

Année 2019

**ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA
MUCOCÈLE BILIAIRE CHEZ LE CHIEN
ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le 19 Juin 2019

par

Samuel, Rodrigue LARCHEVEQUE

Né le 18 mars 1994 à Le Blanc-Mesnil (Seine-Saint-Denis)

JURY

Président : Pr. HAMONET

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Dr CANONNE-GUIBERT Morgane

Maître de conférences à l'ENVA

Assesseur : Pr. BELLIER Sylvain

Professeur à l'ENVA

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. Les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny



Département d'Elevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée - Pr Vervaeke Patrick* Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Léila, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier - Dr Herout Valentin, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoullhes-Rivière Céline, Praticien hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale - Dr Benckroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelmman Nicolas, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Pr Fayolle Pascal - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : cardiologie - Pr Chetboul Valérie Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Pr Augustin Jean-Christophe* - Dr Bolnot François, Maître de conférences - Pr Carlier Vincent Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associée - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Aline, Maître de conférences - Pr Grimaud-Ballif Bénédicte - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
--	---

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Elot Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Chargé d'enseignement contractuel - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Épidémiologie) - Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences*	Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Dr Kohlauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tired Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié
--	--

* responsable d'unité pédagogique

Professeurs émérites :

Mmes et MM. : Combrisson Hélène, Enriquez Brigitte, Panthier Jean-Jacques, Paragon Bernard.

REMERCIEMENTS

Au Professeur HAMONET de la Faculté de Créteil,

Je vous adresse mes hommages respectueux pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.

A Madame Morgane CANONNE-GUIBERT,

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Je vous adresse ces remerciements chaleureux pour avoir accepté d'encadrer ce travail, pour avoir toujours été d'une très grande disponibilité, pour tous vos conseils avisés et pour votre soutien sans faille.

A Monsieur Sylvain BELLIER,

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,

Je vous adresse ces sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'être mon assesseur de thèse et pour le soutien et l'accompagnement que vous m'avez apportés depuis la première année.

A P   , tu me manques ...

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIERES.....	1
LISTE DES FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX.....	5
LISTE DES ABBREVIATIONS	6
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE : RAPPELS ANATOMIQUES, HISTOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DES VOIES BILIAIRES CHEZ LE CHIEN.....	8
I. ANATOMIE DE LA VESICULE BILIAIRE ET DES VOIES BILIAIRES	8
I.1. ANATOMIE DE LA VESICULE BILIAIRE ET TOPOGRAPHIE	8
I.2. TRAJET DES VOIES BILIAIRES.....	9
I.3. VASCULARISATION.....	11
I.4. DRAINAGE LYMPHATIQUE.....	12
I.5. INNERVATION	12
II. HISTOLOGIE DES VOIES BILIAIRES	12
III. PHYSIOLOGIE DE LA BILE	15
III.1. COMPOSITION DE LA BILE	15
III.2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA BILE.....	17
III.3. TRAJET DE LA BILE.....	18
III.4. ROLE DE LA VESICULE BILIAIRE.	19
IV. IMAGERIE MEDICALE DES VOIES BILIAIRES CHEZ LE CHIEN	20
IV.1. RADIOGRAPHIE ABDOMINALE	20
IV.2. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.....	20
IV.3. SCINTIGRAPHIE, SCANNER ET RESSONNANCE MAGNETIQUE	22
IV.4. ENDOSCOPIE RETROGRADE	24
DEUXIEME PARTIE : ETIO-PATHOGENIE ET PRESENTATION CLINIQUE DE LA MUCOCELE BILIAIRE CHEZ LE CHIEN.	26
I. EPIDEMIOLOGIE.....	26
I.1 PREVALENCE.....	26

I.2	SIGNALEMENT.....	26
I.2.1.	Races prédisposées.....	26
I.2.2.	Age moyen de présentation.....	26
II.	ETIOLOGIE, PATHOGENIE ET FACTEURS DE RISQUES	27
II.1.	ETIOPATHOGENIE	27
II.2.	FACTEURS DE RISQUE.....	29
II.2.1.	Relation entre la mucocèle biliaire et l'hypercorticisme.....	29
II.2.2.	Relation entre la mucocèle biliaire et l'hypothyroïdie	30
II.2.3.	Autres facteurs de risque.....	31
III.	SIGNES CLINIQUES.....	33
IV.	APPROCHE DIAGNOSTIQUE.....	33
IV.1.	EXAMENS D'ORIENTATION.....	33
IV.1.1.	Numération Formule Sanguine.....	34
IV.1.2.	Examen biochimique.....	34
IV.1.3.	Imagerie médicale : Echographie abdominale	34
IV.3.	ANALYSE BACTERIOLOGIQUE	40
IV.4.	ANALYSE HISTOLOGIQUE	41
 TROISIEME PARTIE : TRAITEMENT ET PRONOSTIC DE LA		
MUCOCELE BILIAIRE CHEZ LE CHIEN		44
I.	PRISE EN CHARGE MEDICALE	45
I.1.	CONSIDERATIONS PREALABLES AVANT UNE PRISE EN CHARGE MEDICALE.....	45
I.2.	CHOLERETIQUES, PROTECTEURS HEPATIQUES ET ANTIBIOTHERAPIE.....	45
I.3.	SUIVI ET PRONOSTIC LORS DE PRISE EN CHARGE MEDICALE	47
II.	DECOUVERTE FORTUITE D'UNE MUCOCELE : CHOIX DE TRAITEMENT ?.....	47
III.	TRAITEMENT CHIRURGICAL	47
III.1.	CONSIDERATIONS PREOPERATOIRES	47
III.2.	CHOIX DE LA TECHNIQUE CHIRURGICALE	48
III.3.	CHOLECYSTECTOMIE PAR LAPAROTOMIE.....	49
III.3.1.	Temps spécifiques.	49
III.3.2.	Accidents et/ou incidents.....	50
III.3.3.	Gestion post-opératoire.....	50
III.3.4.	Complications.....	50
III.4.	CHOLECYSTECTOMIE PAR LAPAROSCOPIE	51
III.5.	CHOLECYSTOENTEROSTOMIE.....	53
IV.	PRONOSTIC.....	53
 CONCLUSION.....		55
 BIBLIOGRAPHIE		57

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Topographie et morphologie de la vésicule biliaire.....	8
<u>Figure 2</u> : Représentation schématique des voies biliaires.....	9
<u>Figure 3</u> : Vésicule biliaire et canaux biliaires chez le chien.....	10
<u>Figure 4</u> : Anatomie de la portion intramurale du canal cholédoque et de la papille duodénale majeure chez le chien.....	11
<u>Figure 5</u> : Examen cytologique hépatique chez un chien.....	13
<u>Figure 6</u> : Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire de la bile.....	13
<u>Figure 7</u> : Coupe histologique de la vésicule biliaire.....	14
<u>Figure 8</u> : Cycle de la bilirubine.....	17
<u>Figure 9</u> : Conversion du cholestérol en acide cholique.....	18
<u>Figure 10</u> : Aspect échographique normal de la vésicule biliaire du chien, coupe longitudinale.....	21
<u>Figure 11</u> : Estimation échographique du volume d'une vésicule biliaire avec la méthode ellipsoïde.....	21
<u>Figure 12</u> : Image échographique longitudinale de la portion centrale droite du foie (L) permettant de visualiser la vésicule biliaire et le canal cystique (CD).....	22
<u>Figure 13</u> : Coupe transversale en acquisition T1 permettant la visualisation de la vésicule biliaire chez un chien.....	23
<u>Figure 14</u> : Cholangiographie par endoscopie rétrograde chez un chien de race Beagle sain.....	24
<u>Figure 15</u> : Coupe échographique transversale d'une mucocèle biliaire immature chez un chien avec un motif « en étoile ».....	35
<u>Figure 16</u> : Coupe échographique d'une mucocèle biliaire immature chez un chien.....	35
<u>Figure 17</u> : Coupe échographique transversale (A) et longitudinale (B) de vésicule biliaire d'un chien présentant une mucocèle biliaire.....	36

<u>Figure 18</u> : Représentation schématique de l'aspect échographique des différentes étapes supposées de développement de mucocèle biliaire chez le chien.....	36
<u>Figure 19</u> : Image échographique d'une mucocèle biliaire d'un chien.....	38
<u>Figure 20</u> : Aspect macroscopique d'une mucocèle biliaire chez un chien de 11 ans après cholécystectomie.....	41
<u>Figure 21</u> : Coupe histologique de la muqueuse de la vésicule biliaire en cas de mucocèle biliaire chez un chien.....	42
<u>Figure 22</u> : Coupe histologique de la muqueuse de la vésicule biliaire chez un chien sain (à gauche) et un chien atteint de mucocèle biliaire (à droite)	42
<u>Figure 23</u> : Images cytologiques d'un épanchement péritonéal comportant des pigments biliaires noir à doré.....	48
<u>Figure 24</u> : Etapes opératoire de la cholécystectomie chez un chien.....	49
<u>Figure 25</u> : Préparation pour laparoscopie (insertion des instruments et caméra) en vue d'une cholecystectomie chez le chien.....	51
<u>Figure 26</u> : Visualisation de la vésicule biliaire après dissection en chirurgie laparoscopique.....	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques de la bile hépatique et de la bile de la vésicule biliaire.....15

Tableau 2 : Caractéristiques échographiques des mucocèles biliaires chez les chiens symptomatiques et non symptomatiques.....37

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ACTH = AdrénoCorticoTrophine
ALAT = Alanine Amino-Transférases
AMP = Adénosine MonoPhosphate
ASAT = Aspartate Amino-Transférases
 Ca^{2+} = Ion Calcium
CCK = Cholécystokinine
 Cl^- = Ion Chlore
FISH = Hybridation In Situ en Fluorescence
GGT = Gamma Glutamyl Transpeptidase
 HCO_3^- = Ion bicarbonate
IRM = Imagerie par Résonnance Magnétique
 K^+ = Ion Potassium
MDR1 = MultiDrug Resistance
 Na^+ = Ion Sodium
PAL = Phosphatases Alcalines
SAmE = S-Adénosyl-L-Méthionine
SIRS = Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
T3 = Triiodothyronine
T4 = Thyroxine

INTRODUCTION

Une mucocèle biliaire se définit comme l'accumulation d'un matériel semi-solide ou solide composé de bile et de mucine au sein de la vésicule biliaire. Il s'agit une affection très probablement sous-diagnostiquée par le passé. Avec l'avancement des outils d'imagerie médicale de plus en plus performants, le diagnostic de la mucocèle biliaire est devenu plus accessible pour le praticien. La mucocèle biliaire est actuellement l'une des affections des voies biliaires les plus fréquentes chez le chien.

L'étiologie précise de la mucocèle biliaire n'est cependant pas encore élucidée. En outre, il a été retrouvé à plusieurs reprises une association importante avec d'autres affections, principalement endocriniennes.

L'accumulation de bile et de mucine consolidée au sein de la vésicule biliaire peut s'étendre et concerner alors le canal cystique voire le canal cholédoque à l'origine d'une obstruction des voies biliaires extrahépatiques. L'installation d'une mucocèle biliaire occasionne une distension de la vésicule biliaire pouvant alors être responsable d'une nécrose pariétale. La rupture de la vésicule biliaire avec la survenue d'un cholépéritoine est donc une complication potentielle d'une mucocèle biliaire, constituant alors une véritable urgence chirurgicale. Il est ainsi primordial de connaître les différents aspects de cette maladie afin d'adapter de manière optimale la prise en charge thérapeutique d'un chien présentant une mucocèle biliaire.

Après un rappel anatomique, physiologique et histologique de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques, l'objectif de ce travail bibliographique est donc de préciser, à la lueur des récentes publications, l'étiopathogénie de la mucocèle biliaire, les éléments épidémio-cliniques, la démarche diagnostique et les différents aspects de la prise en charge thérapeutique de cette affection chez le chien.

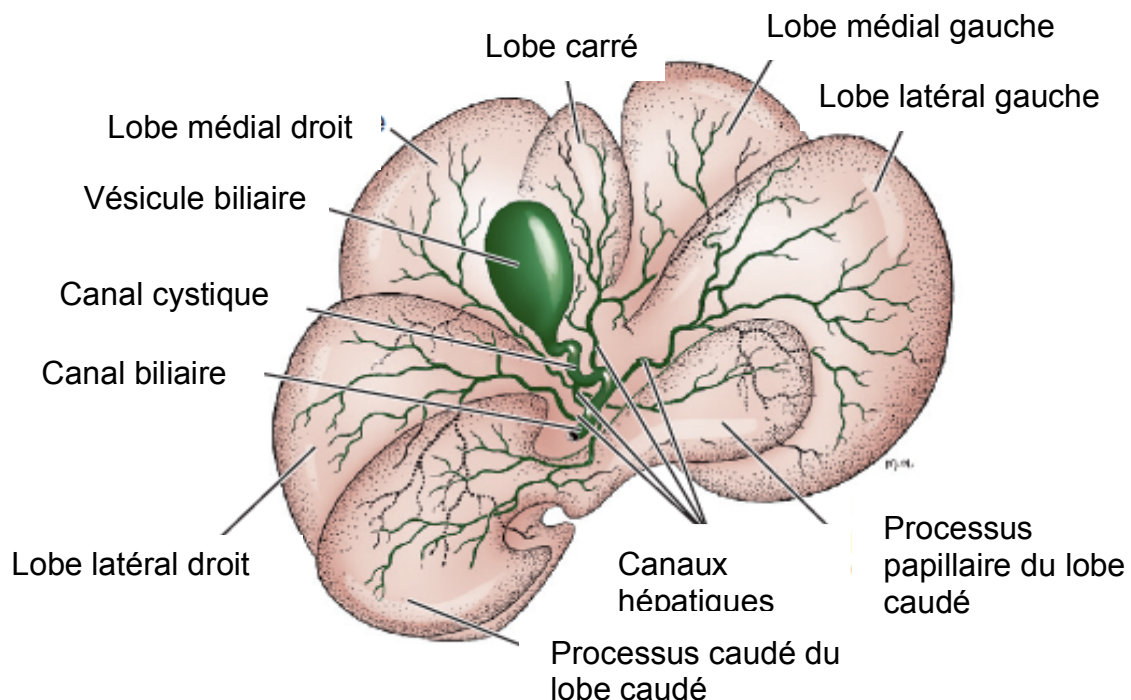
Première partie : Rappels anatomiques, histologiques et physiologiques des voies biliaires chez le chien

I. Anatomie de la vésicule biliaire et des voies biliaires

I.1. Anatomie de la vésicule biliaire et topographie

Le système biliaire est constitué d'une portion intrahépatique et d'une portion extra-hépatique. La vésicule biliaire est un organe compris dans la partie extra-hépatique du système biliaire et possède une forme de poire chez le chien. Elle est située à droite de la ligne médiane du foie dans une fosse entre le lobe médial droit et le lobe carré du foie (Center, 2009) (Figure 1). La vésicule biliaire est composée d'un fundus (partie crâniale ronde), d'un corps (portion médiane large) et d'un col (extrémité fine en direction caudodorsale). Le col est connecté au canal cystique qui se jette ensuite dans le canal cholédoque, conduit qui connecte le foie au duodénum (Smalle *et al.*, 2015). Lorsqu'elle est distendue, la vésicule biliaire peut s'étendre jusqu'au diaphragme. Chez un chien de taille moyenne (race de type Beagle), les dimensions de cet organe de stockage sont d'environ 5 cm de long et de 1,5 cm de large et la capacité de remplissage est d'environ 15 ml (Evans et Lahunta, 2013). La vésicule biliaire a un double rôle de stockage et de concentration de la bile produite par le foie.

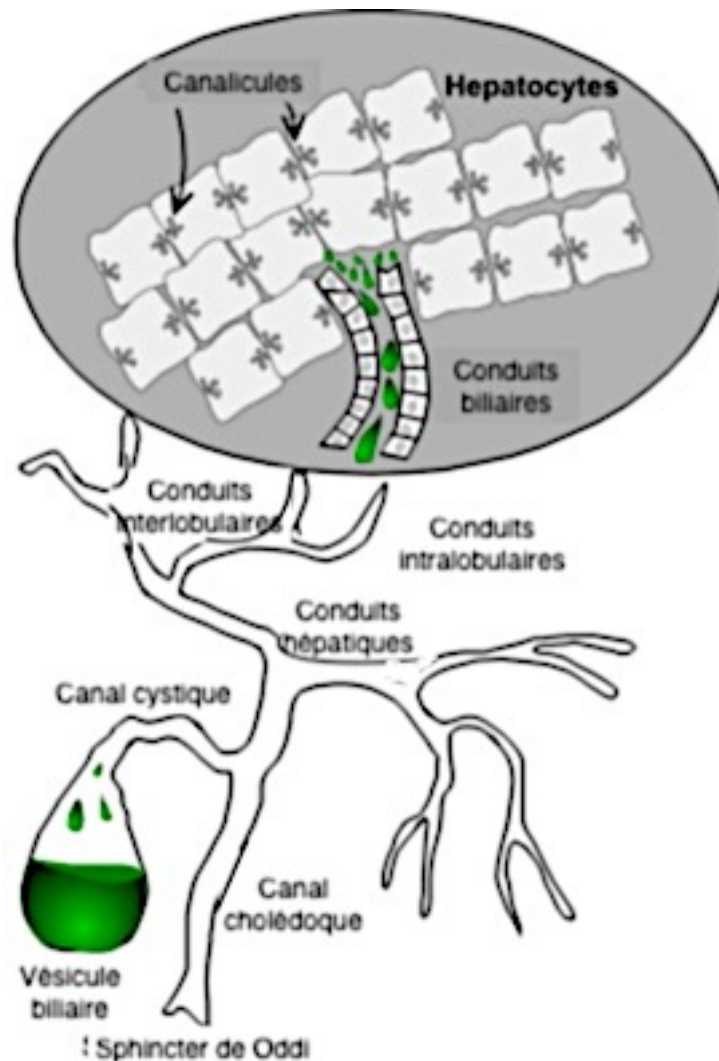
Figure 1 : Topographie et morphologie de la vésicule biliaire (Evans et Lahunta, 2013)



I.2. Trajet des voies biliaires

La bile est produite par les hépatocytes puis est déversée dans les canalicules biliaires bordés par ces cellules. Les canalicules se rejoignent pour former des conduits plus larges que sont les canaux biliaires intrahépatiques. Ces derniers fusionnent ensuite pour donner des conduits de plus gros diamètre entre les lobules du foie (Figure 2).

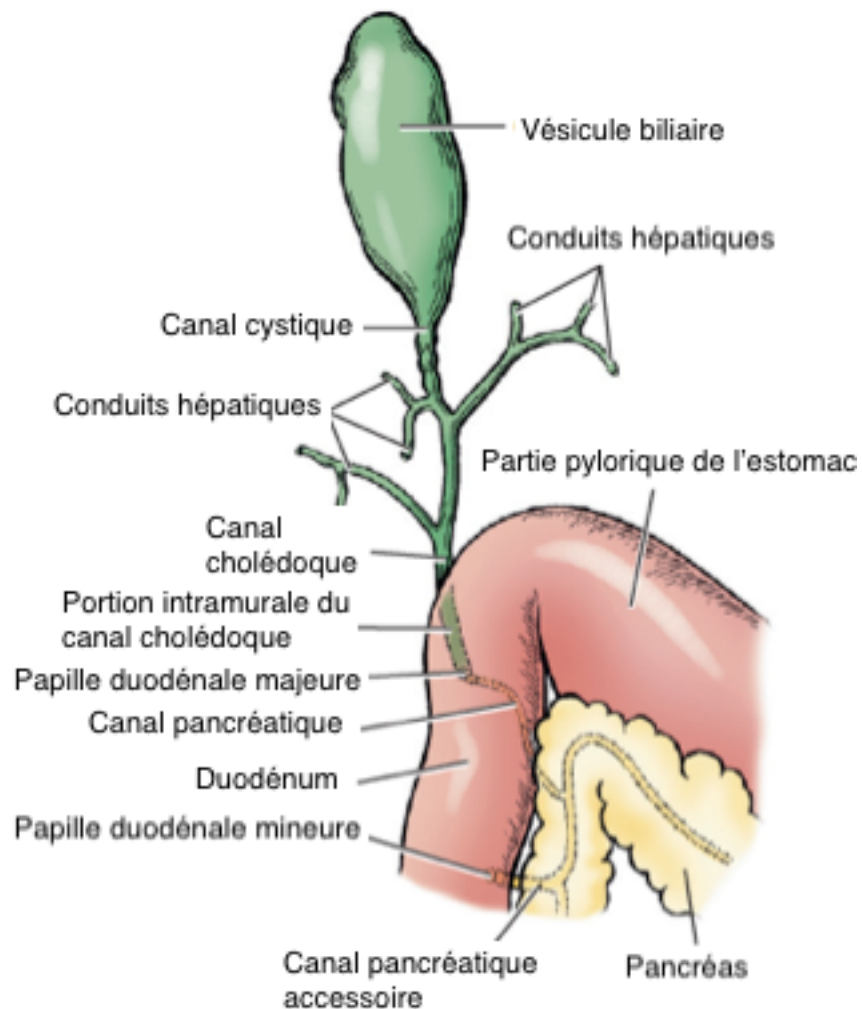
Figure 2 : Représentation schématique des voies biliaires (Center, 2009)



On retrouve ainsi les canaux interlobulaires au sein des triades portales qui comprennent également les branches des artères hépatiques et du réseau portal. Les canaux interlobulaires se rejoignent par la suite pour former des canaux biliaires lobaires intrahépatiques qui donnent enfin naissance aux canaux biliaires extrahépatiques. Ces conduits se rejoignent alors pour former le canal cystique qui est directement lié à la vésicule biliaire. Le canal cystique se lie à plusieurs canaux biliaires hépatiques pour former le canal cholédoque qui assure la connexion de la vésicule biliaire au duodénum ; il s'abouche ainsi au duodénum par l'intermédiaire

de la papille duodénale majeure (Figure 3). Selon une étude récente (Covey *et al.*, 2009), il semble que les voies biliaires intrahépatiques aient une variabilité individuelle importante (variabilité en nombre et en topographie).

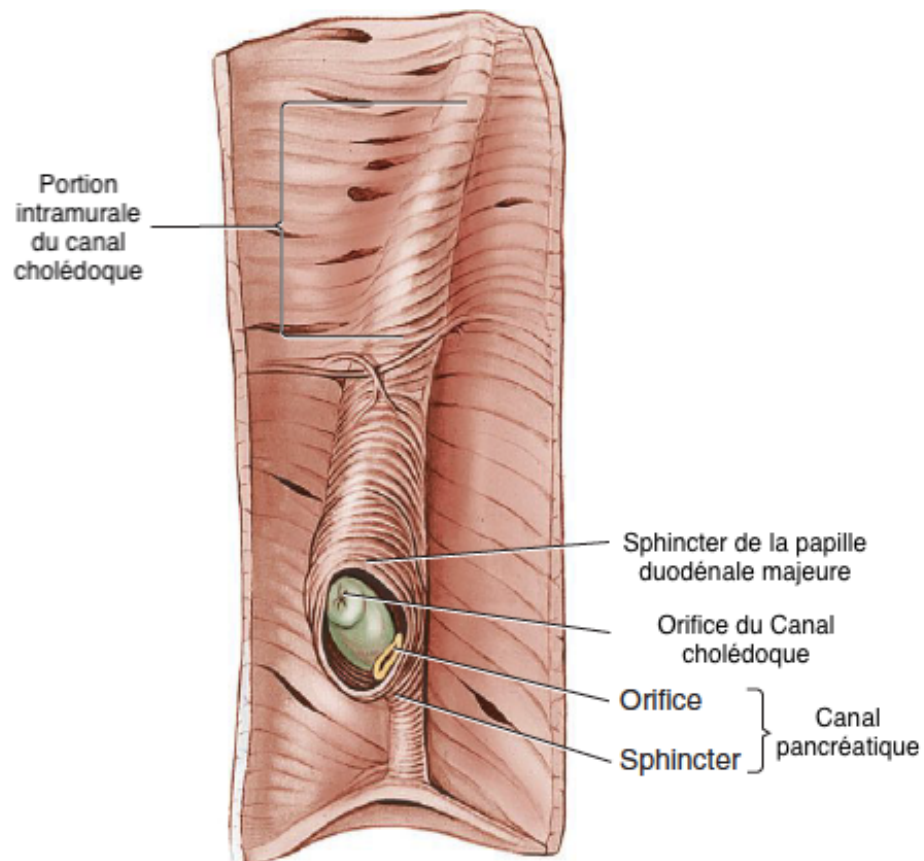
Figure 3 : Vésicule biliaire et canaux biliaires chez le chien (Evans et Lahunta, 2013)



Le canal cystique s'étend du col de la vésicule biliaire à la première jonction avec un canal biliaire hépatique. A partir de cette jonction, le canal cystique devient le canal cholédoque. Chez le chien, les canaux hépatiques ne se rejoignent pas tous pour former un canal hépatique unique à la différence de l'homme. En effet, les canaux hépatiques arrivent à plusieurs niveaux du tronc d'excrétion biliaire principal (Figure 3). La partie distale du canal cholédoque passe au travers de la paroi mésentérique du duodénum sur environ 5 cm de long. Une fois la paroi traversée, la partie intramurale débute et mesure 1,5 à 2 cm de long. La terminaison du canal cholédoque se fait au niveau d'une petite surélévation à proximité du canal pancréatique (Figure 4). Cette terminaison constitue la papille

duodénale majeure. La papille duodénale mineure est localisée en partie distale, à 3 cm de cette papille et constitue la terminaison du canal pancréatique accessoire.

Figure 4 : Anatomie de la portion intramurale du canal cholédoque et de la papille duodénale majeure chez le chien (Tobias et Johnston, 2013)



La portion transmurale du canal cholédoque est entourée de deux couches de fibres musculaires lisses. Ces deux couches vont se retrouver au niveau de la papille duodénale majeure et constituent alors un sphincter, appelé sphincter d'Oddi. L'activité de ce sphincter conditionne le passage de la bile dans le duodénum et son fonctionnement est en partie lié à l'activité du duodénum.

I.3. Vascularisation

Les voies biliaires intrahépatiques sont vascularisées par l'artère hépatique ou l'une de ses branches. L'artère hépatique est constituée de 2 à 5 branches qui pénètrent les lobes du foie (Sleight et Thomford, 1970). La branche latérale droite vascularise le lobe caudé et le lobe latéral droit, la branche moyenne droite vascularise le lobe moyen droit, la partie dorsale du lobe carré et une partie du lobe moyen gauche et la branche latérale gauche vascularise le lobe latéral gauche, une partie du lobe carré et le lobe moyen gauche. La vascularisation de la vésicule

biliaire est assurée par l'artère cystique qui est une subdivision de la branche latérale gauche de l'artère hépatique.

Le drainage veineux est assuré par la veine porte. La veine cystique, subdivision de la veine porte, achemine le sang de la vésicule biliaire au niveau du rameau droit de la veine porte.

I.4. Drainage lymphatique

Les nœuds lymphatiques hépatiques effectuent le drainage lymphatique du système biliaire (Evans et Lahunta, 2013). Ils sont situés de part et d'autre de la veine porte et se composent d'un nœud lymphatique hépatique gauche et droit. Ils varient en nombre, en forme et en diamètre. Le nœud lymphatique hépatique gauche est localisé dans le petit omentum dorsalement au canal cholédoque et mesure environ 30 mm de long. Le nœud lymphatique hépatique droit est en réalité constitué du regroupement de cinq nœuds lymphatiques ; il est adjacent à la veine splénique à proximité du nœud lymphatique hépatique gauche.

I.5. Innervation

La vésicule biliaire possède une double innervation sympathique et parasympathique (Nawar et Kamel, 1975). L'innervation végétative provient du plexus cœliaque. Les axones du nerf vague assurent ainsi la contraction de la vésicule biliaire dont l'amplitude reste néanmoins faible (Evans et Lahunta, 2013).

II. Histologie des voies biliaires

La bile est produite par les hépatocytes et elle est sécrétée par les canalicules biliaires. Il s'agit de canaux étroits, de diamètre millimétrique, formés directement par les membranes cellulaires des hépatocytes (Figure 5). Les canalicules biliaires sont extensibles et assurent un transport centrifuge de la bile depuis la région centrale (autour de la veine centrolobulaire) jusqu'à la zone périphérique du lobule hépatique située autour d'une triade portale. Le flux biliaire s'effectue ainsi en sens contraire au flux sanguin (Figure 6).

Figure 5 : Examen cytologique hépatique chez un chien montrant une choléstase au niveau des canalicules biliaires (Coloration Wright Giemsa modifié, grossissement x900) (Center, 2009)

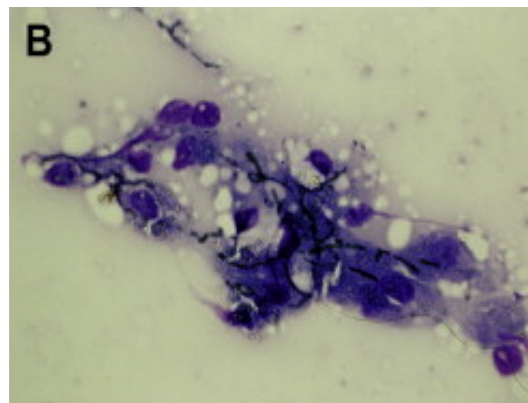
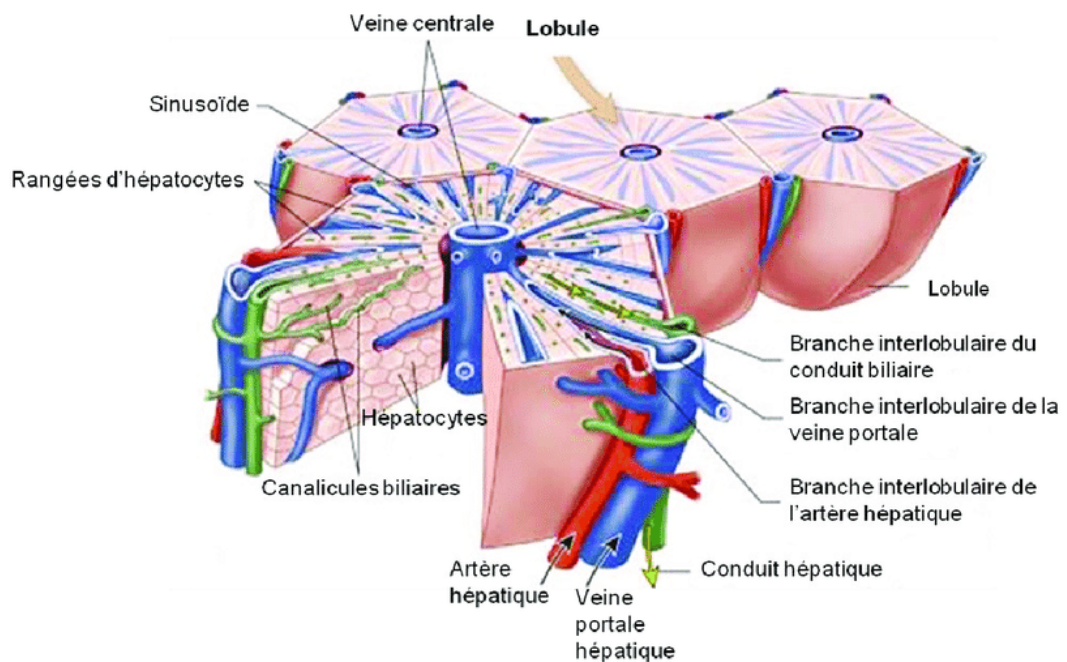


Figure 6 : Structure des lobules hépatiques et circulation lobulaire de la bile (Bricks, 2014)

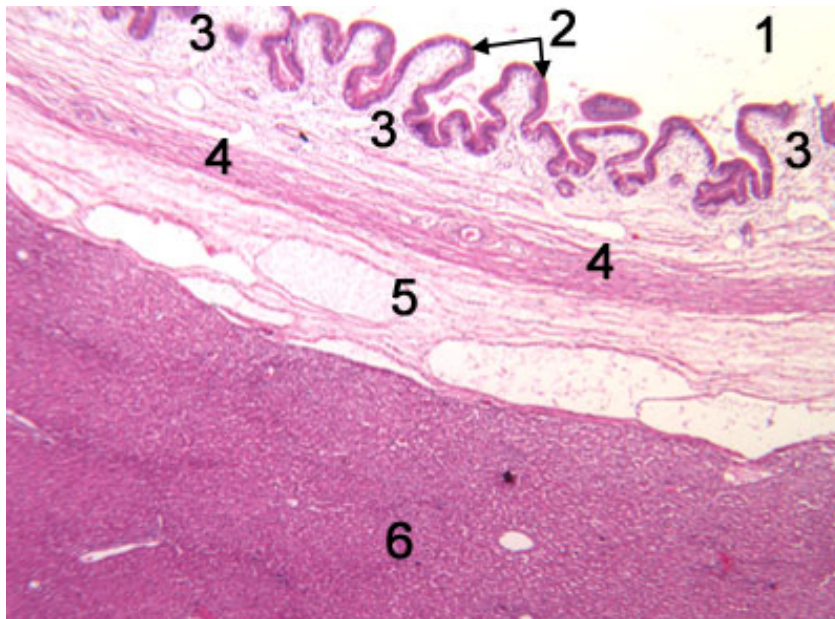


En périphérie des lobules hépatiques, les canalicules prennent une taille plus importante et deviennent des canaux biliaires aussi appelés canaux de Hering (Jennings et Premanandan, 2017). Chaque triade portale comprend un ou plusieurs canaux biliaires associés à une branche de la veine porte et une branche de l'artère hépatique (Figure 6). Ces canaux sont composés d'une lumière entourée d'un épithélium cubique simple. La bile qui circule dans les canaux biliaires s'écoule ainsi dans le canal hépatique puis dans le canal cystique et la vésicule biliaire chez le chien.

La vésicule biliaire a un rôle de stockage et de concentration de la bile. Elle possède une organisation histologique proche de celle du tractus digestif (Figure 7). En effet, la paroi est constituée de plusieurs couches qui entourent une lumière où est stockée la bile avant son excrétion dans le duodénum. La surface muqueuse au contact de la lumière est recouverte par un épithélium cylindrique simple. La muqueuse peut réaliser de nombreuses invaginations ou microvillosités qui permettent une expansion de l'aire d'échanges (Center, 2009). La *lamina propria*, très vascularisée, se situe au-dessous de l'épithélium et contient une population de cellules immunitaires composée majoritairement de lymphocytes et de plasmocytes. La musculature est la couche sous-jacente de la *lamina propria* et est composée majoritairement de fibres musculaires lisses d'orientation aléatoire. Enfin, l'ultime couche correspond à la séreuse composée de tissu conjonctif. La séreuse est en contact étroit avec la capsule de Glisson qui constitue la couche externe conjonctive du foie (Jennings et Premanandan, 2017).

Des glandes muqueuses productrices de mucine sont situées dans la paroi de la vésicule biliaire. La mucine assure la protection de l'épithélium vis-à-vis de la cytotoxicité des acides biliaires ; la production de mucine est stimulée par des cytokines inflammatoires, des endotoxines et des prostaglandines (Center, 2009). Une production excessive de mucine chez le chien peut conduire au développement d'une mucocèle biliaire.

Figure 7 : Coupe histologique de la vésicule biliaire (x40) (coloration Hématoxyline Eosine) (« Veterinary Histology: Liver, Gallbladder, Pancreas », s. d.)



Légende :

1. Lumière de la vésicule biliaire
2. Epithélium cylindrique simple
3. *Lamina Propria*
4. Musculaire
5. Adventice
6. Foie

III. Physiologie de la bile

III.1. Composition de la bile

La bile est synthétisée par le foie puis excrétée dans la vésicule biliaire où elle est concentrée jusqu'à 10 fois ; sa composition y est également modifiée avec entre autres l'ajout de mucine et d'immunoglobulines (Aguirre *et al.*, 2007 ; Center, 2009).

La bile est un liquide visqueux ; de couleur initialement jaune, son aspect varie au brun-verdâtre lors de sa concentration dans la vésicule biliaire. La bile est composée d'eau (grande majorité), d'électrolytes, de sels biliaires, de cholestérol, de protéines, de phospholipides, d'acides gras, de bilirubine et de composés plus minoritaires tels que le glutathion et la lécithine. La composition de la bile varie tout au long de son trajet dans les voies biliaires.

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques de la bile hépatique et de la bile de la vésicule biliaire (Center, 2009)

Caractéristiques	Bile hépatique	Bile de la vésicule biliaire
Couleur	Jaune dorée à orange	Marron foncée à brun verdâtre
Eau	95%–97%	85%–90%
Sels Biliaires	35 mM	310 mM
Cholestérol	2 mM–5 mM	10 mM–30 mM
	3 mM	25 mM
Bilirubine (totale) ^a	0.3 mM–0.8 mM	1.5 mM–7.0 mM
	0.8 mM	3.2 mM
Lécithine	1.0 mM	8.0 mM
Protéines	250 mg/dL	700 mg/dL
Acides gras	250 mg/dL	350 mg/dL
pH	7.0–7.8	6.0–7.0
HCO ₃ ⁻	20 mM–30 mM	≤1 mM
	45 mM	8 mM
Ca ⁺⁺ /Ca _{Total}	0.8 mM–1.2 mM/2 mM–3 mM	2 mM–3 mM/10 mM–18 mM
Na ⁺	165	280
K ⁺	5	10
Cl ⁻	90	15
Osmolalité	Similaire au plasma	Similaire au plasma

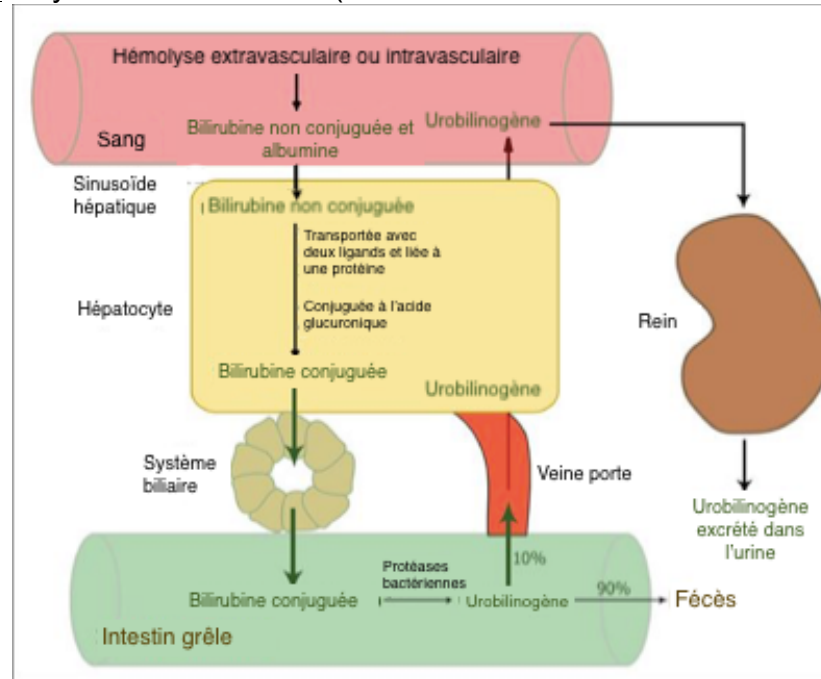
La concentration en électrolytes de la bile est similaire à celle du plasma grâce à l'existence de transports passifs en potassium et calcium et d'une absorption de sodium. Les ions bicarbonates de la bile sont échangés avec les protons dans la vésicule biliaire et leur sécrétion est contrôlée par la sécrétine.

Les acides biliaires sont des anions organiques amphipathiques (ions possédant à la fois un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe) synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol (Washabau et Day, 2012). Les acides biliaires primaires sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Ils sont conjugués par la suite à la taurine ou à la glycine chez le chien. Les acides biliaires conjugués, agrégés à des phospholipides, de la lécithine et du cholestérol, sont alors stockés sous forme de micelles dans la bile. Les acides biliaires suivent un cycle entérohépatique : stockés dans la vésicule biliaire, ils sont libérés en période postprandiale dans le duodénum où ils assurent l'émulsion et la digestion des graisses du bol alimentaire et ils sont par la suite réabsorbés dans l'iléon puis retournent vers le foie par la circulation portale. Les acides biliaires sont ainsi recyclés pour 95% de leur volume.

Chez le chien, la bile est composée de 8 types d'acides biliaires (Kakimoto *et al.*, 2017) : l'acide taoursodesoxycholique, l'acide taurocholique, l'acide taurochénodesoxycholique, l'acide taurodesoxycholique, l'acide tauroolithocholique, l'acide glycocholique, l'acide glycolithocholique et l'acide cholique. La concentration moyenne en acides biliaires de la bile est d'environ 50 mg/ml. Les acides biliaires prédominants à plus de 99% chez le chien sont les acides taurocholiques, taurodesoxycholique et l'acide taurochénodesoxycholique.

La bilirubine est le second composant le plus important de la bile. La chaîne de production et de libération est décrite par la figure 8. La bilirubine est produite à partir de la dégradation de l'hémoglobine des érythrocytes lors de leur destruction (80% de la production) et plus minoritairement à partir d'autres chromoprotéines (cytochromes, myoglobine, peroxidase, catalase,... ; 20% restants de la production). L'hème est oxydé pour former la biliverdine et le fer qu'il contient est libéré. La biliverdine va être convertie en bilirubine non conjuguée à la suite d'une action enzymatique. L'enzyme permettant l'oxydation de l'hème est située dans les macrophages ainsi que dans le parenchyme rénal et hépatique. La bilirubine non conjuguée se fixe à l'albumine dans le plasma et est conjuguée par la suite dans les hépatocytes par une réaction de glucuronoconjugaison. C'est sous la forme glucuronoconjuguée que la bilirubine est excrétée dans la bile. Le flux biliaire est généré par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires. La bilirubine est par la suite excrétée dans le duodénum avec le reste des composants de la bile. Les bactéries de la flore intestinale assurent la réduction de bilirubine conjuguée en urobilinogène. La grande majorité de l'urobilinogène est transformé en urobiline et stercobiline libérée dans les fèces et seulement 10% de l'urobilinogène sont réabsorbés et redirigés vers le foie par la circulation portale. Cette faible portion réabsorbée de l'urobilinogène est soit réexcrétée dans la bile soit éliminée dans l'urine par les reins.

Figure 8 : Cycle de la bilirubine (« Outline of bilirubin metabolism », s. d.)



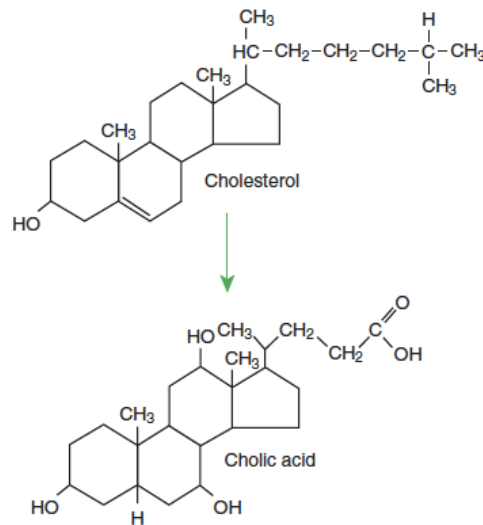
Le glutathion est le troisième composé déterminant de la bile. Il s'agit d'un anion qui a un rôle dans la formation de la bile. Le glutathion est synthétisé majoritairement dans le foie et sécrété dans la bile au niveau des canalicules biliaires par des transporteurs actifs (Lee *et al.*, 1997). Le glutathion est un composé hydrophile et peut être hydrolysé en trois aminoacides (cystéine, glutamate et glycine) ce qui lui confère un pouvoir osmotique important et permet d'attirer de l'eau et des électrolytes dans la bile (Center, 2009).

III.2. Propriétés physico-chimiques de la bile

La bile est un liquide visqueux dont le pH est acide. Elle est composée à 97% d'eau, les 3% restants sont des protéines, des glucides, des lipides et des sels biliaires.

La structure moléculaire des acides biliaires est déterminante pour leur fonction au sein de la bile. Les acides biliaires dérivent du cholestérol (Figure 9) avec un noyau associé à une chaîne latérale de 5 atomes de carbone. Un groupe carboxyle est lié à la glycine ou à la taurine. Un groupe hydroxyle donne le caractère amphiphile de ces molécules avec une face polaire et une face apolaire. Cette nature amphiphile permet une formation de micelles au sein de la bile.

Figure 9 : Conversion du cholestérol en acide cholique. Les groupes hydroxyles confèrent aux acides biliaires une nature amphiphile et un pouvoir détergent (Klein, 2013)



Les acides biliaires interagissent avec d'autres lipides comme la lécithine et le cholestérol et forment ainsi des micelles qui assurent la digestion des lipides grâce à leur propriété détergente, leur pôle acide étant dirigée vers l'extérieur de la micelle (face hydrophile).

III.3. Trajet de la bile

Le trajet de la bile est conditionné par un système de bas-flux basse-pression. En effet, la pression au sein des voies biliaires est d'une part générée par les sécrétions de la bile dans les canalicules biliaires au niveau du foie et varie d'autre part avec l'ouverture ou la fermeture du sphincter de Oddi de la papille duodénale.

La formation de bile intrahépatique au niveau des canalicules biliaires se fait de façon continue. Elle peut se faire selon deux mécanismes : de façon dépendante des acides biliaires ou indépendamment de ceux-là. La production de bile est un phénomène osmotique : des composés de poids moléculaire relativement important (glutathion et acides biliaires) sont excrétés de façon active ce qui crée un appel osmotique permettant l'entrée d'eau et d'électrolytes ou d'autres composés dont le glucose dans la bile. Ce processus constitue le mécanisme indépendant des acides biliaires de flux de la bile. En parallèle, des vésicules lipidiques se détachent des membranes apicales des canalicules et forment des micelles mixtes composées de phospholipides, de lécithine, de cholestérol et d'acides biliaires. Ainsi les acides biliaires peuvent être sous forme de micelles ou libres au sein de la bile. Ce sont majoritairement les acides biliaires libres qui permettent un flux de bile dépendant des acides biliaires qui constituent le second mécanisme responsable de la cholérèse.

La bile est modifiée tout au long de son trajet au sein des voies biliaires. Dans le foie, l'eau et les électrolytes sont en permanence sécrétés et réabsorbés. Les acides biliaires peuvent être utilisés par les cellules du foie par un shunt permettant un cycle hépatique des acides biliaires. Ce processus est très important chez des animaux souffrant de cholestase car il permet la sécrétion de bicarbonates et de mucine dans les voies biliaires. Les sécrétions hépatiques sont responsables d'environ 10 à 40 % du flux biliaire (Center, 2009).

En outre, il existe d'autres paramètres qui agissent sur le flux biliaire. En effet, la stimulation vagale, la cholécystokinine (CCK, production duodénale), et la gastrine (production pancréatique) ont une action stimulante sur la production de bile hépatique. La sécrétine permet l'augmentation du flux biliaire par l'augmentation de sécrétion de bicarbonates. Le glucagon (production pancréatique) stimule la formation de bile au niveau des canalicules biliaires. En revanche, la somatostatine (production pancréatique) a un effet inhibiteur sur la sécrétion de bile.

Enfin, certains agents médicamenteux ont une action directe et significative sur le flux biliaire. Certains glucocorticoïdes, le phénobarbital et le cisplatine augmentent l'expression d'un transporteur qui permet le passage de composés ioniques dans la bile, augmentant ainsi le flux biliaire (Fardel *et al.*, 2001). Par ailleurs, le furosémide, diurétique de l'anse, ainsi que des cholérétiques (acide ursodésoxycholique et acide chénodésoxycholique) stimulent le flux biliaire chez le chien en permettant une augmentation très significative de la vitesse d'élimination de la bile (Yanaura et Ishikawa, 1978).

III.4. Rôle de la vésicule biliaire.

La vésicule biliaire est un organe assurant le stockage, la concentration et la modification de la composition en acides biliaires de la bile. Il s'agit d'un organe creux et dynamique qui a un péristaltisme spécifique comme toutes les parties de l'intestin. En effet, entre les repas, un « complexe moteur migrant » assure le déplacement de la bile en continu dans le canal cholédoque puis dans le duodénum sous l'action de la motiline. La contraction de la vésicule biliaire est cependant majeure en période postprandiale sous l'effet du système neuroendocrine. L'arrivée des acides gras libres et des acides aminés du bol alimentaire et la distension gastrique assurent la stimulation vagale et la sécrétion de cholécystokinine et de motiline permettant ainsi la contraction de la vésicule biliaire et la relaxation du sphincter de Oddi (Washabau et Day, 2012).

La cholécystokinine assure également le péristaltisme intestinal entraînant l'arrivée des acides biliaires dans l'iléon où ils sont réabsorbés. Leur retour dans la circulation portale inhibe alors la sécrétion de cholécystokinine et permet donc une relaxation de la vésicule biliaire et la fermeture du sphincter de Oddi.

IV. Imagerie médicale des voies biliaires chez le chien

L'imagerie médicale de l'abdomen regroupe plusieurs techniques utiles dans la démarche diagnostique des affections des voies biliaires chez les carnivores domestiques.

IV.1. Radiographie abdominale

La radiographie abdominale est une technique d'imagerie médicale très disponible en pratique. En revanche, il ne s'agit pas de l'examen d'imagerie le plus sensible ni spécifique pour explorer précisément les voies biliaires.

Dans le cas d'affections hépatobiliaires, la radiographie abdominale a comme objectif principal d'exclure d'autres affections digestives ou d'étudier d'éventuels changements liés à l'affection des voies biliaires (comme notamment une péritonite dans le cas d'une rupture de la vésicule biliaire). Normalement les voies biliaires ne sont pas visibles sur des clichés radiographiques compte tenu de leur opacité tissulaire uniforme et de la superposition avec les autres viscères abdominaux du quadrant cranio-ventral. Toutefois, des changements d'opacité (minéralisations ou présence de gaz), de taille de la vésicule biliaire peuvent parfois être observés (Partington et Biller, 1995).

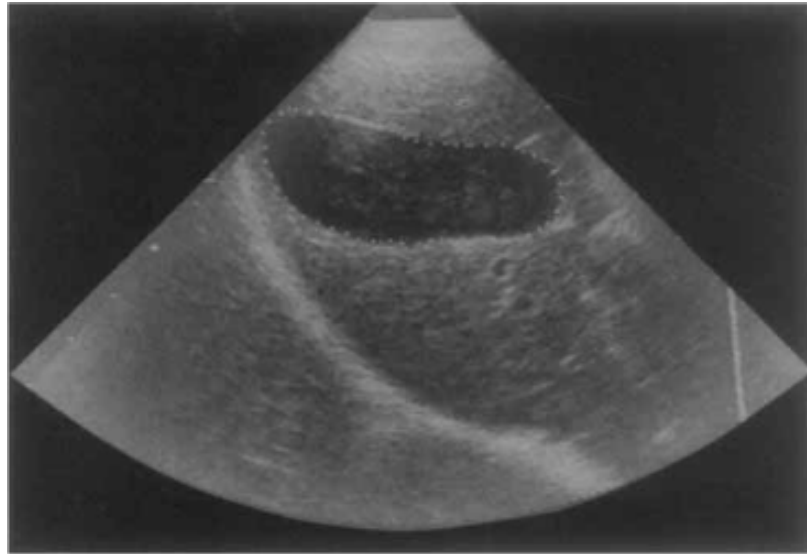
L'usage de clichés avec produit de contraste (cholécystographie par voie intraveineuse, percutanée ou orale) a largement été abandonné au profit de l'utilisation de l'échographie abdominale, outil bien plus sensible et spécifique (Gaschen, 2009 ; Partington et Biller, 1995). La cholécystographie par voie intraveineuse consiste en l'injection d'iodipamine méglumine chez un chien à jeun depuis douze heures. Les clichés radiographiques sont ensuite pris à une et deux heures après l'injection. La cholécystographie par voie percutanée consiste en l'administration de produit de contraste directement dans la vésicule biliaire sous anesthésie générale. Le risque potentiel de perforation de la vésicule biliaire et le manque de précision diagnostique ont contribué à l'abandon de cette technique.

IV.2. Echographie abdominale

L'échographie abdominale constitue actuellement l'examen d'imagerie de choix pour l'exploration des voies biliaires chez le chien compte tenu de la disponibilité, de l'innocuité et du bénéfice diagnostique (sensibilité/spécificité) de cet outil d'imagerie médicale.

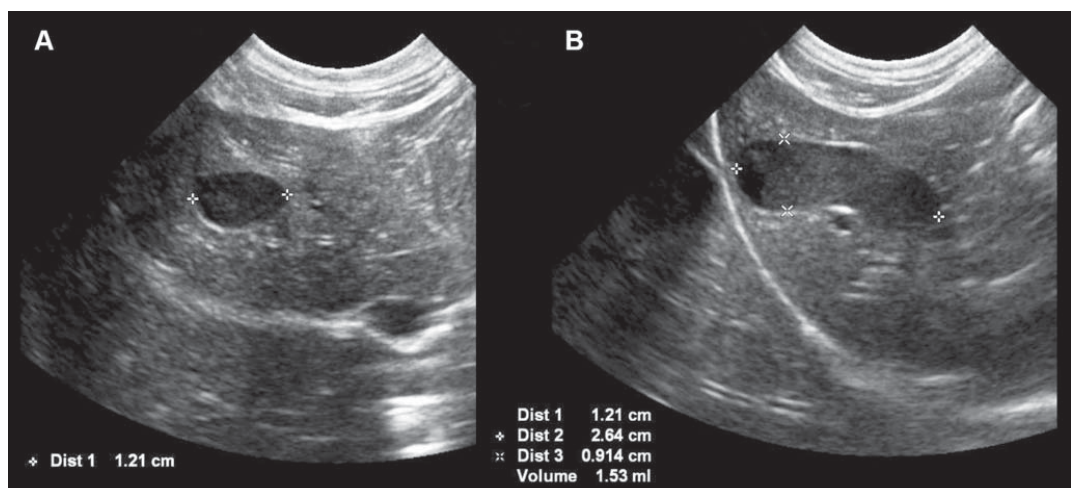
La vésicule biliaire apparaît comme une structure ovalaire en forme de poire avec une lumière anéchogène (Figure 10) et une extension conique correspondant au début du canal cystique (Penninck et d'Anjou, 2015). La paroi de la vésicule biliaire et du canal cystique est fine et lisse et mesure normalement moins d'1 mm chez le chien.

Figure 10 : Aspect échographique normal de la vésicule biliaire du chien (ici entourée en pointillée), coupe longitudinale (Brömel *et al.*, 1998)



La détermination du volume de la vésicule biliaire peut être estimée à partir de l'échographie (Finn-Bodner *et al.*, 1993 ; Jonderko *et al.*, 1992) en considérant la vésicule biliaire comme une forme ellipsoïde. Ainsi le volume de la vésicule biliaire correspond approximativement au produit de la longueur maximale de la vésicule biliaire en section longitudinale, de la largeur et de la hauteur de la vésicule biliaire prises dans la section perpendiculaire à son grand axe (Figure 11).

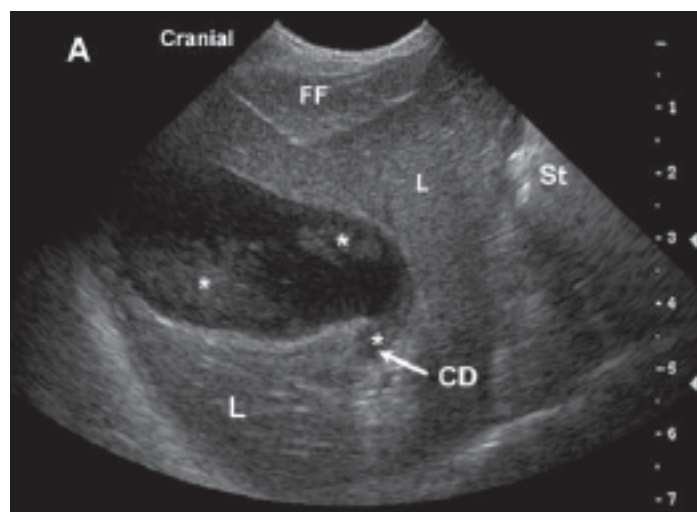
Figure 11 : Estimation échographique du volume d'une vésicule biliaire avec la méthode ellipsoïde (ici chez un chat). (A) Vue transverse (B) Vue longitudinale permettant d'avoir la longueur, la largeur et la hauteur de la vésicule biliaire (Penninck et d'Anjou, 2015).



Par ailleurs, chez le chien, la présence de boue biliaire qui se définit comme une suspension de particules solides ou semi-solides au sein de la vésicule biliaire

est une découverte fortuite fréquente (Brömel *et al.*, 1998 ; Besso *et al.*, 2000). Chez le chien, aucune corrélation entre la présence de boue biliaire et la présence d'une affection hépatobiliaire n'a pu être mise en évidence (Tsukagoshi *et al.*, 2012). La boue biliaire correspond à du matériel échogène mobile au sein de la vésicule biliaire (Figure 12) dépourvu de cône d'ombre (Penninck et d'Anjou, 2015). Parfois, si le contenu échogène est un peu agrégé, la boue biliaire peut prendre l'aspect d'une masse tissulaire au sein de la vésicule biliaire qu'il ne faut pas confondre avec la présence d'une masse tumorale pariétale.

Figure 12 : Image échographique longitudinale de la portion centrale droite du foie (L) permettant de visualiser la vésicule biliaire et le canal cystique (CD). La vésicule biliaire contient un matériel échogène mal défini (*) correspondant à de la boue biliaire (Penninck et d'Anjou, 2015).



De surcroît, les conduits biliaires intrahépatiques (canalicules biliaires, canaux biliaires intrahépatiques) ne sont normalement pas visibles en l'absence d'affection hépatobiliaire. Le canal cholédoque est également difficilement visible chez le chien en absence de dilatation.

IV.3. Scintigraphie, Scanner et résonnance magnétique

La scintigraphie est un examen d'imagerie très peu utilisé pour étudier les voies biliaires chez les carnivores domestiques. Le principe de la scintigraphie est de visualiser et de quantifier la distribution de substances radioactives dans l'organisme. Les substances radioactives utilisées sont injectées par voie intraveineuse et prennent un chemin similaire à la bile dans le foie (canalicules biliaires, vésicule biliaire, canaux cystique et cholédoque). La progression des produits radioactifs est visualisée à l'aide d'une gamma-caméra. Ainsi, un déficit fonctionnel ou morphologique peut être recherché par cette méthode. Une obstruction partielle ou totale des voies biliaires peut être visualisée avec une bonne sensibilité et spécificité (Head et Daniel, 2005). Cependant, cette technique est complexe, coûteuse, peu disponible, requérant une anesthésie générale et

exposant le personnel médical aux substances radioactives ; elle est ainsi très rarement exploitée dans le cadre des affections biliaires du chien.

L'examen tomodensitométrique des voies biliaires peut être une alternative intéressante à l'échographie abdominale notamment pour estimer le volume de la vésicule biliaire et mesurer les dimensions du canal cystique. Une étude a comparé les dimensions obtenues par examen scanner (volume évalué par reconstruction en 3 dimensions) et examen échographique de la vésicule biliaire et du canal cystique et n'a pas permis de montrer de différence entre les deux techniques (Park *et al.*, 2018). Cette même étude s'intéressait aux caractéristiques normales des voies biliaires chez le chien à partir de 44 chiens de races différentes. Le canal cystique et le canal cholédoque au niveau de la veine porte hépatique et de la papille duodénale ont pu être visualisés dans respectivement 86%, 92% et 94% des cas. La paroi de la vésicule biliaire a pu être distinguée dans 64% des cas mais la paroi du canal cholédoque n'a pas pu être visualisée. La paroi de la vésicule biliaire a été mesurée à $1,08 \pm 0,23$ mm d'épaisseur. Le diamètre des conduits biliaires a également pu être évalué. Ainsi, l'examen tomodensitométrique constitue un bon examen d'imagerie pour la visualisation des voies biliaires. La nécessité d'une anesthésie générale, sa moindre disponibilité et son coût supérieur font préférer en pratique la réalisation d'une échographie abdominale.

L'Imagerie par Résonnance Magnétique (IRM) est une la dernière technique d'imagerie médicale décrite dans le cadre de l'exploration des affections biliaires. Les images en mode T1 (où la graisse apparaît hyperintense soit claire et l'eau hypointense soit foncée) permettent d'obtenir des images de bonne qualité pour l'exploration des structures de l'abdomen crânial (Figure 13). La vésicule biliaire peut être facilement visualisée par cette technique (Vilar *et al.*, 2010). Cependant, de la même façon que la scintigraphie, l'examen IRM est peu accessible en pratique du fait de son coût, de sa faible disponibilité et la nécessité d'une anesthésie générale de durée prolongée.

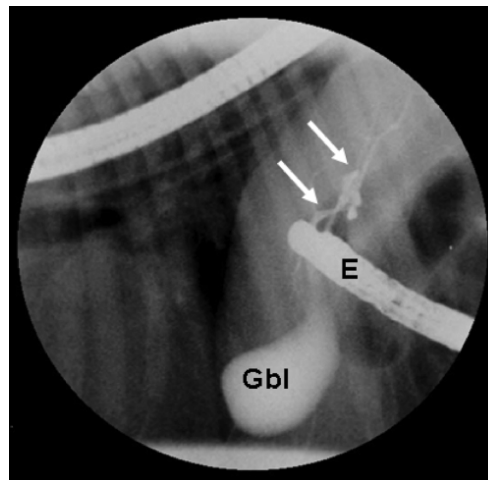
Figure 13 : Coupe transversale en acquisition T1 permettant la visualisation de la vésicule biliaire chez un chien (8) (Vilar *et al.*, 2010).



IV.4. Endoscopie rétrograde

L'endoscopie rétrograde est un examen très rarement utilisé chez le chien. La cholangiographie par endoscopie rétrograde est un examen pouvant détecter une obstruction des voies biliaires extrahépatiques. La papille majeure et la papille mineure sont visualisées au cours d'une duodénoscopie. Un cathéter introduit par le canal opérateur du gastroscope est par la suite placé dans la papille majeure afin de procéder à l'administration de produit de contraste iodé directement dans le canal cholédoque. La procédure s'effectue sous contrôle fluoroscopique (Figure 14). Des clichés radiographiques séquentiels permettent alors d'évaluer le trajet du produit de contraste au sein des voies biliaires (Spillmann *et al.*, 2005).

Figure 14 : Cholangiographie par endoscopie rétrograde chez un chien de race Beagle sain. Vue de profil. E = Endoscope, Gbl = Vésicule biliaire, Flèches = canaux biliaires (Spillmann *et al.*, 2005).



Deuxième partie : Etio-pathogénie et présentation clinique de la mucocèle biliaire chez le chien.

I. Epidémiologie

I.1 Prévalence

Les affections des voies biliaires semblent de plus en plus diagnostiquées en médecine vétérinaire grâce, entre autres, au large développement et à la popularisation de l'échographie abdominale (Aguirre *et al.*, 2007). La mucocèle biliaire est la principale cause d'obstruction des voies biliaires extrahépatiques chez le chien (Ettinger *et al.*, 2017 ; Pike *et al.*, 2004). Néanmoins, il n'existe pas de données chiffrées sur la prévalence actuelle de cette affection chez le chien.

I.2 Signalement

I.2.1. Races prédisposées

Plusieurs études rétrospectives ont mis en évidence des prédispositions raciales pour la survenue d'une mucocèle biliaire. Les chiens de petite taille ou de taille moyenne semblent en effet surreprésentés avec un poids médian chez les chiens atteints de mucocèle d'une dizaine de kilogrammes (Crews *et al.*, 2009). Parmi les races très fréquemment concernées, sont retrouvées les races Cocker Spaniel (entre 8,8 et 28%), les Bergers de Shetland (entre 8,8 et 9,3 %) et les Schnauzers miniatures (entre 6,7 et 7,4 %) (Besso *et al.*, 2000 ; Aguirre *et al.*, 2007 ; Pike *et al.*, 2004 ; Crews *et al.*, 2009). La mucocèle biliaire a aussi été mise en évidence chez des chiens d'autres races comme le Border Collie, le Caniche Miniature, le Teckel, l'Husky Sibérien, le Berger Allemand, le Poméranien et le Bichon frisé. Une étude anglaise récente a également mis en évidence une prédisposition nette du Border Terrier (Allerton *et al.*, 2018).

En ce qui concerne les Bergers de Shetland, il a été suspecté qu'une mutation du gène ABCB4 était associée au développement d'une mucocèle biliaire (Mealey *et al.*, 2010). Ce gène est responsable de la synthèse de la protéine ABCB4 dont le rôle sera détaillé ultérieurement dans la partie II.1. Une autre étude plus récente dément néanmoins cette association statistique chez les Bergers de Shetland (Cullen *et al.*, 2014).

En outre, aucun lien n'a été mis en évidence entre le statut reproducteur (animal entier ou stérilisé) et l'apparition de mucocèle biliaire chez le chien.

I.2.2. Age moyen de présentation

L'âge moyen au moment du diagnostic de mucocèle est d'environ 10 ans. Néanmoins, un intervalle d'âge allant de 3 à 15 ans a été observé dans plusieurs études indépendamment de la race (Crews *et al.*, 2009 ; Aguirre *et al.*, 2007 ; Pike *et al.*, 2004 ; Allerton *et al.*, 2018). Ainsi, la mucocèle biliaire est une affection concernant principalement le chien âgé mais elle peut aussi être retrouvée chez des chiens plus jeunes, notamment en fonction des facteurs de risque comme par

exemple l'hypothyroïdie.

II. Etiologie, pathogénie et facteurs de risques

II.1. Etiopathogénie

II.1.1. Mécanismes à l'origine de la formation de mucocèle biliaire

La mucocèle biliaire se définit comme l'accumulation de mucus épais au sein de la vésicule biliaire. L'accumulation peut également concerner le canal cystique, les canaux hépatiques ou encore le canal cholédoque, occasionnant une obstruction biliaire extrahépatique.

L'étiologie de la mucocèle biliaire n'est aujourd'hui pas complètement élucidée. Néanmoins, des études récentes ont permis d'identifier plusieurs hypothèses concernant le mécanisme d'installation d'une mucocèle biliaire.

La présence d'acides biliaires non conjugués en quantité importante semblerait conduire à une lésion de la muqueuse de la vésicule biliaire à l'origine d'une sécrétion importante de mucine (Klinkspoor *et al.*, 1995). D'après cette dernière étude, un déséquilibre dans la composition de la bile avec augmentation du contingent d'acides biliaires hydrophobes pourrait entraîner une augmentation de la sécrétion de mucine (Ettinger *et al.*, 2017).

Comme détaillé précédemment, les phospholipides de la bile dont notamment la phosphatidylcholine assurent la protection de l'épithélium de la vésicule biliaire des lésions causées par les acides biliaires. Le gène ABCB4 code pour une protéine qui assure la translocation de phosphatidylcholine des hépatocytes vers les canalicules biliaires.

Le Berger des Shetland étant une race prédisposée à la mucocèle biliaire, l'implication d'un support génétique a été précédemment étudiée dans cette race (Mealey *et al.*, 2010). Dans cette dernière étude, le gène ABCB4 a été séquencé chez des Bergers des Shetland sains et atteints de mucocèle biliaire et des chiens de races différentes. Une mutation du gène ABCB4 avec insertion de codons STOP semblait significativement associée à la présence de mucocèle biliaire chez le Berger des Shetland. Tous les chiens présentant cette mutation étaient hétérozygotes ce qui suggère une transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Cette mutation engendrerait une modification majeure de la protéine ABCB4. Ainsi, un défaut de phosphatidylcholine dans la bile conduirait à une mauvaise protection de l'épithélium de la vésicule biliaire contre les acides biliaires. Ce défaut de protection pourrait alors stimuler la sécrétion de mucine, qui à son tour provoquerait une hyperplasie mucineuse de l'épithélium pariétal de la vésicule biliaire.

Toutefois, en considérant les études ultérieures, il est très probable que le développement d'une mucocèle biliaire soit multifactoriel et que ce premier mécanisme ne soit pas le seul impliqué dans l'installation de ces modifications pariétales et lumenales de la vésicule biliaire.

En effet, il est également suspecté que des variations de motilité de la vésicule biliaire puissent être à l'origine d'une hyperplasie mucineuse et d'une mucocèle biliaire.

Un défaut de vidange de la vésicule biliaire a été retrouvé chez des chiens présentant de la boue biliaire et une mucocèle biliaire (Tsukagoshi *et al.*, 2012). Dans cette étude récente, la vidange de la vésicule biliaire a été évaluée par échographie sur un groupe de chiens sains, un groupe de chiens présentant de la boue biliaire et un groupe de chiens ayant une mucocèle biliaire. La fraction d'éjection de bile dans les deux derniers groupes était significativement diminuée par rapport au groupe témoin. Néanmoins, les chiens atteints de mucocèle biliaire possédaient des vésicules biliaires de plus grand volume. Ces résultats suggèrent qu'un trouble de la motilité de la vésicule biliaire est associé au développement d'une mucocèle biliaire ainsi qu'à la présence de boue biliaire. Ce défaut de vidange pourrait favoriser un contact prolongé entre l'épithélium de la vésicule biliaire et les constituants de la bile. Il est néanmoins difficile de comprendre rigoureusement le lien de causalité exact entre le défaut de motilité et l'apparition d'une mucocèle biliaire.

La présence de boue biliaire constitue une observation fortuite fréquente chez certains chiens en dehors de tout signe clinique observable. Une étude récente a comparé la composition en mucine de la bile de chiens présentant de la boue biliaire ou une mucocèle biliaire (Mizutani *et al.*, 2017) ; les concentrations en mucine des deux groupes se sont révélées comparables suggérant un mécanisme commun dans le développement de ces deux entités (cf. II.2.3)

II.1.2. Caractéristiques du mucus présent dans la mucocèle

Une étude s'est intéressée aux mécanismes à l'origine de production de mucine dans le cas de mucocèle biliaire (Kesimer *et al.*, 2015). Les auteurs se sont particulièrement intéressés à la source de sécrétion de mucine, aux caractéristiques physiques et moléculaires de la mucine présente et à la composition du protéome qui participe à la formation du mucus d'aspect pâteux retrouvé lors de mucocèle biliaire. Ont ainsi été étudiées les vésicules biliaires prélevées chez des chiens sains et chez des chiens présentant une mucocèle biliaire. L'analyse par spectrométrie de masse a permis de mettre en évidence une sécrétion plus importante des mucines de type Muc5a et Muc5b (glycoprotéines de grande taille) dans le mucus formé chez les chiens atteints de mucocèle biliaire par rapport à celui des chiens sains. Cette augmentation est notamment significative pour la mucine Muc5a. Ce type de mucine est à l'origine de formation d'un gel qui composerait alors le mucus présent lors de mucocèle biliaire. La mucine Muc5b présente lors de mucocèle biliaire a de fortes capacités de sédimentation. Le ratio de ces deux mucines lors de mucocèle biliaire pourrait expliquer l'aspect gélatineux retrouvé.

II.2. Facteurs de risque

II.2.1. Relation entre la mucocèle biliaire et l'hypercorticisme

Une association significative entre mucocèle biliaire et dysendocrinie a été suspectée pour la première fois il y a plus d'une dizaine d'année (Aguirre *et al.*, 2007).

L'hypercorticisme ou syndrome de Cushing spontané est l'endocrinopathie la plus fréquente chez le chien âgé (Feldman *et al.*, 2014). L'hypercorticisme correspond à l'ensemble de manifestations cliniques ou biologiques résultant de l'imprégnation chronique de l'organisme en glucocorticoïdes. Dans le cas d'un hypercorticisme spontané, l'origine hypophysaire est la plus fréquente chez le chien (80% des cas) correspondant à une sécrétion excessive d'ACTH par un adénome hypophysaire (Feldman *et al.*, 2014) et la forme surrénalienne est plus minoritaire (20%).

Une association significative entre la présence d'une mucocèle biliaire et la présence concomitante d'un hypercorticisme spontané a été observée à plusieurs reprises (Mesich *et al.*, 2009, Kim *et al.*, 2017). En effet, dans l'étude de Mesich, les dossiers médicaux de 78 chiens atteints de mucocèle biliaire ont été analysés et comparés à un groupe de chiens contrôles aux caractéristiques épidémiologiques similaires (âge, taille, poids, race). Cette étude cas-témoins a permis d'observer association statistique forte entre l'observation de mucocèle biliaire et la présence d'un d'hypercorticisme spontané : ainsi, les chiens souffrant de syndrome de Cushing semblaient avoir 29 fois plus de chance d'avoir une mucocèle biliaire que les autres. Toutefois, aucun lien chronologique n'a pu être établi dans cette première étude puisque dans 44% des cas, le diagnostic de la dysendocrinie était antérieur à la découverte de la mucocèle biliaire et dans les 56% restants, l'affection biliaire était au contraire diagnostiquée en premier.

Une seconde étude plus récente confirme l'association significative entre mucocèle et hypercorticisme (Kim *et al.*, 2017).

Le mécanisme pathophysiologique permettant de comprendre l'association entre mucocèle biliaire et hypercorticisme n'est pas complètement élucidé. Néanmoins, plusieurs hypothèses ont été formulées.

Selon une première hypothèse, un hypercorticisme peut favoriser le développement d'infections opportunistes comme par exemple une cholécystite (Ettinger *et al.*, 2017). Or, il a été montré que des prostaglandines inflammatoires entraînaient une accélération de la production de mucine par l'épithélium biliaire chez le chien par l'intermédiaire d'AMP cyclique (Kuver *et al.*, 1994). Cependant, même si la présence d'une cholécystite puisse avoir un rôle dans le développement de mucocèle, peu de lésions inflammatoires sont en réalité retrouvées à l'examen histologique lors de mucocèle (Aguirre *et al.*, 2007). En outre, aucune différence de flore bactérienne biliaire n'a été mise en évidence entre des chiens sains et des chiens atteint d'hypercorticisme iatrogène (Kook *et al.*, 2010). Ainsi, la présence d'une infection bactérienne potentialisée par un hypercorticisme ne semble pas être le mécanisme principal à l'origine du développement de mucocèle biliaire chez les chiens présentant un hypercorticisme concomitant.

Une autre hypothèse s'appuie sur un éventuel changement de la composition en acides biliaires de la bile chez les chiens atteints d'hypercorticisme.

L'effet de l'administration biquotidienne d'hydrocortisone sur la composition en acides biliaires de chiens a été étudié (Kook *et al.*, 2011). Dans cette étude, six chiens sains ont reçu de l'hydrocortisone (dose médiane de 8,5 mg/kg) et la composition de leur bile en acides biliaires a été comparée à un groupe de chiens non traités. La concentration en acides biliaires non conjugués comme l'acide cholique, l'acide chénodésoxycholique et l'acide désoxycholique (acides biliaires les plus hydrophobes) a augmenté avec le traitement corticoïde et s'est normalisée après l'arrêt du traitement. Ces acides biliaires hydrophobes pourraient alors être à l'origine de lésions de l'épithélium de la vésicule biliaire conduisant à une hypersécrétion de mucine. En revanche, la concentration en acides biliaires conjugués à la taurine et à la glycine n'était pas différente entre les deux groupes de chiens.

Enfin, il est suspecté que l'excès d'hormones stéroïdes peut conduire à une hypomotilité de la vésicule biliaire et donc favoriser l'installation d'une mucocèle biliaire. Il n'existe actuellement aucune étude chez le chien ayant étudié l'action des glucocorticoïdes sur la motilité de la vésicule biliaire mais des études sur des cochons d'Inde ont montré que d'autres hormones stéroïdes comme la progestérone et la testostérone pourraient inhiber la motilité de la vésicule biliaire (Kline et Karpinski, 2005 ; Kline et Karpinski, 2008)

II.2.2. Relation entre la mucocèle biliaire et l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie semble également jouer un rôle dans l'apparition de mucocèle biliaire chez le chien (Ettinger *et al.*, 2017). L'hypothyroïdie correspond à l'ensemble des manifestations cliniques résultant d'une diminution des hormones thyroïdiennes, comprenant la triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) (Mooney, 2011). Il s'agit d'une affection peu fréquente chez le chien. L'hypothyroïdie est le plus fréquemment acquise dans l'espèce canine et correspond à une destruction inflammatoire lymphoplasmocytaire de la thyroïde suivie d'une atrophie de la glande. Les origines centrale et congénitale (dys hormonogénèse) sont beaucoup plus rarement observées (Ettinger *et al.*, 2017).

Une étude citée précédemment (Mesich *et al.*, 2009) s'est intéressée à l'association entre hypothyroïdie et mucocèle biliaire chez le chien. 14% des chiens présentant une mucocèle biliaire dans cette étude récente étaient hypothyroïdiens contre seulement 5% des chiens du groupe contrôle. Ainsi, selon cette étude, les chiens hypothyroïdiens avaient un risque 3 fois supérieur de présenter une mucocèle biliaire en comparaison aux chiens contrôles.

Une étude plus récente a également mis en évidence une association significative entre hypothyroïdie et mucocèle biliaire et s'est intéressée à l'aspect histologique des glandes thyroïdes de chiens présentant une mucocèle biliaire (Aicher *et al.*, 2019). La moitié des chiens présentant une mucocèle biliaire présentaient une valeur de T4 totale inférieure à celle du groupe de chiens sains. Les valeurs de T3 totale et de T4 libre étaient également significativement diminuées chez les chiens présentant une mucocèle biliaire. L'examen histologique des lobes thyroïdiens de chiens atteints de mucocèle biliaire était cependant similaires (nombre de follicules, quantité de colloïde, infiltration graisseuse) à celui des chiens contrôles.

L'explication potentielle du lien entre hypothyroïdie et formation de mucocèle biliaire s'appuie sur les résultats d'études conduites sur d'autres espèces (humains et rats) (Laukkanen *et al.*, 2002). Il a été montré que la thyroxine contribue à la relaxation du sphincter d'Oddi. Un déficit de thyroxine pourrait donc favoriser la contraction du sphincter et une stase biliaire secondaire, facteur de risque de l'installation d'une mucocèle. Toutefois, l'action exacte de la thyroxine sur le sphincter d'Oddi n'a pas été spécifiquement étudiée chez le chien et aucune explication définitive ne peut être formulée quant au lien éventuel entre mucocèle biliaire et hypothyroïdie.

De même, l'effet direct d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur la composition en acides biliaires et en cholestérol de la bile n'a pas encore été étudié chez le chien bien que l'on sache qu'une hypothyroïdie peut engendrer une hypercholestérolémie (Mesich *et al.*, 2009).

Ainsi, un chien atteint d'hypothyroïdie a plus de risque de développer une mucocèle biliaire même si l'association entre ces deux affections est moins puissante que la relation précédemment présentée avec l'hypercorticisme.

En conclusion de cette partie, le lien entre la présence d'une mucocèle biliaire et ces deux endocrinopathies invite tout clinicien à investiguer systématiquement une dysendocrinie chez les chiens présentant une mucocèle biliaire. Inversement, en cas d'endocrinopathie avérée, il est essentiel de rechercher la présence d'une mucocèle biliaire secondaire compte tenu de la prise en charge spécifique.

II.2.3. Autres facteurs de risque

Les Bergers des Shetland et les Schnauzers miniatures sont des races prédisposées à la mucocèle biliaire (Pike *et al.*, 2004 ; Aguirre *et al.*, 2007). Ces deux races sont par ailleurs également prédisposées à l'hyperlipidémie (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie respectivement) (Mori *et al.*, 2010). Selon une récente étude, 41 % des chiens avec une mucocèle biliaire présentaient une hypercholestérolémie et 54 % présentaient une hypertriglycéridémie (Kutsunai *et al.*, 2014). Une association significative a été ainsi confirmée entre la présence d'une mucocèle biliaire et une hypercholestérolémie ainsi qu'une hypertriglycéridémie. En revanche, ces résultats ne permettent pas d'élucider le mécanisme sous-jacent expliquant le lien entre une hyperlipidémie et la présence de mucocèle biliaire. Il semble que la motilité de la vésicule biliaire diminue lors d'hypertriglycéridémie chez l'humain ce qui pourrait constituer un facteur de risque similaire chez le chien. En ce qui concerne l'hypercholestérolémie, elle serait directement à l'origine d'une saturation de la bile et entraînerait la formation de boue biliaire qui peut contribuer à une hypomotilité de la vésicule biliaire (Tsukagoshi *et al.*, 2012). Ainsi, cette baisse de motilité de la vésicule biliaire induirait un contact prolongé entre les acides biliaires potentiellement cytotoxiques et l'épithélium de la vésicule biliaire et engendrerait alors une hypersécrétion de mucine à l'origine de la formation de mucocèle.

Par ailleurs, dans l'étude présentée précédemment (Kutsunai *et al.*, 2014), de nombreux chiens présentaient des maladies concomitantes et notamment une pancréatite. Cette affection pourrait être un facteur de risque de formation de mucocèle biliaire mais leur lien n'a pas été clairement démontré jusqu'à présent.

même si l'on sait qu'un lien existe entre hypertriglycéridémie et pancréatite (les acides gras à longue chaîne favorisant en effet les pancréatites). L'inflammation du pancréas engendrerait alors des perturbations du flux biliaire à l'origine d'une mucocèle biliaire. Néanmoins, dans l'étude mentionnée, aucun des chiens atteints de pancréatite ne présentaient une hypertriglycéridémie.

En outre, l'association entre mucocèle biliaire et l'utilisation de certaines molécules a été étudiée chez le chien (Gookin *et al.*, 2015). L'impact de plusieurs catégories de traitements a été évalué tels que les antiparasitaires, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les analgésiques oraux. Il a été observé que les chiens atteints de mucocèle biliaire avaient plus de 2 fois plus de risque d'avoir reçu des produits contenant de l'imidaclopride ; de même, les chiens de race Berger des Shetland dont le diagnostic de mucocèle biliaire a été établi avaient 9,3 fois plus de chances d'avoir reçu de l'imidaclopride par rapport au groupe contrôle. Aucune association statistique avec l'utilisation d'autres molécules n'a pu être mise en évidence à l'exception des traitements spécifiques de l'hypothyroïdie et l'hyperadrénocorticisme, ce qui renforce de nouveau les liens discutés précédemment. L'imidaclopride est un antiparasitaire bloquant les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine des insectes produisant alors un influx prolongé d'ions sodium et calcium et une paralysie des insectes. Cette molécule est peu absorbée après application cutanée ; la faible portion réabsorbée est transformée par le foie et les métabolites obtenus sont ensuite éliminés par voie urinaire et fécale. Certains métabolites semblent présenter une forte affinité pour les récepteurs à acétylcholine des mammifères. Néanmoins, leur toxicité est peu connue et aucun mécanisme expliquant le lien entre l'utilisation de l'imidaclopride et le développement de mucocèle biliaire n'a pu clairement être mis en évidence. La mutation MDR1 présente chez les chiens Bergers de Shetland semble constituer une piste peu probable. Les récepteurs nicotiniques sont présents au niveau des épithélia des voies aériennes et il a été montré que la nicotine augmente la sécrétion de mucus et augmente sa viscosité. Un mécanisme similaire pourrait agir au niveau de l'épithélium de la vésicule biliaire entraînant ainsi une hypersécrétion de mucine (Gundavarapu *et al.*, 2012).

Par ailleurs, il semble qu'une mauvaise régulation de l'expression de leptine et des récepteurs de leptine joue un rôle dans la pathophysiologie de la mucocèle biliaire chez le chien (Lee *et al.*, 2017). La leptine est une hormone provenant du tissu adipeux ; celle-ci joue un rôle important dans de nombreuses maladies métaboliques et nutritionnelles. La leptine a un rôle principalement anorexigène et est impliquée dans la physiopathologie de la pancréatite et de maladies endocriniennes telles que le diabète sucré et l'hypercorticisme. La leptine et son récepteur sont exprimés dans la vésicule biliaire et elle pourrait modifier la composition de la bile en régulant l'expression de gènes responsables de l'absorption et de la sécrétion d'eau, de chlore et de bicarbonate au sein de la vésicule biliaire (Swartz-Basile *et al.*, 2007). Une étude s'est intéressée au lien entre la leptine et la présence de mucocèle biliaire chez le chien (Lee *et al.*, 2017). Sur les 22 chiens de l'étude, la concentration sérique en leptine et l'expression du récepteur de la leptine étaient significativement supérieures chez les chiens atteints

de mucocèle biliaire par comparaison avec les chiens sains. La leptine pourrait potentialiser l'effet inhibiteur de la cholécystokinine sur le nerf vague. La cholécystokinine se lie sur son récepteur au niveau des muscles lisses de la vésicule biliaire et du sphincter d'Oddi en assurant la vidange de la vésicule biliaire et la contraction du sphincter. La surexpression de la leptine et de ses récepteurs en cas de mucocèle biliaire pourrait refléter une réaction compensatrice de l'hypomotilité lors de mucocèle biliaire.

III. Signes cliniques

Plusieurs études rétrospectives relativement récentes ont établi les caractéristiques cliniques observées lors de mucocèle biliaire chez le chien. Quatre de ces études sont particulièrement intéressantes pour dégager les différentes présentations cliniques des chiens atteints de mucocèle biliaire (Aguirre *et al.*, 2007; Pike *et al.*, 2004 ; Besso *et al.*, 2000 ; Allerton *et al.*, 2018).

Les signes cliniques retrouvés incluent des signes digestifs non spécifiques tels que des vomissements, une diarrhée et de l'anorexie. L'anamnèse fait ainsi état de vomissements dans 87 % des cas, d'anorexie dans 78% des cas et de diarrhée dans 26% des cas. Les autres signes rapportés comprennent une polyuropolydispie identifiée dans 30 % des cas et une distension abdominale pour 13 % des chiens (Pike *et al.*, 2004).

A l'examen clinique, sont identifiés une gêne abdominale chez 87 % des chiens, un ictère dans 56% des cas, une tachypnée dans 65 % des cas, de la fièvre dans 26% des cas et une tachycardie dans 43,5 % des cas. Une masse peut être décelable à la palpation abdominale dans de très rares cas (Besso *et al.*, 2000).

La durée d'évolution des signes cliniques est en moyenne de cinq jours avec toutefois une évolution plus subchronique dans certains cas avec une inappétence, un inconfort abdominal ou des vomissements dans les mois précédant le diagnostic.

IV. Approche diagnostique

IV.1. Examens d'orientation

En présence des signes cliniques évocateurs, des examens d'orientation sont indispensables afin d'aiguiller vers une atteinte biliaire, d'exclure les autres hypothèses cliniques éventuelles et d'évaluer les complications potentielles d'une mucocèle biliaire. Plusieurs études rétrospectives précédemment mentionnées ont mis en évidence les anomalies biochimiques et hématologiques les plus fréquentes lors de mucocèle chez le chien (Aguirre *et al.*, 2007 ; Pike *et al.*, 2004 ; Besso *et al.*, 2000 ; Allerton *et al.*, 2018).

IV.1.1. Numération Formule Sanguine

Une leucocytose est l'anomalie hématologique la plus souvent observée et se caractérise généralement par une neutrophilie et une monocytose. Un virage à gauche de la courbe d'Arneth (augmentation du contingent de neutrophiles immatures peu segmentés) est par ailleurs souvent rencontré lors de complication bactérienne ou de rupture secondaire. Dans une étude, l'amplitude de la leucocytose neutrophilique était plus importante chez les chiens n'ayant pas survécu à la cholécystectomie (Aguirre *et al.*, 2007).

IV.1.2. Examen biochimique

A l'examen des paramètres biochimiques, une augmentation de l'activité des phosphatases alcalines (PAL), des alanine amino-transférases (ALAT), des Gamma-GT (GGT) et des aspartate amino-transférases (ASAT) sont les modifications les plus fréquentes. Une hyperbilirubinémie est également constatée dans environ 63 % des cas dans une étude portant sur 30 cas. Les chiens présentant une rupture de la vésicule biliaire présentaient en outre des paramètres significativement plus élevés que les autres chiens (Pike *et al.*, 2004). Une hypoalbuminémie modérée et une hyperlactatémie sont les autres modifications biochimiques observables (Besso *et al.*, 2000).

Une hypercholestérolémie ainsi qu'une hypertriglycérémie a pu être notée chez une majorité de chiens ; ces changements biochimiques peuvent refléter la présence d'une dysendocrinie (hypothyroïdie et hypercorticisme) ou peuvent être des anomalies d'origine raciale (Schnauzers miniature par exemple), ou encore peuvent être le reflet d'une cholestase.

Ainsi, les paramètres biochimiques et hématologiques n'étant pas spécifiques de la présence d'une mucocèle biliaire, le diagnostic de confirmation repose essentiellement sur l'imagerie médicale.

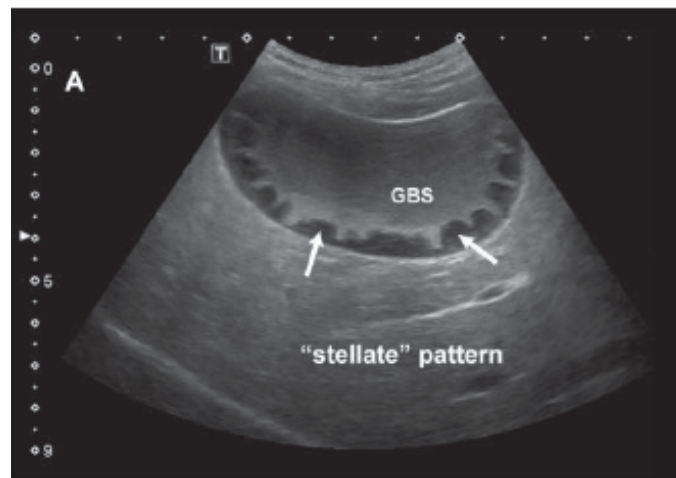
IV.1.3. Imagerie médicale : Echographie abdominale

L'utilisation de l'échographie abdominale est de plus en plus popularisée ; il s'agit de la technique d'imagerie de choix dans la démarche de confirmation d'une mucocèle biliaire.

- **Aspect du contenu de la vésicule biliaire**

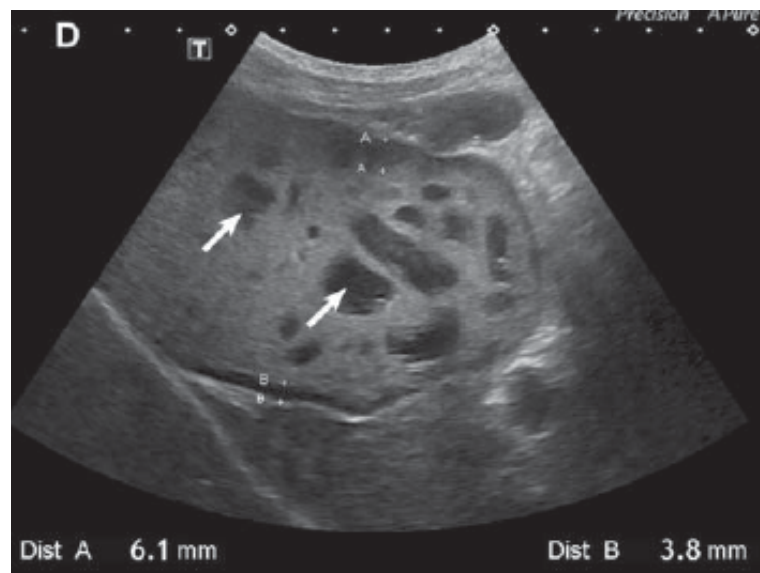
Les images échographiques caractéristiques d'une mucocèle biliaire comprennent d'une part un matériel hypoéchogène à anéchogène accumulé dans la lumière, correspondant au mucus épais et d'autre part une augmentation de la paroi correspondant à l'hyperplasie des glandes mucineuses. La boue biliaire hyperéchogène présente est déplacée au centre de la vésicule biliaire et est immobile. Dans le premier temps de formation de la mucocèle, nous avons donc une image dite « en étoile » (Penninck et d'Anjou, 2015). La figure 15 montre cet aspect échographique.

Figure 15 : Coupe échographique transversale d'une mucocèle biliaire immature chez un chien avec un motif « en étoile » (Penninck et d'Anjou, 2015)



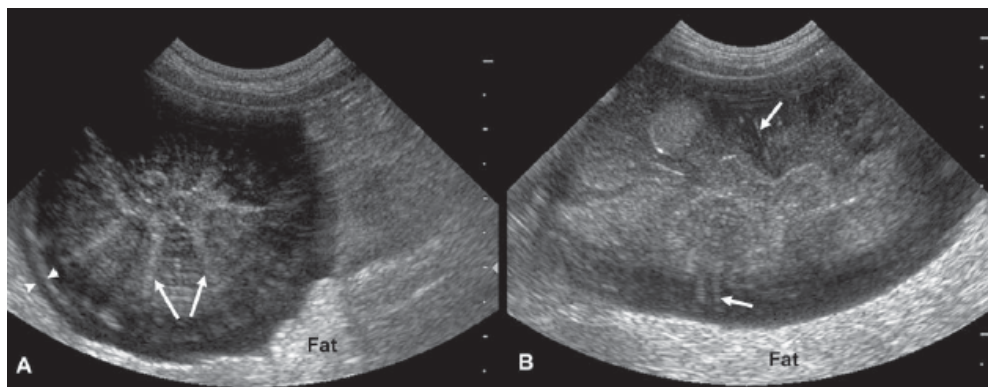
Par ailleurs, des portions de mucus peuvent parfois se détacher de la paroi de la vésicule biliaire et apparaître « libres » dans la lumière de la vésicule biliaire (Figure 16).

Figure 16 : Coupe échographique d'une mucocèle biliaire immature chez un chien. Des fragments de mucus se détachent et apparaissent libres (flèches) au milieu de la boue biliaire hypoéchogène. Cela correspond à un stade immature de formation de mucocèle. (Penninck et d'Anjou, 2015)



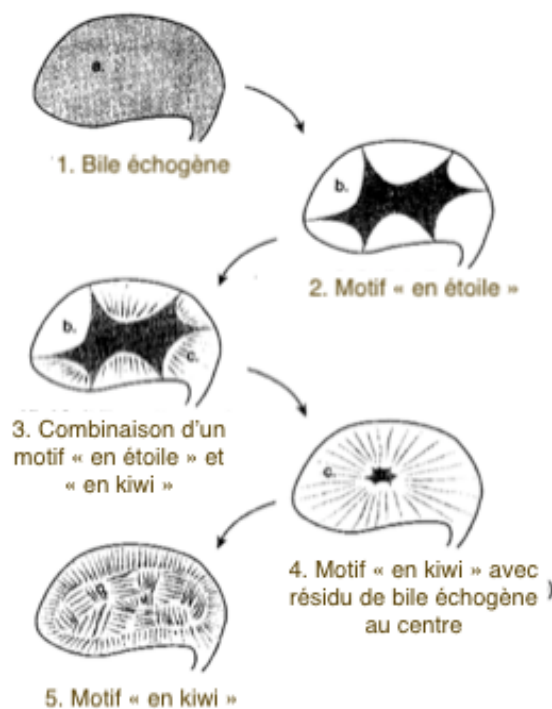
Par la suite, de fines striations hyperéchogènes apparaissent au sein de la paroi de la vésicule biliaire et rayonnent vers le centre. La portion centrale hyperéchogène réduit alors en volume donnant un aspect échographique typique appelé « en kiwi » (Besso *et al.*, 2000) (Figure 17). Cet aspect correspond à un stade d'évolution plus tardif de la mucocèle.

Figure 17 : Coupe échographique transversale (A) et longitudinale (B) de vésicule biliaire d'un chien présentant une mucocèle biliaire. On observe une distension de la vésicule biliaire dont le contenu présente des stries fines hyperéchogènes (flèches) rayonnant vers le centre de la vésicule biliaire. Le centre hyperéchogène est constitué de matériel immobile. Cet aspect est dit « en kiwi » et correspond à un stade mature de mucocèle biliaire (Penninck et d'Anjou, 2015).



Les images échographiques correspondant aux différents stades de développement de mucocèle sont schématiquement illustrées par la figure 18. En revanche, ces différents stades échographiques ne sont pas informatifs d'une potentielle rupture de la mucocèle.

Figure 18 : Représentation schématique de l'aspect échographique des différentes étapes supposées de développement de mucocèle biliaire chez le chien (Besso *et al.*, 2000)



La répartition des différents stades échographiques de formation de mucocèle biliaire chez le chien et leur lien avec les manifestations cliniques de cette affection ont récemment été étudiés (Choi *et al.*, 2014). Cette étude rétrospective portait sur 43 chiens. Six aspects échographiques de la vésicule biliaires ont été définis : le type 1 correspond à un matériel échogène immobile dans la vésicule biliaire, le type 2 correspond à un motif « en étoile » incomplet, le type 3 correspond à un motif « en étoile » typique, le type 4 correspond à une combinaison d'un motif « en étoile » et un motif « en kiwi », le type 5 correspond à un motif « en kiwi » avec un centre échogène et enfin le type 6 correspond à un motif « en kiwi » sans centre échogène. Aucune différence significative au niveau des motifs échographiques n'a été notée entre les chiens symptomatiques et asymptomatiques de leur mucocèle biliaire. Les résultats sont reportés dans le Tableau 3.

Tableau 2 : Caractéristiques échographiques des mucocèles biliaires chez les chiens symptomatiques et non symptomatiques (Choi *et al.*, 2014)

	Chiens symptomatiques (n = 24)	Chiens asymptomatiques (n = 19)	Chiens avec rupture de la vésicule biliaire (n = 11)
Motif échographique			
Type 1	7 (29%)	3 (16%)	2 (18%)
Type 2	8 (33%)	5 (26%)	7 (77%)
Type 3	1 (4%)	4 (21%)	0
Type 4	6 (25%)	5 (26%)	2 (18%)
Type 5	2 (8%)	2 (11%)	0
Type 6	0	0	0
Epaississement de la paroi de la vésicule biliaire	4	1	1
Dilatation des conduits biliaires extrahépatiques	6	3	2
Discontinuité de la paroi de la vésicule biliaire	6	0	5
Oedème mésentérique péricholécystique	13	2	10
Epanchement péritonéal	12	0	9

Le type 2 et le type 3 sont les plus fréquemment retrouvés. Il semble donc qu'il n'y ait pas de différence d'observations échographiques entre les chiens présentant

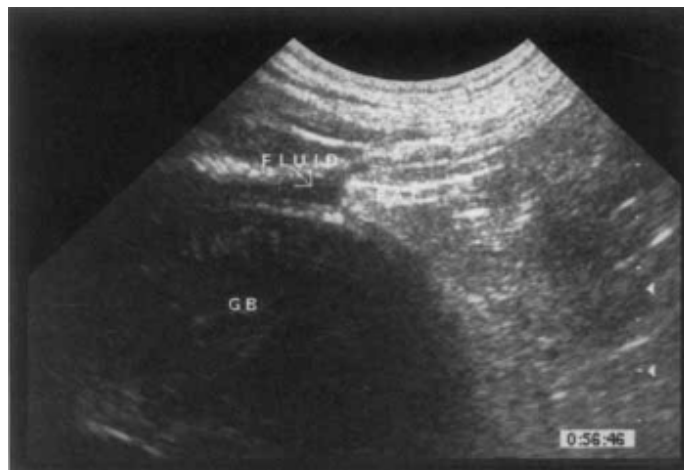
des signes cliniques et les chiens asymptomatiques. Il convient donc de ne pas déterminer la prise en charge thérapeutique à la seule lueur des éléments échographiques : l'échographie seule ne constitue pas un moyen de décision pour la prise en charge thérapeutique en présence de mucocèle biliaire chez le chien.

- **Aspect de la paroi de la vésicule biliaire**

Un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire est observable chez certains chiens lors de mucocèle biliaire. La paroi apparaît alors épaissie, hyperéchogène et irrégulière. Cette image peut traduire une inflammation, un œdème ou une nécrose. Dans l'étude présentée précédemment (Besso *et al.*, 2000), la paroi de la vésicule biliaire était d'épaisseur inférieure à 2 mm chez 7 chiens, de 2 à 4 mm chez 3 chiens, et supérieure à 4 mm chez 3 chiens. Ainsi, un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire ne semble pas constituer un changement constant en cas de mucocèle biliaire. Il n'existe pas de valeur de référence de l'épaisseur de la paroi de la vésicule biliaire dans l'espèce canine, cependant la norme semble correspondre à une épaisseur inférieure à 2 mm. Un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire correspond à une hyperplasie mucineuse qui est une des caractéristiques histologiques retrouvée en cas de mucocèle biliaire. De plus, dans l'étude évoquée, aucun lien n'est fait entre l'épaisseur de la paroi de la vésicule biliaire à l'échographie et la présence de cholécystite.

Une hyperéchogénicité des graisses péricholécystiques ainsi qu'un épanchement péricholécystique peuvent parfois être identifiés et semblent évoquer la présence à minima d'une cholécystite secondaire (Figure 19).

Figure 19 : Image échographique d'une mucocèle biliaire d'un chien. Les graisses péricholécystiques apparaissent hyperéchogènes et une faible quantité d'épanchement est présente (Besso *et al.*, 2000).



- **Volume de la vésicule biliaire**

Une étude portant sur 14 chiens atteints de mucocèle biliaire diagnostiquée à l'échographie a évalué le volume et les dimensions de la vésicule biliaire (Besso *et al.*, 2000). Le volume dans cette étude était calculée selon la formule assimilant la vésicule biliaire à une forme ellipsoïde, à savoir $\pi/6 \times L \times H \times W$ (où L est la longueur maximale de la vésicule biliaire en coupe sagittale, H est la hauteur ventro-dorsale maximale prise sur la coupe où L est maximale et W la largeur maximale en coupe transversale). La taille de la vésicule biliaire était augmentée chez les 14 chiens. Le volume moyen de la vésicule biliaire dans cette étude était de 87 mL (pour des valeurs allant de 21 à 319 mL). Néanmoins, l'étude n'incluait pas de groupe contrôle, ainsi il manque de la puissance statistique pour affirmer qu'une différence significative entre le volume de la vésicule biliaire de chiens atteint de mucocèle biliaire et le volume de la vésicule biliaire de chiens sains existe. Par ailleurs, il n'existe actuellement aucune norme consensuelle pour la taille de la vésicule biliaire à l'échographie.

- **Rupture de la vésicule biliaire**

Une étude récente a évalué la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour diagnostiquer une rupture de la vésicule biliaire en complication d'une mucocèle biliaire (Jaffey *et al.*, 2018). Cette étude rétrospective regroupe 219 chiens dont le diagnostic de mucocèle biliaire a été confirmé après cholécystectomie. Les critères macroscopiques de diagnostic peropératoire de rupture de la vésicule biliaire étaient les suivants : défaut dans la paroi de la vésicule biliaire avec une jonction entre le matériel de la vésicule biliaire et le péritoine crânial, défaut dans la paroi de la vésicule biliaire associé à un épanchement péricholécystique, une péritonite localisée et une stéatite, ou encore une absence de visualisation de la vésicule biliaire en cas d'épanchement péritonéal. Une mucocèle biliaire a été identifiée chez 174 parmi les 218 chiens. Une rupture de la vésicule biliaire a été détectée chez 34 chiens à l'échographie : 23 d'entre eux présentaient effectivement une rupture confirmée lors de la laparotomie mais les 11 chiens restants avaient une paroi intacte. Sur les 140 chiens restants dont une rupture n'avait pas été diagnostiquée par échographie, 18 en présentaient effectivement une au moment de la chirurgie. Ainsi, la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour identifier une rupture de la vésicule biliaire sont respectivement de 56% et 92%. La sensibilité est donc médiocre mais la spécificité est correcte pour identifier une rupture de la vésicule biliaire lors de mucocèle biliaire. Une autre étude donne des résultats plus prometteurs pour l'identification échographique d'une rupture de la vésicule biliaire lors de mucocèle biliaire, à savoir une sensibilité de 78 % et une spécificité de 100% (Choi *et al.*, 2014). Néanmoins, cette étude porte uniquement sur 43 chiens.

De plus, une étude rétrospective sur 7 chiens (Soppet *et al.*, 2018) a établi des critères échographiques lors d'« extrusion » de mucocèle biliaire. Chez chacun de ces chiens, une masse d'échogénicité hétérogène était retrouvée dans la cavité péritonéale. Cette masse possédait des caractéristiques similaires d'une mucocèle

biliaire « en place », à savoir un motif « en étoile », ou une masse avec des striations radiaires. Aucune vascularisation n'était présente au sein de ces structures retrouvées libres dans la cavité abdominale. Il est donc important d'évaluer l'entièreté de l'abdomen compte tenu de la capacité d'une mucocèle biliaire de migrer dans la cavité péritonéale après rupture de la vésicule biliaire.

IV.3. Analyse bactériologique

Dans l'étude de 2004 (Pike *et al.*, 2004) des prélèvements de paroi de vésicule biliaire et de contenu luminal ont été collectés pour culture bactériologique aérobie et anaérobie. Seules deux cultures aérobies se sont avérées positives pour des streptocoques et une souche d'*Escherichia coli*. Cependant, dans cette étude de nombreux chiens avaient reçu une antibiothérapie préalablement à la culture bactériologique.

En revanche, dans l'étude de Besso *et al.* en 2000 sur 9 échantillons soumis à l'analyse bactériologique, 7 cultures aérobies se sont révélées positives. Les bactéries isolées étaient *E. coli*, *Enterobacter spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus spp*, *Micrococcus spp*, et *Streptococcus spp*. Certaines cultures mettaient en évidence plusieurs agents bactériens. Ces résultats suggèrent qu'une contamination peut être fréquente lors de mucocèles biliaires et qu'une analyse bactériologique ainsi qu'un traitement antibiotique peuvent être nécessaires.

Dans une étude plus récente sur 219 chiens (Jaffey *et al.*, 2018), la culture bactériologique était négative chez 188 chiens. Parmi les résultats positifs, les germes aérobies isolés étaient similaires à ceux des études précédentes. Chez certains chiens, jusqu'à 5 germes différents ont pu être isolés. Néanmoins, dans cette étude, aucune association significative n'a pu être établie entre la présence d'une culture bactérienne positive et la survie de l'animal.

La technique d'hybridation *in situ* par fluorescence (FISH) semble être plus sensible pour la détection d'agents bactériens dans le cas de mucocèles biliaires (Wennogle *et al.*, s. d.). Cette technique repose sur une détection et une localisation de bactéries dans des tissus fixés au formol et inclus en paraffine. L'étude évoquée ci-dessous avait pour objectif de détecter, de dénombrer et de localiser les bactéries au sein de prélèvements de vésicule biliaire de chiens présentant une mucocèle biliaire à l'aide de la technique FISH et de comparer la sensibilité de cette technique aux cultures bactériennes conventionnelles. Les dossiers de 25 chiens atteints de mucocèle biliaire sans maladie concomitante ont été analysés. Sur 21 cultures bactériennes, une seule s'est avérée positive pour *E. coli*. En revanche, des bactéries ont été retrouvées par la technique FISH chez 8 chiens soit 32 % de la population d'étude. La technique FISH se révélerait donc plus sensible dans la détection de bactéries lors de mucocèles biliaires qu'une culture conventionnelle. Néanmoins, bien que la technique FISH semble présenter une meilleure sensibilité, cette technique ne permet pas d'évaluer la sensibilité des espèces bactériennes identifiées aux antibiotiques.

IV.4. Analyse histologique

Bien que l'échographie abdominale soit considérée comme la technique de référence dans le diagnostic de mucocèle biliaire chez le chien, l'examen histologique permet d'établir un diagnostic de confirmation.

Concernant l'aspect macroscopique d'une mucocèle biliaire, la vésicule biliaire apparaît distendue et contient du mucus visqueux et gélatineux de couleur verte à noire (Figure 20).

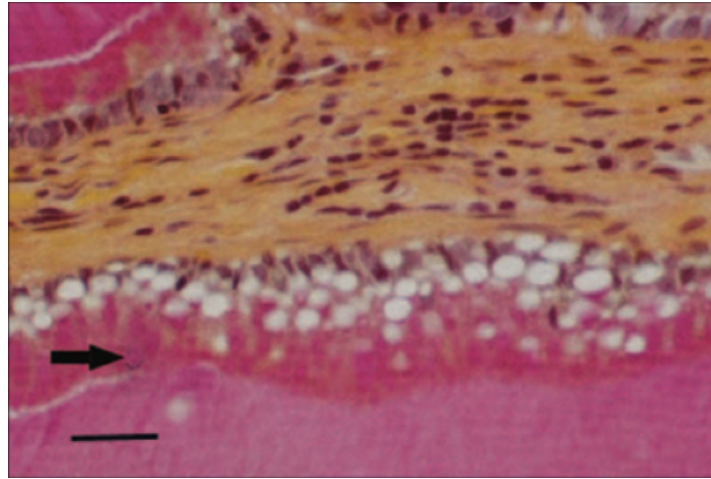
Figure 20 : Aspect macroscopique d'une mucocèle biliaire chez un chien de 11 ans après cholécystectomie. A gauche, vésicule biliaire distendue, après cholécystectomie. A droite, contenu de la mucocèle biliaire : accumulation de mucus vert à noir, de consistance visqueuse (Kesimer *et al.*, 2015)



En fonction de l'état d'hydratation de la mucocèle, le lien entre le mucus et la muqueuse de la vésicule biliaire peut varier : le mucus peut être tantôt lié très fortement à la muqueuse ou apparaître facilement séparable de la muqueuse (Kesimer *et al.*, 2015).

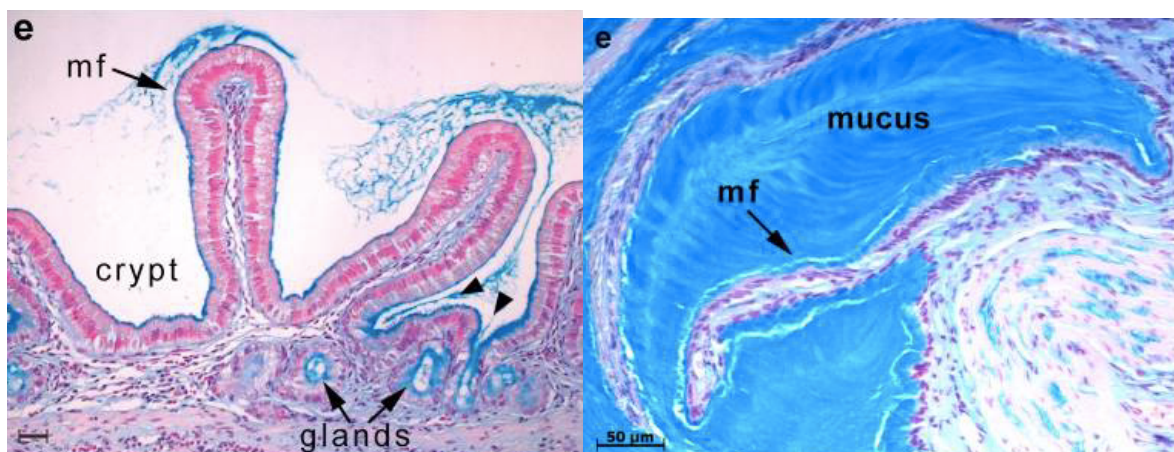
Une hyperplasie de la muqueuse est souvent retrouvée et semble constituer une composante lésionnelle de la mucocèle biliaire. Elle correspond à l'hyperplasie des glandes sécrétantes de mucus qui apparaissent dilatées à l'examen histologique (Figure 21).

Figure 21 : Coupe histologique de la muqueuse de la vésicule biliaire en cas de mucocèle biliaire chez un chien. Présence de mucine dans les glandes sécrétantes de mucus de la muqueuse de la vésicule biliaire (flèche). Coloration à la Mucicarmine ; Barre = 15 µm.



Des changements d'architecture sont également notés au niveau de la muqueuse de la vésicule biliaire. Chez les chiens sains, la muqueuse de la vésicule biliaire possède des plis polygonaux bordés d'un épithélium cylindrique. Chez les chiens présentant une mucocèle biliaire, ces plis perdent leur aspect polygonal et apparaissent plus plats, comme « écrasés » par la masse de mucus présente dans la lumière de la vésicule biliaire (Figure 22, d'après Kesimer *et al.*, 2015).

Figure 22 : Coupe histologique de la muqueuse de la vésicule biliaire chez un chien sain (à gauche) et un chien atteint de mucocèle biliaire (à droite) (coloration hématoxyline et éosine à gauche, bleu alcian à droite). A gauche : forme polygonale des plis de la muqueuse (mf) et épithélium cylindrique. A droite : plis muqueux aplatis par le mucus visualisé en bleu. (Kesimer *et al.*, 2015).



En outre, les glandes sous-épithéliales sont moins nombreuses chez les chiens atteints de mucocèle biliaire et se concentrent à la base des plis muqueux.

Par ailleurs, des kystes peuvent être rencontrés lors d'analyse histologique de la muqueuse de la vésicule biliaire en présence de mucocèle (Pike *et al.*, 2004).

Des signes de cholécystite sont également notés dans une majorité de cas (80 % des cas dans une étude (Aguirre *et al.*, 2007)). L'installation d'une cholécystite peut être secondaire à une nécrose ischémique de la paroi de la vésicule biliaire et une surinfection bactérienne ascendante depuis le duodénum. Une cholécystite secondaire peut à son tour favoriser la survenue d'une rupture de la vésicule biliaire.

En ce qui concerne les lésions observables à l'examen histologique du parenchyme hépatique, une infiltration inflammatoire est détectable dans la moitié des cas (Besso *et al.*, 2000 ; Pike *et al.*, 2004), à composante neutrophilique, lymphocytaire ou mixte dans 40 à 45 % des cas (Pike *et al.*, 2004 ; Aguirre *et al.*, 2007) ; d'autre part, l'observation d'une hépatopathie vacuolaire est rapportée dans 35 à 50 % des cas (Pike *et al.*, 2004 ; Besso *et al.*, 2000 ; Aguirre *et al.*, 2007).

Troisième partie : Traitement et pronostic de la mucocèle biliaire chez le chien

I. Prise en charge médicale

I.1. Considérations préalables avant une prise en charge médicale

La prise en charge optimale de la mucocèle biliaire chez le chien requiert l'exérèse chirurgicale. Néanmoins, une résolution échographique a été décrite pour trois chiens présentant une mucocèle biliaire et ayant reçu un traitement médical (Tobias et Johnston, 2013 ; Walter *et al.*, 2008 ; Norwich, 2011).

Le manque d'études prospectives sur l'efficacité de la prise en charge médicale de mucocèle biliaire invite à considérer avec prudence le bénéfice réel de l'approche exclusivement médicamenteuse.

Une prise en charge exclusivement médicale ne peut en outre être considérée en présence d'une obstruction complète des voies biliaires ou lors de rupture de la vésicule biliaire ; pour ces deux complications, une intervention chirurgicale reste incontournable.

Les cas rapportés de résolution échographique avec traitement médical exclusif correspondent à deux chiens atteints d'hypothyroïdie. Ainsi, en l'absence de signes cliniques majeurs de mucocèle biliaire et de complications (infection, rupture), un traitement des affections concomitantes dépistées doit être effectué.

Néanmoins, il convient de rester prudent lors de prescription médicale quant à la survenue possible d'éventuelles complications pouvant apparaître en l'absence de prise en charge chirurgicale. Le suivi clinique et échographique est donc de mise lors de prise en charge médicamenteuse.

I.2. Cholérétiques, protecteurs hépatiques et antibiothérapie

La base du traitement médical repose sur l'utilisation de cholérétiques et de protecteurs hépatiques. Une antibiothérapie est enfin prescrite lors de cholécystite bactérienne.

- **Cholérétiques : Acide ursodésoxycholique**

L'action cholérétique de l'acide ursodésoxycholique avait été suggérée chez le chien dans une étude ancienne (Yanaura et Ishikawa, 1978). Toutefois, l'acide ursodésoxycholique n'a pas seulement un effet cholérétique. Chez l'homme, il a en effet été prouvé que cette molécule augmentait significativement la contraction des cellules musculaires de la vésicule biliaire en comparaison à un placebo.

Par ailleurs, l'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile et son administration assure une modification de composition de la bile en acides biliaires (Festi *et al.*, 2007). Cet effet conduit à une protection des cellules bordant les voies biliaires en diminuant le risque de lésions cytotoxiques des acides biliaires

hydrophobes. Cette action a fait l'objet d'une étude en double aveugle avec groupe placebo chez 22 patients humains (Jüngst *et al.*, 2008). Chez les individus du groupe placebo, la bile était composée à 95 % d'acides biliaires hydrophobes et de 4 % d'acide ursodésoxycholique. Dans le groupe traité avec de l'acide ursodésoxycholique, un enrichissement en acides biliaires hydrophiles s'est révélé significatif, l'acide ursodésoxycholique représentant pour les patients traités environ 45 % des acides biliaires totaux.

Enfin, l'acide ursodésoxycholique réduit la sécrétion de mucine par l'épithélium de la vésicule biliaire (Jüngst *et al.*, 2008). Dans cette étude présentée précédemment, des échantillons de bile de chaque groupe ont été mis en culture avec des cellules épithéliales de vésicule biliaire de chien afin d'évaluer la sécrétion de mucine. Les échantillons de bile des patients du groupe placebo ont induit une augmentation significative de sécrétion de mucine alors que les échantillons de bile issus de patients traités à l'acide ursodésoxycholique n'ont induit aucune augmentation de sécrétion de mucine. Cette étude *in vitro* suggère que l'utilisation d'acide ursodésoxycholique permet une diminution de la sécrétion de mucine par les cellules épithéliales de la vésicule biliaire chez le chien.

Les bénéfices de l'acide ursodésoxycholique semblent donc multiples. L'ensemble de ces éléments suggère ainsi l'intérêt de cette molécule lors de mucocèle biliaire chez le chien. Le protocole médical optimal (fréquence d'administration et posologie) reste malheureusement peu décrit chez le chien. Il semble que le dosage de 13 à 25 mg/kg par voie orale en une ou deux prises quotidiennes soit suffisant (Walter *et al.*, 2008 ; Center, 2009). Il convient de rappeler qu'un traitement cholérétique est contre-indiqué lors d'obstruction des voies biliaires.

- **Protecteur hépatique : S-adénosyl-L-méthionine (SAME)**

La S-adénosyl-L-méthionine (SAME) stimule directement la production de glutathion et a ainsi un effet antioxydant (Center *et al.*, 2005). Après administration de 20 mg/kg de SAME en deux prises quotidiennes, il a été constaté que la concentration plasmatique en SAME était significativement augmentée une à dix heures après le traitement et l'administration de SAME semble diminuer le stress oxydatif induit par l'administration de glucocorticoïdes. Toutefois, jusqu'à présent, le bénéfice de la SAME dans les affections choléstatiques n'a pas été investigué chez le chien.

- **Antibiotiques et traitement symptomatique**

Une surinfection bactérienne compliquant une mucocèle biliaire doit être prise en charge spécifiquement. Il est donc indispensable de réaliser une culture bactériologique de la bile complétée d'un antibiogramme afin de prescrire de manière optimale un agent antibiotique ; il n'est en effet pas rare lors de détection d'une espèce bactérienne que celle-ci soit considérée comme multi-résistantes (Tamborini *et al.*, 2016).

Un traitement symptomatique est par ailleurs très souvent justifié compte tenu des troubles digestifs et correspond à l'association d'un antiémétique tel que le

maropitant avec un anti-acide (inhibiteur de la pompe à protons) et/ou un protecteur gastrique.

Enfin, en cas d'hyperlipémie favorisante, un régime alimentaire pauvre en graisses complété d'une administration d'oméga-3 est à considérer.

I.3. Suivi et pronostic lors de prise en charge médicale

Le suivi clinique et paraclinique des chiens suivant un traitement médical est primordial. Le suivi paraclinique doit comprendre la réalisation d'une analyse sanguine et une échographie abdominale ; en cas de progression, l'intérêt d'une intervention chirurgicale doit être discuté.

Des contrôles réguliers toutes les 2 à 4 semaines sont recommandés mais doivent être adaptés à chaque animal. Une durée de traitement de minimum 4 à 8 semaines semble être indiquée (Ettinger *et al.*, 2017). Néanmoins, le peu de cas décrits dans la littérature ne nous permet pas de dégager un protocole médical standardisé. Toute dégradation clinique ou aggravation des paramètres biochimiques ou des lésions échographiques devrait motiver la considération d'une prise en charge chirurgicale (Walter *et al.*, 2008).

Le pronostic sous traitement médical est difficilement évaluable du fait du manque de publications décrivant la prise en charge exclusivement médicale.

Aussi, bien qu'une prise en charge médicale soit envisageable en première intention chez des chiens pauci- ou asymptomatiques, une intervention chirurgicale peut s'avérer ultérieurement nécessaire.

II. Découverte fortuite d'une mucocèle : choix de traitement ?

La mucocèle biliaire peut constituer une découverte fortuite à l'échographie abdominale. L'intérêt d'une prise en charge dans ce contexte n'est pas établi et ne fait actuellement pas consensus (Tobias et Johnston, 2013).

Jusqu'à présent, aucune étude comparant les approches conservative, médicale et chirurgicale (cholécystectomie) n'a été publiée. Ainsi, la décision thérapeutique est souvent prise au cas par cas et selon l'expérience du praticien.

Une série de cas a étudié la prise en charge par cholécystectomie par laparoscopie chez 6 chiens présentant une mucocèle biliaire non compliquée (Mayhew *et al.*, 2008). Nous détaillerons cette technique par la suite mais elle semble constituer une prise en charge prometteuse pour ce type de mucocèles.

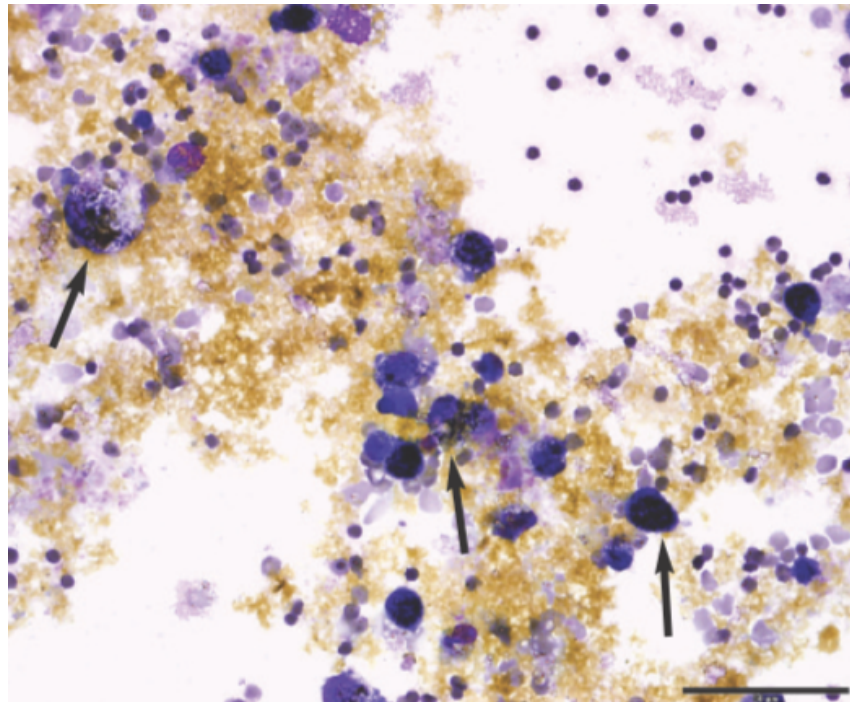
III. Traitement chirurgical

III.1. Considérations préopératoires

La réalisation d'un bilan hémato-biochimique et d'une échographie des voies biliaires est indispensable préalablement à la décision chirurgicale. Toutefois, il convient de rappeler la sensibilité imparfaite de l'échographie dans le diagnostic d'une rupture de la vésicule biliaire. Face à la découverte d'un épanchement dans le contexte de suspicion d'une atteinte des voies biliaires, il est particulièrement

important de mesurer la concentration en bilirubine de l'épanchement et du plasma : si la première mesure est égale ou supérieure à 2 fois la seconde mesure, le diagnostic d'un cholépéritoine est confirmé (Ludwig *et al.*, 1997). L'analyse cytologique de l'épanchement peut également montrer la présence de pigments biliaires (Figure 23).

Figure 23 : Images cytologiques d'un épanchement péritonéal comportant des pigments biliaires noir à doré (flèches noires) (Meindel et Pohlman, s. d.)



Il peut être parfois nécessaire d'assurer une réanimation médicale préalable chez un chien présenté en choc dans le contexte d'obstruction complète des voies biliaires ou de péritonite (Tobias et Johnston, 2013). Dans ces deux situations, l'évaluation de la fonction hémostatique est souvent préconisée (Silverstein et Hopper, 2009).

Enfin, l'utilisation d'un antibiotique à large spectre et d'excrétion biliaire semble être régulièrement recommandé en période préopératoire (Worley *et al.*, 2004).

III.2. Choix de la technique chirurgicale

Lors de mucocèle biliaire, plusieurs techniques chirurgicales peuvent être choisies.

La cholécystectomie est la technique la plus décrite dans la littérature. Elle comporte l'avantage de retirer une vésicule biliaire qui peut présenter de la nécrose lors de mucocèle biliaire (Tobias et Johnston, 2013). Comme cette technique est

largement décrite, le pourcentage de réussite et les éventuelles complications per et post-opératoires sont désormais bien connus (Worley *et al.*, 2004).

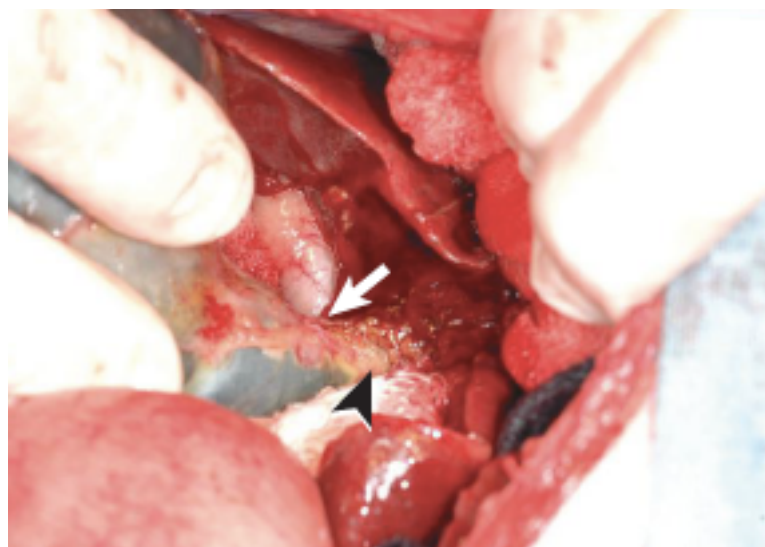
III.3. Cholécystectomie par laparotomie.

III.3.1. Temps spécifiques.

Dans un premier temps, une laparotomie est réalisée et la perméabilité du canal cholédoque doit être confirmée (Pike *et al.*, 2004). Ce dernier doit être cathétérisé et le contenu vidangé avec du sérum physiologique afin d'éliminer tous les résidus biliaires gélatineux qui pourraient causer une obstruction. La perméabilité de la papille duodénale doit également être testée distalement par voie normograde en appliquant une pression sur la vésicule biliaire manuellement ou par cathétérisme du canal cholédoque par voie rétrograde (Malek *et al.*, 2013). Une petite incision au niveau du duodénum est alors réalisée et un cathéter est placé à travers la papille duodénale. Une fois la perméabilité assurée, la cholécystectomie peut être réalisée.

La vésicule biliaire doit être disséquée et isolée de la fosse hépatique. Parfois, des adhérences entre la vésicule biliaire et le foie doivent être levées. Une fois la vésicule biliaire isolée, il peut être nécessaire de ligaturer manuellement certains canaux biliaires ou d'utiliser l'électro-cautérisation. L'hémostase doit être maintenue tout au long de la procédure. Des hémorragies peuvent être notées durant la phase de dissection de la vésicule biliaire du fait de nombreuses adhérences au foie ou à l'omentum. La dissection doit permettre d'atteindre la jonction entre le canal cystique et le canal cholédoque (Figure 24).

Figure 24 : Etapes opératoire de la cholécystectomie chez un chien. La flèche blanche correspond à l'artère cystique et la flèche noire au canal cystique. Ces deux structures doivent être isolées puis ligaturées ensemble lors de cholécystectomie (Tobias et Johnston, 2013).



Une double ligature du canal cystique et de l'artère est réalisée avec du fil non résorbable (0 ou 2-0 en nomenclature américaine). Les sections doivent être effectuées distalement aux ligatures. La vésicule biliaire est alors retirée. Il convient de s'assurer par la suite de l'absence de fuite de bile ou d'hémorragie.

L'abdomen est par la suite refermé plan par plan comme pour toute laparotomie conventionnelle. Des échantillons de bile et de la paroi de la vésicule biliaire sont envoyés pour analyse histologique et bactériologique.

Dans une étude sur 43 chiens atteints de mucocèle biliaire (Malek *et al.*, 2013), la durée de l'anesthésie était en moyenne de 153,4 minutes et celle de la procédure de 101,5 minutes. La durée de l'anesthésie ou de la procédure ne semble pas associée à la survie de l'animal.

III.3.2. Accidents et/ou incidents

Durant la chirurgie, les organes abdominaux doivent être observés.

Dans une étude portant sur 22 chiens atteints de mucocèle biliaire (Worley *et al.*, 2004), une péritonite locale a été retrouvée chez 11 chiens avec des adhésions entre la mucocèle biliaire et le parenchyme hépatique, l'omentum, l'estomac ou le ligament falciforme. Dans certains cas, ces découvertes n'avaient pas été observées lors de l'examen échographique préalable.

De plus, une pancréatite est fréquemment mise en évidence durant la chirurgie.

Une rupture de la vésicule biliaire a également été notée durant la chirurgie chez 22 à 37 % des cas (Worley *et al.*, 2004 ; Malek *et al.*, 2013). Dans ces cas, de la bile libre était notée dans l'abdomen. Néanmoins, la présence de bile dans l'abdomen n'était pas toujours liée à une rupture de la vésicule biliaire visualisable chirurgicalement. La fuite de bile pouvait apparaître suite à la manipulation de la vésicule biliaire chez environ 7% des animaux. Le lavage abondant de l'abdomen suivi d'une aspiration est indispensable face à l'observation de bile libre dans la cavité abdominale.

III.3.3. Gestion post-opératoire

La gestion post-opératoire après une cholécystectomie correspond dans un premier temps à une fluidothérapie intraveineuse, une analgésie (le plus souvent à l'aide d'opioïdes) et une prescription d'anti-émétique (Malek *et al.*, 2013). Un traitement antibiotique est classiquement mis en place avec l'utilisation en première intention d'amoxicilline/acide-clavulanique ou de céfalexine.

L'hospitalisation dure classiquement environ une semaine (Worley *et al.*, 2004).

III.3.4. Complications

Parmi les complications rencontrées, sont décrites par ordre décroissant une pancréatite aigüe, de prévalence non négligeable, la survenue d'un cholépéritoine,

une nécrose du canal cholédoque (Worley *et al.*, 2004) ou encore une réobstruction du canal cholédoque.

III.4. Cholécysectomie par laparoscopie

Comme évoqué précédemment, l'approche par laparoscopie est réservée aux chiens présentant une mucocèle biliaire non compliquée (Mayhew *et al.*, 2008).

Une caméra est introduite dans la cavité péritonéale. Quatre ports d'insertions sont mis en place permettant le passage de la caméra (10 mm de diamètre) et d'instruments (5 mm de diamètre) : un point situé en dessous de l'ombilic pour le passage de la caméra, un point situé à 5 à 8 cm latéralement et à 3 à 5 mm crânialement du côté gauche de l'ombilic, et deux points situés de 3 à 5 cm et de 5 à 8 cm latéralement du côté droit de l'ombilic (Figure 25).

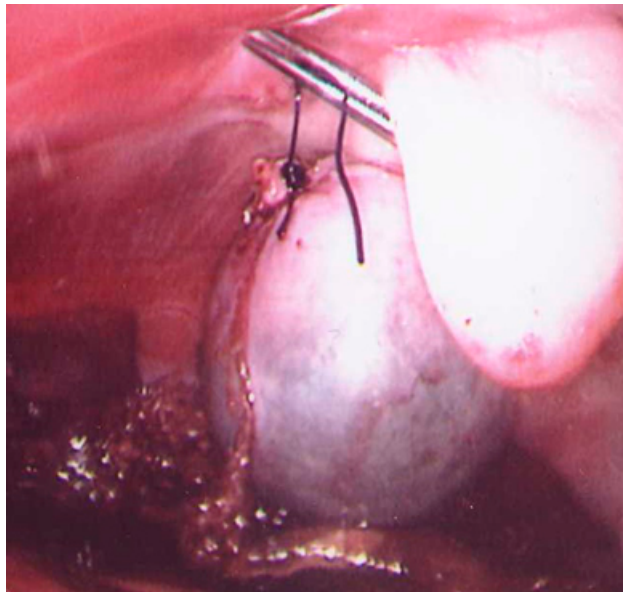
Figure 25 : Préparation pour laparoscopie (insertion des instruments et caméra) en vue d'une cholécystectomie chez le chien. On observe bien la localisation des 4 points d'insertion des instruments et de la caméra lors d'une cholécystectomie par laparoscopie chez un chien atteint de mucocèle biliaire (la tête du chien est à gauche de l'image) (Mayhew *et al.*, 2008)



Un pneumopéritoine est obtenu en introduisant du dioxyde de carbone dans la cavité. La vésicule biliaire est rétractée crânialement à l'aide d'un rétracteur afin de pouvoir visualiser le canal cystique. Une dissection du canal cystique est effectuée. Le ligament falciforme n'est pas retiré. Deux à trois nœuds de Roeder sont mis en place autour du canal cystique avec du fil monofilament non résorbable. Des clips hémostatiques sont ajoutés lorsque deux nœuds sont réalisés afin de renforcer les ligatures. La section du canal cystique est effectuée à

l'aide de ciseaux de laparoscopie. Cette section est réalisée entre les deux ligatures les plus distales. Un des chefs de la ligature la plus distale est maintenu long afin de permettre une manipulation de la vésicule biliaire une fois la section du canal cystique réalisée (Figure 26). Cette manipulation doit être faite de façon très délicate afin de ne pas ouvrir la ligature ce qui déverserait le contenu de la vésicule biliaire dans le péritoine.

Figure 26 : Visualisation de la vésicule biliaire après dissection en chirurgie laparoscopique. Le long chef de la ligature distale permet une manipulation de la vésicule biliaire (Mayhew *et al.*, 2008)



La vésicule biliaire est par la suite isolée de la fosse hépatique puis placée dans un sac d'extraction. Ce sac est ramené vers le port d'insertion de la caméra où une ponction du contenu de la vésicule biliaire à l'aide d'un scalpel et d'une aspiration mécanique permet de diminuer le volume de celle-ci. Ainsi, le sac contenant la vésicule biliaire peut être extrait. Un lavage important de la cavité péritonéale avec aspiration des liquides est réalisé par la suite.

Dans l'unique série de cas publiée (Mayhew *et al.*, 2008), peu d'accidents peropératoires ont été notés et concernaient en grande partie la présence d'adhérences au niveau de la vésicule biliaire. La durée de la procédure était de 95 à 180 minutes. Aucune complication post-opératoire n'a été notée chez les 6 chiens inclus dans cette publication. En médecine humaine, les complications retrouvées lors d'utilisation de cette technique comprennent la survenue de cholépéritoine par lésion traumatique du canal cholédoque. L'hospitalisation semble plus courte que lors d'intervention chirurgicale conventionnelle. Le pourcentage de survie était décrit comme excellent avec la totalité des cas opérés vivant à 8 mois.

Les résultats concernant la survie à moyen terme sont donc très prometteurs. Chez les 6 animaux présentés dans la série de cas, la procédure a été fructueuse avec un pourcentage de survie supérieur à 8 mois de 100 %. La

plus courte durée d'hospitalisation et la douleur post-opératoire moins intense semblent également encourageantes. Ces trois points conduisent à considérer avec optimisme la technique laparoscopique comme alternative valable à la laparotomie dans un contexte de mucocèle biliaire simple.

III.5. Cholécystoentérostomie

La cholécystoentérostomie (et plus particulièrement la cholécystoduodénostomie) est la dernière technique chirurgicale décrite chez le chien atteint de mucocèle. Dans une étude rétrospective incluant 22 chiens (Worley *et al.*, 2004), cette intervention a été réalisée sur 9 chiens. Le pourcentage de survie entre les chiens opérés par cholécystectomie et les chiens opérés par cholécystoduodénostomie (6/9 chiens) n'était pas significativement différent.

La cholécystoduodénostomie n'est envisagée uniquement si la vésicule biliaire peut être placée à proximité du duodénum sans étirement majeur du canal cystique.

La vésicule biliaire est disséquée et extraite hors de la fosse hépatique. Elle est ensuite positionnée sur le bord anti-mésentérique de la portion de l'intestin grêle où elle va être anastomosée (le duodénum dans le cas de cholécystoduodénostomie). Une incision de la vésicule biliaire permet de retirer son contenu par succion. Une entérotomie est réalisée de même taille en miroir sur la portion d'intestin où la vésicule biliaire va être anastomosée. Les parois de la vésicule biliaire et de l'intestin grêle des parties incisées sont alors suturées entre elles avec du fil monofilament résorbable. Des points simples sont réalisés. Une suture de part et d'autre de la stomie peut également être ajoutée pour réaliser une pexie de la vésicule biliaire sur le duodénum. La stomie doit être la plus large possible (> 2,5 cm) pour limiter le risque de sténose (Tobias et Johnston, 2013).

Les complications associées à cette technique sont des hémorragies, une déhiscence des sutures, une sténose du site de stomie, une cholangite bactérienne ascendante et des ulcérations gastriques.

IV. Pronostic

Le pronostic des chiens opérés pour une mucocèle biliaire est bon à réservé. Les pourcentages de décès post-opératoire varient de 7 à 40% (Pike *et al.*, 2004, Worley *et al.*, 2004, Malek *et al.*, 2013 ; Besso *et al.*, 2000)). Le pronostic semble selon certains auteurs plus réservé lors de cholépéritoine ou d'obstruction des voies biliaires.

Actuellement, aucun critère préopératoire ne semble associer au pronostic à moyen terme de l'animal (Worley *et al.*, 2004). En effet, une étude (Mehler *et al.*, 2004) sur 60 chiens ayant subi une chirurgie des voies biliaires extrahépatiques a montré que la présence d'un cholépéritoine septique était significativement lié à la mortalité. En revanche, une autre étude (Crews *et al.*, 2009) effectuée sur 45 chiens contredit ces résultats et montre que chez les chiens ayant une rupture de la vésicule biliaire, la fuite de bile dans le péritoine n'était pas associée significativement au pourcentage de mortalité (Malek *et al.*, 2013). Dans une autre étude (Aguirre *et al.*, 2007), les chiens non survivants après chirurgie avaient plus

tendance à présenter une hypokaliémie qui peut s'expliquer par des vomissements chroniques, la formation d'un troisième secteur consécutif à un cholépéritoine ou une dilution suite à l'administration d'une perfusion. De plus, chez les chiens ne survivant pas à une mucocèle biliaire, les paramètres biochimiques communément augmentés (PAL, ALAT, GGT, ASAT) étaient significativement plus élevés que chez les chiens survivants (Aguirre *et al.*, 2007).

En revanche, plusieurs facteurs pronostiques négatifs pour la survie post opératoire ont été mis en évidence (Malek *et al.*, 2013). Il a été montré qu'une hypotension post-opératoire est associée significativement au décès de l'animal et constitue donc un facteur pronostique négatif de survie post-opératoire ; ainsi, chez un chien présentant une hypotension post-opératoire le risque de décès était multiplié par 20. L'hypotension peut s'expliquer par la présence de Syndrome Inflammatoire à Réponse Systémique (SIRS), de sepsis ou d'une anesthésie prolongée. De même, la présence d'une hyperlactatémie post-opératoire est significativement associée au risque de décès.

En outre, la valeur du temps de Quick, la concentration sérique en albumine, globulines et bilirubine, le pourcentage de neutrophiles immatures et la numération lymphocytaire semblaient être des facteurs pronostiques négatifs chez les chiens pour lesquels une chirurgie de la vésicule biliaire avait été effectuée (Crews *et al.*, 2009 ; Mehler *et al.*, 2004 ; Amsellem *et al.*, 2006).

CONCLUSION

La mucocèle biliaire est une entité dont l'étiologie reste encore aujourd'hui incomplètement élucidée. Néanmoins, le lien entre la mucocèle biliaire et des maladies métaboliques (hypercorticisme, hypothyroïdie, hyperlipidémie...) a été à plusieurs reprises attesté. D'autre part, les races Berger des Shetland, Schnauzers miniatures et Cocker sont nettement prédisposées à la mucocèle biliaire ; l'implication d'un support génétique est ainsi soupçonnée. Aussi, une attention particulière doit être portée lors de présentations évocatrices chez des chiens de ces races. Des études ultérieures sont donc nécessaires pour préciser davantage les détails de la formation d'une mucocèle biliaire.

Ces dernières années, l'avancée des techniques d'imagerie et notamment la popularisation de l'échographie abdominale ont contribué à un diagnostic plus fréquent et plus fiable de cette affection. Ainsi, les images échographiques caractéristiques sont désormais bien connues.

La prise en charge optimale d'une mucocèle biliaire requiert l'exérèse chirurgicale ; le pronostic post-opératoire est ainsi favorable notamment lors de cholécystectomie précoce. De nouvelles techniques mini-invasives comme la laparoscopie se développent et seront certainement dans le futur une alternative satisfaisante à la laparotomie. Enfin, il existe jusqu'à présent trop peu d'articles faisant mention d'un traitement exclusivement médical. L'intérêt à long terme du traitement médicamenteux reposant sur l'utilisation d'acide ursodésoxycholique et de S-adénosylméthionine devra faire l'objet d'études complémentaires, prospectives et standardisées.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUIRRE A.L., CENTER S.A., RANDOLPH J.F., *et al.* (2007) Gallbladder disease in Shetland Sheepdogs: 38 cases (1995–2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 231(1), 79-88
- AICHER K.M., CULLEN J.M., SEILER G.S., *et al.* (2019) Investigation of adrenal and thyroid gland dysfunction in dogs with ultrasonographic diagnosis of gallbladder mucocele formation. *PLoS ONE* 14(2)
- ALLERTON F., SWINBOURNE F., BARKER L., *et al.* (2018) Gall bladder mucoceles in Border terriers. *J. Vet. Intern. Med.* 32(5), 1618-1628
- AMSELLEM P.M., SEIM H.B., MACPHAIL C.M., *et al.* (2006) Long-term survival and risk factors associated with biliary surgery in dogs: 34 cases (1994–2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 229(9), 1451-1457
- BESSO J.G., WRIGLEY R.H., GLIATTO J.M., WEBSTER C.R.L. (2000) Ultrasonographic Appearance and Clinical Findings in 14 Dogs with Gallbladder Mucocele. *Vet. Radiol. Ultrasound* 41(3), 261-271
- BRICKS T. (2014) Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects
- BRÖMEL C., BARTHEZ P.Y., LÉVEILLÉ R., SCRIVANI P.V. (1998) Prevalence of Gallbladder Sludge in Dogs as Assessed by Ultrasonography. *Vet. Radiol. Ultrasound* 39(3), 206-21
- CENTER S.A., WARNER K.L., MCCABE J., *et al.* (2005) Evaluation of the influence of S-adenosylmethionine on systemic and hepatic effects of prednisolone in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 66(2), 330-341
- CENTER S.A. (2009) Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 39(3), 543-598
- CHOI J., KIM A., KEH S., *et al.* (2014) Comparison Between Ultrasonographic and Clinical Findings in 43 Dogs with Gallbladder Mucoceles. *Vet. Radiol. Ultrasound* 55(2), 202-207
- COVEY J.L., DEGNER D.A., JACKSON A.H., HOFELING A.D., WALSHAW R. (2009) Hilar liver resection in dogs. *Vet. Surg.* VS 38(1), 104-111
- CREWS L.J., FEENEY D.A., JESSEN C.R., ROSE N.D., MATISE I. (2009) Clinical, ultrasonographic, and laboratory findings associated with gallbladder disease and rupture in dogs: 45 cases (1997–2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234(3), 359-366
- CULLEN J.M., WILLSON C.J., MINCH J.D., KIMBROUGH C.L., MEALEY K.L. (2014) Lack of association of ABCB4 insertion mutation with gallbladder mucoceles in dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 26(3), 434-436
- ETTINGER S.J., FELDMAN E.C., COTE E. (2017) Textbook of Veterinary Internal Medicine. Elsevier Health Sciences
- EVANS H.E., LAHUNTA A. de (2013) Miller's Anatomy of the Dog - 4th Edition. Elsevier Health Sciences

- FARDEL O., PAYEN L., COURTOIS A., VERNHET L., LECUREUR V. (2001) Regulation of biliary drug efflux pump expression by hormones and xenobiotics. *Toxicology* 167(1), 37-46
- FELDMAN E.C., NELSON R.W., REUSCH C., SCOTT-MONCRIEFF J.C. (2014) Canine and Feline Endocrinology 4th Edition. Elsevier Health Sciences
- FESTI D., MONTAGNANI M., AZZAROLI F., *et al.* (2007) Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2(2), 155-177
- FINN-BODNER S.T., PARK R.D., TYLER J.W., TWEDT D.C., CURTIS C.R. (1993) Ultrasonographic determination, in vitro and in vivo, of canine gallbladder volume, using four volumetric formulas and stepwise-regression models. *Am. J. Vet. Res.* 54(6), 832-835
- GASCHEN L. (2009) Update on Hepatobiliary Imaging. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., Hepatology* 39(3), 439-467
- GOOKIN J.L., CORREA M.T., PETERS A., *et al.* (2015) Association of Gallbladder Mucocele Histologic Diagnosis with Selected Drug Use in Dogs: A Matched Case-Control Study. *J. Vet. Intern. Med.* 29(6), 1464-1472
- GUNDAVARAPU S., WILDER J.A., MISHRA N.C., *et al.* (2012) Role of nicotinic receptors and acetylcholine in mucous cell metaplasia, hyperplasia, and airway mucus formation in vitro and in vivo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 130(3), 770-780.e11
- HEAD L.L., DANIEL G.B. (2005) Correlation between hepatobiliary scintigraphy and surgery or postmortem examination findings in dogs and cats with extrahepatic biliary obstruction, partial obstruction, or patency of the biliary system: 18 cases (1995-2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227(10), 1618-1624
- JAFFEY J.A., GRAHAM A., VANEERDE E., *et al.* (2018) Gallbladder Mucocele: Variables Associated with Outcome and the Utility of Ultrasonography to Identify Gallbladder Rupture in 219 Dogs (2007–2016). *J. Vet. Intern. Med.* 32(1), 195-200
- JENNINGS R., PREMANANDAN C. (2017) Veterinary Histology - Chapter 9: Hepatobiliary System. Ohio State University
- JONDERKO K., FERRÉ J.-P., BUÉNO L. (1992) Real-time ultrasonography as a noninvasive tool for the examination of canine gallbladder emptying: A validation study. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 27(2), 107-111
- JÜNGST C., SREEJAYAN N., ZÜNDT B., *et al.* (2008) Ursodeoxycholic acid reduces lipid peroxidation and mucin secretagogue activity in gallbladder bile of patients with cholesterol gallstones. *Eur. J. Clin. Invest.* 38(9), 634-639
- KAKIMOTO T., KANEMOTO H., FUKUSHIMA K., OHNO K., TSUJIMOTO H. (2017) Bile acid composition of gallbladder contents in dogs with gallbladder mucocele and biliary sludge. *Am. J. Vet. Res.* 78(2), 223-229
- KESIMER M., CULLEN J., CAO R., *et al.* (2015) Excess Secretion of Gel-Forming Mucins and Associated Innate Defense Proteins with Defective Mucin Un-Packaging Underpin Gallbladder Mucocele Formation in Dogs. *PLoS ONE* 10(9)
- KIM K. -h., HAN S. -m., JEON K. -o., *et al.* (2017) Clinical Relationship between Cholestatic Disease and Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs: A Retrospective Case Series. *J. Vet. Intern. Med.* 31(2), 335-342

- KLEIN B.G. (2013) Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology. Elsevier Health Sciences
- KLINE L.W., KARPINSKI E. (2005) Progesterone inhibits gallbladder motility through multiple signaling pathways. *Steroids* 70(9), 673-679
- KLINE L.W., KARPINSKI E. (2008) Testosterone and dihydrotestosterone inhibit gallbladder motility through multiple signalling pathways. *Steroids* 73(11), 1174-1180
- KLINKSPOOR J.H., KUIVER R., SAVARD C.E., *et al.* (1995) Model bile and bile salts accelerate mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. *Gastroenterology* 109(1), 264-274
- KOOK P.H., SCHELLENBERG S., GREST P., *et al.* (2010) Microbiologic Evaluation of Gallbladder Bile of Healthy Dogs and Dogs with Iatrogenic Hypercortisolism: A Pilot Study. *J. Vet. Intern. Med.* 24(1), 224-228
- KOOK P.H., SCHELLENBERG S., RENTSCH K.M., REUSCH C.E., GLAUS T.M. (2011) Effect of twice-daily oral administration of hydrocortisone on the bile acids composition of gallbladder bile in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 72(12), 1607-1612
- KUTSUNAI M., KANEMOTO H., FUKUSHIMA K., *et al.* (2014) The association between gall bladder mucocoeles and hyperlipidaemia in dogs: a retrospective case control study. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 199(1), 76-79
- KUIVER R., SAVARD C., ODA D., LEE S.P. (1994) PGE generates intracellular cAMP and accelerates mucin secretion by cultured dog gallbladder epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 267(6 Pt 1), G998-1003
- LAUKKARINEN J., SAND J., AITOMÄKI S., *et al.* (2002) Mechanism of the prorelaxing effect of thyroxine on the sphincter of Oddi. *Scand. J. Gastroenterol.* 37(6), 667-673
- LEE T.K., LI L., BALLATORI N. (1997) Hepatic glutathione and glutathione S-conjugate transport mechanisms. *Yale J. Biol. Med.* 70(4), 287-300
- LEE S., KWEON O.-K., KIM W.H. (2017) Increased Leptin and Leptin Receptor Expression in Dogs With Gallbladder Mucocoele. *J. Vet. Intern. Med.* 31(1), 36-42
- LUDWIG L.L., MCLOUGHLIN M.A., GRAVES T.K., CRISP M.S. (1997) Surgical treatment of bile peritonitis in 24 dogs and 2 cats: a retrospective study (1987-1994). *Vet. Surg.* VS 26(2), 90-98
- MALEK S., SINCLAIR E., HOSGOOD G., *et al.* (2013) Clinical Findings and Prognostic Factors for Dogs Undergoing Cholecystectomy for Gall Bladder Mucocoele. *Vet. Surg.* 42(4), 418-426
- MAYHEW P.D., MEHLER S.J., RADHAKRISHNAN A. (2008) Laparoscopic Cholecystectomy for Management of Uncomplicated Gall Bladder Mucocoele in Six Dogs. *Vet. Surg.* 37(7), 625-630
- MEALEY K.L., MINCH J.D., WHITE S.N., SNEKVIK K.R., MATTOON J.S. (2010) An insertion mutation in ABCB4 is associated with gallbladder mucocoele formation in dogs. *Comp. Hepatol.* 9(1), 6
- MEHLER S.J., MAYHEW P.D., DROBATZ K.J., HOLT D.E. (2004) Variables Associated with Outcome in Dogs Undergoing Extrahepatic Biliary Surgery: 60 Cases (1988–2002). *Vet. Surg.* 33(6), 644-649
- MEINDEL M., POHLMAN L. (s. d.) Abdominal Effusion in a Dog. , 3

- MESICH M.L.L., MAYHEW P.D., PAEK M., HOLT D.E., BROWN D.C. (2009) Gall bladder mucocoeles and their association with endocrinopathies in dogs: a retrospective case-control study. *J. Small Anim. Pract.* 50(12), 630-635
- MIZUTANI S., TORISU S., KANEKO Y., *et al.* (2017) Retrospective analysis of canine gallbladder contents in biliary sludge and gallbladder mucocoeles. *J. Vet. Med. Sci.* 79(2), 366-374
- MOONEY C.T. (2011) Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. *N. Z. Vet. J.* 59(3), 105-114
- MORI N., LEE P., MURANAKA S., *et al.* (2010) Predisposition for primary hyperlipidemia in Miniature Schnauzers and Shetland sheepdogs as compared to other canine breeds. *Res. Vet. Sci.* 88(3), 394-399
- NAWAR N.N.Y., KAMEL I. (1975) Intrinsic innervation of the gall bladder in the dog. *Cells Tissues Organs* 92(3), 411-416
- NORWICH A. (2011) Gallbladder mucocoele in a 12-year-old cocker spaniel. *Can. Vet. J.* 52(3), 319-321
- Outline of bilirubin metabolism (s. d.) . In *EClinpath*. [<http://www.eclinpath.com/chemistry/liver/cholestasis/bilirubin/bilirubin-metabolism/>] (consulté le 18/01/2019).
- PARK H.-Y., CHO Y.-G., LEE Y.-W., CHOI H.-J. (2018) Evaluation of gallbladder and common bile duct size and appearance by computed tomography in dogs. *J. Vet. Sci.* 19(5), 653-659
- PARTINGTON B.P., BILLER D.S. (1995) Hepatic Imaging with Radiology and Ultrasound. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 25(2), 305-335
- PENNINCK D., D'ANJOU M.-A. (2015) Atlas of Small Animal Ultrasonography-, 2nd Edition. ed. Ames, Iowa, Wiley-Blackwell
- PIKE F.S., BERG J., KING N.W., PENNINCK D.G., WEBSTER C.R.L. (2004) Gallbladder mucocoele in dogs: 30 cases (2000–2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224(10), 1615-1622
- SILVERSTEIN D.C., HOPPER K. (2009) Small Animal Critical Care Medicine. Saunders Elsevier
- SLEIGHT D.R., THOMFORD N.R. (1970) Gross anatomy of the blood supply and biliary drainage of the canine liver. *Anat. Rec.* 166(2), 153-160
- SMALLE T.M., CAHALANE A.K., KÖSTER L.S. (2015) Gallbladder mucocoele: A review. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 86(1)
- SOPPET J., YOUNG B.D., GRIFFIN J.F., *et al.* (2018) Extruded gallbladder mucocoeles have characteristic ultrasonographic features and extensive migratory capacity in dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 59(6), 744-748
- SPILLMANN T., HAPPONEN I., KÄHKÖNEN T., FYHR T., WESTERMARCK E. (2005) Endoscopic Retrograde Cholangio-Pancreatography in Healthy Beagles. *Vet. Radiol. Ultrasound* 46(2), 97-104
- SWARTZ-BASILE D.A., LU D., BASILE D.P., *et al.* (2007) Leptin regulates gallbladder genes related to absorption and secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 293(1), G84-90
- TAMBORINI A., JAHNS H., MCALLISTER H., *et al.* (2016) Bacterial Cholangitis, Cholecystitis, or both in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 30(4), 1046-1055

- TOBIAS K.M., JOHNSTON S.A. (2013) *Veterinary Surgery: Small Animal* 2nd Edition. Elsevier Health Sciences
- TSUKAGOSHI T., OHNO K., TSUKAMOTO A., *et al.* (2012) Decreased Gallbladder Emptying in Dogs with Biliary Sludge or Gallbladder Mucocele. *Vet. Radiol. Ultrasound* 53(1), 84-91
- Veterinary Histology: Liver, Gallbladder, Pancreas (s. d.) .
[<http://cal.vet.upenn.edu/projects/histo/Lablivergbpancreas.htm>] (consulté le 14/01/2019).
- VILAR J.M., VAZQUEZ J.M., RAILLARD M., ARENCIBIA A. (2010) Magnetic Resonance Imaging of the Cranial Abdomen of the Dog. *J. Appl. Anim. Res.* 38(1), 81-83
- WALTER R., DUNN M.E., D'ANJOU M.-A., LÉCUYER M. (2008) Nonsurgical resolution of gallbladder mucocele in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 232(11), 1688-1693
- WASHABAU R.J., DAY M.J. (2012) *Canine and Feline Gastroenterology*. Elsevier Health Sciences
- WENNOGLE S.A., RANDALL E.K., PRIESTNALL S.L., TWEDT D.C., SIMPSON K.W. (s. d.) Eubacterial fluorescence in situ hybridisation and histologic features in 25 dogs with gallbladder mucocele. *J. Small Anim. Pract.* 0(0)
- WORLEY D.R., HOTTINGER H.A., LAWRENCE H.J. (2004) Surgical management of gallbladder mucoceles in dogs: 22 cases (1999-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225(9), 1418-1422
- YANAURA S., ISHIKAWA S. (1978) CHOLERETIC PROPERTIES OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND CHENODEOXYCHOLIC ACID IN DOGS. *Jpn. J. Pharmacol.* 28(3), 383-389

ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA MUCOCÈLE BILIAIRE CHEZ LE CHIEN

NOM et Prénom : LARCHEVEQUE Samuel, Rodrigue.

Résumé

Une mucocèle biliaire correspond à l'accumulation d'un matériel semi-solide ou solide composé de bile et de mucine au sein de la vésicule biliaire. L'avancée des techniques d'imagerie et notamment de l'échographie abdominale a contribué à un diagnostic plus fréquent et plus précis de cette affection. Néanmoins, il s'agit une entité dont l'étiologie reste encore aujourd'hui incomplètement élucidée. C'est pourquoi nous avons conduit une étude bibliographique dont l'objectif est de faire état des données actuelles de la littérature sur cette maladie. Le lien entre la mucocèle biliaire et des maladies métaboliques a été à plusieurs reprises mis en évidence et permet de mieux appréhender la pathogénie de cette affection. La prise en charge optimale d'une mucocèle biliaire requiert l'exérèse chirurgicale ; le pronostic post-opératoire est ainsi favorable notamment lors de cholécystectomie précoce. De nouvelles techniques mini-invasives comme la laparoscopie se développent et seront certainement dans le futur une alternative satisfaisante à la laparotomie.

Mots clés

GASTROENTÉROLOGIE / MUCOCÈLE DE LA VÉSICULE BILIAIRE / PATHOLOGIE / ENDOCRINOPATHIE / CHOLÉCYSTECTOMIE / ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE / PATHOGÉNIE / ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr Morgane CANONNE-GUIBERT

Assesseur : Pr Sylvain BELLIER

GALLBLADDER MUCOCELE IN DOGS : A REVIEW OF THE LITERATURE

SURNAME : LARCHEVEQUE

Given name : Samuel, Rodrigue.

Summary

Gallbladder mucocele is characterized by the accumulation of a semi-solid or solid material formed with bile and mucin. The perpetual improvement of imaging techniques such as abdominal ultrasound, contribute to a more frequent and reliable diagnosis of this disease. However, the exact aetiology remains poorly understood. The aim was thus to review the published literature in order to present the current knowledge about the gallbladder mucocele in dogs. The association between gallbladder mucocele and metabolic diseases (endocrinopathy, hyperlipemia) has been shown, allowing to better understand the pathogenesis of this disease. The ideal treatment of a gallbladder mucocele consists in a surgical removal of the gallbladder ; the post-operative prognosis is particularly good when surgical excision is early performed. Minimal invasive procedures are now developing, such as laparoscopic cholecystectomy, which could substitute to conventional surgery in the future.

Keywords

**GASTROENTEROLOGY / MUCOCELE OF THE GALLBLADDER / PATHOLOGY
/ ENDOCRINE DISEASE / CHOLECYSTECTOMY / ABDOMINAL ULTRASOUND
/ PATHOGENY / REVIEW OF THE LITERATURE / DOMESTIC ANIMALS /
DOGS.**

Jury :

President : Pr.

Director : Dr. Morgane CANONNE-GUIBERT

Assessor : Pr. Sylvain BELLIER