

RÉSUMÉ

de la thèse de doctorat intitulée:

RECHERCHE SUR SUR L'OPTIMISATION DU DIAGNOSTIQUE ET GESTION THERAPEUTIQUE DE LA MALADIES DE LA VESSIE BILIAIRE DES CANIDAE

Doctorant: **PURICE (NEAMU) Ana Maria**

Coordinateur scientifique: **Professeur CODREANU Mario**

MOTS-CLÉS: *cholécystite, cholécystite, cholestase, mucocèles, chienne*

La thèse de doctorat, intitulée *Recherche sur sur l'optimisation du diagnostique et gestion thérapeutique de la maladies de la vessie biliaire des canidae*, est structurée conformément aux dispositions en vigueur, comprenant ainsi deux parties principales:

- **la partie I** représentée par l'Etude bibliographique, s'étendant sur 44 pages, représentant 25.9 % du volume de la thèse;
- **la partie II**, qui présente la propre recherche, ayant 131 pages, l'équivalent de 74. 1% du volume de la thèse.

-La première partie correspond à l'étude bibliographique associée et comprend 36 pages, soit 17,91% du volume de la thèse.

-La partie II présente la recherche propre et comprend 159 pages, soit 82,09% du volume de la thèse.

L'activité de recherche s'est déroulée entre 2016 et 2022 dans la clinique Cabinet Vétérinaire Dr. Purice Adriana, à Rm. Valcea

Les maladies associées à la cholécystite augmentent en incidence et représentent une part importante de la charge de travail à laquelle sont confrontés les cliniciens des petits animaux. La multitude des processus pathologiques qui peuvent être identifiés dans le cholécyste, la variété des signes cliniques qui leur sont associés, la complexité de l'arbre décisionnel impliqué dans l'établissement d'un diagnostic, le polymorphisme du tableau paraclinique propre à ces affections, et les implications de la prise en charge médicamenteuse et nutritionnelle associée sur l'homéostasie de l'organisme nécessitent une connaissance détaillée de ce sujet et obligent les cliniciens à une étude approfondie de ce processus.L'insuffisance rénale chronique est une affection irréversible, mais la dialyse péritonéale a pour rôle d'améliorer les signes

cliniques, de lutter contre les complications urémiques pour maintenir la qualité de vie des patients.

Le chapitre I de la première partie de la thèse se concentre sur la présentation de données bibliographiques spécifiques sur les caractéristiques morphophysiologiques de la vésicule biliaire, en présentant des caractéristiques liées à l'anatomie et à la physiologie de la vésicule biliaire.

Le chapitre II de la première partie de l'étude bibliographique de la thèse présente les particularités des troubles anatomiques et morphofonctionnels du système biliaire, ainsi que les protocoles diagnostiques et les options thérapeutiques actuelles qui y sont associés. Le chapitre présente le tableau clinique et paraclinique lié aux conditions morbides, leurs changements anatomopathologiques caractéristiques et les données bibliographiques actuelles liées au traitement médicamenteux, chirurgical et nutritionnel associé à ces conditions pathologiques.

Le chapitre III de la partie introductive de cet ouvrage traite des caractéristiques anatomopathologiques et physiopathologiques, ainsi que des aspects cliniques et paracliniques rencontrés dans une série de troubles morphofonctionnels du cholécyste moins fréquemment diagnostiqués chez les canidés. L'incidence, le diagnostic et les protocoles thérapeutiques de ces troubles sont décrits.

Le chapitre IV de la partie revue de la littérature de cette thèse présente des affections peu fréquemment diagnostiquées, des aspects morphofonctionnels caractéristiques et une revue de la littérature sur les particularités diagnostiques ou thérapeutiques rencontrées dans leur cas.

L'étude des maladies de la vésicule biliaire implique une connaissance détaillée des caractéristiques anatomiques et histologiques de l'organe, de ses fonctions et de ses relations avec les structures adjacentes, des processus pathologiques rencontrés dans la vésicule biliaire, des protocoles diagnostiques disponibles et de la gestion thérapeutique appropriée des conditions morbides identifiées. L'évaluation des comorbidités rencontrées, les constantes relatives aux caractéristiques des populations d'individus identifiés avec ce type de maladie, ainsi que le tableau clinique et paraclinique spécifique et l'évaluation statistique et dynamique de sa variation suite à l'administration des protocoles thérapeutiques sont d'intérêt pour les cliniciens impliqués dans le traitement des maladies des petits animaux. L'étude détaillée de ces processus pathologiques peut fournir des informations précieuses pour l'identification précoce de la maladie de la vésicule biliaire, l'amélioration de l'efficacité des protocoles diagnostiques et thérapeutiques, l'optimisation des ressources disponibles, la minimisation de la durée du traitement et des coûts associés, mais surtout la limitation de l'intensité de la symptomatologie associée à la pathologie de la vésicule biliaire et de l'inconfort ressenti par les patients et les personnes qui s'en occupent.

La partie II de la thèse de doctorat, intitulée "Recherche personnelle", constitue environ 80% de la thèse totale et est organisée en 4 chapitres, conclusions générales et

bibliographie. Les résultats de ce travail sont illustrés par des tableaux, des graphiques et des figures.

Les troubles cholécystiques représentent un vaste sujet de recherche et nécessitent une approche multidisciplinaire et corrélativement analytique pour être abordés dans leur complexité. La prévalence accrue de ces processus morbides et l'intensité élevée avec laquelle ils se manifestent parfois obligent les cliniciens à étudier le sujet en détail.

La recherche a été menée sur un groupe de patients sélectionnés à la suite d'un dépistage clinique et paraclinique standardisé qui a permis d'identifier et d'évaluer les altérations de l'état clinique et des constantes morphologiques et physiologiques, d'évaluer l'intensité de la maladie en analysant le tableau paraclinique hématologique, biochimique et ultrasonographique associé et de déterminer le stade des maladies associées. Ce protocole a favorisé la formulation d'un diagnostic et le suivi du protocole thérapeutique optimisé individuellement.

L'analyse des résultats obtenus par les méthodes d'investigation paraclinique susmentionnées comprenait également leur traitement statistique, ce qui conférait un degré plus élevé d'objectivité et de confiance aux conclusions tirées de ces investigations.

Le premier chapitre de la partie II, "**Recherche sur la prévalence de la cholécystite chez le chien**", décrit le processus de diagnostic clinique de la population de canidés incluse dans l'étude. Il s'agit de l'interprétation des données anamnestiques des propriétaires, de l'évaluation des constantes cliniques des patients présentés pour évaluation et des données épidémiologiques associées. La corroboration de ces données a conduit à la formulation d'un diagnostic de suspicion et a ensuite permis de recommander des méthodes de diagnostic paraclinique pour le tester. Les variations hématologiques, biochimiques et échographiques identifiées dans cette étude ont permis la formulation d'un diagnostic final et l'inclusion de 186 patients dans l'étude de la cholécystite prélapsaire.

Caractériser la population de canidés diagnostiqués avec une cholécystite et analyser les particularités qui établissent les coordonnées des groupes de sexe, de race, d'âge et de statut hormonal des individus évalués était l'un des principaux objectifs de cette étude et de cette thèse de doctorat.

La recherche effectuée pendant le stage doctoral a porté sur un total de 612 patients canins présentant des symptômes spécifiques du système digestif, parmi lesquels 186 (30,14%) individus ont été identifiés comme souffrant de cholécystite.

L'analyse intégrative des résultats obtenus a permis d'identifier la prévalence accrue de cette affection chez les femelles, dans une proportion de 62,90 % (n=117). La cholécystite a prédominé chez les patients de race métisse, 22,58% (n=42), puis chez les patients de race Bichon Maltais 18,27% (n=34) et Yorkshire Terrier 14,51% (n=27).

Dans l'enquête, la catégorie d'âge identifiée comme la plus touchée est celle des patients âgés de 6 à 10 ans, dans une proportion de 43,01% (n=80). Du point de vue de la caractérisation de la population en termes de statut hormonal, l'affection a été signalée principalement chez les femelles non stérilisées, soit 67,52% (n=79) des individus inclus dans cette recherche.

Les données obtenues à partir de l'analyse anamnétique indiquent une symptomatologie de type aigu, avec une intensité élevée, signalée par les propriétaires dans la majorité des 58,06% (n=108) des patients, les 41,93% (n=79) restants présentant des symptômes de type chronique, avec une intensité et une fréquence inférieures à celles du premier groupe.

Dans la recherche sur la prévention de la cholécystite chez les canidés, la fréquence des épisodes de vomissements était notable, ceux-ci étant considérés comme le principal symptôme manifesté par les individus inclus dans la recherche. 76,34% (n=142) d'entre eux ont eu un ou plusieurs épisodes de vomissements. La majorité des patients se sont présentés suite à deux épisodes de vomissements ou plus en l'espace de 3 jours, soit 50,70% (n=72) d'entre eux, 32,39% (n=46) d'entre eux se sont présentés suite à 3 épisodes de vomissements ou plus en l'espace d'une semaine, et 16,90% (n=24) d'entre eux se sont présentés suite à un seul épisode.

L'interprétation des données sur les symptômes des personnes incluses dans la recherche a permis d'identifier le deuxième symptôme le plus répandu comme étant l'apathie, manifestée par 128 patients (68,81%), suivie par l'appétit capricieux, chez 73 d'entre eux (39,24%). 43,54% (n=81) des canidés inclus dans cette recherche ne toléraient pas d'être palpés dans la région abdominale ou changeaient fréquemment de position en raison de l'inconfort abdominal. Enfin, un symptôme important manifesté par les patients diagnostiqués avec une cholécystite était les épisodes fébriles ou la subfébrilité rencontrés chez 51 (n=41%) des canidés, marquant une réponse systémique importante de l'organisme en ce qui concerne l'altération clinique générale.

L'algorithme de diagnostic appliqué aux 64 patients inclus dans cette recherche a révélé que les résultats de 32,81 % (n=21) des patients ayant fait l'objet d'un examen biochimique et hématologique montraient des changements d'une grande gravité, soulignant l'impact systémique sur l'organisme canin. Les principales variations étaient un leucogramme inflammatoire chez 22 % (n=14) des patients et une hyperbilirubinémie et une élévation des transaminases hépatiques dans 9,35 % (n=6) et 15,62 % (n=10) des cas analysés, respectivement.

L'échographie abdominale est une technique de diagnostic peu invasive, d'une grande précision et sensibilité, qui peut être réalisée facilement, sans inconvénient majeur pour le patient, le propriétaire et le clinicien. Elle est très utile dans le diagnostic des troubles gastro-intestinaux et permet d'identifier les variations de la muqueuse, le contenu intraluminal, la position et la forme du cholécyste, ce qui a une grande importance dans l'établissement du diagnostic et l'évolution du protocole thérapeutique indiqué pour les patients.

Dans cette étude, une évaluation échographique standardisée de 22 patients a été réalisée, et le traitement et la centralisation des résultats obtenus par ce type d'investigation d'imagerie paraclinique ont permis d'évaluer l'intégrité et les changements rapportés au niveau de la muqueuse de la vésicule biliaire.

La caractérisation de son aspect alternait entre une muqueuse avec une hyperreprésentation variable, d'une taille de 1 à 4,6 mm dans 65,51 % (n=18), une muqueuse biliaire d'aspect uniforme dans 48,27 % (n=14) et d'aspect non uniforme dans 13,79 % (n=4). La présence de sédiments intravésicaux, de taille variable entre 0,2 et 0,87 cm, a été rapportée dans 37,93 % (n=11) des cas.

L'analyse des collections intraluminales identifiées suite à l'examen échographique a permis de mettre en évidence les sédiments identifiés comme pouvant désobstruer la vésicule biliaire, comme ayant une structure variable et comme étant hyperéchogènes par rapport au contenu anéchogène et transsonique propre au cholécyste. Par ailleurs, 10,34% (n=3) des patients présentaient des masses intravésicales de taille variable de 1-5mm générant un phénomène d'ombre acoustique et induisant une distension supplémentaire de la vésicule biliaire, lui conférant un caractère hypotonique. Dans 10,34% (n=3) des cas, la présence de sédiments biliaires a également été signalée.

Après centralisation de toutes les données issues de l'examen anamnestique, de l'examen clinique et des investigations paracliniques, la présence d'une cholécystite aiguë a pu être évaluée dans 58,06% (n=108) des cas, accompagnée d'une cholestase dans 43,51% (n=47) des cas, d'une microlitite dans 29,35% (n=32), de comorbidités dans 20,37% (n=22) ou causée par un traumatisme 6. 48% (n=7). 41,93% (n=78) des cas investigués avaient une présentation chronique de l'affection, accompagnée d'une cholestase dans 29,48% (n=23) et d'une lithiase vésicale dans 12,82% (n=10). Un certain nombre de comorbidités évoluant en même temps que la cholécystite chronique ont été identifiées chez 27 patients (34,61 %), des microlithiases chez 9 d'entre eux (11,53 %) et des mucocèles biliaires chez 6,41 % (n=5) des patients examinés.

La cholécystite chronique a également été identifiée comme une conséquence de l'obstruction extrahépatique au cours d'épisodes pathologiques chez des patients présentant un dysfonctionnement des voies biliaires dans 5,12 % (n=4) des cas.

Le chapitre VI, "**Recherche sur les effets thérapeutiques de l'huile de krill dans l'hyperlipidémie chez le chien**", présente un groupe d'étude de 87 patients, précédemment diagnostiqués avec une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie, dont les propriétaires ont été informés à l'avance des implications pathologiques de l'état, des moyens thérapeutiques disponibles, de la durée du traitement et des doses recommandées. La correction du statut dyslipidémique est une question importante pour les cliniciens qui sont confrontés à ses conséquences pour leurs patients. La fréquence croissante de ce type d'affection, associée au contexte actuel de la vie des animaux de compagnie, nécessite une

évaluation adéquate de toutes les options thérapeutiques utilisées pour combattre ou limiter les effets négatifs qui lui sont associés. L'approche curative par la prise d'huile de Krill, source durable d'acides gras polyinsaturés Oméga 3 riches en acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque ou alternativement d'huile de saumon, source naturelle alternative d'acides gras polyinsaturés, est l'une de ces options saines recommandées pour l'amélioration du statut dyslipidémique. L'évaluation de l'efficacité de ces protocoles thérapeutiques est l'objectif principal de ce chapitre.

Après la centralisation des résultats obtenus dans cette recherche et leur traitement statistique ultérieur à l'aide du test t de Student bilatéral, une méthode d'évaluation objective et très fiable, il a été conclu que l'administration d'huile de Krill aux doses thérapeutiques recommandées a une influence significative sur les niveaux de triglycérides et de cholestérol circulants et constitue un nutraceutique adjuvant efficace dans le traitement des affections diabétiques, cholestase, Cushing, hypothyroïdie, obésité et pancréatite chez les patients dont le score corporel (échelle WSAVA) est inférieur à 5 et supérieur à 5 et qui ont reçu le médicament pendant 80 jours aux doses minimales recommandées. En comparant les niveaux moyens des paramètres analysés, l'efficacité de l'huile de saumon administrée pendant la même période est plus faible en termes de réduction des niveaux moyens de triglycérides chez les patients dyslipidémiques dont le score corporel est supérieur à 5, mais reste considérée comme statistiquement significative en termes de réduction du cholestérol pour les deux catégories de patients.

Une autre conclusion partielle que l'on peut tirer de cette recherche est que l'utilisation des doses maximales recommandées par les fabricants dans le traitement adjuvant de la dyslipidémie n'a pas de capacité limitative significative, et a en fait entraîné un changement inférieur de 1,61% dans la réduction du cholestérol par rapport au premier groupe d'étude et une diminution de 4,72% dans la réduction des triglycérides pour les patients dont le score corporel est supérieur à 5.

Les résultats obtenus à partir de l'analyse concentrée et intégrée des cas inclus dans cette recherche recommandent l'efficacité accrue de l'huile de Krill dans la gestion de conditions telles que le diabète, la cholestase, l'hypothyroïdie, la maladie de Cushing, la pancréatite ou les hépatopathies.

Le troisième chapitre de la deuxième partie de la thèse de doctorat, intitulé "**Recherche sur l'efficacité de l'administration d'acide uréodésoxycholique dans le traitement de la cholestase associée aux maladies hyperlipidémiques chez les chiens**", traite de l'efficacité des protocoles thérapeutiques qui constituent le traitement de la cholestase rapportée chez les patients canins présentant des conditions hyperlipidémiques. La fréquence croissante de ce type d'état pathologique, corrélée à la sédentarisation des individus canins à mesure que leur mode de vie s'harmonise avec celui de leurs propriétaires, à la personnification des animaux de compagnie et à la modification conséquente de leur régime alimentaire, nécessite le développement de protocoles thérapeutiques susceptibles de limiter les répercussions

physiologiques qu'entraîne ce type d'état. L'utilisation de moyens curatifs efficaces, impliquant une durée de traitement la plus courte possible et une voie d'administration la plus simple possible, est un objectif extrêmement important pour les patients, leurs soignants et les cliniciens.

Le traitement médicamenteux administré à ces personnes a été appliqué conformément aux symptômes manifestés par les patients inclus dans cette recherche, dominés par des épisodes de vomissements, exprimés de manière aiguë dans 91,48% (n=43) et de manière chronique dans 60,86% (n=14), suivis par la présence de selles de consistance altérée dans 31,91% (n=15) et des formes d'inappétence dans 87,23% (n=41) des cas avec une présentation aiguë, respectivement inappétence dans 82,60% (n=19) et perte de poids dans 73,91% (n=17) des patients avec une présentation chronique.

L'analyse corrélative et intégrée des résultats paracliniques des tests biochimiques et échographiques recommandés au début de la période de traitement a révélé que la variation la plus spectaculaire concernait les transaminases sériques dans 75 % (n=9) des cas. Après une évaluation échographique standardisée, une distension du contenu du cholécyste a été identifiée chez 91,66 % (n=11) des 12 patients examinés par échographie, suivie d'une hyperreprésentation de la muqueuse pariétale du cholécyste, avec des dimensions variant entre 2 et 4,76 mm dans 75 % des cas (n=9). Dans 16,66% (n=2) des situations, une réaction muqueuse focale a été identifiée. Le sédiment biliaire repéré avait une échostructure dense et hyperéchogène par rapport à la lumière de la vésicule biliaire et à son contenu physiologique anéchogène et transsonique. Les dimensions de ce type de sédiment variaient entre 0,4 et 3,42 cm, sans le phénomène d'ombre postérieure typique des collections minérales ou gazeuses.

L'évaluation des effets de l'administration du protocole thérapeutique sur une période de temps fixe avec des doses variables a été évaluée à l'aide du test t de Student, une méthode analytique objective avec un niveau de confiance élevé. La centralisation des résultats obtenus dans le cadre de cette recherche a permis d'évaluer l'efficacité du protocole thérapeutique indiqué pour les patients inclus dans cette recherche en identifiant les variations statistiques des valeurs biochimiques paracliniques associées aux patients étudiés. Suite à l'application du test t de Student bilatéral pour les paramètres biochimiques aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, bilirubine totale et phosphatase alcaline, il est possible de rejeter l'hypothèse nulle initialement formulée et d'accepter l'hypothèse alternative selon laquelle l'administration d'acide ursodésoxycholique conduit à une amélioration significative de leurs valeurs chez les patients atteints de cholestase. Dans le cas de la gammaglutamyltransférase, cette hypothèse ne peut être rejetée.

En centralisant tous les résultats obtenus dans cette recherche, on peut conclure que l'administration du schéma thérapeutique a eu des effets salutaires sur les patients étudiés, conduisant à une amélioration statistiquement significative des paramètres

biochimiques analysés et des signes cliniques associés, représentant ainsi une option thérapeutique précieuse pour le traitement adjuvant des dyslipidémies.

Dans le chapitre VII, "**Traitement thérapeutique non chirurgical de la mucocèle de la vésicule biliaire chez les canidés**", 7 canidés, diagnostiqués avec des mucocèles à la suite d'investigations cliniques et paracliniques, ont été traités médicalement pour leur dissolution, en fonction des limites imposées par l'état clinique actuel ou les souhaits de leurs soignants.

L'analyse intégrative et comparative des données obtenues dans cette étude révèle que l'incidence de l'affection est plus élevée chez les femelles (57,14 %, n = 4) et chez les animaux stérilisés (71,42 %, n = 5). Une corrélation positive de 42,85 % (n=3) entre la présence de mucocèles et l'hypothyroïdie a également été observée.

Les troubles gastro-intestinaux des participants ont été corrigés par l'administration exclusive de Hill's Id Low Fat et de Royal Canin Gastrointestinal Low Fat, et le passage à ces régimes a été bien toléré par tous les participants à l'étude.

La prise en charge thérapeutique a consisté à modifier les différents degrés de vomissements, les épisodes d'inappétence et les épisodes de diarrhée manifestés par les patients en utilisant des médicaments antivomitifs centraux tels que le maropitant (Cerenia) à la dose de 1mg/kg/24h et la drotaverine (No-spa) à la dose de 2mg/kg/12/24h, respectivement, les inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole (Omeprazole-Richter) à la dose de 10mg/kg/12h/5 jours, les protecteurs des muqueuses tels que le sucralfate (Venter) à la dose de 1mg/kg/jour et les antagonistes des récepteurs H2 tels que la famotidine (Famotidine) à la dose de 1g/kg/24h.

L'optimisation de la prise en charge thérapeutique a également impliqué l'inclusion dans le protocole thérapeutique de la lévothyroxine (Thyroxsanil) à la dose de 0,02mg/kg/12h pendant 4 semaines pour corriger le déséquilibre endocrinien, de l'acide ursodésoxycholique (Ursofalk) à la dose de 20mg/kg/24h pendant min 4 semaines pour solubiliser la bile et de l'huile de Krill à la dose de 1000mg/10kg/24h pendant un minimum de 4 semaines comme adjuvant pour réguler leur statut dyslipidémique.

Les épisodes fébriles ont nécessité l'utilisation d'amoxicilline avec acide clavulanique à la dose de 12,5mg/kg/12h pendant 15 jours, en fonction de la réponse thérapeutique, dans les cas où les patients ont manifesté ce symptôme.

La centralisation des données obtenues par le traitement des résultats de cette étude a montré que la réponse à l'ensemble thérapeutique recommandé était favorable, avec une amélioration des formes digestives et une normalisation des paramètres évalués. Les transaminases hépatiques ont diminué chez 85,71 % (n=6) des patients, le cholestérol et les triglycérides chez 71,42 % (n=5). Une amélioration des paramètres hématologiques a été constatée dans tous les cas étudiés. De même, l'évaluation échographique dynamique du contenu de la vésicule biliaire a montré une dissolution et une réduction considérable de son échogénicité.

L'étude synthétique des données recueillies dans le cadre de cette recherche, suite à l'association des résultats obtenus par les examens cliniques et paracliniques, a permis d'esquisser un véritable protocole thérapeutique de certains processus pathologiques spécifiques à la vésicule biliaire, tels que la cholestase ou les mucocèles, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique associée à ces affections.

La somme des recherches incluses dans les études réalisées complète la connaissance et l'analyse des maladies de la vésicule biliaire chez les canidés, par l'étude de l'incidence et de la prévalence des individus atteints, par l'approfondissement de leurs conséquences cliniques et paracliniques et par l'évaluation statistique des protocoles thérapeutiques qui leur sont habituellement associés.

Le chapitre VII comprend 149 sources bibliographiques citées dans le texte.