER M., ATKINSON A.J., JR. Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharmacol Ther*, 1973, **14**, 67-72.

TORFS S., DELESALLE C., DEWULF J., DEVISSCHER L., DEPREZ P. Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med*, 2009, **23**, 606-611.

VAN DER LINDEN M.A., LAFFONT C.M., SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN M.M. Prognosis in equine medical and surgical colic. *J Vet Intern Med*, 2003, **17**, 343-348.

WALENSI M., DE GROOT H., SCHULZ R., HARTMANN M., PETRAT F. Mesenteric ischemia-reperfusion injury: clearly improved hemodynamics but only minor protection of the rat small intestine by (sub)therapeutic heparin sodium and enoxaparin doses. *J Surg Res*, 2013, **179**, e57-69.

Troisième partie :
Présentation
systématique des études

Etude 1 :

Sensitivity and specificity of blood leukocyte counts as an indicator of mortality in horses after colic surgery

The Veterinary Record, 2013; 173 (11): 267. doi: 10.1136/vr.101503

Alexandra Salciccia, Charlotte Sandersen, Sigrid Grulke, Geoffroy de la Rebière de Pouyade, Isabelle Caudron, Didier Serateyn, Johann Detilleux

Abstract

The objectives of this study were to describe and relate perioperative changes in blood leukocyte counts to the outcome of surgical colic horses, determine a cut-off value in the early postoperative period to obtain an indicator of the outcome and compare the obtained value to a validation population of horses.

Fifty three horses undergoing colic surgery were included in the descriptive part of the study. Total leukocyte counts were performed before, during and serially after surgery. A ROC analysis was performed on the leukocyte counts of 45 of these horses to determine a cut-off value for the outcome. The results obtained were validated on a second set of 50 horses that underwent colic surgery in similar conditions.

The kinetics of blood leukocytes in survivors was higher than in non-survivors during the first days. Non-survivor horses were more likely to have at least one blood leukocyte count $\leq 3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ between 28 and 60 hours after surgery than survivor horses. This cut-off value was confirmed in the validation population.

These results suggest that routine values of blood leukocyte counts can be used as an additional prognostic indicator after colic surgery alongside other predictors previously associated with the outcome.

Keywords: horses, colic surgery, leukocyte count, prognosis, predictor

Introduction

Despite the recent advances in the area of abdominal surgery, anaesthesia and post-surgical care, colic remains a major cause of death in horses. Different studies on equine mortalities conducted in a referral hospital (Baker and Ellis 1981), from insurance data (Leblond and others 2000) or conducted on several different horse populations (Wallin and others 2000) identified colic as cause of death in 5-33% of the cases. Another study reported a mortality rate of 25% for all types of colic admitted in a referral hospital (Sutton and others 2009). In surgical colic cases, survival rates ranging from 60 to 70% have been reported by referral centres (Abutarbush and others 2005; Krista and Kuebelbeck 2009; Mair and Smith 2005a; Sutton and others 2009).

During the past decades, numerous studies evaluated signalment, history, physical examination, clinicopathological data (including the evaluation of coagulopathies), lesion type and

postoperative complications as prognostic indicators for survival/ mortality and/ or to distinguish medical versus surgical colic cases (Dukti and White 2009; Fischer 1989).

For surgical colic cases that recovered from anaesthesia, Mair and Smith (2005a) and Krista and Kuebelbeck (2009) described a short-term survival rate (to discharge) of 83.1% and 88.3% respectively. Persistent pain, postoperative ileus, peritonitis, shock, endotoxaemia, colitis/ diarrhoea, rupture of a portion of the gastrointestinal tract and laminitis were the most commonly reported causes of death or euthanasia after colic surgery (Krista and Kuebelbeck 2009; Mair and Smith 2005a; Prange and others 2010; Proudman and others 2002).

Leukocyte inflammation is related to many of these conditions: ileus (Little and others 2005), peritonitis (Dyson 1983; Feige and others 1997), development of inflammation/sepsis and endotoxaemia (Corley and others 2005; Epstein and others 2011), diarrhoea and/ or Salmonella shedding (Dallap Schaer and others 2012; Morris and others 1983) and laminitis (Faleiros and others 2011; Visser and Pollitt 2011).

A decreased blood neutrophil deformability was observed in colic horses and was related to the severity of the illness (Seahorn and others 1994). In strangulating colic, activated neutrophils were considered as a negative prognostic indicator (Weiss and Evanson 2003). However, blood leukocyte or neutrophil counts did not show any prognostic significance during initial examination at admission to the clinic (Seahorn and others 1994; van der Linden and others 2003).

As serial blood leukocytes counts (total white blood cell counts) are routinely performed in our clinic in horses after colic surgery, we hypothesized that kinetics of the blood leukocytes counts were different between horses that survive to discharge and those that did not, and that a cut-off value determined in the early postoperative period may have a better prognostic value than at the time of admission.

Therefore, the aims of this study were 1) to describe the kinetics of blood leukocytes (total white blood cell counts) in the perioperative period of colic horses and to relate the evolution of the leukocytes to the outcome, 2) to determine a cut-off value in the early postoperative period as an indicator of the outcome of colic horses and 3) to compare the obtained cut-off value to 'prospective' cases.

Materials and Methods

Horses

Fifty-three horses undergoing colic surgery at the Equine Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Belgium were included in this study. These horses had a survival time of at least 12 hours post-surgery and were considered as ‘population 1’ for the descriptive part of the study. Horses euthanased due to financial reasons were excluded.

Signalment and clinical data were obtained from the medical records. All horses underwent a complete physical and rectal examination as well as a nasogastric intubation on admission. Venous blood gas analysis, hematologic and biochemical profiles were performed. Peritoneal fluid was recovered when available. All horses were treated surgically by ventral midline celiotomy under general anaesthesia. Anaesthesia was induced with ketamine 2.2 mg/kg and midazolam 0.06 mg/kg five minutes after premedication with 0.6 mg/kg of xylazine, all given intravenously. Orotracheal intubation was performed and anaesthesia maintained by isoflurane in oxygen or oxygen/air mixture. Intermittent positive pressure ventilation was installed in order to maintain normocarbia. Intra-anaesthetic parameters consisting of heart rate, respiratory rate, peak inspiratory pressure, tidal volume, end-tidal CO₂ pressure, end-tidal isoflurane concentration, oxygen saturation of haemoglobin, invasive mean arterial pressure were constantly monitored and recorded every five minutes. The surgical procedure consisted of gas decompression, repositioning, small intestinal massage, enterotomy and/ or enterectomy. After the recovery of anaesthesia, the horses were kept in the intensive care unit and treated with infusion of Lactated Ringer’s solution complemented in ions and/ or glucose if needed and removal of the reflux until the intestinal motility resumed. The postoperative medication included enoxaparine (160mg/ horse SQ SID) and flunixin meglumine (0.25 mg/kg IV TID) during at least the first 3 days, phenylbutazone (2mg/kg IV BID) during the first 5 days and sodium penicillin (20 000 UI/kg IV QID) and gentamicin (6.6 mg/kg IV SID) during 8 to 10 days. Additional analgesia was provided as necessary. Gastrointestinal prokinetics were used in cases of postoperative ileus. Antibiotic therapy and other treatments were adapted according to the patient’s response to treatment.

The affected portion of the gastrointestinal tract (small or large intestine), the disease process, and the postoperative complications were identified and recorded. The outcome of hospitalisation was categorized as survival at discharge or death.

Blood sampling timing

Venous blood was collected into tubes containing ethylene diamine tetraacetic acid before surgery, during surgery after correction of the intestinal lesion and during the recovery of anaesthesia. During the postoperative period, samples were taken every 4 hours during the first 4 days (from day 0 until day 4) and then every 12 hours until day 6 (144 hour after the surgery) or until euthanasia.

Leukocytes counts

Hematologic analyses were performed at the time of sampling by use of the Medonic CA 530 (Menarini, Zaventem, Belgium). The technique used by this automated impedance cell haematology analyser was validated for the use in horses (Roleff and others 2007).

Statistical analyses

Population 1:

Means and confidence intervals of the leukocyte counts were computed on the total of 53 horses per survival and time to obtain the observed blood leukocytes kinetics.

Population 1b:

Population 1b consisted in 45 horses from population 1 on which the complete information was available (per protocol analysis) and that survived at least 68 h postoperatively. A receiver operating characteristic (ROC) analysis (Fawcett 2006; Greiner and others 2000; Linden 2006; Metz 1978, 2006) was performed on the 20 first leukocyte counts (i.e., up to 68h postoperatively) on these 45 horses.

Under the Bayesian framework, we assumed repeated measures of blood leukocytes are distributed normally as $y_i^t \sim N(\mu_i^t, (\sigma_i^t)^2)$ where y_i^t is the log-transformed leukocytes, the index i is for the horse ($i = 1, 2, \dots, 45$), and the index t is for the observation within horse ($t = 1, 2, \dots, 20$). We verified the normality assumption via the shape of the histogram of the test values, Q-Q plots and numerical methods of normality test, all provided by SAS procedure Univariate (SAS, 9.1.3, 2003 SAS Institute Inc, Carry, NC, USA). When $t = 1$, $\mu_i^t = \lambda_d^t$ and $\sigma_i^t = (1/\gamma_d^t)$ where d is for the outcome: $d = 1$ if the animal survives until discharged and $d = 2$ if animal dies during hospitalization. When $t > 1$, the conditional means and variances are:

$$\mu_i^t = \lambda_d^t + \rho_d^i (\gamma_d^{t-1}/\gamma_d^t)^{.5} (y_i^{t-1} - \lambda_d^{t-1})$$

$$(\sigma_i^t)^2 = (1/\gamma_d^t) [(1 - (\rho_d^i)^2)]$$

where ρ_d^i is a correlation parameter between successive measures within each horse (adapted from Muller and others 2009). We chose inverse-gamma priors for the hyper-parameters $\gamma_d^t \sim \text{IG}(0.01, 0.01)$, normal priors for $\lambda_d^t \sim \text{N}(0.01, 10^{-6})$ and uniform priors for $\rho_d^i \sim \text{U}(-1,1)$. We used estimates of λ_d^t and σ_i^t to construct the 20 ROC curves, one for each observation within horse (t). The ROC curves represented the trade-off between the false negative (1 - specificity) and false positive (sensitivity) rates for every possible values of log-transformed leukocyte. We computed the sensitivity (at t) as $[\Phi(y_i^t - \lambda_1^t)/\sqrt{(1/\gamma_1^t)}]$, the corresponding specificity as $[\Phi(y_i^t - \lambda_2^t)/\sqrt{(1/\gamma_2^t)}]$, and the area under each ROC curves (Detilleux and others 1999) as $\text{AUC}_t = [\Phi(\lambda_1^t - \lambda_2^t)/\sqrt{(1/\gamma_1^t + 1/\gamma_2^t)}]$ where Φ is the cumulative distribution of a standard normal variable. Finally, we considered the point of the ROC plot with the largest Youden Index (= sensitivity + specificity -1) as the best cut-off for the period considered. We implemented the model in Openbugs (Lunn and others 2009) and ran 3 chains of 100 000 rounds with 5 000 burn-in rounds with different starting values for γ_d^t , λ_d^t and ρ_d^i . We checked convergence through the Gelman and Rubin (1992) statistics and inspected visually the trace plots.

Population 2:

The results obtained from population 1b were tested on a second set of 50 horses (named population 2) that underwent colic surgery in similar conditions within a period of 12 months after the end of data acquisition of population 1(b). Horses of population 2 were treated similarly as population 1b, except for sampling intervals which were every 8 hours. We used thresholds identified in population 1b to classify horses as 'positive' or 'negative' and computed the observed (or crude) sensitivity and specificity as the observed true positive rate and true negative rate, respectively.

Results

Population 1:

This population of 53 horses consisted of 45 Warmbloods, 2 ponies, 2 Arabians, 1 cross bred Arabian, 1 Thoroughbred, 1 Spanish bred and 1 Draft horse. There were 32 mares, 16 geldings and 5 stallions. Their age ranged from 0.5 to 20 years, with a median of 8.0 years. Their weight varied from 203 to 840 kg (median: 560 kg). Box 1 shows the predominant lesion diagnosed during surgery for each horse of population 1.

BOX 1: Predominant lesion of each horse of population 1 diagnosed at the time of surgery

Small intestine (n= 22)	volvulus (n=11)
	incarceration in the epiploic foramen (n=4)
	enteritis (n=2)
	strangulation by a lipoma (n=2)
	ileo-cecal intussusception (n=1)
	incarceration in a mesenteric defect (n=1)
	ileal impaction (n=1)
Large intestine (n=31)	large colon displacement (n= 14, of which 7 nephrosplenic entrapments)
	large colon torsion (n=8)
	typhlitis / colitis (n=3)
	ceco-colic intussusception (n=2)
	cecal torsion (n=2)
	colitis with thromboembolism of the pelvic flexure (n=1)
	abdominal wall perforation with peritonitis and typhlitis (n=1)

Of 53 horses, 12 were non-survivors (euthanased due to severe shock or recurrent/uncontrollable pain). For the horses euthanized during hospitalisation, the survival time varied from 0.5 day to 20 days with a median time of 8.0 days.

The kinetics of leukocyte counts according to the outcome are shown in Fig 1. They were significantly different between survivors and non-survivors at 28, 36, 48 and 60 h postoperatively as shown by the non-overlapping of the confidence intervals. The kinetics of blood leukocytes in survivors is higher than in non-survivors from admission until 80h postoperatively.

Population 1b:

Bayesian posterior point estimates for the AUC (area under the curve) are shown in Fig 2 along with their 95% credibility intervals. All were statistically higher than 50% suggesting log-transformed blood leukocyte count has the ability to correctly classify horses that will survive or not after surgery (better than by chance alone).

The AUC were not statistically different from each other (credibility intervals overlapped) but the highest AUC was observed at 36h postoperatively. The ROC curve with its credibility interval for this time-point is shown in Fig 3. The point on this ROC curve at which Youden index was the highest

was for a blood leukocyte count = $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ with a sensitivity = 69.97% and a specificity = 85.47% (the test was considered positive when a blood leukocyte count $\leq 3.9 \times 10^3$ leukocyte/ mm^3 was observed). At 36h postoperatively, non-survivor horses were more likely to have a blood leukocyte count $\leq 3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ than survivor horses.

In Figure 2, we defined a region for which AUC posterior median was higher than 80% (from 28 to 60 h postoperatively) as the most interesting region to obtain blood leukocyte thresholds with the best prognostic accuracy. These leukocyte thresholds vary from 3.8 up to $4.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ blood (Table 1). At each hour post-operation, these cut-off values have the best prognostic accuracy (best Youden index) as compared to other blood leukocyte values observed at that hour post-operation. For this entire period (28 to 60h postoperatively), we have chosen 3.9×10^3 leukocytes/ mm^3 blood as the best cut-off because the AUCs at each time-point for the period were not significantly different from each other (Fig 2), because it has the highest specificity and the highest Youden index, and because it is almost the lowest value.

Table 1: Sensitivity (%), specificity (%) and Youden index (%) for blood leukocyte counts with the best Youden index from 28 to 60 hours post-operation (population 1b).

Hours post-operatively	Leukocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Sensitivity	Specificity	Youden index
28	4.1	71.90	80.80	52.70
32	3.8	62.55	81.19	43.74
36	3.9	69.97	85.47	55.44
40	4.1	65.44	84.34	49.78
44	4.5	75.63	73.69	49.32
48	4.4	66.15	81.26	47.41
52	4.9	80.71	71.27	51.98
56	4.2	65.66	82.46	48.12
60	4.5	75.01	75.82	50.83

Population 2:

This population (50 horses) consisted in 30 Warmbloods, 5 ponies, 2 Trotters, 2 Appaloosas, 2 Frisians, 2 Fjords, 1 Arabian, 1 cross bred Arabian, 1 Quarter horse, 1 Paint horse, 1 Spanish bred, 1 Haflinger and 1 Irish Cob. There were 24 mares, 21 geldings and 5 stallions. Their age ranged from 0.5 to 22 years, with a median of 7.5 years. Their weight varied from 145 to 728 kg (median: 505 kg). Box 2 shows the predominant lesion diagnosed during surgery for each horse of population 2.

BOX 2: Predominant lesion of each horse of population 2 diagnosed at the time of surgery

Small intestine (n= 20)	volvulus (n=6)
	incarceration in the epiploic foramen (n=1)
	strangulation by a lipoma (n=4)
	umbilical hernia (Richter) (n=2)
	inguinal hernia (n=4)
	ileal impaction (n=3)
Large intestine (n=30)	large colon displacement (n= 16, of which 1 nephrosplenic entrapments, and 3 sand impactions)
	large colon torsion (n=7)
	typhlitis / colitis (n=3)
	large colon impaction (n=2)
	cecal torsion (n=1)
	volvulus of the small colon with foreign body (n=1)

In this population, 13 out of the 50 horses died or were euthanized during hospitalization. Using the range of thresholds obtained during the period of 28 to 60 hours post-operation in population 1b (see Table 1), we computed the sensitivity and specificity for the period of interest in the population 2 (Table 2). The best cut-off was again at blood leukocyte count of $3.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ with a specificity of 75.82% and a sensitivity of 44.12%.

Table 2: Sensitivity (%), specificity (%) and Youden index (%) for different blood leukocyte counts in the population 2 during the period 28 to 60 hours post-operation.

Leukocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Sensitivity	Specificity	Youden index
3.9	44.12	75.82	19.94
4.0	44.12	73.63	17.75
4.2	47.06	71.43	18.49
4.4	50.00	64.84	14.84
4.5	50.00	63.74	13.74
4.7	58.82	60.44	19.26
4.9	61.76	56.04	17.80

Populations 1b and 2:

Therefore, as it was confirmed in the population 2, the value of 3.9×10^3 leukocytes/mm³ appears to be the best cut-off value during the period of interest (28 to 60 h postoperatively) (see Tables 1 and 2). A leukocyte count $\leq 3.9 \times 10^3$ /mm³ during this period can often be related to an unfavourable outcome.

Discussion

The biphasic blood leukocytes kinetics observed in the present study (a decrease followed by an increased leukocytes count) is similar – even if prolonged in time - to the kinetics of human blood leukocytes observed after experimental endotoxaemia in a model of systemic inflammatory response syndrome termed as SIRS (Calvano and Coyle 2012). In our non-survivor horses, this biphasic response was even more accentuated.

While the pathophysiology of SIRS and the events leading to multiple organ dysfunction syndrome and death are not completely understood (Bosmann and Ward 2012), it seems that leukocytes and especially neutrophils could play a crucial role (Weiss and others 2009). At sites of infection or tissue injury, neutrophil lifespan is prolonged for effective host defence (Milot and Filep 2011). Neutrophil apoptosis was found to be inversely proportional to the severity of sepsis and was therefore proposed as a marker of the sepsis severity (Fialkow and others 2006). The kinetic of blood leukocytes according to the outcome described in the present study is thus a further step to improve our knowledge of inflammation related to surgical colic in horses. The leukocytes kinetics may be used to study different treatment protocols aiming to modulate the inflammatory response. Further, with the help of leukocyte kinetics, we can explain the possible deleterious effects of neutrophils by their excessive activation and release of large amounts of inflammatory mediators (i.e cytokines), proteolytic enzymes (i.e elastase, cathepsin, matrix metalloproteinases) and oxidant enzymes (i.e. NADPH-oxidases, NO-synthase, myeloperoxidase (MPO)). A significant increase of plasma MPO concentration was yet observed in horses suffering from colic or laminitis (de la Rebiere de Pouyade and others 2010; Deby-Dupont and others 1998; Grulke and others 2008; Riggs and others 2007). Recently, the MPO index was investigated as a diagnostic indicator of systemic inflammation in horses (Schwarz and others 2012).

We found that in our hospital, the horses that did not survive were more likely to present at least one blood leukocyte count $\leq 3.9 \times 10^3$ /mm³ between 28 and 60 hours after colic surgery. Even if the sensitivity of the test is lower than 50% in population 2, the specificity equal or higher than 70% in

both populations indicates that few errors will be made among survivor horses. Although this cut-off value was computed during the postoperative period, and thus when the surgical expenses have already been invested, it occurred quite early during the postoperative period. It can be used as an additional tool when the final outcome remains unclear in a horse developing severe postoperative complications and helps to avoid prolonging life and hopeless suffering of such horses. Further this test has economic advantages, as it is inexpensive and it can be useful in avoiding the expensive costs of intensive care in desperate cases.

In the current study, we reported estimates of sensitivity and specificity of blood leukocyte counts. These values are not equivalent to probabilities of mortality/ survival, which are positive and negative predictive values. As predictive values depend on the prevalence of the condition, it will be wrong for clinicians to directly apply published predictive values of a study to their own populations, especially when the prevalence of the condition (in our case mortality after colic surgery) in their population differs from the prevalence of condition in the population to which it is compared (Akobeng 2007). Therefore, clinicians should use the sensitivity and specificity published here in relationship with the prevalence of mortality after colic surgery in their own hospital population. Like this, they will be able to determine positive and predictive values of the test for their own hospital population.

However, a major limitation of the present study is that blood leukocyte count was the only parameter used to evaluate the outcome after surgery, and that clinical and clinicopathological data were not included in our statistical model. Therefore, the blood leukocyte count should be associated with predictors of mortality/ survival after colic surgery determined by other studies.

Morton and Blikslager (2002) and Driscoll and others (2008) found that an increased heart rate 24 hours after small or large intestinal resection and anastomosis was significantly associated with non-survival. Postoperative pain, ileus, endotoxemia, septic peritonitis, repeat celiotomy were also associated with postoperative mortality (Driscoll and others 2008; Mair and Smith 2005b; Morton and Blikslager 2002; Stephen and others 2004). Survival was found to be decreased in horses that had suffered from an incarceration in the epiploic foramen (Morton and Blikslager 2002; Proudman and others 2002). Various other parameters have been evaluated for prognosis after colic surgery, with conflicting results for some of them, depending on the study (Mair and others 2007).

Our results do not suggest that blood leukocyte must be counted every 4 or 8 hours postoperatively in every horse after colic surgery but they can help interpreting the postoperative leukopenia and give a way to take advantage from the blood leukocyte count obtained from the routine haematological profiles after colic surgery. Moreover, they provide evidence for further research to test the value of blood leukocyte counts alongside other parameters in a wider population of horses.

In conclusion, routine values of blood leukocyte counts can be used as an additional prognostic indicator after colic surgery alongside other predictors previously associated with the outcome.

Acknowledgements

The authors would like to thank Stéphanie Barbry, Hélène Calais, Mariana De Carvalho Torres Magalhaes, Pere Espinal Serra, Eleonora Guidi, Aurélia Leroux, Sonia Parrilla Hernandez and Aurélie Thomas for blood sampling and leukocytes counts.

References:

- ABUTARBUSH, S. M., CARMALT, J. L. & SHOEMAKER, R. W. (2005) Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). *Can Vet J* 46, 800-805
- AKOBENG, A. K. (2007) Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatr* 96, 338-341
- BAKER, J. R. & ELLIS, C. E. (1981) A survey of post mortem findings in 480 horses 1958 to 1980: (2) disease processes not directly related to the cause of death. *Equine Vet J* 13, 47-50
- BOSMANN, M. & WARD, P. A. (2012) The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol pii: S1471-4906(12)00162-7*. doi: 10.1016/j.it.2012.09.004
- CALVANO, S. E. & COYLE, S. M. (2012) Experimental human endotoxemia: a model of the systemic inflammatory response syndrome? *Surg Infect (Larchmt)* 13, 293-299
- CORLEY, K. T., DONALDSON, L. L. & FURR, M. O. (2005) Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet J* 37, 53-59
- DALLAP SCHAER, B. L., ACETO, H., CARUSO, M. A., 3RD & BRACE, M. A. (2012) Identification of predictors of Salmonella shedding in adult horses presented for acute colic. *J Vet Intern Med* 26, 1177-1185
- DE LA REBIERE DE POUYADE, G., RIGGS, L. M., MOORE, J. N., FRANCK, T., DEBY-DUPONT, G., HURLEY, D. J. & SERTEYN, D. (2010) Equine neutrophil elastase in plasma, lamina propria, and skin of horses administered black walnut heartwood extract. *Vet Immunol Immunopathol* 135, 181-187
- DEBY-DUPONT, G., GRULKE, S., CAUDRON, I., MATHY-HARTERT, M., BENBAREK, H., DEBY, C., LAMY, M. & SERTEYN, D. (1998) Equine neutrophil myeloperoxidase in plasma: design of a radio-immunoassay and first results in septic pathologies. *Vet Immunol Immunopathol* 66, 257-271

- DETILLEUX, J., ARENDT, J., LOMBA, F. & LEROY, P. (1999) Methods for estimating areas under receiver-operating characteristic curves: illustration with somatic-cell scores in subclinical intramammary infections. *Prev Vet Med* 41, 75-88
- DRISCOLL, N., BAIA, P., FISCHER, A. T., BRAUER, T. & KLOHNEN, A. (2008) Large colon resection and anastomosis in horses: 52 cases (1996-2006). *Equine Vet J* 40, 342-347
- DUKTI, S. & WHITE, N. A. (2009) Prognosticating equine colic. *Vet Clin North Am Equine Pract* 25, 217-231
- DYSON, S. (1983) Review of 30 cases of peritonitis in the horse. *Equine Vet J* 15, 25-30
- EPSTEIN, K. L., BRAINARD, B. M., GOMEZ-IBANEZ, S. E., LOPES, M. A., BARTON, M. H. & MOORE, J. N. (2011) Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 25, 307-314
- FALEIROS, R. R., JOHNSON, P. J., NUOVO, G. J., MESSER, N. T., BLACK, S. J. & BELKNAP, J. K. (2011) Laminar leukocyte accumulation in horses with carbohydrate overload-induced laminitis. *J Vet Intern Med* 25, 107-115
- FAWCETT, T. (2006) An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* 27, 861-874
- FEIGE, K., STEIGER, R., GRAF, U. & SCHOBERL, M. (1997) [Peritonitis in horses: a retrospective study of 95 cases]. *Tierarztl Prax* 25, 55-61
- FIALKOW, L., FOCESATTO FILHO, L., BOZZETTI, M. C., MILANI, A. R., RODRIGUES FILHO, E. M., LADNIUK, R. M., PIEROZAN, P., DE MOURA, R. M., PROLLA, J. C., VACHON, E. & DOWNEY, G. P. (2006) Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 10, R155
- FISCHER, A. T., JR. (1989) Diagnostic and prognostic procedures for equine colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract* 5, 335-350
- GELMAN, A. & RUBIN, D. B. (1992) Inference from iterative simulation using multiple sequences. *Statistical science* 7, 457-472
- GREINER, M., PFEIFFER, D. & SMITH, R. D. (2000) Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 45, 23-41
- GRULKE, S., FRANCK, T., GANGL, M., PETERS, F., SALCICCIA, A., DEBY-DUPONT, G. & SERTEYN, D. (2008) Myeloperoxidase assay in plasma and peritoneal fluid of horses with gastrointestinal disease. *Can J Vet Res* 72, 37-42
- KRISTA, K. M. & KUEBELBECK, K. L. (2009) Comparison of survival rates for geriatric horses versus nongeriatric horses following exploratory celiotomy for colic. *J Am Vet Med Assoc* 235, 1069-1072

- LEBLOND, A., VILLARD, I., LEBLOND, L., SABATIER, P. & SASCO, A. J. (2000) A retrospective evaluation of the causes of death of 448 insured French horses in 1995. *Vet Res Commun* 24, 85-102
- LINDEN, A. (2006) Measuring diagnostic and predictive accuracy in disease management: an introduction to receiver operating characteristic (ROC) analysis. *J Eval Clin Pract* 12, 132-139
- LITTLE, D., TOMLINSON, J. E. & BLIKSLAGER, A. T. (2005) Post operative neutrophilic inflammation in equine small intestine after manipulation and ischaemia. *Equine Vet J* 37, 329-335
- LUNN, D., SPIEGELHALTER, D., THOMAS, A. & BEST, N. (2009) Rejoinder to commentaries on 'The BUGS project: Evolution, critique and future directions'. *Stat Med* 28, 3081-3082
- MAIR, T. S. & SMITH, L. J. (2005a) Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy. *Equine Vet J* 37, 296-302
- MAIR, T. S. & SMITH, L. J. (2005b) Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 2: Short-term complications. *Equine Vet J* 37, 303-309
- MAIR, T. S., SMITH, L. J. & SHERLOCK, C. E. (2007) Evidence-based gastrointestinal surgery in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 23, 267-292
- METZ, C. E. (1978) Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 8, 283-298
- METZ, C. E. (2006) Receiver operating characteristic analysis: a tool for the quantitative evaluation of observer performance and imaging systems. *J Am Coll Radiol* 3, 413-422
- MILOT, E. & FILEP, J. G. (2011) Regulation of neutrophil survival/apoptosis by Mcl-1. *ScientificWorldJournal* 11, 1948-1962
- MORRIS, D. D., WHITLOCK, R. H. & PALMER, J. E. (1983) Fecal leukocytes and epithelial cells in horses with diarrhea. *Cornell Vet* 73, 265-274
- MORTON, A. J. & BLIKSLAGER, A. T. (2002) Surgical and postoperative factors influencing short-term survival of horses following small intestinal resection: 92 cases (1994-2001). *Equine Vet J* 34, 450-454
- MULLER, B., VOUNATSOU, P., NGANDOLO, B. N., DIGUIMBAYE-DJAIBE, C., SCHILLER, I., MARG-HAUFE, B., OESCH, B., SCHELLING, E. & ZINSSTAG, J. (2009) Bayesian receiver operating characteristic estimation of multiple tests for diagnosis of bovine tuberculosis in Chadian cattle. *PLoS One* 4, e8215
- PRANGE, T., HOLCOMBE, S. J., BROWN, J. A., DECHANT, J. E., FUBINI, S. L., EMBERTSON, R. M., PERONI, J., RAKESTRAW, P. C. & HAUPTMAN, J. G. (2010) Resection and anastomosis of the descending colon in 43 horses. *Vet Surg* 39, 748-753

- PROUDMAN, C. J., SMITH, J. E., EDWARDS, G. B. & FRENCH, N. P. (2002) Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity. *Equine Vet J* 34, 432-437
- RIGGS, L. M., FRANCK, T., MOORE, J. N., KRUNKOSKY, T. M., HURLEY, D. J., PERONI, J. F., DE LA REBIERE, G. & SERTEYN, D. A. (2007) Neutrophil myeloperoxidase measurements in plasma, lamina propria, and skin of horses given black walnut extract. *Am J Vet Res* 68, 81-86
- ROLEFF, S., ARNDT, G., BOTTEMA, B., JUNKER, L., GRABNER, A. & KOHN, B. (2007) Clinical evaluation of the CA530-VET hematology analyzer for use in veterinary practice. *Vet Clin Pathol* 36, 155-166
- SCHWARZ, B. C., VAN DEN HOVEN, R. & SCHWENDENWEIN, I. (2012) Diagnostic value of the neutrophil myeloperoxidase index in horses with systemic inflammation. *Vet J* 191, 72-78
- SEAHORN, T. L., GAUNT, S. D. & BERRY, C. (1994) Blood cell deformability in horses with intestinal colic. *Am J Vet Res* 55, 321-324
- STEPHEN, J. O., CORLEY, K. T., JOHNSTON, J. K. & PFEIFFER, D. (2004) Factors associated with mortality and morbidity in small intestinal volvulus in horses. *Vet Surg* 33, 340-348
- SUTTON, G. A., ERTZMAN-GINSBURG, R., STEINMAN, A. & MILGRAM, J. (2009) Initial investigation of mortality rates and prognostic indicators in horses with colic in Israel: a retrospective study. *Equine Vet J* 41, 482-486
- VAN DER LINDEN, M. A., LAFFONT, C. M. & SLOET VAN OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M. M. (2003) Prognosis in equine medical and surgical colic. *J Vet Intern Med* 17, 343-348
- VISSER, M. B. & POLLITT, C. C. (2011) Lamellar leukocyte infiltration and involvement of IL-6 during oligofructose-induced equine laminitis development. *Vet Immunol Immunopathol* 144, 120-128
- WALLIN, L., STRANDBERG, E., PHILIPSSON, J. & DALIN, G. (2000) Estimates of longevity and causes of culling and death in Swedish warmblood and coldblood horses. *Livestock production science*, 275-289
- WEISS, D. J. & EVANSON, O. A. (2003) Evaluation of activated neutrophils in the blood of horses with colic. *Am J Vet Res* 64, 1364-1368
- WEISS, M., HUBER-LANG, M., TAENZER, M., TRAEGER, K., ALTHERR, J., KRON, M., HAY, B. & SCHNEIDER, M. (2009) Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Med Inform Decis Mak* 9, 25

Figures legends

Figure 1: Kinetics of blood leukocyte counts (means in $10^3/\text{mm}^3$ +/- confidence intervals) according to the outcome, from admission in clinic until 144 h postoperatively (postop) in population 1. *: significant differences of mean blood leukocyte counts between survivors and non-survivors (as shown by the non-overlapping of the confidence intervals).

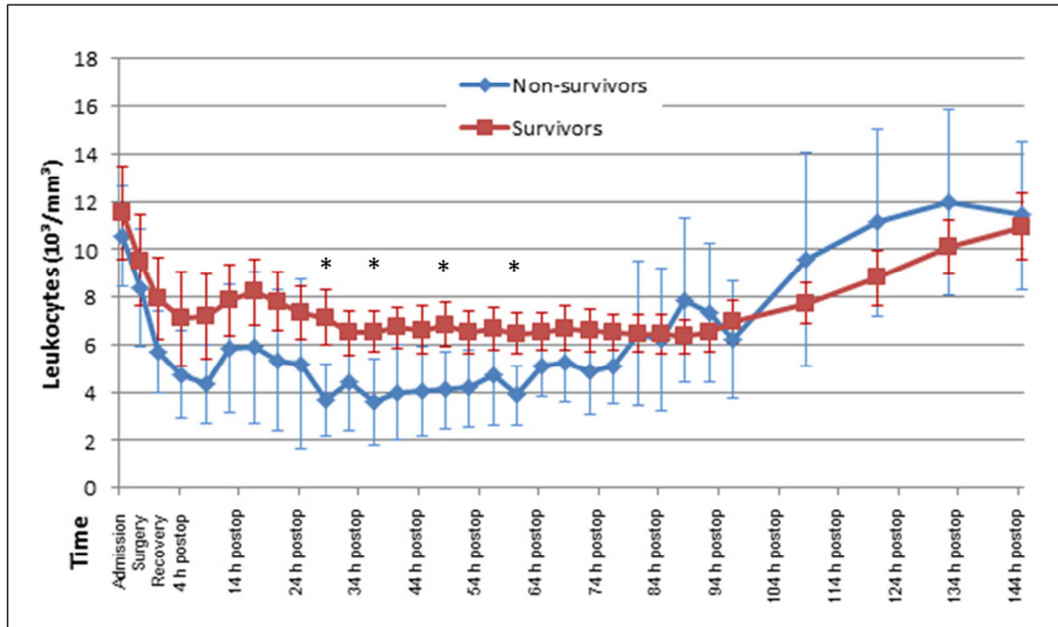


Figure 2: Posterior Bayesian (and 95% credibility interval) estimates of the area under the ROC curves for time from admission to 68h postoperatively (postop) in population 1b. The blue lines correspond to the credibility intervals around the AUC posterior medians (squares).

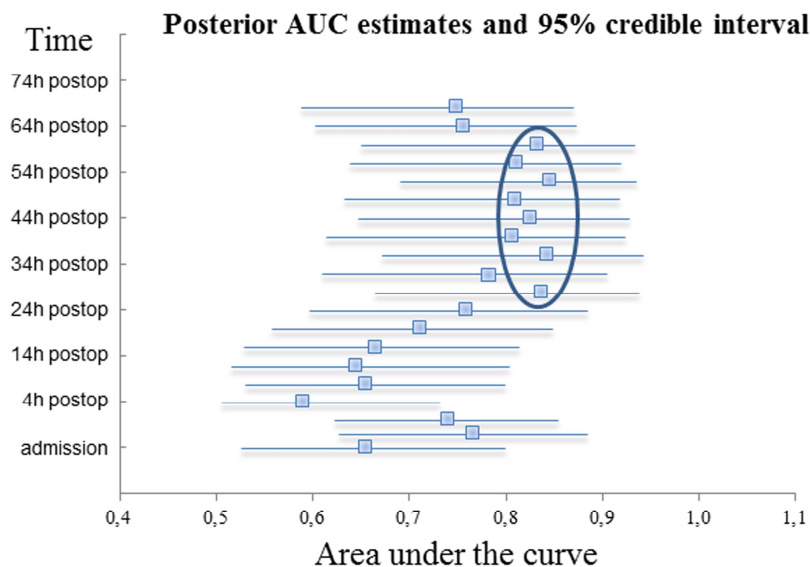
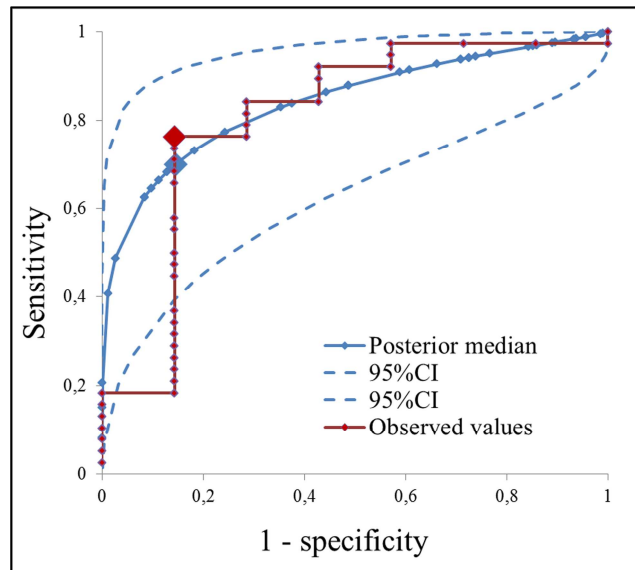


Figure 3: Observed (plain red line) and posterior Bayesian (plain blue line) with its 95% credibility interval (CI - hatched blue line) estimates of the ROC curve at 36 h postoperatively. The enlarged points are the points with the highest Youden indices.



Etude 2 :

Assessment of systemic inflammation by time-trends of blood granulocyte count and plasma myeloperoxidase and elastase concentrations following colic surgery

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 2016, 26 (4): 541-548

Alexandra Salciccia, Sigrid Grulke, Geoffroy de la Rebière de Pouyade, Thierry Franck, Johann Detilleux, Didier Serteyn and Charlotte Sandersen

This study was partially funded by Fonds spéciaux de la Recherche 2009.

The authors declare no conflicts of interest.

Preliminary results of this study were presented in abstract form at the 10th International Equine Colic Research Symposium (AAEP), Indianapolis, July 2011.

Running title: Inflammatory marker trends in horses with colic

Abbreviations

ELT	elastase
MPO	myeloperoxidase
ROS	reactive oxygen species

Abstract

Objective: To determine changes in blood granulocyte counts and in plasma myeloperoxidase (MPO) and elastase (ELT) concentrations in surgical colic cases, and to determine the relationship between these changes and the surgical procedure performed, occurrence of postoperative ileus, and final outcome.

Design: Prospective clinical study conducted over a 12 month period.

Setting: University Teaching Hospital.

Animals: Fifty-three horses undergoing emergency laparotomy and surviving at least 12 hours postoperatively.

Interventions: Blood samples were taken before surgery, during surgery, at the recovery from anesthesia, and then serially until the 150th hour after the first blood sampling. Granulocyte counts were performed by an automated cell hematology analyzer. Specific ELISAs were performed for the MPO and ELT measurements. Mixed models were used to compare the time-trends of the 3 parameters.

Measurements and main results: Taking all horses together, the time-trends of MPO and ELT were not significantly different from each other, but they were significantly different from the granulocyte time-trend. The type of surgical procedure did not influence the time-trends of the 3

parameters. Significant changes in the granulocyte time-trends were associated with postoperative ileus and outcome. Significant changes in the MPO time-trends were associated with outcome. The ELT time-trends were not influenced by ileus or outcome.

Conclusions: Granulocyte counts and MPO change over time and are related to the severity of the inflammatory reaction in surgical colic cases. These time-trends may allow evaluation of treatment efficacy in an effort to modulate excessive granulocyte activation and degranulation.

Keywords: blood, trends, equine critical care, statistical modeling, gastrointestinal colic, inflammation

Introduction

Despite considerable progress in the area of surgery and intensive care, colic remains a major cause of equine morbidity and mortality.¹⁻³ Hospital discharge rates of 54.5 – 70.3% have been reported for horses undergoing colic surgery,⁴⁻⁸ and persistent pain/colic, postoperative ileus, endotoxemic shock, peritonitis, colitis/diarrhea, laminitis, jugular thrombophlebitis, or incisional drainage/ herniation can complicate the post-operative period.^{5, 6, 9-12}

Leukocytes, and especially neutrophils, are involved in the pathogenesis of ileus,¹³ peritonitis,^{14,15} laminitis,^{16,17} and wound healing.¹⁸ Tissue injury as occurs during colic and surgery may result in systemic neutrophil activation and systemic inflammatory response syndrome (SIRS).¹⁹⁻²¹ Systemic inflammatory response syndrome can be seen in horses suffering from colic and postoperative complications,²²⁻²⁴ and can lead to life-threatening problems such as laminitis and renal failure. It has been shown in horses with colic that the kinetics of blood leukocytes during the perioperative period differ with outcome, and that postoperative blood leukocyte counts may predict outcome.²⁵

Activation of neutrophils induces the production of reactive oxygen species (ROS) and the release of inflammatory mediators and several oxidative and proteolytic enzymes such as myeloperoxidase (MPO) and elastase (ELT).^{26,27} Myeloperoxidase exacerbates mitochondrial damage initiated by the ischemia-reperfusion phenomenon, and thereby alters mitochondrial function.²⁸ Increased concentrations of MPO and ELT in plasma, other biologic fluids, and tissues are considered markers of neutrophil activation and degranulation.^{17,29-31} Plasma concentrations of MPO are higher in horses after colic surgery than at admission, are different in survivors and non-survivors of colic surgery,³² and differ between strangulated and non-strangulated intestinal pathology.³³ Plasma ELT concentrations are also increased in horses with colic.³⁴ However, investigations regarding MPO and

ELT concentrations in horses with colic involved exclusively large intestinal pathology or reported measurements at limited points in time. Comparing serial blood granulocyte counts with plasma ELT and MPO concentrations during the perioperative period would improve the understanding of granulocyte activation and degranulation in surgical colic cases. This knowledge could help in the development of new therapies targeted against the degranulation products of granulocytes.

The aims of this study were to describe the time-trends of blood granulocyte counts and plasma MPO and ELT concentrations during the perioperative period in horses undergoing colic surgery, and to evaluate the relationship between such time-trends and the type of surgical procedure, the presence of ileus, and outcome. The authors hypothesized that granulocyte count and MPO and ELT plasma concentrations would be related to surgical procedure, ileus, and survival after abdominal surgery in horses.

Materials and Methods

Horses

The study included 53 horses that underwent colic surgery at the Equine Clinic of the Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Belgium, over a period of 12 months. Only horses with a survival time of at least 12 hours following surgery were included. Signalment and clinical data were obtained from a review of the medical records. All horses underwent a complete physical and rectal examination as well as a nasogastric intubation at admission. Venous blood gas analysis and hematologic and biochemical profiles were performed. Peritoneal fluid was recovered when available. All horses were treated surgically by ventral midline celiotomy under general anesthesia. Surgical procedures entailed gas decompression, repositioning, small intestinal massage, enterotomy, and/or resection and anastomosis. Following recovery from anesthesia, the horses were kept in the ICU and treated with intravenous lactated Ringer's solution^a supplemented with glucose and electrolytes as required, and removal of gastric reflux until progressive intestinal motility resumed. Routine postoperative medication included sodium penicillin^b (20,000 UI/kg IV q 6 h) and gentamicin^c (6.6 mg/kg IV q 24 h) for 8 – 10 days following surgery. Enoxaparin^d (160 mg/horse SC q 24 h) and flunixin meglumine^e (0.25 mg/kg IV q 8 h) were given for a minimum of 3 days after surgery, while phenylbutazone^f (2 mg/kg IV q 12 h) was given during the first 5 days after surgery. Additional analgesia was provided as necessary. Gastrointestinal prokinetics were used in all cases with small intestinal involvement and in large intestinal cases that developed ileus. All cases received lidocaine^g at 1.3 mg/kg + 0.05 mg/kg/minute IV as a constant rate infusion. Some cases that did not respond to

lidocaine received metoclopramide^h or erythromycinⁱ depending on the surgeon's preference. Antimicrobial therapy and other treatments were tailored to the patient's response to treatment.

The affected portion of the gastrointestinal tract, the disease process, the lesion type (strangulated versus non-strangulated obstruction or inflammatory bowel disease) and the surgical procedure were recorded. Surgical procedure was classified as “resection and anastomosis and/or an enterotomy” versus “other manipulations without incising the intestinal wall”. Postoperative complications were recorded. Ileus was defined as a nasogastric reflux volume > 20 liters during a 24-hour period after surgery or a volume > 8 liters at any single sampling time after surgery, as reported by Roussel and others.³⁵ The outcome of hospitalization was categorized as survival to discharge or death. Horses euthanatized solely for financial reasons were excluded from the study.

Blood sample collection and handling

Venous blood was collected into tubes containing EDTA^j before surgery (at admission for most cases, and considered 0h); during surgery after correction of the intestinal lesion (considered 3h); and during anesthetic recovery (considered 6h). During the postoperative period, samples were taken every 4 hours during the first 4 days (from 10h until 102h) and then every 12 hours until day 6 (150th hour after the first blood sampling) or until euthanasia. Blood was analyzed hematologically^k and then centrifuged at $1000 \times g^l$ for 10 minutes at room temperature. The plasma was aliquoted and frozen at -20°C until assayed.

Granulocyte counts and MPO and ELT assays

Total and differential leukocyte counts were performed at the time of sampling by use of an automated impedance cell hematology analyzer. This automated impedance cell hematology analyzer has shown reliable and acceptable results for equine differential leukocyte counts.³⁶ The reference interval of granulocyte blood counts of $3 - 9 \times 10^6/\text{ml}$ is that established by our laboratory. Myeloperoxidase was assayed with a specific ELISA^m developed by Franck and others³⁷ and validated for the assay of equine MPO in EDTA plasma diluted 40 x before the assay. Neutrophil ELT was assayed with a specific ELISAⁿ developed by de la Rebière de Pouyade and others³⁴ and validated for the assay of equine ELT in EDTA plasma diluted 6 x before the assay. Normal MPO concentration of healthy horses of $181.80 \pm 64.74 \text{ ng/ml}$ (mean \pm SD) was determined in our laboratory and previously reported by Franck and others.³⁷ Normal concentration of ELT of $32.53 \pm 4.6 \text{ ng/ml}$ was determined in our laboratory and reported previously by de la Rebière de Pouyade and others.³⁴

Statistical analysis

Normality assumptions were tested using univariate analysis (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov statistic, the Anderson-Darling statistic, and the Cramér-von Mises). The value of the Shapiro statistic was 0.34 for MPO, 0.85 for granulocytes and 0.56 for ELT. Next, a boxcox transformation (SAS procedure proc TRANSREG) was performed to identify a transformation to normality. The transformation was the log for all variables.

Then, normality assumptions of the log-transformed variables were tested again with the univariate procedure. The associated P -values were close to $P = 0.01$, much better than the P -values ($P < 0.0001$) observed on the crude data. The histogram was analyzed. The values of the Shapiro statistic was 0.96 for log(MPO), 0.98 for log(granulocytes) and 0.99 for log(ELT).

Part 1 – The mixed model used to analyze whether time-trends of the 3 parameters (granulocytes, MPO concentration, ELT concentration) were different was as follows:

$$y_{ijklt} = \mu + S_l + b_1 W_{ikl} + b_2 A_{ikl} + b_3 T_{ikl} + b_4 T^2_{ikl} + I_{ikl} + \epsilon_{ijklt} \quad [1]$$

where y_{ijklt} is the value at time t for the k th parameter ($k = 1, 2, 3$) for the i th individual ($i = 1, 2, \dots, 53$); μ is the overall mean; S_l is the fixed effect of sex ($l = 1, 2, 3$); W_{ikl} and A_{ikl} are the values for weight and age at the start of the study; T_{ikl} is the time in days since the entry in the study; ϵ_{ijklt} is the error term; and b_1, b_2, b_3 and b_4 are the regression coefficients. The variable I_{ikl} is a dummy variable taking the value of 1 if $T_{ikl} = 0$, and $I_{ikl} = 0$ otherwise. The random effects ϵ_{ijklt} were assumed normally distributed with null mean and $\text{var}(\epsilon_{ijklt})$ block diagonal with blocks corresponding to the animals and with each block having the compound-symmetry structure. This structure was chosen to allow cross-equation contemporaneous correlations. Contrasts between the estimates of b_3 (and b_4) were computed to test whether linear (and quadratic trends) were different across parameters.

Part 2 – Three separate mixed models were applied to analyze whether time-trends were similar according to each of the 3 binary factors under study, i.e., intraoperative manipulations (“resection and anastomosis and/or enterotomy” or “other manipulations without incising the intestinal wall”), development of postoperative ileus (yes or no) or outcome (death or survival to discharge). Each model was as follows:

$$y_{ijklt} = \mu + S_l + b_1 W_{ijkl} + b_2 A_{ijkl} + b_3 T_{ijkl} + b_4 T^2_{ijkl} + I_{ijkl} + \epsilon_{ijklt} \quad [2]$$

where y_{ijklt} is the value at time t for the k th parameter ($k = 1, 2, 3$); μ is the overall mean; S_i is the fixed effect of sex ($i = 1, 2, 3$); W_i and A_i are the values for weight and age at the start of the study; T_{it} is the time in days since the entry in the study; ϵ_{ijklt} is the error term; and b_1 , b_2 , b_{3jk} and b_{4jk} are the regression coefficients with j representing a category of the factor ($j = 1, 2$). The variable I_{ik} is a dummy variable taking the value of 1 if $T_{it} = 0$, and $I_{ik} = 0$ otherwise. Differences between the estimates of b_{31k} and b_{32k} were computed to test whether linear trend in the k th parameter was different between categories of the factor (as above, intraoperative manipulations; development of postoperative ileus; outcome). The random effects ϵ_{ijklt} were assumed normally distributed with null mean and $\text{var}(\epsilon_{ijklt})$ block diagonal with blocks corresponding to the animals and with each block having the compound-symmetry structure.

All computations were done on SAS 9.1^o using the procedure Proc Mixed, with Satterthwaite degrees of freedom. The significance level was set at $P < 0.05$.

Results

Fifty-three horses comprising 45 Warmbloods, 2 ponies, 2 Arabians, 1 crossbred Arabian, 1 Thoroughbred, 1 Purebred Spanish horse, and 1 Draft horse were included in the study. There were 32 mares, 16 geldings, and 5 stallions. Their age ranged from 0.5 – 20 years, with a median of 8.0 years. Their weight ranged from 203 – 840 kg (median, 560 kg). Table 1 lists the predominant lesion diagnosed during surgery for each horse. A resection and anastomosis and/or enterotomy was performed in 8 horses. Resection and anastomosis of small intestine was performed in 3 cases, typhlotomy in 2 cases, and resection and anastomosis of the pelvic flexure was performed in 1 case. Two horses underwent a resection and anastomosis of the cecum (1 via colotomy and 1 without colotomy). Postoperative ileus was diagnosed in 21 horses. Forty-one horses survived to discharge from the clinic. Twelve horses were euthanized during the postoperative period beyond 12 hours after the surgery; 2 for severe shock; 6 for recurrent, uncontrollable pain; and 4 for combined shock and pain. For the horses euthanized during this period, the survival time varied from 0.5 day to 20 days with a median time of 8.0 days.

When all horses were considered together, the time-trends of MPO and ELT concentrations were significantly different from the time-trend of granulocyte counts. The time-trends of MPO and ELT concentrations were not significantly different from each other. The time-trends of granulocyte counts and MPO and ELT concentrations are shown in Figure 1. The type of surgical manipulation did not influence the time-trends of the 3 parameters. The time-trends of granulocyte count (Figure 2) were significantly different between horses that developed postoperative ileus and those that did not,

whereas the time-trends of MPO and ELT concentrations were not associated with development of ileus. The time-trends of granulocyte count and MPO concentration were significantly different between survivors and non-survivors (Figure 3), whereas the ELT concentration time-trends were not.

Discussion

The search for inflammatory markers has been one focus of human and veterinary medicine over the past several decades.³⁸ Clinically, the number of circulating neutrophils is one marker of sepsis,^{22,39,40} and other parameters such as acute phase proteins have also been described.³⁸

The immediate and rapid decrease of circulating granulocytes in this population of horses may be explained by endotoxemia, by migration to the peritoneal cavity and intestines because of the intense stimulation of the laparotomy, or by the pathological process. These results are similar to those of a previous study in which a similar phenomenon was observed.²⁵ Weiss and Evanson⁴¹ showed also that activated blood neutrophils are a negative prognostic indicator in horses with strangulating obstruction.

Interestingly, the time-trend of granulocyte count was significantly different from the time-trends of MPO and ELT concentrations. Indeed, the decrease in peripheral granulocyte count was temporally associated with an increase in plasma MPO and ELT concentrations during the first 3 hours. This increase in plasma MPO and ELT concentrations reflects intensive degranulation of the activated neutrophils.⁵¹ Beyond 50 hours post-admission, the curve shows an increase of the number of circulating granulocytes, probably due to the recruitment of immature granulocytes.

The results of the present study corroborate the recent work of Schwarz and others,⁴² who have demonstrated that a low MPO content in the neutrophils (MPO index) could be considered as an indicator of systemic inflammation in horses, especially when the blood leukocyte count is within the reference interval. The low content can be explained by the MPO release that occurs during activation.⁴²

The lack of association between the time-trends of granulocyte count, MPO concentration, and ELT concentration and the type of surgical procedure suggests that resection and anastomosis or enterotomy is not a crucial element in the neutrophil-associated inflammatory response, when compared to other manipulations without incising the intestinal wall. However, these results should be interpreted with caution because only a small number of horses (n = 8) underwent resection and anastomosis or enterotomy in the present study.

Concerning the relationship between the postoperative complications and the time-trends of the studied parameters, it must be taken into account that treatments were adapted according to the patient's clinical status and complications. Some of these medications could modulate the neutrophil activation, for example, fractionated heparins.⁴³⁻⁴⁵

Postoperative ileus is considered a frequent complication after colic surgery in horses.^{9,10,12,35,46,47} Although the exact etiology of postoperative ileus remains unclear, an inflammatory component is likely.^{13,48} Curiously, when comparing horses with ileus to horses without ileus, only the granulocyte count time-trend was significantly different, while the time-trends of MPO and ELT concentrations were not significantly different between the 2 groups.

As shown in Figure 3, horses with adverse outcome had lower granulocyte count time-trends until 102 hours and higher MPO concentration time-trends starting at 10 hours than surviving horses. This difference could be explained by a more severe systemic inflammatory reaction and granulocyte activation. Studies in people have demonstrated that neutrophils and MPO play a central role in sepsis and multiple organ failure.^{49,50} Contrary to the MPO concentration, serial measurements of plasma ELT concentrations did not vary significantly between the different conditions studied here even though MPO and ELT are stored in the same neutrophil granules. Another major dissimilarity of the 2 enzymes is the divergence of their time-trends during the second part of the postoperative period, with the ELT concentration time-trend continuing to decrease while the MPO concentration time-trend increased (Figure 1). Different kinetics of plasmatic MPO and ELT concentrations were observed during experimental equine laminitis¹⁶ and cardiopulmonary bypass in people,⁵¹ where the increase in MPO concentration preceded that of ELT concentration by several hours. This observation was not made in the present study, as MPO and ELT concentrations changed almost simultaneously. The different kinetics of the 2 enzymes is generally explained by the binding of ELT to plasma antiproteases such as α 2-macroglobulin. Such binding could impair recognition of some enzyme epitopes by the primary or secondary antibodies of the ELISA. Further studies are needed to confirm this possibility.

Unlike serial leukocyte counts,²⁵ MPO or ELT concentration should not be used alone to determine cut-off values for prognosis after colic surgery because of their wide daily variations observed in other studies⁵² and in the current work before the log-transformation of the data. Nevertheless, blood granulocyte counts and serial plasma MPO concentration may help to evaluate the degree of the systemic inflammation following colic surgery in horses. Further studies are needed to elucidate all the cellular effects of MPO and its activity in the tissues. The time-trends described in this study might facilitate the evaluation of treatments aimed at modulating granulocyte activation.

Footnotes

- a. Ringer Lactate Solution, Baxter, Zurich, Switzerland.
- b. Penicilline 5.000.000 IE/UI, Kela Pharma, Sint-Niklaas, Belgium.
- c. Gentakel 5%, Kela Laboratoria, Hoogstraten, Belgium.
- d. Clexane 80 mg, Sanofi, Diegem, Belgium.
- e. Emdofluxin 50, Ecuphar, Oostkamp, Belgium.
- f. Fenylbutazon 20%, VMD, Arendonk, Belgium.
- g. Xylocaine 2%, Astra Zeneca, Bruxelles, Belgium.
- h. Primpéran 10mg/2ml, Sanofi, Diegem, Belgium.
- i. Erythrocin Vet. 200, Ceva Santé Animale, Libourne, France.
- j. Monovette 9 ml K3E, Sarstedt AG & CO, Nümbrecht, Germany.
- k. Medonic CA 530, Menarini, Zaventem, Belgium.
- l. Centrifuge BB VVV, Jouan SA, Saint-Herblain, France.
- m. Equine ELISA MPO, BiopTis, Liège, Belgium.
- n. Equine ELISA Elastase, BiopTis, Liège, Belgium.
- o. Proc Mixed, with Satterthwaite degrees of freedom, SAS Institute, Cary NC. SAS/STAT 9.1 user's guide Vol 4. Cary NC: SAS Institute Inc, 2004; p61.

Figure legends

Figure 1: Time-trends (least squares means and standard errors – plain lines) for blood granulocyte counts (a), plasma MPO concentration (b) and ELT concentration (c) of horses with colic, and their corresponding reference intervals in healthy horses (hatched lines). ELT, plasma elastase concentration; ln, natural logarithm; MPO, plasma myeloperoxidase concentration

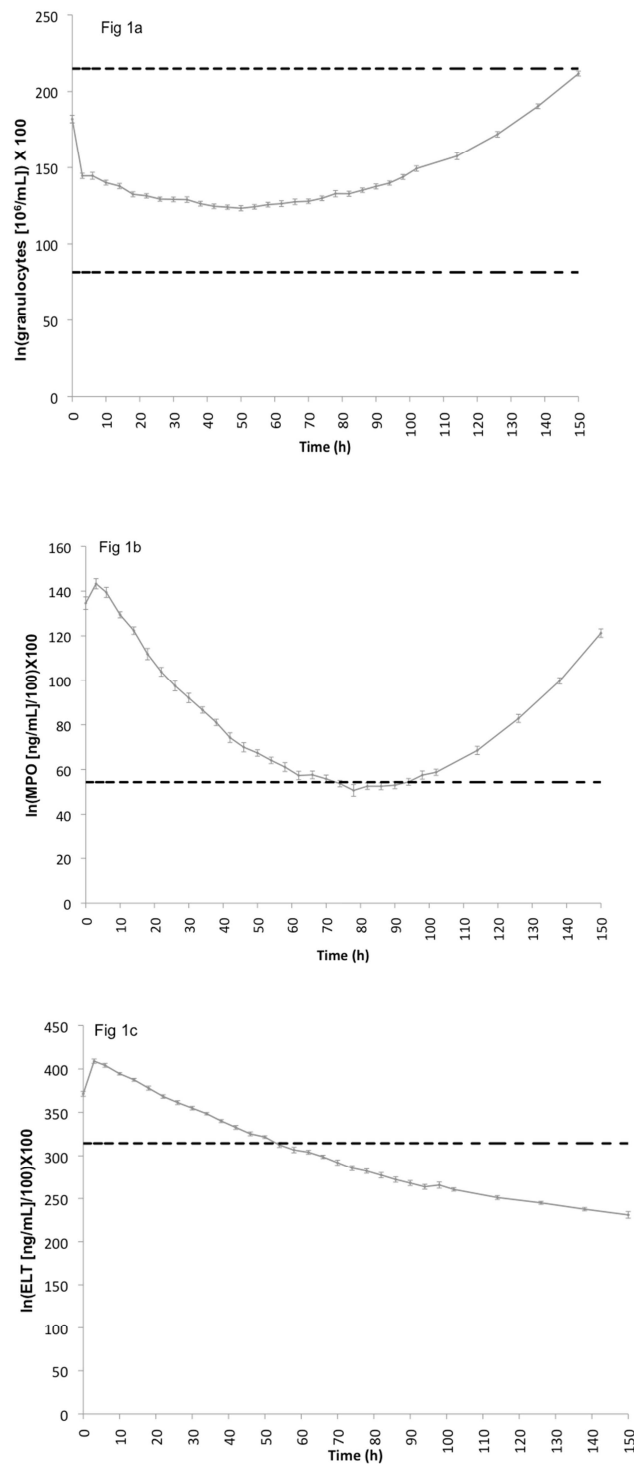


Figure 2: Comparison of time-trends (least squares means and standard errors – plain lines) of blood granulocyte counts in horses with colic that did or did not develop postoperative ileus. In, natural logarithm; $P < 0.05$

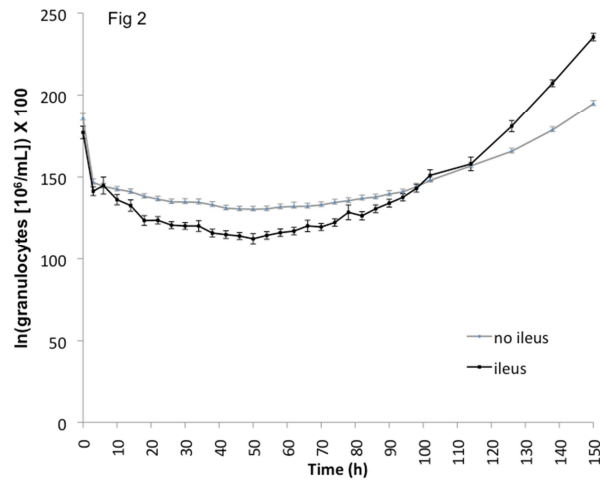
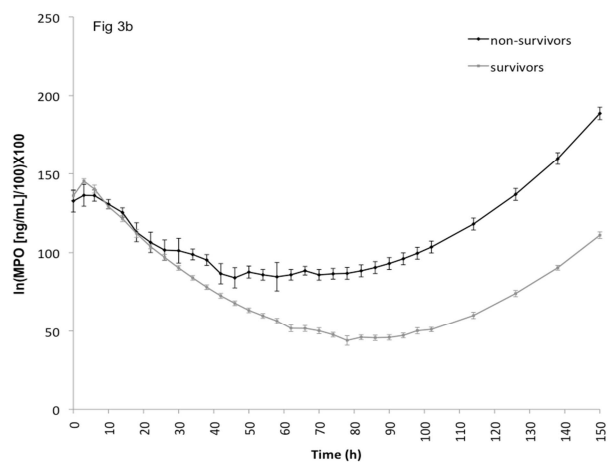
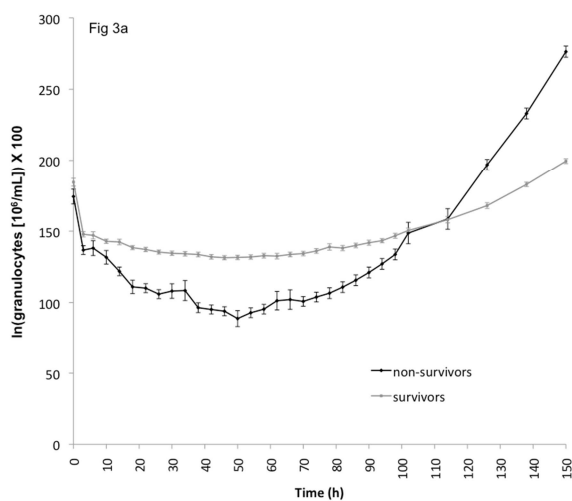


Figure 3: Significant differences in time-trends (least squares means and standard errors – plain lines) for blood granulocyte counts (a) and plasma MPO concentration (b) in horses with colic according to outcome. In: natural logarithm; $P < 0.05$



References

1. Leblond A, Villard I, Leblond L, et al. A retrospective evaluation of the causes of death of 448 insured French horses in 1995. *Vet Res Commun.* 2000;24(2):85–102.
2. Marr CM. On the question of colic: are answers beginning to emerge? *Equine veterinary journal.* 2012;44(4):384–386.
3. Wallin L, Strandberg E, Philipsson J, et al. Estimates of longevity and causes of culling and death in Swedish warmblood and coldblood horses. *Livestock Production Science.* 2000;63(3):275–289.
4. Abutarbush SM, Carmalt JL, Shoemaker RW. Causes of gastrointestinal colic in horses in western Canada: 604 cases (1992 to 2002). *Can Vet J.* 2005;46(9):800–805.
5. Krista KM, Kuebelbeck KL. Comparison of survival rates for geriatric horses versus nongeriatric horses following exploratory celiotomy for colic. *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(9):1069–1072.
6. Mair TS, Smith LJ. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 1: Short-term survival following a single laparotomy. *Equine Vet J.* 2005;37(4):296–302.
7. Christophersen MT, Dupont N, Berg-Sorensen KS, et al. Short-term survival and mortality rates in a retrospective study of colic in 1588 Danish horses. *Acta Vet Scand.* 2014;56:20.
8. Wormstrand BH, Ihler CF, Diesen R, et al. Surgical treatment of equine colic – a retrospective study of 297 surgeries in Norway 2005–2011. *Acta Vet Scand.* 2014;56(1):38.
9. French NP, Smith J, Edwards GB, et al. Equine surgical colic: risk factors for postoperative complications. *Equine Vet J.* 2002;34(5):444–449.
10. Mair TS, Smith LJ. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 2: Short-term complications. *Equine Vet J.* 2005;37(4):303–309.
11. Prange T, Holcombe SJ, Brown JA, et al. Resection and anastomosis of the descending colon in 43 horses. *Vet Surg.* 2010;39(6):748–753.
12. Proudman CJ, Smith JE, Edwards GB, et al. Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity. *Equine Vet J.* 2002;34(5):432–437.
13. Little D, Tomlinson JE, Blikslager AT. Post operative neutrophilic inflammation in equine small intestine after manipulation and ischaemia. *Equine Vet J.* 2005;37(4):329–335.

14. Garma-Avina A. Cytology of 100 samples of abdominal fluid from 100 horses with abdominal disease. *Equine Vet J.* 1998;30(5):435–444.
15. Swanwick RA, Wilkinson JS. A clinical evaluation of abdominal paracentesis in the horse. *Aust Vet J.* 1976;52(3):109–117.
16. de la Rebière de Pouyade G, Riggs LM, Moore JN, et al. Equine neutrophil elastase in plasma, lamina propria, and skin of horses administered black walnut heartwood extract. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010;135(3–4):181–187.
17. Riggs LM, Franck T, Moore JN, et al. Neutrophil myeloperoxidase measurements in plasma, lamina propria, and skin of horses given black walnut extract. *Am J Vet Res.* 2007;68(1):81–86.
18. Wilkink JM, Veenman JN, van den Boom R, et al. Differences in polymorphonuclear leukocyte function and local inflammatory response between horses and ponies. *Equine Vet J.* 2003;35(6):561–569.
19. Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol.* 2006;7(12):1237–1242.
20. Eades SC, Fugler LA, Riggs L. Controlling the equine neutrophil: a generator of devastating tissue damage during equine inflammatory disease. *Vet J.* 2008;178(1):3–4.
21. Simms HH, D'Amico R. Polymorphonuclear leukocyte dysregulation during the systemic inflammatory response syndrome. *Blood.* 1994;83(5):1398–1407.
22. Epstein KL, Brainard BM, Gomez-Ibanez SE, et al. Thrombelastography in horses with acute gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2011;25(2):307–314.
23. Lopes MA, Salter CE, Vandenplas ML, et al. Expression of genes associated with inflammation induced by ex vivo exposure to lipopolysaccharide in peripheral blood leukocytes from horses with gastrointestinal disease. *Am J Vet Res* 2010;71(10):1162–1169.
24. Parsons CS, Orsini JA, Krafty R, et al. Risk factors for development of acute laminitis in horses during hospitalization: 73 cases (1997–2004). *J Am Vet Med Assoc* 2007;230(6):885–889.
25. Salciccia A, Sandersen C, Grulke S, et al. Sensitivity and specificity of blood leukocyte counts as an indicator of mortality in horses after colic surgery. *Vet Rec* 2013;173(11):267.
26. Franck T, Kohnen S, de la Rebière G, et al. Activation of equine neutrophils by phorbol myristate acetate or N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine induces a different response in reactive oxygen

- species production and release of active myeloperoxidase. *Vet Immunol Immunopathol* 2009;130(3–4):243–250.
27. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg* 1996;20(4):406–410.
28. Ceusters JD, Mouithys-Mickalad AA, Franck TJ, et al. Effect of myeloperoxidase and anoxia/reoxygenation on mitochondrial respiratory function of cultured primary equine skeletal myoblasts. *Mitochondrion* 2013;13(5):410–416.
29. Andus T, Gross V, Caesar I, et al. PMN-elastase in assessment of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993;38(9):1638–1644.
30. Art T, Franck T, Lekeux P, et al. Myeloperoxidase concentration in bronchoalveolar lavage fluid from healthy horses and those with recurrent airway obstruction. *Can J Vet Res* 2006;70(4):291–296.
31. Grisham MB, Everse J, Janssen HF. Endotoxemia and neutrophil activation in vivo. *Am J Physiol* 1988;254(5 Pt 2):H1017–H1022.
32. Grulke S, Benbarek H, Caudron I, et al. Plasma myeloperoxidase level and polymorphonuclear leukocyte activation in horses suffering from large intestinal obstruction requiring surgery: preliminary results. *Can J Vet Res* 1999;63(2):142–147.
33. Grulke S, Franck T, Gangl M, et al. Myeloperoxidase assay in plasma and peritoneal fluid of horses with gastrointestinal disease. *Can J Vet Res* 2008;72(1):37–42.
34. de la Rebière de Pouyade G, Franck T, Salciccia A, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for equine neutrophil elastase measurement in blood: preliminary application to colic cases. *Vet Immunol Immunopathol* 2010;135(3–4):282–288.
35. Roussel AJ, Jr., Cohen ND, Hooper RN, et al. Risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219(1):72–78.
36. Roleff S, Arndt G, Bottema B, et al. Clinical evaluation of the CA530-VET hematology analyzer for use in veterinary practice. *Vet Clin Pathol* 2007;36(2):155–166.
37. Franck T, Grulke S, Deby-Dupont G, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for specific equine neutrophil myeloperoxidase measurement in blood. *J Vet Diagn Invest* 2005;17(5):412–419.

38. Crisman MV, Scarratt WK, Zimmerman KL. Blood proteins and inflammation in the horse. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2008;24(2):285–297.
39. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* 2009;136(5 Suppl):e28.
40. Corley KT, Donaldson LL, Furr MO. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet J* 2005;37(1):53–59.
41. Weiss DJ, Evanson OA. Evaluation of activated neutrophils in the blood of horses with colic. *Am J Vet Res* 2003;64(11):1364–1368.
42. Schwarz BC, van den Hoven R, Schwendenwein I. Diagnostic value of the neutrophil myeloperoxidase index in horses with systemic inflammation. *Vet J* 2012;191(1):72–78.
43. Brown KA, Brain SD, Pearson JD, et al. Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006;368(9530):157–169.
44. de la Rebière G, Franck T, Deby-Dupont G, et al. Effects of unfractionated and fractionated heparins on myeloperoxidase activity and interactions with endothelial cells: possible effects on the pathophysiology of equine laminitis. *Vet J* 2008;178(1):62–69.
45. Walensi M, de Groot H, Schulz R, et al. Mesenteric ischemia-reperfusion injury: clearly improved hemodynamics but only minor protection of the rat small intestine by (sub)therapeutic heparin sodium and enoxaparin doses. *J Surg Res* 2013;179(1):e57–69.
46. Blikslager AT, Bowman KF, Levine JF, et al. Evaluation of factors associated with postoperative ileus in horses: 31 cases (1990–1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994;205(12):1748–1752.
47. Freeman DE, Hammock P, Baker GJ, et al. Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse. *Equine Vet J Suppl* 2000;32:42–51.
48. Kalff JC, Schraut WH, Simmons RL, et al. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg* 1998;228(5):652–663.
49. Brown RA, Leung E, Kankaanranta H, et al. Effects of heparin and related drugs on neutrophil function. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25(2):185–192.

50. Kothari N, Keshari RS, Bogra J, et al. Increased myeloperoxidase enzyme activity in plasma is an indicator of inflammation and onset of sepsis. *J Crit Care* 2011;26(4):435.e1–7.
51. Faymonville ME, Pincemail J, Duchateau J, et al. Myeloperoxidase and elastase as markers of leukocyte activation during cardiopulmonary bypass in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102(2):309–317.
52. Deby-Dupont G, Grulke S, Caudron I, et al. Equine neutrophil myeloperoxidase in plasma: design of a radio-immunoassay and first results in septic pathologies. *Vet Immunol Immunopathol* 1998;66(3–4):257–271.

Table 1: Predominant lesion of each horse diagnosed at the time of surgery for colic.

Small intestine (n = 22)	volvulus (n = 11)
	incarceration in the epiploic foramen (n = 4)
	enteritis (n = 2)
	strangulation by a lipoma (n = 2)
	ileocecal intussusception (n = 1)
	incarceration in a mesenteric defect (n = 1)
	ileal impaction (n = 1)
Large intestine (n = 31)	large colon displacement (n = 14, of which 7 were nephrosplenic entrapments)
	large colon torsion (n = 8)
	typhlitis/colitis (n = 3)
	cecocolic intussusception (n = 2)
	cecal torsion (n = 2)
	colitis with thromboembolism of the pelvic flexure (n = 1)
	abdominal wall perforation with peritonitis and typhlitis (n = 1)

Etude 3 :

Incisional complications when using interrupted vertical mattress sutures for closure of the linea alba in single and repeat ventral median laparotomies in horses with colic

Soumis pour publication

Alexandra Salciccia, Geoffroy de la Rebière de Pouyade, Alexandra Gougnard, Johann Detilleux, Isabelle Caudron, Denis Verwilghen, Didier Serteyn, Sigrid Grulke

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of and variables associated with incisional complications (IC), in particular wound infection, after ventral median laparotomy when using interrupted vertical mattress sutures (IVMS) on the linea alba and to determine the incidence of abdominal bandage-related complications in horses.

Study Design: Retrospective study

Animals: 564 horses (606 laparotomies)

Methods: Occurrence of IC and infection and of bandage-related complications were determined after single or isolate laparotomy (SL group; n= 546 horses) and after repeat laparotomies (RL group: multiple laparotomies within 4 weeks; n= 30 horses) in horses that survived ≥ 7 days postoperatively. Follow-up information was obtained ≥ 12 weeks postoperatively. Univariate analysis and multivariate logistic regression were performed to evaluate variables associated with IC and infection.

Results: The overall IC rate was 9.52% in the SL group and 33.33% in the RL group. The actual infection rate was 5.31% in the SL group and 26.67% in the RL group. After multivariate analysis, increased anesthesia duration was associated with IC and performing an enterotomy and intravenous lidocaine administration were associated with incisional infection in the SL group. No parameter remained significant after multivariate analysis for the RL group. Bandage-related complications were recorded in 3% of the cases.

Conclusions: The overall IC and infection rates reported here compared favorably to those of other studies. Bandage-related complications are infrequent.

Clinical significance: These results support the use of IVMS for closure of the linea alba and wear of an abdominal bandage after colic surgery.

Introduction

Although rarely life-threatening, incisional complications (IC) following laparotomies are of major concern as they increase the duration and costs of hospitalization and may prevent return to athletic function. Numerous studies have investigated pre-, intra and postoperative techniques that influence the rate of incisional complications and have put forward various protective and risk factors¹⁻³. Perioperative antibiotic protocol, anesthesia time, re-laparotomy, wound lavage, abdominal bandaging, surgeons experience, subcutaneous suture layers, wound protection, and type of suture material used are amongst the factors most often reported to influence the complication rates⁴.

Few studies however report the actual linea alba closure method as a risk factor likely since most available *in vivo* studies describe a continuous suture pattern as the sole practiced method of linea alba closure. The continuous suture pattern has often been favored for its relatively fast application, the minimal amount of suture material left within the wound and for achieving an even distribution of biomechanical forces across the entire incision^{1,5}. The major inconvenience of the continuous suture is that its breakage would completely disrupt the closure⁵, potentially leading to eventration or a large hernia formation. Interrupted suture closure is more likely to avoid these complications though has not found widespread introduction in equine surgery. Only few *in vivo* studies have reported their IC rates when closing the linea alba with interrupted pattern like near-far-far-near sutures^{6,7}, inverse cruciate⁸ and simple interrupted sutures⁹ but to our knowledge, the use of interrupted vertical mattress sutures has not been described except as retention sutures⁵. For more than a decade now, the standard linea alba closure in our hospital has been performed using a 2 steps-procedure, with the application of a series of interrupted vertical mattress sutures (IVMS) completed by several other interrupted sutures.

Following studies showing the benefit of wound protection after laparotomy¹⁰, abdominal bandaging has become common clinical practice after colic surgery. Nevertheless, studies investigating potential side-effects of abdominal bandaging are not available.

Based on our clinical impression, we hypothesized that the incidence of incisional complications within our population would be in the lower range of the published rates and that elastic bandage wear during at least 10 days would not be associated with major complications.

The objective of the present study was to report on outcomes of our surgical colic population with specifics to: 1) identify the incidence and risk factors for IC, in particular wound infection after single and repeat laparotomies when using IVMS pattern on the linea alba ; 2) determine the incidence of abdominal bandage-related complications ; and 3) obtain follow-up information regarding survival, complications related to the incision or to the bandage and return to previous or intended use.

Material and methods

Cases selection

Medical records of horses that survived ≥ 7 days following a ventral median laparotomy for gastrointestinal disease at the Equine Clinic of the University of Liège- Belgium (September 1, 2004- August 31, 2016) were reviewed by the same person (AS). Horses aged 2 months or less and those that showed incisional complications related to an earlier colic surgery outside our hospital were excluded. Follow-up information was obtained ≥ 12 weeks postoperatively (or ≥ 12 weeks after the last surgery in case of repeat laparotomies within 4 weeks) either by telephone questionnaire with the owner, the rider or the referring veterinarian or by examining the horse. Questions pertained to whether the horse survived, if complications related to the incision or to the bandage occurred after discharge from the hospital, and whether the horse was able to return to previous or intended use.

Definitions

Single laparotomies and multiple laparotomies performed at > 4 weeks interval were classified in the single laparotomy (SL group). Multiple laparotomies performed within the timeframe of 4 weeks were classified as repeat laparotomies (RL group). This 4 weeks cut-off was chosen following demonstration that sutured linea alba regained similar tensile strength to that of non-operated controls within that timeframe¹¹.

Inspired by other reports^{12,13}, wounds were classified as normal when no wound complication, only mild to moderate edema without heat and pain at palpation at the surgical site, or when a small volume of serous or serosanguinous subcutaneous collection or discharge for < 24 hours was present. IC's were defined as and included cases with serous/ serosanguinous subcutaneous collection/ discharge lasting ≥ 24 hours, purulent discharge, hemorrhagic collection/ hematoma formation, herniation and dehiscence. Wound infection was defined as presence of purulent secretions, whatever their duration, with or without positive bacterial culture.

Bandage related complications were defined as the presence of skin irritation, pressure sores, whitening of the hair and scars.

Surgical procedure and perioperative management

Just before induction, horses received preoperative intravenous (IV) antibiotics consisting of sodium penicillin (20,000 UI/kg) alone or in combination with gentamicin (6.6 mg/kg) in addition to flunixin meglumine. After IV induction of anesthesia (ketamine-midazolam), anesthesia was maintained by isoflurane in oxygen or oxygen/air mixture. Intermittent positive pressure ventilation

was installed and arterial blood samples were taken regularly for analysis of partial pressure of oxygen and carbon dioxide. After positioning in dorsal recumbency, the abdomen was either largely shaved or largely clipped and shaved only over a band 20cm wide centered on the linea alba, depending on the dirtiness of the hair. For males, prepuce and penis were thoroughly washed, a stack of swabbes placed and the prepuce sutured close following the placement of a urinary catheter. The abdomen was then aseptically prepared for surgery with 3 cycles of 3.75% povidone iodine soap rinsed with tap water followed by 5-minutes scrub with 3.75% povidone iodine wiped off with 70% isopropyl alcohol swabs. Finally, a 3% povidone iodine in isopropyl alcohol solution was applied to the surgical site and let to dry. The abdomen was double-draped and the ventral median laparotomy was performed cranial to the umbilicus. For repeat laparotomies, the approach to the abdomen was through the initial incision. All surgeries were performed by 1 of 6 experienced surgeons assisted by a resident, intern or student. Incisions were closed in 3 layers. A series of IVMS (USP 2 or 6 polyglactin 910) were applied on the linea alba. The IVMS was placed in a far-far-near-near order of bites. The far-far loop penetrates the tissue at an angle of 90 degrees approximately 1.5 cm from the linea alba incision. The near-near loop enters the tissue at approximately 0.5 cm from the incision and traverses the rectus plate completely (Blair Donati type) or in the middle of its thickness (Donati type), depending on the thickness of the linea alba. A series of those were placed approximately 3 cm apart but were not tightened immediately. Eventually all sutures were placed under tension by the assistant while the surgeon knotted each IVMS separately (Fig 1). Intermediate simple interrupted, cruciate or inverse cruciate sutures (USP 2 or 6 polyglactin 910) were applied in between the vertical mattress sutures in order to obtain a tight closure, which was controlled by assuring the tip of a needle holder could no longer pass through the abdominal incision (Fig 2). Depending on the surgeon the linea alba was lavaged with saline before closure of the subcutaneous tissue using a simple continuous pattern (USP 0 polyglactin 910 or polyglecaprone 25). Simple interrupted sutures of non-absorbable material (USP 0 polyester or polypropylene) or staples were used for skin closure. In some cases, a large non-iodophore incise drape was applied over a single layer of sterile gauze to cover the incision at the end of the procedure. In all cases, an abdominal bandage consisting of a Gamgee cotton pad covering the wound and elastic adhesive bands was applied before allowing the horse to recover from anesthesia. The recovery from anesthesia was assisted, and it was classified as 'good' or 'difficult'. Directly after the recovery, the incise drape (when applied) and the abdominal bandage were removed, the surgical site was inspected before a fresh abdominal bandage was applied. This new bandage was similar to that for the recovery but had antiseptic ointment applied for contact with the incision and had 2 rolled Gamgee cotton pads applied on each side of the dorsal spine to prevent pressure sores. Postoperatively antibiotic administration consisted of sodium penicillin (20,000 UI/kg IV, every 6 hours) and gentamicin (6.6 mg/kg IV, once daily) usually for 7-8 days. Intravenous lidocaine was administered to most horses that developed or were at risk of developing postoperative ileus and to a majority of horses with strangulated large or small intestinal lesions. During hospitalization, antibiotics and other

treatments were adapted to the patient's evolution and complications. Abdominal bandages were changed approximately every 2 days or more frequently in case of wound complication. The surgical site was inspected at every bandage change and ultrasonography assessment was performed in case of complication or suspicion of complication. Bandage related issues like skin irritation, secretions or pressure sores were recorded. Skin sutures or staples were removed after 10 days and a last abdominal bandage was applied for 3-5 days. The duration of hospitalization was usually 10 days, except for horses that experienced significant postoperative complications related or not to the laparotomy incision.

Variables evaluated for risk factors of IC and infection are displayed in Table 1.

Statistical analysis

As a first step, Chi-square tests to compare proportions and *t* tests to compare means of all potential risk factors for horses with or without IC or infection were used to identify significant risk factors. For the RL group, the majority of the variables were identical for both surgeries, but if they were different, only variables related to the second surgery were taken into account for the statistical analysis.

Next, any potential risk factors that had at least a modest ($p < 0.10$) association with IC or infection was included on a multivariate logistic regression model. Stepwise, forward and backward selection methods were applied to this model to determine risk factors significantly associated ($p < 0.05$) with IC or infection. All computations were performed with a commercial statistical software (SAS, V.9.1.3, 2003 SAS Institute, Carry, North Carolina, USA) using the LOGISTIC, FREQ and TTEST procedures.

Results

Horses

Six hundred and six laparotomies performed in 564 horses met the inclusion criteria. Of those, 34 horses underwent 2 laparotomies and 4 horses 3 laparotomies.

Sixty laparotomies in 30 horses entered the RL group and the remaining 546 laparotomies were classified in the SL group.

Mean \pm SD age was 10 ± 5.69 years and mean weight, 500 ± 124 kg; there were 246 mares, 267 geldings and 51 stallions (2 stallions were gelded before the subsequent laparotomy). The most commonly represented breeds were Warmbloods ($n = 382$; 67.7%), various types of ponies ($n = 67$;

11.9%), Arabians or Cross Arabians (n= 24; 4.2%) and American type Horses (Appaloosa and Quarter and Paint Horses) (n= 22; 3.9%); the remaining 69 horses consisted of multiple different breeds.

Laparotomy wound data

Mean \pm SD length of the laparotomy incision was 17.67 ± 3.07 cm (n= 377). Mean \pm SD number of interrupted vertical mattress sutures on the linea alba was 6.69 ± 1.30 (n= 355). Mean \pm SD number of interrupted intermediate sutures on the linea alba was 9.69 ± 2.30 (n= 347).

Incisional Complications

The overall IC rate was 9.52% (52/546) in the SL group and 33.33% (10/30) in the RL group and distributed as follows serous discharge (n= 19), hematoma (n= 3), sinus suture tract/ localized infection (n= 9), infection over more than 1/3 of the laparotomy incision (n= 27), acute complete wound breakdown due to severe incisional infection and septic peritonitis (n= 1), acute muscular and subcutaneous dehiscence due to a fall (n=1) and hernia formation without infection (n=2). Seven of these complications occurred after hospital discharge (serous discharge= 2, localized infections =4, infection over more than 1/3 of the incision = 1).

The odds of developing IC in the RL group was 4.77 higher than the odds of developing IC in the SL group (odd ratio - OR: 4.77; 95% confidence interval – CI: 2.12-10.73; p= 0.0002).

The actual infection rate was 5.31% (29/546) in the SL group and 26.67% (8/30) in the RL group. The odds of developing a wound infection in the RL group was 6.51 higher than the odds of developing a wound infection in the SL group (OR: 6.51; CI: 2.67-15.88; p< 0.0001).

Analysis of risk factors:

Incisional complications:

Potential risk factors associated with occurrence of IC in the univariate analysis are shown in Table 2 for both the SL and the RL groups.

In the multivariate analysis, only the duration of anesthesia was a predictor of IC in the SL group. The OR for each additional minute of anesthesia was 1.009 (CI: 1.003-1.015; p= 0.0016). No parameter remained significant in the multivariate analysis for the RL group.

Wound infection:

Potential risk factors associated with occurrence of incisional infection in the univariate analysis are shown in Table 3 for both the SL and the RL groups.

In the multivariate analysis, only the postoperative administration of IV lidocaine (OR: 3.960; CI: 1.140-13.760; $p=0.030$) and performing an enterotomy (OR: 2.580; CI: 1.027-6.485; $p= 0.0438$) were predictors of wound infections in the SL group.

For the RL group, the univariate analysis revealed that the presence of postoperative diarrhea was associated with an increased risk of incisional infection but this parameter did not remain significant in the multivariate analysis.

Bandage complications

Skin irritation/secretions on the flanks or back were reported either during bandage changes or at bandage removal in 3% of the cases (17/576 as repeat laparotomies were counted as a single event).

Long term follow-up

For this part of the study, horses in the RL group were only evaluated once. Follow-up information ≥ 12 weeks was available for 417 cases. Ninety-four cases were lost (of these, 7 had experienced IC postoperatively) and 65 died or were euthanatized (of these, 6 had experienced IC postoperatively). The cause of the death/ euthanasia was related to the wound incision in only 1 case (acute wound breakdown following severe incisional infection and septic peritonitis).

A small hernia (≤ 5 cm diameter) was reported in 4 cases (all of which had incisional infection postoperatively) and a large hernia (almost the entire length of the laparotomy incision) was reported in 3 cases (2 after incisional infection and 1 due to muscular dehiscence without infection). A slightly softer consistency of the ventral region with no or minimal abdominal deformation was reported in 9 horses (of these, 5 had a postoperative incisional infection, 1 had a hematoma and 3 had no complication before).

Small scars or a few white hairs on the dorsal spine related to the bandage were reported in 11/417 cases (2.63%).

Information regarding to the horse's activity was available for 371/417 cases. The majority of ($n= 303$) returned to their previous or intended activity (former or higher level of performance for sport horses). Twenty were still in convalescence training at time of follow up. A decreased level of

activity was reported in 48 cases, mostly because of lameness, recurrent colic or owners' choice, though in none reduced activity was related to the laparotomy incision.

Discussion

In the present study, the IC and infection rates were respectively 9.52% and 5.31% after a single colic surgery and respectively 33.33% and 26.67% after repeat laparotomy. These results compare favorably to other studies¹⁴⁻¹⁶ where IC rates after a single colic surgery range from 7.4 to 42.2%^{15,16} and 56 to 68.4% after repeat laparotomy^{14,15}. Our results are therefore in the lower range for reported single laparotomies or lower than the complication rates reported for repeat laparotomies in colic horses. Attention however needs to be made to use of different definitions of complications in different studies making direct comparison difficult. Certain studies consider any type of incisional drainage as incisional infection whereas in others purulent discharge is a key mandatory feature for infection⁴. In our opinion, serous to sero-hemorrhagic discharge of a few days duration has to be differentiated from a purulent discharge since the first is generally self-resolving whereas the latter significantly extends the need for extra wound care and reveals to have major long term implication particularly on the development of herniation^{4,17}. For this reason, we chose to use incisional infection as defined by a purulent discharge. Nevertheless in order to permit comparisons with other studies using a wider definition, we included any type of discharge in the definition of IC.

The complication rate of the abdominal closure method used in this study compared relatively favorably to previous reports on colic surgeries using continuous or other interrupted patterns for closure of the linea alba. Whereas simple interrupted technique showed low complication rates⁹, the interrupted near-far-far near technique has long been incriminated as a risk factor for development of wound complications⁶. IVMS has the advantage to result in little compromise to the local microcirculation¹⁸. Further, IVMS is most appropriate for regions under tension and in humans interrupted pattern is recommended when there is a risk of abdominal distension¹⁹. Compared to other studies in horses, the long term incidence of herniation in this study is low⁴. In human surgery reports, the odds ratios for wound dehiscence and incisional herniation are halved when using interrupted patterns compared to continuous ones²⁰. Also it has been postulated that in cases where infection is at high risk interrupted suture pattern should be preferred¹⁹. This would be counterintuitive towards the knowledge that the amount of foreign body left behind in a wound does increase the risk for infection and continuous patterns are believed to leave less suture material behind than interrupted patterns. Nevertheless, this is not necessarily the case since the amount of suture used not only depends on the actual pattern but also on the distance between bites and the wound to stitch distance²¹.

Consistent with other studies^{22,23}, an increased duration of anesthesia was a risk factor for incisional complications in our study, which emphasizes the importance of reducing the overall

anesthetic time. In this relation, although closure time was not measured in this trial, instinctively placement of multiple interrupted sutures would be regarded as more time consuming compared to one continuous. Nevertheless, our laparotomy incisions were relatively short, and it is therefore unlikely that the type of closure of such wounds is a significant factor contributing to extending surgery time unnecessarily. Often long anesthesia duration is associated with a poor quality of recovery which in turn could increase the risk of IC. Though this association was not found in the present population, potentially because adhesive elastic abdominal bandages were placed before the recovery, and as they were not easily dislodged, they provided some physical support and protection to the freshly created incision.

The association between the surgical procedure and incisional infections has provided conflicting results among studies. A recent study²⁴ revealed that procedures heavily contaminated (ie multiple enterotomies, large colon resection) were associated with an increased risk of developing an incisional infection than procedures lightly contaminated (enterotomy of the pelvic flexure, other enterectomies). In our study, no difference was made between types of enterectomy and types of enterotomy. However, we found that performing an enterotomy but not an enterectomy was a risk factor of incisional infection. Emptying the intestinal content may spread more bacteria into the environment and could therefore be considered more contaminated than an enterectomy (where the intestinal lumen is occluded adjacent to the resected ends) or a procedure without access to the intestinal lumen. Therefore, protection of the laparotomy incision should be encouraged during more contaminated procedures.

Contrarily to other studies^{13,23}, postoperative intravenous lidocaine was associated with an increased risk of incisional infection in the present study. This result is surprising as it has been shown that lidocaine has an antimicrobial activity against common equine pathogens²⁵. Muscle fasciculations and collapse have been reported during intravenous lidocaine administration. These side effects might have disrupted incisional healing and might consequently have increased the risk of incisional infection. Alternatively, it is also plausible that it was not the administration of lidocaine itself that increased the risk of incisional infection, but that lidocaine was administered to a category of horses having other risk factors of incisional infection that were not specifically evaluated in our study. In fact, in our hospital lidocaine treatment is standardly prophylactically initiated in all cases with strangulated lesions or those that are considered at risk of postoperative ileus. This may therefore confound the factor lidocaine administration with other parameters that were not investigated in this study.

Laparotomy incision lengths have been shown as major risk factors for IC²⁴. Our study does not associate this parameter as a risk factor, probably due to the quite small size of our incisions (mean \pm SD: 17.67 \pm 3.07 cm) with only a few longer than 27 cm that was set as a cut of risk factor

previously²⁴. Aiming at reducing the size of the laparotomy incision may therefore be a key to reduce IC. Furthermore, reducing the size of the laparotomy incision is also recommended to prevent postoperative ileus²⁶.

Contrary to single laparotomies, no parameter appeared as a significant risk factor of IC and infection following multivariate analysis for repeat laparotomies, except for the second procedure itself. The lack of other risk factor might be caused by the small number of repeat celiotomies in this study (n= 30).

Whether there is benefit of abdominal bandaging to prevent IC is an ongoing debate^{10,12,27}. Although our study did not use a control group, the relatively low prevalence of IC that was encountered supports the use of abdominal bandage as part of preventive measures. Indeed, a previous study indicated that the contamination of the surgical site during the anesthetic recovery and the early postoperative period may play an important role in the development of an incisional infection²⁸. In addition to their protective role, abdominal bandages can provide some support to the laparotomy incision and reduce peri-incisional edema, which are suggested ways with which morbidity due to incisional infection may be reduced²⁹. The role of abdominal support, even if sometimes challenged, can be confirmed in our study by the small number of herniation and dehiscence. Peri-incisional edema was not precisely quantified in our study, but it was subjectively considered to be absent or mild in the majority of the cases.

Several issues have been reported with the use of elastic bandages. They have been associated with a caudal migration to a greater degree than commercially available bandages, which may allow males to urinate in or on the bandage²⁹. However, elastic bandages were applied tightly in our clinic and bandages migrated caudally in only a few cases and urine scalding of the bandages was never reported. The complications related to the elastic adhesive bandages (skin irritation, secretions, scar or whitening of a small area of hairs), recorded in approximately 3% of the cases were considered as minimal blemishes by the majority of the owners. With the aim of reducing these complications in new cases, we have increased the thickness of the cotton pads applied on each side of the dorsal spine and we provided owners with an adhesive remover for easier and less traumatic removal of the bandage at home.

The favorably low overall IC and infection rates reported in the present study compared to other reports suggest an overall safe and appropriate method was used for abdominal closure and management after colic surgery. This included the use of an IVMS pattern completed with in-between interrupted sutures for closure of the linea alba and wear of an abdominal bandage immediately after surgery. Considering however that the development of surgical morbidities and in particular surgical site infections is never linked to one specific variable but is a multifactorial event³⁰, it has to be seen if

this technique is also able to reduce IC in other settings than in the present hospital. In any case, reducing the size of the laparotomy incision, protecting it during more contaminated procedures and optimizing anesthesia times will contribute to decrease IC in any setting³¹. The reason why intravenous lidocaine administration was associated with an increased risk of incisional infection remains unclear and further studies evaluating this specific effect in prospective studies are warranted.

Acknowledgement

The authors would like to thank Dr Nazaré Storms and the administrative and technical staff for their help for data collection.

Disclosure statement

The authors have nothing to disclose.

References

1. Mair TS, Smith LJ, Sherlock CE: Evidence-based gastrointestinal surgery in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2007; 23:267-292.
2. Dukti S, White N: Surgical complications of colic surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2008; 24:515-534, vii-viii.
3. Klohn A: New perspectives in postoperative complications after abdominal surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2009; 25:341-350.
4. Salem SE, Proudman CJ, Archer DC: Prevention of post operative complications following surgical treatment of equine colic: Current evidence. *Equine Vet J.* 2016; 48:143-151.
5. Freeman DE, Rötting AK, Inoue OJ: Abdominal closure and complications. *Clin Tech Equine Pract.* 2002; 1:174-187.
6. Kobluk CN, Ducharme NG, Lumsden JH, et al: Factors affecting incisional complication rates associated with colic surgery in horses: 78 cases (1983-1985). *J Am Vet Med Assoc.* 1989; 195:639-642.
7. Honnas CM, Cohen ND: Risk factors for wound infection following celiotomy in horses. *J Am Vet Med Assoc.* 1997; 210:78-81.

8. Bischofberger AS, Brauer T, Gugelchuk G, et al: Difference in incisional complications following exploratory celiotomies using antibacterial-coated suture material for subcutaneous closure: Prospective randomised study in 100 horses. *Equine Vet J.* 2010; 42:304-309.
9. Rinnovati R, Romagnoli N, Stancampiano L, et al: Occurrence of Incisional Complications After Closure of Equine Ventral Midline Celiotomies With 2 Polyglycolic Acid in Simple Interrupted Suture Pattern. *J Equine Vet Sci.* 2016; 47:80-83.
10. Smith LJ, Mellor DJ, Marr CM, et al: Incisional complications following exploratory celiotomy: does an abdominal bandage reduce the risk? *Equine Vet J.* 2007; 39:277-283.
11. Chism PN, Latimer FG, Patton CS, et al: Tissue strength and wound morphology of the equine linea alba after ventral median celiotomy. *Vet Surg.* 2000; 29:145-151.
12. Torfs S, Levet T, Delesalle C, et al: Risk factors for incisional complications after exploratory celiotomy in horses: do skin staples increase the risk? *Vet Surg.* 2010; 39:616-620.
13. Tnibar A, Grubbe Lin K, Thuroe Nielsen K, et al: Effect of a stent bandage on the likelihood of incisional infection following exploratory coeliotomy for colic in horses: a comparative retrospective study. *Equine Vet J.* 2013; 45:564-569.
14. Dunkel B, Mair T, Marr CM, et al: Indications, complications, and outcome of horses undergoing repeated celiotomy within 14 days after the first colic surgery: 95 cases (2005-2013). *J Am Vet Med Assoc.* 2015; 246:540-546.
15. Freeman DE, Hammock P, Baker GJ, et al: Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse. *Equine Vet J Suppl.* 2000; 42-51.
16. Durward-Akhurst SA, Mair TS, Boston R, et al: Comparison of two antimicrobial regimens on the prevalence of incisional infections after colic surgery. *Vet Rec.* 2013; 172:287.
17. Wilson DA, Baker GJ, Boero MJ: Complications of celiotomy incisions in horses. *Vet Surg.* 1995; 24:506-514.
18. Provost PJ, Bailey JV: Principles of plastic and reconstructive surgery. in Auer J.A. Stick J.A. (eds): *Equine Surgery.* 4th ed. Elsevier; 2012: 271-284.
19. Weiland DE, Bay RC, Del Sordi S: Choosing the best abdominal closure by meta-analysis. *Am J Surg.* 1998; 176:666-670.

20. Gupta H, Srivastava A, Menon GR, et al: Comparison of interrupted versus continuous closure in abdominal wound repair: a meta-analysis of 23 trials. *Asian J Surg*. 2008; 31:104-114.
21. Trimbos J, Van Rooij J: Amount of suture material needed for continuous or interrupted wound closure: an experimental study. *Eur J Surg*. 1993; 159:141-143.
22. Freeman KD, Southwood LL, Lane J, et al: Post operative infection, pyrexia and perioperative antimicrobial drug use in surgical colic patients. *Equine Vet J*. 2012; 44:476-481.
23. Costa-Farre C, Prades M, Ribera T, et al: Does intraoperative low arterial partial pressure of oxygen increase the risk of surgical site infection following emergency exploratory laparotomy in horses? *Vet J*. 2014; 200:175-180.
24. Darnaud SJ, Southwood LL, Aceto HW, et al: Are horse age and incision length associated with surgical site infection following equine colic surgery? *Vet J*. 2016; 217:3-7.
25. Adler DMT, Damborg P, Verwilghen DR: The antimicrobial activity of bupivacaine, lidocaine and mepivacaine against equine pathogens: an investigation into 40 bacterial isolates. *Vet J*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.001>.
26. Doherty TJ: Postoperative ileus: pathogenesis and treatment. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2009; 25:351-362.
27. Anderson SL, Vacek JR, Macharg MA, et al: Occurrence of incisional complications and associated risk factors using a right ventral paramedian celiotomy incision in 159 horses. *Vet Surg*. 2011; 40:82-89.
28. Ingle-Fehr JE, Baxter GM, Howard RD, et al: Bacterial culturing of ventral median celiotomies for prediction of postoperative incisional complications in horses. *Vet Surg*. 1997; 26:7-13.
29. Canada NC, Beard WL, Guyan ME, et al: Comparison of sub-bandage pressures achieved by 3 abdominal bandaging techniques in horses. *Equine Vet J*. 2015; 47:599-602.
30. Verwilghen D: Surgical site infections: What do we know? *Equine Vet J*. 2015; 47:753-755.
31. Verwilghen D: The operative risk, the surgical patient, the surgery facility, the operating team. in Auer J.A. Stick J.A. (eds): *Equine Surgery*. 5th ed. Elsevier; 2017, In Press.

Figure legends

Fig 1: Closure of the linea alba: all vertical mattress sutures were preplaced and maintained under tension by the assistant for even distribution of the tension, allowing the surgeon to knot each vertical mattress suture separately.

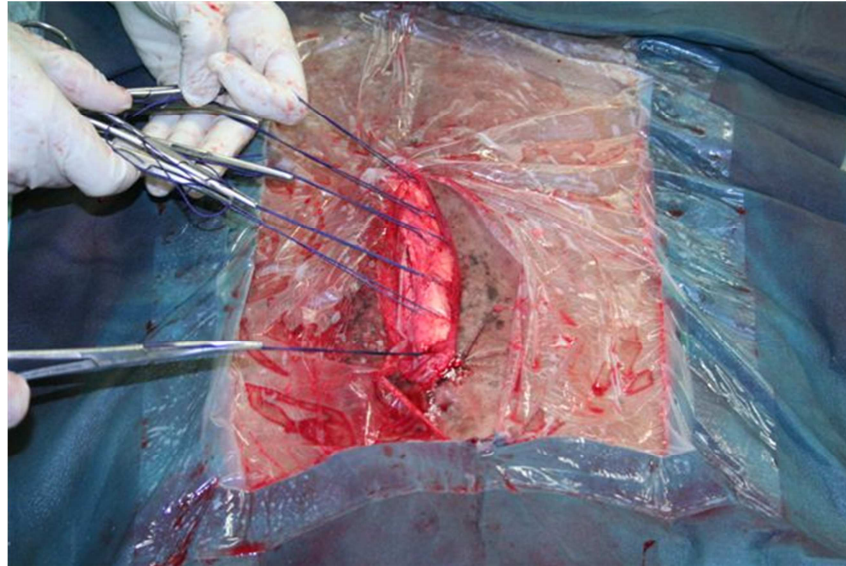


Fig 2: Final appearance of the closed linea alba.



Tables

Table 1: Statistical variables included in the study.

Categorical variables	Class
Breed	Warmblood types/ Ponies/ Arabian and their crosses/ American Horses (Appaloosa, Quarter Horses, Paint Horses)/ others
Sex	mare/ gelding/ stallion
Pregnancy	yes/ no
Lactating mare	yes/ no
Preoperative antibiotic	penicillin alone/ penicillin + gentamicin
Location of the gastrointestinal lesion	small intestine/ large intestine/ mixed
Enterotomy performed	yes/ no
Resection and anastomosis performed	yes/ no
Intraabdominal antibiotic administration	yes/ no
Surgeon	A/ B/ C/ D/ E/ F
Abdominal drain placed cranially to the incision	yes/ no
Changing gloves before wound closure	yes/ no
Linea alba suture size for vertical mattress sutures	USP 2/ USP 6
Linea alba suture size for intermediate sutures	USP 2/ USP 6
Linea alba lavage	yes/ no
Subcutaneous suture type	polyglactin 910/ polyglecaprone 25
Skin closure type	interrupted sutures/ staples
Incise drape placed over the incision at the end of the surgery	yes/ no
Quality of recovery from anesthesia	good (≤ 3 attempts to stand)/ difficult (≥ 4 attempts to stand)
Postoperative administration of IV lidocaine	yes/ no
Postoperative complications:	
- Ileus	yes/ no
- Endotoxemia	yes/ no
- Pain	yes/ no
- Diarrhea	yes/ no
- Thrombophlebitis	yes/ no
- Respiratory troubles	yes/ no
- Hyperlipemia	yes/ no
- Renal insufficiency	yes/ no
- Laminitis	yes/ no
- Septic peritonitis	yes/ no
Quantitative variables	Class
Age at the time of surgery (years)	Continuous variable
Weight (kg)	Continuous variable
HR before surgery	Continuous variable
PCV before surgery	Continuous variable
Length of the laparotomy incision	Continuous variable
Anesthesia duration (minutes)	Continuous variable
Lowest PaO ₂ during anesthesia	Continuous variable

HR= heart rate; IV= intravenous; PaO₂= arterial partial pressure in oxygen; PCV= packed cell volume

Table 2. Means (SD) for continuous variables and number of horses (%) for categorical variables for horses with and without incisional complications. P-values are from univariate comparisons between horses with and without incisional complications.

Group	Variable	Class	Incisional complications	No incisional complication	P value
SL group	Age (years)	Continuous	11.24 (6.15)	9.78 (5.66)	0.08
	Duration of anesthesia (minutes)	Continuous	185.70 (66.80)	161.60 (45.46)	0.02
	Quality of recovery	Good (≤ 3 attempts to stand)	16 (6.78%)	220 (93.22%)	0.06
		Difficult (≥ 4 attempts to stand)	16 (12.70%)	110 (87.30%)	
	Postoperative administration of IV lidocaine	Yes	40 (11.43%)	310 (88.57%)	0.05
		No	12 (6.19%)	182 (93.81%)	
RL Group	Sex	Mare	3 (50%)	3 (50%)	0.05
		Gelding	5 (22.73%)	17 (77.27%)	
		Stallion	2 (100%)	0 (0%)	
	Linea alba lavage	Yes	10 (41.67%)	14 (58.33%)	0.05
		No	0 (0%)	6 (100%)	
	Subcutaneous suture type	Polyglactin 910	0 (0%)	6 (100%)	0.05
		Polyglecaprone 25	10 (41.67%)	14 (58.33%)	
	Postoperative administration of IV lidocaine	Yes	10 (37.04%)	17 (62.96%)	0.08
		No	0 (0%)	3 (100%)	
	Postoperative pain	Yes	3 (18.75%)	13 (81.25%)	0.07
		No	7 (50%)	7 (50%)	
	Postoperative diarrhea	Yes	0 (0%)	6 (100%)	0.01
		No	10 (41.67%)	14 (58.33%)	
	Postoperative hyperlipemia	Yes	0 (0%)	3 (100%)	0.08
		No	10 (37.04%)	17 (62.96%)	

SL group: cases that underwent a single laparotomy or multiple laparotomies performed at ≥ 4 weeks interval; RL group: cases that underwent multiple laparotomies within 4 weeks.

IV= intravenous

Table 3. Means (SD) for continuous variables and number of horses (%) for categorical variables for horses with and without incisional infection. P-values are from univariate comparisons between horses with and without incisional infection.

Group	Variable	Class	Incisional infection	No incisional infection	P value
SL group	Breed	Warmblood types	18 (4.90%)	349 (95.10%)	0.05
		American horses (App, QH, PH)	0 (0%)	22 (100%)	
		Arabians and their crosses	2 (8.33%)	22 (91.67%)	
		Ponies	1 (1.49%)	66 (98.51%)	
		Others	8 (11.76%)	60 (88.24%)	
	Duration of anesthesia (minutes)	Continuous	192.30 (66,35)	162.20 (46.64)	0.03
	Enterotomy performed	Yes	10 (13.89%)	62 (86.11%)	0.02
		No	19 (4.01%)	455 (95.99%)	
	Postoperative administration of IV lidocaine	Yes	25 (7.14%)	352 (92.86%)	< 0.01
		No	4 (2.06%)	190 (97.94%)	
	Postoperative ileus	Yes	15 (7.94%)	174 (92.06%)	0.05
		No	14 (3.93%)	342 (96.07%)	
	Postoperative thrombophlebitis	Yes	1 (1.41%)	70 (98.59%)	0.01
		No	28 (5.88%)	448 (94.12%)	
	Postoperative renal insufficiency	Yes	0 (0%)	45 (100%)	< 0.01
		No	28 (5.69%)	464 (94.31%)	
Postoperative laminitis	Yes	0 (0%)	9 (100%)	< 0.01	
	No	29 (5.40%)	508 (94.60%)		
RL Group	Breed	Warmblood types	6 (23.08%)	20 (76.92%)	0.09
		Arabians and their crosses	0 (0%)	1 (100%)	
		Ponies	2 (100%)	0 (0%)	
		Others	0 (0%)	1 (100%)	
	Sex	Mare	1 (16.67%)	5 (83.33%)	0.05
		Gelding	5 (22.73%)	17 (77.27%)	
		Stallion	2 (100%)	0 (0%)	
	Linea alba lavage	Yes	8 (33.33%)	16 (66.67%)	< 0.10
		No	0 (0%)	6 (100%)	
	Subcutaneous suture type	Polyglactin 910	0 (0%)	6 (100%)	< 0.10
Polyglecaprone 25		8 (33.33%)	16 (66.67%)		

	Postoperative administration of IV lidocaine	Yes	8 (29.63%)	19 (70.37%)	0.08
		No	0 (0%)	3 (100%)	
	Postoperative pain	Yes	2 (12.50%)	14 (87.50%)	0.06
		No	6 (42.86%)	8 (57.14%)	
	Postoperative diarrhea	Yes	0 (0%)	6 (100%)	0.01
		No	8 (33.33%)	16 (66.67%)	
	Postoperative hyperlipemia	Yes	0 (0%)	3 (100%)	0.08
		No	8 (29.63%)	19 (70.37%)	

SL group: cases that underwent a single laparotomy or multiple laparotomies performed at ≥ 4 weeks interval. RL group: cases that underwent multiple laparotomies within 4 weeks.

App= Appaloosa ; IV= intravenous ; QH= Quarter Horse ; PH= Paint Horse

Etude 4 :

Effects of general anaesthesia on small intestinal motility evaluated
by ultrasonography in horses undergoing non-abdominal surgery

Soumis pour publication

Alexandra Salciccia, Alexandra Gougnard, Sigrid Grulke, Geoffroy de la Rebière,
Vincent Libertiaux, Busoni Valeria, Charlotte Sandersen, Didier Serteyn

The results of this study were partly presented at the 20th Annual Scientific Meeting of E.C.V.S., 2011, Gent, Belgium and at the 11th Equine Research Colic Symposium, 2014, Dublin, Ireland.

Abstract

The ultrasonographic images of the gastrointestinal tract in horses can be influenced by fasting and sedation but the proper effect of general anaesthesia (GA) on them has not been determined yet. This study aimed to evaluate the effects of GA on ultrasonographic images of the gastrointestinal tract in horses and to compare these effects with a clinical evaluation. Twenty horses undergoing non-abdominal surgeries were evaluated by ultrasonography before and 4 times within 24h after GA. Each ultrasonographic exam focused on the stomach, the duodenum and on 5 locations on the jejunum. The four-quadrant auscultation and the postoperative faecal output were also recorded. Pre and post anaesthetic values were compared using linear mixed effects models. None of the horses presented colic signs or reduced faecal output. During the first 2 post anaesthetic evaluations, the gut sounds were significantly decreased and, when taking all jejunal locations together, the jejunal diameter and visualisation frequency were significantly increased. No intestinal loop appeared thickened and most of their diameters remained within the normal range. Our results suggest that the effects of GA on the ultrasonographic images of the small intestine are mild and of short duration and can therefore be differentiated from a pathological process.

Key words: horse, transabdominal ultrasonography, general anaesthesia, gastrointestinal, motility

Introduction

General anaesthesia (GA) is known to decrease the intestinal motility and may lead to clinical signs of colic in horses, even after elective non-abdominal procedures (Andersen and others 2006; Little and others 2001; Senior and others 2006).

Transabdominal ultrasonography is increasingly used in equine acute abdominal disease as well as in the follow-up of surgical colic patients. It is a non-invasive procedure that is well tolerated by the animals, requires minimal preparation (Kirberger and others 1995) and it is more sensible than rectal palpation for the detection of small intestinal abnormalities (Klohn and others 1996). It can help to determine if a surgical intervention is needed, to give a prognosis and to monitor the response to the treatment, especially in cases of postoperative colic or ileus (Reef and others 2004).

However, the ultrasonographic images of the small intestine can be influenced by several conditions including fasting and xylazine sedation (Kirberger and others 1995; Mitchell and others 2005). Epstein and co-workers (Epstein and others 2008b) found that hypocontractile segments of jejunum were most frequently identified on day 1 after exploratory celiotomy in normal ponies, suggesting a mild functional ileus after bowel handling.

To our knowledge, the proper effect of general anaesthesia on the ultrasonographic images of the cranial abdominal digestive tract in horses without intestinal disease has not yet been determined. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of general anaesthesia and their duration on ultrasonographic images of the small intestine and the stomach taken serially in horses preoperatively and within 24 hours after non-abdominal surgeries and to compare these effects with a clinical evaluation of the digestive system. The results of this study will help to determine if an abnormal ultrasonographic image of the small intestine or stomach should systematically be attributed to a pathological process or if it could also be related to a transitional effect of general anaesthesia.

Material and methods

Animals

Twenty horses (8 mares, 7 stallions and 5 geldings) hospitalised in the Equine Clinic of the University of Liège- Belgium for a routine non-abdominal surgery were included in the study. Their age ranged from 1 to 19 years (median 4 years) and weight varied from 280 to 635 kg (median 475kg). There were 10 Warmbloods, 4 Arabians or Cross Arabians, 2 Quarter Horses, 1 Trotter, 1 Hispanic Horse, 1 Frisian Horse and 1 Appaloosa. The horses underwent the following surgeries: 9 orthopaedic surgeries (7 arthroscopies, 1 keratoma removal by complete hoof wall resection and 1 splint bone ostectomy), 4 ophthalmic surgeries (3 enucleations and 1 conjunctival graft), 3 inguinal castrations, 1 tooth repulsion, 1 tie-forward, 1 facial reconstruction and 1 modified Forsell procedure. All horses were admitted in the Clinic at least the day before the surgery and they remained in the hospital at least 48h after the surgery. As the experimental protocol did not interfere with the usual management of hospitalised horses, no approval from the institutional commission for the use of animals was required. However, owners signed an informed consent sheet and allowed the Clinic to use the data acquired from their horses.

General anaesthesia

All horses underwent a clinical examination and a blood analysis (haematological and biochemical) the day before the anaesthesia and none of them presented any gastrointestinal problem. Every horse entered into I, II or III American Society of Anaesthesiologists' classification. All horses were kept in a stall with straw bedding and had *ad libitum* access to water at all times. Hay/ silage and cereals were withheld eight to ten hours prior to premedication for GA and horses were starved

thereafter for approximately 3 hours after the recovery from anaesthesia. All horses except 3 were premedicated with acepromazine (Placivet¹) (0.1 mg/kg, IM) administered 45 minutes before induction. All received xylazine (Proxylaz 2%²) (0.6 mg/kg, IV) five minutes before induction. Anaesthesia was induced with ketamine (Anesketin³) (2.2 mg/kg, IV) and midazolam (Dormicum⁴) (0.06 mg/kg, IV). Orotracheal intubation was performed and anaesthesia maintained by isoflurane (Isoflo⁵) in oxygen/air mixture and a constant rate infusion of midazolam (0.02 mg/kg/h) and ketamine (1 mg/kg/h). Intermittent positive pressure ventilation was installed in order to maintain normocarbica. Intra-anaesthetic parameters consisting of heart rate, respiratory rate, peak inspiratory pressure, tidal volume, end-tidal CO₂ pressure, end-tidal isoflurane concentration, oxygen saturation of haemoglobin, and invasive mean arterial pressure were constantly monitored and recorded every five minutes. Arterial blood gas analyses were performed every 15-30 minutes. Lactated Ringer's solution (Ringer Lactate Solution⁶) was administered intravenously at a rate of 10 ml/kg/h throughout the whole procedure. Dobutamine (Dobutrexmylan⁷) was administered intravenously if needed to maintain mean arterial blood pressure ≥ 70 mmHg. At the end of the procedures, horses were returned to spontaneous respiration, and recovered in a padded recovery box. As required, xylazine was administered at a dose of 0.2 mg/kg IV during the recovery period. The median duration (\pm SD) of the GA was 120 ± 33 minutes and the median duration of the recovery was 40 ± 13 minutes. For pre/post-operative medication, flunixin meglumine (Emdofluxin 50⁸) (1.1 mg/kg, IV) and antibiotics were administered depending on pathology and evolution.

Timing of the experiment

Horses were evaluated at several time points, which were defined as follow: T0 (the day before GA, when horses were fed normally and had not received any form of sedation during the 24 preceding hours), Tr (at the end of the recovery from GA, as soon as the horse is standing stable), Tr+2 (2-4 hours after the recovery from GA), Tr+12 (12-18 hours after the recovery from GA) and Tr+24 (24 hours after the recovery from GA).

Clinical evaluation of the digestive system

At each T time, digestive auscultation was performed with a stethoscope (Littmann Classic II¹⁰). Four abdominal quadrants (upper and lower, left and right) were assessed by one observer to determine the number of borborygmi heard over one minute. Then, a mean of the 4 quadrants measurements was calculated. For each horse, the number of defecations (evaluated by the number of piles of faeces, which were immediately removed to avoid double counts) within 24 hours post anaesthesia was also counted. Then, this number was compared to the physiologic number of defecation of a normal horse (6-12 defecations par day, depending on the diet) (Bradley 1981; Fraser 1992).

Ultrasonographic evaluation of the digestive system

The serial ultrasonographic evaluations of the digestive system were performed in all horses and at each time point by the same operator (A.G.) using a 5 MHz linear transducer (Honda electronics, HS-2000⁹). The horses were not clipped for the ultrasonographic examination but alcohol was applied to the skin of the abdomen to provide appropriate contact of the probe. A systematic approach was used to assess the stomach, duodenum and jejunum. The stomach was imaged as a large semi-circular structure medial to the spleen in the cranial and mid portion of the abdomen's left middle third (dorso-ventrally) (Rantanen 1986). For each T time, the number of intercostal spaces where the stomach was visualised was recorded and the gastric wall thickness was obtained by calculating the mean of 3 consecutive measurements. The duodenum was examined in the dorsal part of the middle third (dorso-ventrally) of the abdomen in the fourteenth or fifteenth right intercostal spaces, between the liver and the right dorsal colon, as described by Busoni and co-workers (Busoni and others 2011). Measurements were taken where the visualisation was the clearest depending on the horse's morphological factors. For the rest of the small intestine that can be imaged by transabdominal ultrasonography, ie the jejunum and the proximal part of the ileum (later named in this text as 'jejunum'), 5 locations were chosen arbitrarily: on the ventral midline caudally to xiphoid cartilage (location 1), on the right (location 2) and the left (location 4) cranial ventral part of the abdomen, and caudally on right (location 3) and left side (location 5) of the ventral midline, close to the inguinal regions (later called 'inguinal regions' in this text). On each site, the presence or absence of jejunum was recorded. For each T time and each location, the number of contractions of the duodenum and -if visualised- of the jejunum over a 1-minute-period was recorded twice with a 10-minute interval and the mean was calculated. For both types of small intestine, the cross sectional diameter from serosa to serosa during the maximum distension phase was obtained by calculating the mean of 3 consecutive measurements for each T time and each location. The small intestinal wall thickness was not measured but was recorded as subjectively thickened / oedematous or normal. Organ identification was performed by anatomic location and ultrasonographic appearance.

Statistical analysis

The level of significance was set at $p < 0.05$. Data were presented as mean \pm standard deviation (SD). All computations were done with RStudio¹². First, Pearson correlations were computed between all explanatory variables. Only a set of independent variables was kept. Linear mixed effects models were built and included time, demographic data (age, sex, breed and weight) and anaesthetic data (duration of anaesthesia, premedication with acepromazine or not, duration of the recovery phase and dosage of xylazine administered during the recovery phase) as fixed effects and the random effect of horse. For continuous outcome variables, the "lme" function from the "nlme" package was used. The model assumptions (residuals homoscedacity and normal distribution) were

verified a posteriori. If the assumptions were violated, a Welch test was used instead. For binary outcome variables, we preferred the glmer function from the “lme4” package. Finally, for ordinal outcome variables, we chose the clmm2 function from the package “ordinal”. Missing values were omitted from the computation.

Results

Neither demographic data nor anaesthesia-related data were found to have a significant effect on the outcome variables.

Clinical evaluation of the digestive system

None of the horses presented any signs of colic or lack of appetite during the experiment or later during the hospitalization.

The number of defecations during the first 24 postoperative hours ranged from 5 to 15 (mean: 8.94), which is assumed to follow the distribution of the reported physiologic 6-12 defecations per day.

The gut sounds were significantly decreased at Tr and Tr+2 when compared to T0. The mean gut sounds heard per minute were 7.57 ± 0.51 for T0, 2.76 ± 0.64 for Tr, 4.97 ± 0.64 for Tr+2, 7.39 ± 0.70 for Tr+12 and 7.64 ± 0.74 for Tr+24.

Ultrasonographic evaluation of the stomach

There was no statistically significant difference in the visualization of the stomach by ultrasonography between times. The stomach was visualised 16 times over the 20 evaluations performed at T0, and it was visualised 11 times (n= 19) at Tr, 15 times (n= 19) at Tr+2, 13 times (n=14) at Tr+2 and 13 times (n= 13) at Tr+24.

The size of the stomach was significantly smaller at the recovery (Tr) compared to T0. The stomach was visualised over 3.12 ± 1.12 intercostal spaces at the recovery and it was visualised over 4.6 ± 1.68 intercostal spaces at T0.

The gastric wall thickness did not differ significantly between time points. Taking all time points and all horses together, the mean gastric wall thickness was 5.37 ± 1.59 mm.

Ultrasonographic evaluation of the duodenum

There was no significant difference between the pre- and post-anaesthetic values when considering the duodenal cross sectional diameter and the number of contractions of the duodenum per

minute. Taking all horses and all time points together, we observed 3.43 ± 1.34 contractions per minute and the mean maximum duodenal cross sectional diameter was 32.74 ± 7.91 mm. All maximal diameters were inferior to 50 mm except 2 (one at Tr+2 and one at Tr+12).

Ultrasonographic evaluation of the jejunum

The frequency of visualisation of the jejunum for each time point and for each of the 5 locations is displayed in Table 1. The next results concerning the jejunal visualisation and diameters are expressed with respect to T0.

On the ventral midline caudally to the xiphoid cartilage (location 1), the visualisation of the jejunum was significantly increased at recovery ($p=0.008$) and had a tendency to be increased at Tr+2 ($p=0.06$).

On the right cranial ventral part of the abdomen (location 2), the visualisation of the jejunum was not significantly different between time-points. However, the visualisation of the jejunum had a tendency to be increased at Tr ($p=0.06$).

On the right 'inguinal' region (location 3), the visualisation of the jejunum was significantly increased at recovery ($p=0.002$) and at Tr+2 ($p=0.03$).

On the left cranial ventral part of the abdomen (location 4), the visualisation of the jejunum was significantly increased at recovery ($p=0.018$).

On the left 'inguinal' region (location 5), the visualisation of the jejunum was increased at recovery ($p=0.001$).

Taking all time periods together, the visualisation frequency of the jejunum was significantly smaller ($p < 10^{-5}$) at location 2 compared to other locations. Although not statistically significant, the visualisation frequency of the jejunum seemed to be higher at the 'inguinal' locations (locations 3 and 5, see Table 1).

Taking all locations together, the jejunum visualisation frequency was significantly increased at Tr ($p < 10^{-5}$) and at Tr+2 ($p=0.008$).

We observed that the smaller heard gut sounds number the higher the jejunum visualisation frequency. This effect is obviously more noticeable at Tr and Tr+2.

Table 2 displays the mean jejunal maximal diameter \pm SD and the number of observations for each location and each time period.

For the locations 1, 2, 3 and 5, the jejunal diameter was not significantly different between time points. However, the diameter of the jejunum was increased ($p= 0.004$) at recovery at location 4.

Taking all locations together, the jejunal diameter was significantly increased at Tr ($p< 10^{-5}$) and Tr+2 ($p= 0.01$).

All maximal diameters were inferior to 50 mm except 6 which were all measured at recovery.

For each location, it was rarely possible to image with certainty the same intestinal loop during a sufficient period of time to count the contractions. Therefore it was impossible to evaluate objectively the jejunal motility.

No small intestinal loops appeared grossly oedematous or thickened.

Discussion

Numerous studies have shown that sedation and general anaesthesia have a negative influence on the equine gastrointestinal motility (Durongphongtorn and others 2006; Freeman and England 2001; Merritt and others 1998; Singh and others 1997). The prevalence of postoperative colic in horses undergoing non-abdominal surgeries has been reported to range from 5.2 to 12% (Andersen and others 2006; Little and others 2001; Senior and others 2006). However, in the present study, even if a depressive effect of the general anaesthesia on the intestinal motility was observed as a decrease of the gut sounds was recorded during the first 2 post anaesthetic evaluations (within 2-4 hours post recovery), none of the horses showed signs of abdominal discomfort. This is particularly interesting as 65% of our horses (13/20) were operated for orthopaedic ($n=9$) or ophthalmic ($n=4$) diseases, which are frequently considered as the pathologies presenting an increased risk of colic (Patipa and others 2012; Senior and others 2006). Furthermore, the number of postoperative defecations of our horses was not significantly different from the physiologic values. This is in contrast with the results of Little (Little and others 2001) who reported that 37 on 85 horses undergoing non abdominal surgery presented a reduced postoperative faecal output, defined as ≤ 3 defecations per 24-hour period after surgery.

In the equine literature, the evaluation of the gastrointestinal motility has been described using various methods, ranging from very simple to highly sophisticated: four-quadrant auscultation (Singh and others 1996; Singh and others 1997), count of defecations (Little and others 2001), transit time of chromium oxide administrated through a nasogastric tube (Durongphongtorn and others 2006), transabdominal ultrasonography (Epstein and others 2008a, b; Hendrickson and others 2007), transabdominal Doppler ultrasonography (Mitchell and others 2005), transrectal ultrasonography

(Freeman and England 2001), electrointestinography (Sasaki and others 2004) and evaluation of the manometric activity by means of pressure sensors introduced via a gastric cannula or recording of the intestinal myoelectric activity using electrodes previously surgically placed on the intestinal serosa (Merritt and others 1998). Although electrointestinography proved to be more objective and provided more details than auscultation and ultrasonography for the evaluation of intestinal motility after jejunocecostomy in horses (Sasaki and others 2008), this method is not frequently used under field conditions. Also, our aim was not to determine the best method to evaluate the gastrointestinal motility but to determine until which extend GA influences the ultrasonographic images of the stomach and the small intestine, as ultrasonography is frequently used when examining a colic horse. To be close to an emergency situation with a horse with colic, we did not perform an in-depth transabdominal ultrasonography at each time point, which is time-consuming but we evaluate in approximately 15 minutes seven predetermined topographical locations like in the FLASH (fast localized abdominal sonography of horses) protocol described by Busoni and co-workers (Busoni and others 2011), but we used different locations. We evaluated essentially the ventral part of the abdomen because this was the location where loops of small intestine were more frequently visualised after fasting, supposedly caused by an emptying of the large intestine (Mitchell and others 2005) or during a pathological process causing the loops to be distended and oedematous and therefore weightier (Reef 1998).

Although not statistically significant, the stomach was less frequently visualised just after the recovery from anaesthesia. This can be explained by the poor quality images obtained on some horses because of profuse sweating. At recovery, the stomach appeared to be smaller, probably because of the preoperative fasting period. However, another study using fasted horses (Mitchell and others 2005) did not describe a reduction of the stomach size but a ventral displacement of the stomach.

As the duodenum can almost always be visualised using the same ultrasonographic window, the influence of the anaesthesia on the duodenal visualisation was not evaluated in this study. But this repeatability allowed us to evaluate the number of contractions, which were not significantly reduced after fasting/ anaesthesia in our study, as after 36h starvation in another article (Kirberger and others 1995).

As previously reported (Epstein and others 2008a), the jejunum was more frequently visualised in the left and right caudal parts of the abdomen, near the inguinal regions, particularly at recovery, although this was not statistically significant in our study. Therefore, it could be hypothesised that in case of a pathological process involving a large part of the small intestine, the abnormally distended loops of the latter could be observed first in these locations. On the other hand, taken all time points together, the jejunum was significantly less frequently visualised in the right cranial ventral part of the abdomen. Thus, if an increased number of small intestinal loops are visualised in this particular region in a horse showing signs of abdominal discomfort, it might be

reasonable to suspect a pathological process like an entrapment in the epiploic foramen rather than a simple effect of GA. Indeed, distended or oedematous loops of small intestine identified by ultrasonography in the right cranial region of the abdomen might be suggestive of an epiploic foramen entrapment (Freeman 2002; Vachon and Fischer 1995).

In our study, the GA decreased the gut sounds and increased the visualisation and the diameter of the jejunum. This effect was particularly statistically significant when all locations were mixed. However, this effect was short-lived as all the results obtained during the 3rd post anaesthetic evaluation (Tr +12-18h) were not significantly different from the pre anaesthetic values. This finding may be considered as a limited physiologic post-anaesthetic ileus without significant repercussions on the horses' health as none of our patients presented clinical signs of discomfort. In addition, with the exception of 6 measurements, all the small intestinal diameters were inferior to 50 mm, and therefore could not be considered as abnormally distended (Freeman 2002). Furthermore, an increased size of the stomach would be expected in case of an ileus with clinical repercussions, contrarily to the decreased gastric size we observed at recovery. A decrease of the small intestinal contractions would also have been expected. This was not the case here for the duodenum. Unfortunately, because of the intestinal movements, we were not able to count sufficient jejunal contractions to perform a statistical analysis. The issue of the inconsistent visualisation of the jejunum by transabdominal ultrasonography (Reef 1998; Scharner and others 2002) and the difficulty to evaluate the contraction rate with Doppler ultrasonography (Mitchell and others 2005) have been previously reported.

The ultrasonographic visualisation of the small intestine was increased after GA in the present study. An increased jejunal visualisation has also been reported in horses after 24h fasting (Norman and others 2010) and after 8h fasting and xylazine sedation (Mitchell and others 2005). Therefore, as our horses were also fasted during 8-10 hours before surgery, we cannot be sure if this increased jejunal visualisation was caused by fasting, by GA or by both as fasting and GA are confounding factors here. However, the fasting period before the surgery was not strict as horses were not muzzled and the access to water and to the straw of their bedding was not restricted. Even if it would have been interesting to evaluate the effect of GA in horses without fasting period, we did not want to test it here and increase the risk of postoperative colic as our horses were client-owned.

Like every clinical study, our protocol has its limitations. The small intestinal wall thickness was not measured but only subjectively evaluated. Also, data of some evaluations at specific time points are lacking because they had not been performed as time was lacking. Finally, although low-frequency (2-5 MHz) curvilinear transducers are the transducers of choice for equine transcutaneous ultrasonography (le Jeune and Whitcomb 2014), we used a 5 MHz linear rectal transducer because it was the transducer used to evaluate (transabdominally and transrectally) colic horses admitted in our clinic. Because of its maximal scanning depth of 10-12 cm, the visibility with a transrectal transducer

is limited to structures close to the skin surface (le Jeune and Whitcomb 2014). Having used a 2-3 MHz curvilinear transducer might have allowed us to visualise deeper jejunal loops and thus obtain more values to count the jejunal contractions.

In conclusion, our results demonstrate that the ultrasonographic visualisation, especially in inguinal regions, and the diameter of the jejunum are increased within a few hours after GA and this is correlated to a decrease in gut sounds, reflecting a small depressive effect of the GA on intestinal motility. However, no intestinal loop appeared grossly thickened and most of their diameters remained within the normal range, enabling us to differentiate a pathological situation from a transient effect of GA.

Manufacturers' addresses

1. Kela, Sint-Niklaas, Belgium.
2. Prodivet Pharmaceuticals, Eynatten, Belgium.
3. Eurovet, Heusden-Zolder, Belgium.
4. Roche, Bruxelles, Belgium.
5. Abbott, Berkshire, UK.
6. Baxter, Zurich, Switzerland.
7. Mylan, Hoeilaart, Belgium.
8. Ecuphar, Oostkamp, Belgium.
9. Honda Electronics CO., Toyohashi Aichi, Japan.
10. 3M Health Care, St Paul, USA.
11. Rstudio Inc, Boston, MA, USA.

References

ANDERSEN, M. S., CLARK, L., DYSON, S. J. & NEWTON, J. R. (2006) Risk factors for colic in horses after general anaesthesia for MRI or nonabdominal surgery: absence of evidence of effect from perianaesthetic morphine. *Equine Vet J* 38, 368-374

BRADLEY, M. (1981) The basics of horse nutrition. In *Horses: a practical and scientific approach*. Ed M. Bradley. New York, McGraw-Hill Co Inc. p 357

BUSONI, V., DE BUSSCHER, V., LOPEZ, D., VERWILGHEN, D. & CASSART, D. (2011) Evaluation of a protocol for fast localised abdominal sonography of horses (FLASH) admitted for colic. *Vet J* 188, 77-82

DURONGPHONGTORN, S., MCDONELL, W. N., KERR, C. L., NETO, F. J. & MIRAKHUR, K. K. (2006) Comparison of hemodynamic, clinicopathologic, and gastrointestinal motility effects and recovery characteristics of anesthesia with isoflurane and halothane in horses undergoing arthroscopic surgery. *Am J Vet Res* 67, 32-42

EPSTEIN, K., SHORT, D., PARENTE, E., REEF, V. & SOUTHWOOD, L. (2008a) Gastrointestinal ultrasonography in normal adult ponies. *Vet Radiol Ultrasound* 49, 282-286

EPSTEIN, K., SHORT, D., PARENTE, E., REEF, V. & SOUTHWOOD, L. (2008b) Serial gastrointestinal ultrasonography following exploratory celiotomy in normal adult ponies. *Vet Radiol Ultrasound* 49, 584-588

FRASER, A. (1992) Maintenance behavior. In *The behavior of the horse*. Ed A. Fraser. New York, CAB International. p 88

FREEMAN, S. (2002) Ultrasonography of the equine abdomen: findings in the colic patient. *In Practice* (0263841X) 24

FREEMAN, S. L. & ENGLAND, G. C. (2001) Effect of romifidine on gastrointestinal motility, assessed by transrectal ultrasonography. *Equine Vet J* 33, 570-576

HENDRICKSON, E. H., MALONE, E. D. & SAGE, A. M. (2007) Identification of normal parameters for ultrasonographic examination of the equine large colon and cecum. *Can Vet J* 48, 289-291

KIRBERGER, R. M., BERG, J. S. V. D., GOTTSCHALK, R. D. & GUTHRIE, A. J. (1995) Duodenal ultrasonography in the normal adult horse. *Vet Radiol Ultrasound* 36, 50-56

KLOHNEN, A., VACHON, A. M. & FISCHER, A. T., JR. (1996) Use of diagnostic ultrasonography in horses with signs of acute abdominal pain. *J Am Vet Med Assoc* 209, 1597-1601

LE JEUNE, S. & WHITCOMB, M. B. (2014) Ultrasound of the equine acute abdomen. *Vet Clin North Am Equine Pract* 30, 353-381, viii

LITTLE, D., REDDING, W. R. & BLIKSLAGER, A. T. (2001) Risk factors for reduced postoperative fecal output in horses: 37 cases (1997-1998). *J Am Vet Med Assoc* 218, 414-420

MERRITT, A. M., BURROW, J. A. & HARTLESS, C. S. (1998) Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility. *Am J Vet Res* 59, 619-623

MITCHELL, C. F., MALONE, E. D., SAGE, A. M. & NIKSICH, K. (2005) Evaluation of gastrointestinal activity patterns in healthy horses using B mode and Doppler ultrasonography. *Can Vet J* 46, 134-140

NORMAN, T., CHAFFIN, K. & SCHMITZ, D. (2010) Effects of fasting and intraluminal contrast enhancement on ultrasonographic appearance of the equine small intestine. *Vet Radiol Ultrasound* 51, 642-646

PATIPA, L. A., SHERLOCK, C. E., WITTE, S. H., PIRIE, G. D., BERGHAUS, R. D. & PERONI, J. F. (2012) Risk factors for colic in equids hospitalized for ocular disease. *J Am Vet Med Assoc* 240, 1488-1493

RANTANEN, N. W. (1986) Diseases of the abdomen. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2, 67-88

REEF, V. (1998) Abdominal ultrasonography. In *Equine Diagnostic Ultrasound*. Ed V. Reef. Philadelphia, Saunders. pp 273-363

REEF, V. B., WHITTIER, M. & ALLAM, L. G. (2004) Sonographic evaluation of the adult abdomen. *Clin Tech Equine Pract* 3, 294-307

SASAKI, N., LEE, I., AYUKAWA, Y. & YAMADA, H. (2004) Clinical applications of electrointestinography in the horse. *J Equine Sci* 15, 85-92

SASAKI, N., MURATA, A., LEE, I. & YAMADA, H. (2008) Evaluation of equine cecal motility by auscultation, ultrasonography and electrointestinography after jejunocecostomy. *Res Vet Sci* 84, 305-310

SCHARNER, D., RÖTTING, A., GERLACH, K., RASCH, K. & FREEMAN, D. E. (2002) Ultrasonography of the abdomen in the horse with colic. *Clin Tech Equine Pract* 1, 118-124

SENIOR, J. M., PINCHBECK, G. L., ALLISTER, R., DUGDALE, A. H., CLARK, L., CLUTTON, R. E., COUMBE, K., DYSON, S. & CLEGG, P. D. (2006) Post anaesthetic colic in horses: a preventable complication? *Equine Vet J* 38, 479-484

SINGH, S., MCDONELL, W. N., YOUNG, S. S. & DYSON, D. H. (1996) Cardiopulmonary and gastrointestinal motility effects of xylazine/ketamine-induced anesthesia in horses previously treated with glycopyrrolate. *Am J Vet Res* 57, 1762-1770

SINGH, S., YOUNG, S. S., MCDONELL, W. N. & O'GRADY, M. (1997) Modification of cardiopulmonary and intestinal motility effects of xylazine with glycopyrrolate in horses. *Can J Vet Res* 61, 99-107

VACHON, A. M. & FISCHER, A. T. (1995) Small intestinal herniation through the epiploic foramen: 53 cases (1987-1993). *Equine Vet J* 27, 373-380

Tables and figure legends

Table 1: Proportion (and percent) of jejunum visualisation for each time period and each location.

	T0	Tr	Tr+2	Tr+12	Tr+24	Total
location 1	3/20 (15%)	11/19 (58%)	8/19 (42%)	2/14 (14%)	4/13 (31%)	28/85 (33%)
location 2	2/20 (10%)	7/19 (37%)	2/19 (10%)	0/14 (0%)	0/13 (0%)	11/85 (13%)
location 3	4/20 (20%)	14/19 (74%)	10/19 (53%)	2/14 (14%)	5/13 (38%)	35/85 (41%)
location 4	4/20 (20%)	11/19 (58%)	5/19 (26%)	5/14 (36%)	1/13 (8%)	26/85 (30%)
location 5	5/20 (25%)	16/19 (84%)	8/19 (42%)	2/14 (14%)	1/13 (8%)	32/85 (38%)
Total	18/100 (18%)	59/95 (62%)	33/95 (35%)	11/70 (16%)	11/65 (17%)	

T0: before anaesthesia; Tr: at the recovery from anaesthesia; Tr+2: 2-4h after the recovery; Tr+12: 12-18h after the recovery; Tr+24: 24h after the recovery.

Location 1: ventral midline caudally to xiphoid cartilage; location 2: on the right cranial ventral part of the abdomen, location 3: caudally on right side of the ventral midline, close to the inguinal region; location 4: on the left cranial ventral part of the abdomen, location 5: caudally on left side of the ventral midline, close to the inguinal region.

Table 2: Mean maximal jejunal diameter in mm \pm SD (and number of observations) for each time period and each location (raw data).

	T0	Tr	Tr+2	Tr+12	Tr+24	Total
location 1	29.7 \pm 12.8 (n= 3)	36.0 \pm 10.8 (n= 11)	37.7 \pm 7.2 (n= 8)	26.2 \pm 1.7 (n= 2)	34.0 \pm 5.8 (n= 4)	34.8 \pm 9.2 (n= 28)
location 2	25.1 \pm 7.8 (n= 2)	41.0 \pm 10.4 (n= 7)	28.5 \pm 4.9 (n= 2)	/ (n= 0)	/ (n= 0)	35.9 \pm 11.2 (n=11)
location 3	28.6 \pm 7.8 (n=4)	37.5 \pm 8.8 (n= 14)	32.6 \pm 7.1 (n= 10)	31.3 \pm 8.9 (n= 2)	29.9 \pm 11.0 (n= 5)	33.7 \pm 8.8 (n= 35)
location 4	25.0 \pm 1.8 (n= 4)	36.4 \pm 10.1 (n= 11)	29.6 \pm 3.3 (n= 5)	25.0 \pm 1.6 (n= 5)	25.0 \pm 0 (n= 1)	30.7 \pm 8.4 (n= 26)
location 5	30.4 \pm 10.4 (n= 5)	34.1 \pm 9.1 (n= 16)	34.0 \pm 6.6 (n= 8)	33.8 \pm 12.4 (n= 2)	30.0 \pm 0 (n= 1)	33.4 \pm 8.4 (n=32)
Total	28.1 \pm 8.0 (n= 18)	36.5 \pm 9.6 (n= 59)	33.5 \pm 6.8 (n=33)	28.0 \pm 6.1 (n= 11)	30.9 \pm 8.1 (n= 11)	

T0: before anaesthesia; Tr: at the recovery from anaesthesia; Tr+2: 2-4h after the recovery; Tr+12: 12-18h after the recovery; Tr+24: 24h after the recovery.

Location 1: ventral midline caudally to xiphoid cartilage; location 2: on the right cranial ventral part of the abdomen, location 3: caudally on right side of the ventral midline, close to the inguinal region; location 4: on the left cranial ventral part of the abdomen, location 5: caudally on left side of the ventral midline, close to the inguinal region.

Etude 5 :

Cardiovascular, respiratory, gastrointestinal and behavioural effects of intravenous lidocaine in healthy conscious horses and evaluation of their relationship with lidocaine and monoethylglycinexylidide serum concentrations

Soumis pour publication

Alexandra Salciccia, Diego Mauricio Lopez Arevalo, An Maes, Siska Croubels, Valeria Busoni, Johann Detilleux, Charlotte Sandersen, H el ene Amory

Abstract

This study aimed to evaluate the effects of a lidocaine infusion and to determine the correlations between the serum concentrations of lidocaine / monoethylglycinexylidide (MEGX) and their effects on several systems in horses. Five healthy conscious horses received a 2-hour placebo intravenous infusion followed by a 2-hour lidocaine infusion (a 1.3mg/kg bolus over 10 minutes followed by a 110-minute, 0.05 mg/kg/min CRI). Lidocaine and MEGX serum concentrations were sampled regularly during the experiment, and the behaviour, the respiratory, digestive and cardiovascular systems of horses were evaluated by different non-invasive methods. The mean lidocaine and MEGX concentrations during the lidocaine infusion were respectively 768.88 and 163.08 ng/ml. The infusion of lidocaine influenced significantly the behaviour score, caused a statistically but non-clinically significant decrease of systolic and diastolic blood pressures which were both correlated with lidocaine and MEGX serum concentrations, and increased the duodenal contractions frequency, which was correlated with the serum lidocaine concentration. The gut sounds frequency correlated with lidocaine serum concentration. The respiratory rate was significantly decreased by the lidocaine infusion and correlated with serum MEGX concentration. Although of short duration, this study revealed mild hypotensive and prokinetic effects of lidocaine that need to be confirmed in larger studies.

Key words: lidocaine, monoethylglycinexylidide, ileus, prokinetic, horse

Introduction

Intravenous lidocaine is frequently used in horses in different medical conditions. In cardiac pathologies, it is used as an antiarrhythmic drug to treat ventricular tachycardia (McGuirk and Muir, 1985). It has also analgesic properties (Murrell et al., 2005; Robertson et al., 2005) and its systemic administration decreases the anaesthetic requirements of inhalant agents (Doherty and Frazier, 1998). It is also commonly used in horses with digestive problems, to treat and prevent ileus and gastrointestinal pain in the postoperative period or in horses with small intestine inflammatory disease (Brianceau et al., 2002; Malone et al., 2006; Torfs et al., 2009) and to improve mucosal repair after ischaemic intestinal injury (Cook et al., 2008). Lidocaine treatment has been associated with enhanced short-term survival of horses after colic surgery (Torfs et al., 2009).

The dosage of intravenous lidocaine commonly used in horses is a bolus of 1.3mg/kg (usually administered over 5-15 minutes) followed by a continuous rate infusion (CRI) of 0.05mg/kg/minute, as recommended by Malone et al. (1998).

When administrated intravenously, lidocaine has been associated with several side effects, mainly affecting the central nervous, musculoskeletal and cardiovascular systems.

Eye blinking, anxiety, mild sedation, muscle fasciculation, ataxia and collapse are the most commonly reported signs of toxicity in clinical use in horses (Brianceau et al., 2002; Malone et al., 2006; Meyer et al., 2001).

Lidocaine is metabolised by the liver and is transformed by the cytochrome P450 system in monoethylglycinexylidide (MEGX), which is further metabolised to glycinexylidide (GX) and 4-hydroxy-2,6-xylidine (Oellerich et al., 1987). The adverse reactions related to the use of continuous intravenous lidocaine have been attributed in some cases to the accumulation of lidocaine or its principal metabolites MEGX and GX (Strong et al., 1973).

The pharmacokinetics of lidocaine and its metabolites have been described in healthy conscious horses (Dickey et al., 2008) and in healthy (Milligan et al., 2006) or colic horses (Navas de Solís and McKenzie III, 2007) after laparotomy, but the relationship between lidocaine or its metabolites concentrations and their pharmacologic effects has not been described in depth. Several studies have been conducted in conscious healthy horses in order to evaluate the effect of a specific dosage of intravenous lidocaine on somatic and visceral nociception (Robertson et al., 2005), on cardiac electrical activity and blood pressure (Meyer et al., 2001) or on gastrointestinal motility (Milligan et al., 2007; Rusiecki et al., 2008).

The aim of the present study was to evaluate the effects of an infusion of lidocaine and to determine the correlations between the serum concentrations of lidocaine / MEGX and their effects on the behaviour and on the respiratory, cardiovascular and gastrointestinal systems in healthy horses during an infusion of lidocaine at the dosage commonly used in clinical cases.

Material and methods

This study was approved by the Ethical Committee of the University of Liège (number 385).

Animals

Five warmblood horses (four mares and one gelding) were used in the study. Their weight ranged from 418 to 497 kg (median: 480 kg) and their age ranged from 11 to 22 years (median: 17 years). All horses were clinically healthy based on the history and on an in-depth clinical exam.

The horses were kept in stall with straw bedding. They had access to hay and water *ad libitum* excepted the 12 hours preceding the protocol, when they were fasted using a muzzle without restriction of water. The day before the protocol, the abdominal region of the animals was clipped.

Study design

Each horse was evaluated during a 2-hour intravenous infusion of a placebo (saline¹) followed by a 2-hour intravenous infusion of lidocaine².

Protocol

The experiment was carried out in the morning for every horse. Within one hour before starting the protocol, a 14 gauge polytetrafluoroethylene catheter³ was placed aseptically into both the left and right jugular veins. The skin at the area of the catheter placement was not anaesthetised with lidocaine in order to avoid interference with the subsequent measurements of lidocaine and MEGX. The catheter in the left jugular vein was used for administration of the infusions and the catheter in the right jugular vein was used to collect the blood samplings.

For each horse, the infusion of lidocaine consisted of the administration of a single intravenous bolus of 1.3 mg/kg of lidocaine administered over 10 minutes followed by a CRI of 0.05 mg/kg/min during 110 minutes. Lidocaine was prepared as a 4 mg/ml solution diluted in saline. The infusion of placebo consisted of the administration of NaCl 0.9% at the same rate as the lidocaine infusion.

The rate of administration of both fluids was controlled by use of an intravenous fluid administration pump⁴.

Timing of the investigations

The following times (Tminutes) were defined: T0 (prior to lidocaine or placebo administration) and T10, T15, T30, T45, T60, T75, T90, T105 and T120 (minutes following the beginning of the lidocaine or placebo administration). The parameters evaluated continuously were classified in periods finishing at the corresponding T time (for example, T30 corresponds to the period beginning just after T15 and ending at T30).

Behavioural evaluation

The presence of muscle fasciculations was recorded throughout the experiment and was scored as 1 (absence) or 2 (presence) for the corresponding time period. All other modifications of the

behaviour (eye blinking, sedation, anxiety, ataxia and collapse) were also recorded throughout the experiment.

Respiratory evaluation

The respiratory rate was obtained by feeling the air coming out of the nostril and watching the horse's nostril movements during 1 minute at each time point.

Cardiovascular evaluation

- Heart rate and electrocardiographic (ECG) analysis

For each horse, an ECG was recorded continuously from 15 minutes preceding the start of the infusion (lidocaine or placebo) and until the end of the infusion by using a Holter system⁵. Data were analysed retrospectively after their transfer on a computer. The presence of arrhythmias was evaluated by visual inspection of the ECG tracings and controlled by an ECG analyser program⁶. The heart rate was calculated from the ECG tracing (number of QRS complexes) during the last minute of each time period. The type and the frequency of the possible cardiac arrhythmias were recorded and attributed to the corresponding T time.

- Systemic arterial blood pressure

Systolic and diastolic systemic arterial blood pressures were collected using a non-invasive oscillometric system⁷. The inflatable cuff for the blood pressure measurement had a length of 25 cm and a width of 5.5 cm. It was positioned at the base of the tail and centred over the coccygeal artery. For each time point, the systolic and diastolic arterial pressures were obtained by calculating the mean of 3 consecutive measurements.

Gastrointestinal evaluation

- Gut sounds

Gut sounds were evaluated by auscultation of the left flank during one minute for each time point and recorded as the number of peristaltic sounds heard over one minute.

- Duodenal ultrasonography

The duodenum was examined by transabdominal ultrasonography⁸ in the middle third (dorso-ventrally) of the abdomen between the fourteenth and seventeenth right intercostal spaces just ventral to the right kidney and dorsal or dorsolateral to the cecal base, as described by Kirberger et al. (1995).

An appropriate contact between the ultrasonographic probe⁹ and the skin was provided by the previous clipping of the hair and a contact gel applied directly on the skin at the time of the examination. The ultrasonographic images of the duodenum during the last 3 minutes of each T period were recorded on a videotape for later evaluation.

The recording was thereafter used to obtain the following parameters: the frequency of the duodenal contractions, the duodenal wall thickness and the minimum (in contraction) and the maximum (in relaxation) duodenal diameters.

The frequency of the contractions of the duodenum was calculated using the entire recording for each T period.

The value of the duodenal wall thickness was obtained by the mean of 3 measurements which were taken from the hyperechoic outer serosal surface to the inner hyperechoic mucosal surface.

The minimum and the maximum duodenal diameters were obtained on the basis of 3 measurements taken during 3 successive contractions and relaxations respectively, of the duodenum at the end of the recording for each T period.

The landmark used to measure both diameters (minimum and maximum) was the hyperechoic outer serosal surface.

To evaluate the amplitude of the contraction, the diameter variation (maximal diameter minus minimal diameter) and the contraction ratio (minimal diameter divided by the maximal diameter) were also defined and calculated for each T time.

Blood sampling and laboratory methods

At each T time, a 5 ml blood sample was collected from the right jugular catheter and placed into a plain vacuum tube¹⁰. The blood sample was allowed to clot before being centrifuged¹¹ at 4000 rpm for 10 minutes at room temperature. The serum was then frozen within one hour after collection and was kept at -20°C until analysed.

The concentrations of lidocaine and MEGX were determined by a validated high-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry as described by Maes et al. (2007).

Statistical analysis

In the text, variables are given as the mean \pm standard deviation (SD). A Chi-Square test was used to evaluate the effect of the treatment on the behaviour (presence or absence of muscle fasciculation). A mixed linear model was applied to the other parameters, after a Boxcox transformation for the data that were originally not normally distributed. The mixed model included the fixed effects of treatment and time within treatment and the random effect of horse. Pearson correlations were computed between all parameters (with the exception of behaviour) and the concentrations of lidocaine and MEGX obtained during the lidocaine infusion. Significance level was set at $p < 0.05$. All computations were done on SAS 9.1¹².

Results

Serum concentrations of lidocaine and MEGX:

Neither lidocaine nor MEGX were detected in the serum samples collected during the infusion of the placebo.

The concentrations of lidocaine and MEGX obtained from blood samples collected during the infusion of lidocaine are displayed in Figures 1 and 2.

In all horses, after a rapid increase during the infusion of the bolus, the concentrations of lidocaine reached a steady state. In all horses, the lidocaine concentrations during the steady state ranged between 601ng/ml and 992 ng/ml. The mean lidocaine concentration during the lidocaine infusion was 768.88 ± 93.32 ng/ml.

The evolutions of MEGX concentrations presented a larger inter-horse variability with almost a steady state reached after T30 in 1 horse (horse 5), a continuous but slow increase in 2 horses (horses 1 and 4) and a quick and continuous increase in 2 horses (horses 2 and 3). The mean MEGX concentration during the lidocaine infusion was 163.08 ± 108.98 ng/ml.

Effects of the infusion of lidocaine and their correlations with the lidocaine/ MEGX concentrations:

Behavioural effects

There was a significant effect of the treatment (placebo or lidocaine infusion) on the presence of muscle fasciculations ($p \leq 0.001$). None of the horses presented muscle fasciculations during the infusion of the placebo; while 4 of the 5 horses presented muscle fasciculations during the

administration of lidocaine. In all of those 4 horses, the muscle fasciculations were noted at T10 and T15, corresponding to the loading dose injection (bolus) and the beginning of the CRI. However, some of the horses also presented muscle fasciculations at other T times. None of the horses showed other clinical signs during both infusions.

Respiratory effects

The mean respiratory rate was significantly lower ($p \leq 0.01$) during the lidocaine infusion (8.2 ± 2.5 bpm) than during the placebo infusion (9.0 ± 2.7 bpm), and the decrease in respiratory rate was significantly correlated with the serum MEGX concentration but not with the lidocaine concentration (Table 1).

Cardiovascular effects

There was no effect of treatment on the heart rate (39.82 ± 7.86 bpm during the placebo infusion and 38.34 ± 5.45 bpm during the lidocaine infusion). There was no correlation between the heart rate and the lidocaine/ MEGX concentrations.

The complete examination of the ECG trace before and during both the administration of the placebo and the lidocaine revealed the absence of cardiac arrhythmias.

The mean systolic blood pressure was significantly lower ($p \leq 0.001$) during the lidocaine infusion (128.2 ± 17.5 mmHg) than during the placebo infusion (144.3 ± 23.4 mmHg). Similarly, the mean diastolic blood pressure was significantly lower ($p \leq 0.05$) during the lidocaine infusion (89.6 ± 15.9 mmHg) than during the placebo infusion (96.4 ± 18.5 mmHg).

Both systolic and diastolic arterial blood pressures significantly correlated with both lidocaine and MEGX serum concentrations (Table 1).

Gastrointestinal effects

The mean frequency of the gut sounds heard in the left flank was not significantly different during treatment with lidocaine (4.9 ± 2.5 borborygmi heard/ min) and during the administration of the placebo (4.1 ± 2.2 borborygmi heard/ min). However, there was a significant correlation between this clinical parameter and the serum concentration of lidocaine but not of MEGX (Table 1).

The duodenum contractions frequency evaluated by ultrasonography was significantly increased ($p \leq 0.01$) by the treatment with lidocaine (2.6 ± 0.7 contractions/ min) compared with the

placebo (2.3 ± 0.7 contractions/ min). Moreover, this parameter significantly correlated with the serum lidocaine concentration, but not with MEGX concentration (Table 1).

The lidocaine treatment did not influence significantly the duodenal wall thickness, the minimal and maximal duodenal diameters, the diameter variation and the contraction ratio.

During the placebo infusion, the mean duodenal wall thickness was 0.41 ± 0.05 cm and it was 0.41 ± 0.04 cm during the lidocaine infusion whereas the mean minimal and maximal duodenal diameters were respectively 1.90 ± 0.27 cm and 3.20 ± 0.38 cm during the placebo infusion and 1.88 ± 0.26 cm and 3.20 ± 0.62 cm during the lidocaine infusion.

The mean diameter variation and the mean contraction ratio were respectively 1.30 ± 0.06 cm and 0.60 ± 0.06 during the placebo infusion and respectively 1.33 ± 0.08 cm and 0.60 ± 0.02 during the lidocaine infusion.

For those 5 parameters, there were no correlations with the serum lidocaine and MEGX concentrations (Table 1).

Discussion

While the effects of lidocaine have already been extensively evaluated in horses, the present study has the particular purpose of studying the relationship between respiratory, digestive and cardiovascular effects and the serum concentration of lidocaine and of its principal metabolite, MEGX. Like in every other study, choices have to be made about the study design and these choices lead to some advantages and disadvantages. Among the benefits, the use of conscious fasted horses was chosen to mimic the clinical conditions of the early postoperative period of colic horses, as it has been shown that clearance of lidocaine is reduced by fasting (Engelking et al., 1987). The study involved healthy horses in order to evaluate the specific effects of lidocaine/MEGX without a possible modification of the metabolism of lidocaine (and therefore its concentrations) by a pathological process or without the possible interference with other treatments. The choice of the ultrasonography, the recording of the ECG via a Holter system and the measurement of the blood pressure by an oscillometric system to evaluate the effects of treatment, was made because these methods proved to be reliable in a clinical setting and because they are non-invasive, which allows reducing the experiment-induced stress and respect the animal welfare.

Nevertheless, the present study has also several limitations. The study was not blinded and the placebo was administered first in all cases in order to avoid meddling of the effects of the residual

serum lidocaine concentrations with those of the placebo during the placebo administration period. However, the principal investigator was not aware of which treatment (lidocaine versus placebo) was administered during the experimental procedure or reading of the recorded parameters. Another important limitation was the fact that this study included only 5 horses and that the infusions were performed in a limited period of time (2 hours) which can be considered short, as in clinical use the duration of lidocaine infusion is often longer and some effects of lidocaine or its metabolites could have appeared later. Indeed, contrarily to the lidocaine concentrations that reached a steady-state after the bolus administration, the concentration of MEGX continued to increase in some horses in the study and not all of them appeared to reach a steady-state after 2 hours of treatment. However, Dickey et al. (2008) revealed that the MEGX concentrations reached a steady-state of approximately 450 ng/ml (higher than all, except one, of the MEGX values in the present study) after 3-6 hours of CRI and did not accumulate over time while GX, another potentially toxic active lidocaine metabolite, accumulates significantly up to 48 hours. Therefore, the lack of dosage of GX in our study is also a limitation.

Based on the study by Malone et al. (1998), the administration of 1.3mg/kg of lidocaine as a bolus followed by a CRI of 0.05mg/kg/min permits to reach the therapeutic level of 980 ng/ml (range 1000-2000ng/ml). However, in the present study, concentrations of lidocaine reached the target therapeutic level of 980 ng/ml in only 1 horse at the end of the bolus (T10) and at the end of the CRI (T120). All the other individual serum lidocaine concentrations (except at T0) ranged from 600 ng/ml to 977 ng/ml (slightly below to below the target level) during the CRI of lidocaine and the toxic level of lidocaine (1850 - 4530 ng/ml (Meyer et al., 2001)) was never reached. Nevertheless, the serum pharmacokinetics of lidocaine and MEGX in the present study were close to those described by Robertson et al. (2005). In studies where lidocaine has been administered to pathological or healthy horses as an infusion at the same rate as in our study, the therapeutic level was sometimes reached (Brianceau et al., 2002; Dickey et al., 2008), and sometimes not (Cook et al., 2008; Navas de Solís and McKenzie Iii, 2007; Robertson et al., 2005). Several hypotheses may be made to explain the failure to reach the 980 ng/ml in the majority of cases in the present study. As already mentioned, our experiments have been performed over a relatively short period of time and included only healthy horses. Pathological cases such as horses suffering from postoperative ileus may suffer from endotoxic shock, associated with a decrease in cardiac output and/ or hepatic dysfunction, conditions that have been shown to lead to a decrease of systemic lidocaine turnover (Engelking et al., 1987; McKindley et al., 2002). Furthermore, pathologic horses are susceptible to receive concurrent drugs that are known to potentially affect the lidocaine metabolism or clearance, such as by instance erythromycin (Orlando et al., 2003), that can also be used as a gastro-intestinal prokinetic drug, fluoroquinolones (Isohanni et al., 2005) and cimetidine (Feely et al., 1982). Finally, the serum concentration of 980 ng/ml of lidocaine may not be necessary to produce a therapeutic or toxic effect as lidocaine is protein bound ($53.06 \pm 10.28\%$ of *in vitro* protein binding of lidocaine in equine plasma

at 2 µg/ml) and only the unbound drug is available to produce a pharmacological effect (Milligan et al., 2006). *In vitro*, flunixin and ceftiofur resulted in increased unbound lidocaine concentrations (Milligan et al., 2006). Low serum protein concentration at the time of lidocaine infusion can also increase the drug available to produce an effect despite no change in total concentration. Unfortunately, the serum protein concentrations were not evaluated in the present study, but it was assumed to be within the normal range as the studied horses were all healthy.

In another study conducted in healthy horses (Meyer et al., 2001), lidocaine intoxication was defined as the development of skeletal muscle tremor. In the present study, muscle fasciculations were observed in 4 out of the 5 studied horses at the beginning of lidocaine administration (during the loading dose and the beginning of the CRI) and these muscle fasciculations disappeared in all cases before the end of the CRI without slowing the rate of infusion. The appearance of toxic signs despite the low serum concentration of lidocaine and MEGX may possibly be caused by a high unbound lidocaine concentration. The timing of appearance of this mild toxic effect of lidocaine may also be explained by the fact that the severity of neurological symptoms caused by lidocaine are probably more dependent on the speed of exposure of brain cells to local anaesthetic rather than on a defined blood concentration (Haasio et al., 1988; Scott, 1986; Skarda, 1991).

In the present study, the respiratory rate decreased with lidocaine infusion, and this decrease was correlated with the serum MEGX concentration. Even if this decrease of respiratory rate may not be significant clinically, this decrease is in contrast to other studies where the lidocaine treatment had no effect on the respiratory rate (Malone et al., 2006; Meyer et al., 2001; Rusiecki et al., 2008). The reason for this discrepancy is unclear, as even at higher dosage lidocaine has never been associated with respiratory effects (Meyer et al., 2001).

The cardiovascular system of horses is considerably more resistant than the central nervous system to the toxic effects of intravenous lidocaine (Meyer et al., 2001; Wagman et al., 1967). Therefore when lidocaine is used at the usual clinical dosage, few cardiovascular side effects are reported. In the present study in healthy awake horses, lidocaine infusion did not modify the heart rate, as found in other studies conducted at the same dosage on conscious healthy (Rusiecki et al., 2008) or colic horses (Malone et al., 2006), on healthy horses overdosed in lidocaine until onset of the first signs of intoxication (muscle fasciculations) (Meyer et al., 2001) and on horses anaesthetised for castration (Murrell et al., 2005) or for colic surgery (Feary et al., 2006). Administered at the dose of 1.3 mg/kg in bolus followed by a CRI of 0.05 mg/kg/min, lidocaine is not known to produce cardiac arrhythmias, as it was the case in the present study. However, Mullen et al. (2009) reported a case of supraventricular tachycardia and auriculoventricular blocks in a horse with colic treated with lidocaine infusion at the usual dosage. The authors of this report suggested that the arrhythmias were caused by the abdominal distention (which is hypothesised to cause vagal stimulation in horses (Abutarbush,

2006)) in combination with a mechanism (proposed by Lieberman et al. (1968)) by which lidocaine increases sinoatrial nodal discharge rate. The low doses of xylazine and butorphanol administered to this horse 1 hour before starting the lidocaine treatment may also have contributed to the development of the arrhythmias (Mullen et al., 2009). Based on their observations, Mullen et al. (2009) advised that horses that develop skeletal muscle fasciculations during treatment with lidocaine should be evaluated for cardiac arrhythmias, and if they appear, lidocaine administration should be slowed or discontinued. Nevertheless, in a study where horses were administered an overdose of intravenous lidocaine until onset of clinical signs of intoxication (muscle fasciculations) (Meyer et al., 2001), no arrhythmia were observed.

In the aforementioned study (Meyer et al., 2001), lidocaine did not modify significantly the mean, systolic and diastolic blood pressures. The mean arterial blood pressure was neither modified by the administration of lidocaine in a protocol of experimentally induced endotoxemia in conscious horses (Peiro et al., 2010) nor in horses anaesthetised for colic surgery (Feary et al., 2006). On the contrary, lidocaine and MEGX were associated with a significant decrease of the systolic and diastolic blood pressures in the present study. Nonetheless, the blood pressure values obtained here were all within or slightly above the published ranges of normal values taken non-invasively at the coccygeal artery of resting horses (Parry et al., 1984). Therefore, although statistically significant, this hypotensive effect could be considered as clinically irrelevant. To the authors' knowledge, a severe lidocaine-induced hypotension in equids has only been described when a large and rapid lidocaine overdose was systemically delivered (ie: 5 mg/kg administered intravenously over 5 minutes to ponies anaesthetised with halothane (Doherty and Frazier, 1998)). This hypotensive effect may be caused by the vasoactive (vasodilator) properties of the lidocaine (Demaria et al., 2003).

In vitro studies have demonstrated that lidocaine enhances the contractility of intestinal smooth muscle (Guschlbauer et al., 2010; Nieto et al., 2000; Tappenbeck et al., 2013). On the other hand, lidocaine has been shown to decrease the duration of the (postoperative) ileus in clinical studies on horses suffering from colic (Malone et al., 2006; Torfs et al., 2009). However, using the usual lidocaine dosage of the aforementioned studies, other authors failed to demonstrate a prokinetic effect of lidocaine on clinically normal horses using placement of bipolar electrodes on the proximal jejunum to record the migrating myoelectrical complexes (Milligan et al., 2007) or by administration of barium-filled microspheres by nasogastric intubation (Rusiecki et al., 2008). Therefore, the beneficial effects of lidocaine on intestinal motility in horses suffering from ileus were supposed to be more attributable to its anti-inflammatory effects than to its prokinetic or analgesic effects (Cook and Blikslager, 2008). Indeed, the visceral analgesia provided by systemically administered lidocaine has been shown to be ineffective in studies on horses (Cook et al., 2008; Robertson et al., 2005). Surprisingly in our study a positive correlation value of the coefficient was found between the

concentrations of lidocaine and the frequencies of the borborygmi auscultated in the left flank and of the duodenal contractions evaluated by ultrasonography. Even if the correlation with the borborygmi can be somewhat debatable as the auscultation of the intestinal gut sounds in only one place in the left flank is not very accurate nor sensitive, the result on the duodenal contractions cannot be so controversial. It can be assumed to be related to the initial peak of contractions observed after the administration of the bolus. The evaluation of the duodenum was chosen for 2 reasons. First, it is a part of the intestine that suffers frequently from distention when horses suffer from ileus, and thus is an interesting zone for evaluating the effect of lidocaine. Secondly, the ultrasonography of this region allows a quantifiable and objective evaluation of the intestinal motility as the same part of the intestine, the duodenum, can be almost constantly visualised using the same ultrasonographic window (Kirberger et al., 1995). Our results are in contrast with another study (Brianceau et al., 2002) that did not find any effect of lidocaine on the duodenal contractions frequency. This latter study has however been performed in horses that underwent a colic surgery and used a scoring system for the evaluation of the duodenum motility, attributing the score 0 every time there was 0 to 3 duodenal contractions per minute rather than taking into account the number of contractions per minute. However, fasted horses have less contractions of the duodenum compared to fed horses (Kirberger et al., 1995). Therefore, this scoring system may have masked a mild effect. About the mild prokinetic effect on the duodenum observed here, it can be hypothesized that *in vivo* the motility of the duodenum contrary to that of the jejunum can be enhanced by lidocaine, as it has been shown *in vitro* (Nieto et al., 2000). However, even if lidocaine increased the frequency of the duodenal contractions in the present study, no effect was observed on the amplitude of the duodenal contractions (contraction variation and ratio). Although the horses of the present study were fasted, the number of duodenal contractions during both the placebo and the lidocaine infusions were closer to the number of duodenal contractions of fed horses than to those of starved horses in the Kirberger study (1995). In the present study, the horses were subjected to a 12-hour fasting period whereas the horses in the Kirberger study (1995) were fasted during 36 hours. This suggests that 12 hours of fasting is probably too short to reduce the intestinal motility of the duodenum. It would be interesting to verify if the prokinetic effect of lidocaine would still be observed after a longer fasting period.

In conclusion, this study showed that lidocaine administered intravenously at the usual clinical dosage induces a clinically non-significant systemic arterial hypotension which is correlated with both serum lidocaine and MEGX concentrations, and stimulates the frequency of the duodenal contractions, which is correlated to the serum lidocaine concentration. Further studies using longer infusion durations and/ or longer fasting periods in a larger population of horses are warranted to confirm these results.

Acknowledgments

The authors thank Dr Vincent Libertiaux for his help for the redaction of the manuscript.

Conflict of interest

The authors have nothing to disclose.

Footnotes

¹ NaCl 0.9%, Baxter – Viaflo, Belgium

² Xylocaine 2%, Astra Zeneca, Belgium

³ Catheter 14G Intraflon 2, Vygon, France

⁴ Flo-Gard 6200, Baxter, Belgium

⁵ System Holter Vista, Novacor, France

⁶ HolterSoft Ultima 2.5.5, Novacor 2001-2009, France

⁷ Digital blood pressure monitor KH 8088, Kompnass, Germany

⁸ Aloka SSD 900, Aloka Holding Europe AG, Switzerland

⁹ Convex transducer UST 990-3.5 MHz, Aloka Holding Europe AG, Switzerland

¹⁰ Vacuette 9 ml Z Serum Clot activator, Greiner Bio-One GmbH, Austria

¹¹ Centrifuge EBA 200S, Hettich, Germany

¹² SAS/STAT 9.1 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc. 2004

References

Abutarbush, S.M., 2006. Use of ultrasonography to diagnose large colon volvulus in horses. *J Am Vet Med Assoc* 228, 409-413.

Brianceau, P., Chevalier, H., Karas, A., Court, M.H., Bassage, L., Kirker-Head, C., Provost, P., Paradis, M.R., 2002. Intravenous lidocaine and small-intestinal size, abdominal fluid, and outcome after colic surgery in horses. *J Vet Intern Med* 16, 736-741.

Cook, V.L., Blikslager, A.T., 2008. Use of systemically administered lidocaine in horses with gastrointestinal tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 232, 1144-1148.

Cook, V.L., Jones Shults, J., McDowell, M., Campbell, N.B., Davis, J.L., Blikslager, A.T., 2008. Attenuation of ischaemic injury in the equine jejunum by administration of systemic lidocaine. *Equine Vet J* 40, 353-357.

Demaria, R.G., Vernhet, H., Aya, G., Oliva-Lauraire, M.C., Juan, J.M., Dautat, M.M., 2003. Experimental model for comparative evaluation of pharmacologically induced vasodilation of arterial wall mechanical properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 42, 389-394.

Dickey, E.J., McKenzie, H.C., 3rd, Brown, K.A., de Solis, C.N., 2008. Serum concentrations of lidocaine and its metabolites after prolonged infusion in healthy horses. *Equine Vet J* 40, 348-352.

Doherty, T.J., Frazier, D.L., 1998. Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies. *Equine Vet J* 30, 300-303.

Engelking, L.R., Blyden, G.T., Lofstedt, J., Greenblatt, D.J., 1987. Pharmacokinetics of antipyrine, acetaminophen and lidocaine in fed and fasted horses. *J Vet Pharmacol Ther* 10, 73-82.

Feary, D.J., Mama, K.R., Thomasy, S.M., Wagner, A.E., Enns, R.M., 2006. Influence of gastrointestinal tract disease on pharmacokinetics of lidocaine after intravenous infusion in anesthetized horses. *Am J Vet Res* 67, 317-322.

Feely, J., Wilkinson, G.R., McAllister, C.B., Wood, A.J., 1982. Increased toxicity and reduced clearance of lidocaine by cimetidine. *Ann Intern Med* 96, 592-594.

Guschlbauer, M., Hoppe, S., Geburek, F., Feige, K., Huber, K., 2010. In vitro effects of lidocaine on the contractility of equine jejunal smooth muscle challenged by ischaemia-reperfusion injury. *Equine Vet J* 42, 53-58.

Haasio, J., Hekali, R., Rosenberg, P.H., 1988. Influence of premedication on lignocaine-induced acute toxicity and plasma concentrations of lignocaine. *Br J Anaesth* 61, 131-134.

Isohanni, M.H., Ahonen, J., Neuvonen, P.J., Olkkola, K.T., 2005. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. *Eur J Anaesthesiol* 22, 795-799.

Kirberger, R.M., Berg, J.S.v.d., Gottschalk, R.D., Guthrie, A.J., 1995. Duodenal ultrasonography in the normal adult horse. *Vet Radiol Ultrasound* 36, 50-56.

Lieberman, N.A., Harris, R.S., Katz, R.I., Lipschutz, H.M., Dolgin, M., Fisher, V.J., 1968. The effects of lidocaine on the electrical and mechanical activity of the heart. *Am J Cardiol* 22, 375-380.

Maes, A., Weiland, L., Sandersen, C., Gasthuys, F., De Backer, P., Croubels, S., 2007. Determination of lidocaine and its two N-desethylated metabolites in dog and horse plasma by high-performance liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 852, 180-187.

Malone, E., Ensink, J., Turner, T., Wilson, J., Andrews, F., Keegan, K., Lumsden, J., 2006. Intravenous continuous infusion of lidocaine for treatment of equine ileus. *Vet Surg* 35, 60-66.

Malone, E., Turner, T., Wilson, J., 1998. Intravenous lidocaine for the treatment of equine ileus, 6th Equine Research Colic Symposium, Athens, Georgia, p. 42.

McGuirk, S.M., Muir, W.W., 1985. Diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1, 353-370.

McKindley, D.S., Boulet, J., Sachdeva, K., Wang, P., Chichester, C., 2002. Endotoxic shock alters the pharmacokinetics of lidocaine and monoethylglycinexylidide. *Shock* 17, 199-204.

Meyer, G.A., Lin, H.C., Hanson, R.R., Hayes, T.L., 2001. Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse. *Equine Vet J* 33, 434-437.

Milligan, M., Beard, W., Kukanich, B., Sobering, T., Waxman, S., 2007. The effect of lidocaine on postoperative jejunal motility in normal horses. *Vet Surg* 36, 214-220.

Milligan, M., Kukanich, B., Beard, W., Waxman, S., 2006. The disposition of lidocaine during a 12-hour intravenous infusion to postoperative horses. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 495-499.

Mullen, K.R., Gelzer, A.R., Kraus, M.S., Mitchell, K., Divers, T.J., 2009. ECG of the month. Cardiac arrhythmias in a horse after lidocaine administration. *J Am Vet Med Assoc* 235, 1156-1158.

Murrell, J.C., White, K.L., Johnson, C.B., Taylor, P.M., Doherty, T.J., Waterman-Pearson, A.E., 2005. Investigation of the EEG effects of intravenous lidocaine during halothane anaesthesia in ponies. *Vet Anaesth Analg* 32, 212-221.

Navas de Solís, C., McKenzie Iii, H.C., 2007. Serum Concentrations of Lidocaine and Its Metabolites MEGX and GX During and After Prolonged Intravenous Infusion of Lidocaine in Horses after Colic Surgery. *J Equine Vet Sci* 27, 398-404.

Nieto, J.E., Rakestraw, P.C., Snyder, J.R., Vatisas, N.J., 2000. In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet Res* 61, 413-419.

Oellerich, M., Raude, E., Burdelski, M., Schulz, M., Schmidt, F.W., Ringe, B., Lamesch, P., Pichlmayr, R., Raith, H., Scheruhn, M., et al., 1987. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 25, 845-853.

Orlando, R., Piccoli, P., De Martin, S., Padrini, R., Palatini, P., 2003. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol* 55, 86-93.

Parry, B.W., McCarthy, M.A., Anderson, G.A., 1984. Survey of resting blood pressure values in clinically normal horses. *Equine Vet J* 16, 53-58.

Peiro, J.R., Barnabe, P.A., Cadioli, F.A., Cunha, F.Q., Lima, V.M., Mendonca, V.H., Santana, A.E., Malheiros, E.B., Perri, S.H., Valadao, C.A., 2010. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med* 24, 940-948.

Robertson, S.A., Sanchez, L.C., Merritt, A.M., Doherty, T.J., 2005. Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet J* 37, 122-127.

Rusiecki, K.E., Nieto, J.E., Puchalski, S.M., Snyder, J.R., 2008. Evaluation of continuous infusion of lidocaine on gastrointestinal tract function in normal horses. *Vet Surg* 37, 564-570.

Scott, D.B., 1986. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *Br J Anaesth* 58, 732-735.

Skarda, R., 1991. Local anesthetics and local anesthetic techniques in horses, in: Muir W., H.J. (Ed.), *Equine anaesthesia monitoring and emergency therapy*. Mosby Year Book, Saint -Louis, pp. 209-210.

Strong, J.M., Parker, M., Atkinson, A.J., Jr., 1973. Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharmacol Ther* 14, 67-72.

Tappenbeck, K., Hoppe, S., Hopster, K., Kietzmann, M., Feige, K., Huber, K., 2013. Lidocaine and structure-related mexiletine induce similar contractility-enhancing effects in ischaemia–reperfusion injured equine intestinal smooth muscle in vitro. *Vet J* 196, 461-466.

Torfs, S., Delesalle, C., Dewulf, J., Devisscher, L., Deprez, P., 2009. Risk factors for equine postoperative ileus and effectiveness of prophylactic lidocaine. *J Vet Intern Med* 23, 606-611.

Wagman, I.H., De Jong, R.H., Prince, D.A., 1967. Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology* 28, 155-172.

Tables

Table 1: Pearson correlation coefficients (r) of the analysis between the tested parameters and the concentrations of lidocaine and MEGX:

Tested parameter	Lidocaine concentration	MEGX concentration
respiratory rate	-0.1838	-0.2586 (*)
heart rate	-0.1123	-0.1415
systolic blood pressure	-0.3578 (**)	-0.3750 (**)
diastolic blood pressure	-0.2537 (*)	-0.2419 (*)
frequency of the gastro-intestinal sounds	0.2281 (*)	-0.0094
frequency of the duodenal contractions	0.2574 (*)	-0.0461
duodenal wall thickness	-0.0145	-0.0444
maximal duodenal diameter	0.1072	0.0263
minimal duodenal diameter	-0.0970	0.0023
contraction variation	0.1600	0.0200
contraction ratio	-0.1500	-0.0200

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.001$

Figure legends

Figure 1: Serum concentrations of lidocaine (ng/ml) during an intravenous infusion of lidocaine (1.3mg/kg over 10 minutes followed by a continuous rate infusion of 0.05 mg/kg/min during 110 minutes) in 5 healthy conscious horses.

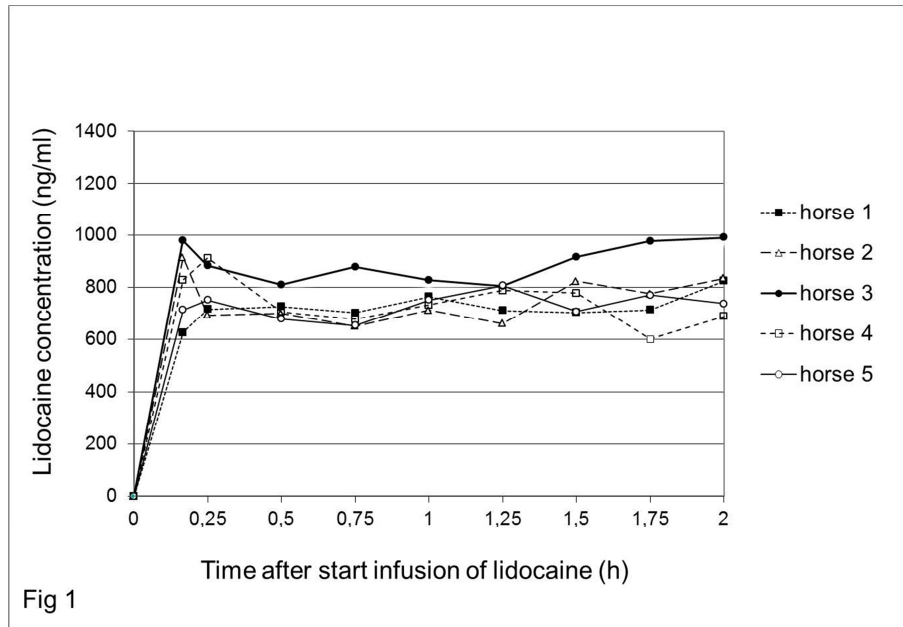


Figure 2: Serum concentrations of MEGX (ng/ml) during an intravenous infusion of lidocaine (1.3mg/kg over 10 minutes followed by a continuous rate infusion of 0.05 mg/kg/min during 110 minutes) in 5 healthy conscious horses.

