

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	13
PREMIÈRE PARTIE : ATTEINTES HÉPATIQUES CHEZ LES OISEAUX ET LE FURET	15
1. Diagnostic d'une atteinte hépatique	15
1.1 Rappels anatomiques et physiologiques	15
1.1.1 Chez le furet	15
1.1.2 Chez les oiseaux.....	15
1.2 Clinique	16
1.2.1 Anamnèse et commémoratifs.....	16
1.2.2 Examen clinique	16
1.3 Examens complémentaires.....	17
1.3.1 Diagnostic de laboratoire.....	18
1.3.1.1 Biochimie	18
1.3.1.1.1 Chez le furet.....	18
1.3.1.1.2 Chez les oiseaux	20
1.3.1.2 Hématologie	22
1.3.1.2.1 Chez le furet.....	22
1.3.1.2.2 Chez les oiseaux	22
1.3.1.3 Analyse urinaire	22
1.3.1.3.1 Chez le furet.....	22
1.3.1.3.2 Chez les oiseaux	23
1.3.1.4 Analyse du liquide d'ascite	23
1.3.1.4.1 Chez le furet.....	23
1.3.1.4.2 Chez les oiseaux	23
1.3.2 Imagerie	23
1.3.2.1 Chez le furet.....	24
1.3.2.1.1 Radiographie.....	24

1.3.2.1.2 Échographie	24
1.3.2.1.2.3 Endoscopie.....	25
1.3.2.2 Chez les oiseaux.....	25
1.3.2.2.1 Radiographie.....	25
1.3.2.2.2 Échographie	26
1.3.2.2.3 Endoscopie.....	26
1.3.3 Cytologie.....	26
1.3.4 Biopsie hépatique.....	28
1.3.5 Autopsie	28
1.4 Synthèse de la démarche diagnostique lors de suspicion d'atteinte hépatique.....	28
2. Étude et traitement des différentes atteintes hépatiques.....	30
2.1 Étude générale	30
2.1.1 <i>Physiopathologie générale</i>	30
2.1.1.1 Modifications fonctionnelles	30
2.1.1.2 Modifications structurelles.....	30
2.1.2 <i>Principes généraux de traitement</i>	31
2.1.2.1 Réhydratation	31
2.1.2.1.1 Chez le furet.....	31
2.1.2.1.2 Chez les oiseaux	33
2.1.2.2 Alimentation	34
2.1.2.2.1 Chez le furet.....	34
2.1.2.2.1 Chez les oiseaux	35
2.1.2.3 Transfusion sanguine	35
2.1.2.3.1 Chez le furet.....	35
2.1.2.3.2 Chez les oiseaux	35
2.1.2.4 Gestion de l'ascite.....	36
2.1.2.3.1 Chez le furet.....	36
2.1.2.3.2 Chez les oiseaux	36
2.1.2.5 Traitements divers.....	36
2.2 Étude des différentes affections hépatiques.....	38
2.2.1 <i>Étude chez le furet</i>	38
2.2.1.1 Maladies inflammatoires du foie : les hépatites.....	38
2.2.1.1.1 Hépatite lymphocytaire	38
2.2.1.1.2 Hépatite suppurative	39
2.2.1.2 Hépatites infectieuses	40

2.2.1.2.1 Hépatites bactériennes	40
❖ Helicobacter.....	40
❖ Campylobacter.....	40
❖ Mycobactérium.....	41
❖ Sepsis	41
2.2.1.2.2 Hépatite parasitaire : la toxoplasmose	41
2.2.1.2.3 Hépatites mycosiques	42
❖ Cryptococcus	42
❖ Pneumocystis carinii	42
2.2.1.2.4 Hépatites virales	42
❖ Maladie de Carré	42
❖ Influenza	43
❖ Entérite catarrhale épizootique	43
❖ Coronavirose systémique	44
❖ Maladie aléoutienne.....	45
❖ Hépatite E	46
2.2.1.3 Hépatites toxiques et intoxication au cuivre	46
2.2.1.3.1 Hépatites toxiques	46
2.2.1.3.2 Intoxication au cuivre.....	47
2.2.1.4 Lipidose hépatique, hépatopathie vacuolaire et cirrhose	47
2.2.1.4.1 Lipidose hépatique.....	47
2.2.1.4.2 Hépatopathie vacuolaire.....	48
2.2.1.4.3 Cirrhose.....	48
2.2.1.5 Affections des canaux biliaires.....	49
2.2.1.5.1 Cholécystite.....	49
2.2.1.5.2 Obstruction extrahépatique des canaux biliaires	49
2.2.1.5.3 Coccidiose	50
2.2.1.6 Néoplasies.....	50
2.2.1.6.1 Adénome hépatobiliaire : Hépatomes bénin	51
2.2.1.6.2 Adénocarcinome hépatocellulaire et adénocarcinome biliaire	51
2.2.1.6.3 Métastases hépatiques	51
2.2.2 Étude chez les oiseaux.....	52
2.2.2.1 Maladies nutritionnelles et métaboliques.....	52
2.2.2.1.1 Lipidose hépatique.....	52
2.2.2.1.2 Amyloïdose	52
2.2.2.1.3 Goutte viscérale	53
2.2.2.1.4 Maladie de stockage du fer.....	53
2.2.2.2 Hépatites infectieuses	54

2.2.2.2.1 Hépatites bactériennes	54
❖ <i>Escherichia coli</i>	54
❖ Salmonellose.....	54
❖ Klebsiellose	55
❖ Chlamydiose	55
❖ Mycobactériose	56
❖ Mycoplasmoses.....	57
❖ Rickettsiose.....	57
2.2.2.2.2 Hépatites parasitaires	58
❖ <i>Atoxoplasma</i> spp.	58
❖ <i>Histomonas</i> spp.	58
❖ <i>Trichomonas</i> spp.....	59
❖ <i>Leucocytozoan</i> spp.	59
2.2.2.2.3 Hépatite mycosique : <i>Aspergillus</i> spp.	59
2.2.2.2.4 Hépatites virales	60
❖ Herpèsvirus : maladie de Pacheco	60
❖ Polyomavirus	60
❖ Adénovirus.....	61
❖ Réovirus	62
2.2.2.3 Hépatites toxiques.....	62
2.2.2.4 Néoplasies.....	63
2.2.2.4.1 Hémangiomes et hémangiosarcomes.....	63
2.2.2.4.2 Carcinomes	63
2.2.2.4.3 Lymphomes.....	63
2.2.2.4.4 Généralités sur le diagnostic et le traitement.....	64

DEUXIÈME PARTIE : LA PHYTOTHÉRAPIE ET L'UTILISATION DU CHARDON-MARIE DANS LE TRAITEMENT DES ATTEINTES HÉPATIQUES 65

1. Présentation de la phytothérapie.....	65
1.1 Généralités	65
1.2 Historique.....	66
1.2.1 Chez l'homme.....	66
1.2.2 Chez l'animal	67
2. De la plante au médicament : le cas du chardon-marie.....	68
2.1 Présentation du chardon-marie.....	68
2.2 Semis, culture et récolte	69
2.3 Galénique	69
2.3.1 <i>Matériel végétal utilisé</i>	69

2.3.1.1	Plante entière fraîche	69
2.3.1.2	Plante entière séchée	69
2.3.1.3	Partie de plante	70
2.3.1.4	Extraction d'une partie des composants de la plante	70
2.3.2	<i>Procédés d'extraction</i>	70
2.3.2.1	Infusions et décoctions.....	70
2.3.2.2	Macération	70
2.3.2.3	Autres formes d'extraction.....	70
2.3.3	<i>Autres formes galéniques du chardon-marie disponibles en France</i>	71
2.4	Molécules contenues dans le chardon-marie.....	72
2.4.1	<i>Composés du métabolisme primaire : lipides, protéines et oses</i>	72
2.4.1.1	Lipides.....	72
2.4.1.2	Protéines.....	73
2.4.1.3	Oses	74
2.4.2	<i>Flavonoïdes</i>	74
2.4.3	<i>Flavanolignanes</i>	74
2.4.4	<i>Autres</i>	76
2.5	Pharmacologie	76
2.5.1	<i>Propriétés antioxydantes et inhibition de la peroxydation des lipides membranaires</i>	76
2.5.2	<i>Régulation de la perméabilité membranaire</i>	77
2.5.3	<i>Inhibition des leucotriènes</i>	78
2.5.4	<i>Action sur l'expression de l'ADN et de l'ARN</i>	78
2.5.4.1	Généralités.....	78
2.5.4.2	Action sur l'oxyde nitrique.....	79
2.5.4.3	Action sur le facteur nucléaire kappa-B (NF-κB).....	79
2.5.5	<i>Effet anti-fibrotique</i>	79
2.5.6	<i>Glucurono-conjugaison</i>	80
2.5.7	<i>Cytotoxicité</i>	80
2.5.8	<i>Immunomodulation</i>	80
2.5.9	<i>Diabète</i>	80
2.5.10	<i>Action sur la cholestérolémie</i>	81
2.5.11	<i>Oncologie</i>	81
2.5.12	<i>Bilan des actions pharmacologiques au niveau du foie</i>	81
2.6	Pharmacocinétique	82

3. Le chardon-marie en clinique vétérinaire	83
3.1 Cas rapportés dans la littérature	83
3.1.1 <i>Chez l'oiseau</i>	83
3.1.1.1 Études cliniques : effets protecteurs du chardon-marie vis-à-vis de l'aflatoxine B1.....	83
3.1.1.2 Utilisation en clinique	86
3.1.2 <i>Chez le furet</i>	87
3.1.2.1 Utilisation en clinique	87
3.1.2.2 Études cliniques chez d'autres espèces	88
3.1.2.2.1 Les autres carnivores domestiques.....	88
3.1.2.2.2 L'homme	93
3.1.2.2.3 Conclusion.....	94
3.2 Posologies	94
3.2.1 <i>Généralités</i>	94
3.2.2 <i>Chez l'oiseau</i>	94
3.2.3 <i>Chez le furet</i>	95
3.2.4 <i>Chez les autres espèces</i>	96
3.3 Intérêts et limites de l'utilisation du chardon-marie	97
3.3.1 <i>Intérêts de l'utilisation du chardon-marie par rapport aux composants séparés</i>	97
3.3.2 <i>Interactions avec les autres médicaments et précautions d'emploi</i>	97
3.3.3 <i>Toxicité et effets secondaires</i>	98
3.3.4 <i>Limites de l'utilisation de la phytothérapie</i>	98
3.3.4.1 Limites de la phytothérapie en général	98
3.3.4.1.1 Qualité des produits.....	98
3.3.4.1.2 Prescription et consommation.....	98
3.3.4.2 Limites du chardon-marie en particulier	99
TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES	101
1. Matériel et méthodes	101
2. Résultats	101
2.1 Cas cliniques avec utilisation du chardon-marie chez le furet	103
2.2 Cas cliniques avec utilisation du chardon-marie chez les oiseaux.....	113
3. Discussion	121
3.1 Généralités sur les cas présentés.....	121
3.2 Discussion sur les cas concernant les furets	122

3.3 Discussion sur les cas concernant les oiseaux	123
3.4 Synthèse sur l'utilisation du chardon-marie en pratique vétérinaire	124
4. Conclusion de l'étude de cas	126
CONCLUSION.....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	129
ANNEXES.....	143

Rapport-Gratuit.com

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Interprétation des valeurs d'ALAT chez le furet selon Burgess (2007).....	18
Tableau 2 : Diagnostic différentiel des modifications d'échogénicité du parenchyme hépatique.....	24
Tableau 3 : Signes radiographiques et causes pouvant entraîner une augmentation de la taille de la silhouette cardiohépatique	26
Tableau 4 : Signes cytologiques d'affections hépatiques.....	27
Tableau 5 : Signes cliniques permettant d'évaluer l'état d'hydratation d'un animal d'après (Quesenberry et Carpenter, 2012).....	32
Tableau 6 : Traitements non étiologiques des pathologies hépatiques selon Burgess (2007), Oglesbee (2011) et Carpenter et Marion (2013)	37
Tableau 7 : Traitements non étiologiques des pathologies hépatiques selon Doneley (2011)	38
Tableau 8 : Prise alimentaire moyenne au cours des deux dernières semaines d'expérimentation de l'étude de Tedesco <i>et al.</i> (2004)	84
Tableau 9 : Valeur d'ALAT moyenne obtenue avant l'abattage des poulets à la fin des 35 jours d'expérimentation de l'étude de Tedesco <i>et al.</i> (2004)	84
Tableau 10 : Valeurs biochimiques et hématologiques de l'étude de Grizzle <i>et al.</i> (2009) présentant des variations significatives entre les différents groupes.	86
Tableau 11 : Traitement médical des deux furets atteints d'obstruction extrahépatique du canal biliaire (Hauptman, <i>et al.</i> , 2011).....	88
Tableau 12 : Synthèse des essais cliniques publiés chez les carnivores domestiques.....	63
Tableau 13 : Synthèse des posologies du chardon-marie chez les oiseaux	95
Tableau 14 : Synthèse des posologies du chardon-marie chez le furet.....	95
Tableau 15 : Posologies du chardon-marie chez d'autres espèces que l'oiseau ou le furet.....	96
Tableau 16 : Cas n° 1 à n° 4 d'utilisation du chardon-marie chez les furets	103
Tableau 17 : Cas n° 5 à n° 8 d'utilisation du chardon-marie chez les furets	107
Tableau 18 : Cas d'utilisation du chardon-marie chez les oiseaux.....	113
Tableau 19 : Diagnostic différentiel de l'hépatomégalie chez les furets selon Oglesbee (2011).....	122
Tableau 20 : Diagnostic différentiel de l'hépatomégalie chez les oiseaux d'après Hochleithner <i>et al.</i> , (2006).....	124
Tableau 21 : Spécialités vétérinaires contenant du chardon-marie commercialisés en France (d'après DMV 2013).....	143
Tableau 22 : Spécialités humaines contenant du chardon-marie répertoriées dans le dictionnaire Vidal 2013	144

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Démarche diagnostique lors d'une suspicion d'atteinte hépatique (adapté de Jaensch, 2000)	29
Figure 2 : Akènes de chardon-marie avec leurs aigrettes	68
Figure 3 : Plant de chardon-marie	68
Figure 4 : 2-phénylchromane	74
Figure 5 : Alcool coniférylique	75
Figure 6 : Taxifoline	75
Figure 7 : Les flavanolignanes majeures de la silymarine	75
Figure 8 : Poids moyen des animaux au cours des 35 jours d'expérimentation de l'étude de Tedesco <i>et al.</i> (2004)	83
Figure 9 : Résumé des effets cliniques du chardon-marie ainsi que leur niveau de preuve.....	93

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique	NO : Oxyde Nitrique
ALAT : Alanine Aminotransférase	OECB : Obstruction Extrahépatique Des Canaux Biliaires
ARN : Acide Ribonucléique	PAL : Phosphatases Alcalines
ASAT : Aspartate Aminotransférase	PCR : Polymerase Chain Reaction
ATP : Adénosine Triphosphate	PIF : Péritonite Infectieuse Féline
BID : deux fois par jour	PO : Per-Ors
CK : Créatinine Kinase	SC : Sous- Cutanée
ECE : entérite épizootique catarrhale	SID : une fois par jour
ELISA : <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> (méthode immuno-enzymatique)	SOD : Superoxyde Dismutase
EPS : Extrait De Plante Standardisé	TGF- β : Facteur De Croissance Transformant <i>Béta</i>
FDA : Food and Drug Administration	TNF : Tumor Necrosis Factor
GGT : Gamma-Glutamyl Transférase	UI : Unités Internationales
GLDH : Glutamyl Deshydrogénase	
GMQ : Gain Moyen Quotidien	
HDL : Lipoprotéines De Haute Densité	
IM : Intramusculaire	
iNOS : Oxyde Nitrique Synthase Inducible	
IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique	
IV : Intraveineux	
LDH : Lactase Deshydrogénase	
LDL : Lipoprotéines De Faible Densité	
LPS : Lipopolysaccharide	
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique De L'intestin	
NAC : Nouveaux Animaux De Compagnie	
NFS : Numération Formule Sanguine	
NF- κ B : Facteur Nucléaire <i>Kappa-B</i>	
NK : Natural Killer	

INTRODUCTION

Les Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) se composent d'une variabilité et d'une grande diversité d'espèces allant des reptiles aux mammifères en passant par les oiseaux. Afin de réaliser un travail plus approfondi sur les affections hépatiques les concernant, le furet (*Mustela putorius furo*) et les oiseaux ont été choisis. Les animaux de ce travail sont des animaux de compagnie et les affections décrites sont celles qui sont observées en pratique vétérinaire. Les affections hépatiques sont parmi celles les plus courantes chez les oiseaux de compagnie (Hochleithner *et al.*, 2006). Concernant le furet, selon Huynh et Laloï (2013), la littérature, bien que moins développée que chez les autres carnivores domestiques, considère que les affections hépatiques sont courantes. Le fait que ces animaux, tant les oiseaux que le furet, soient fréquemment atteints d'affections hépatiques justifie leur implication dans ce travail.

La phytothérapie et les autres « médecines complémentaires » connaissent actuellement un regain d'intérêt chez les propriétaires d'animaux et il émane de leur part une réelle demande. De même, les vétérinaires commencent peu à peu à s'intéresser à la phytothérapie et à se former afin de rajouter cette discipline à leur arsenal thérapeutique. Les scandales pharmaceutiques récents ne font qu'accentuer cette tendance auprès du grand public et la multiplication des articles et publications sur le sujet dans la littérature scientifique au cours de ces dix dernières années témoigne quand à elle de l'intérêt de la communauté scientifique pour le sujet. Afin de pouvoir être aussi exhaustif que possible dans un travail de ce type, une seule plante a ainsi été étudiée : il s'agit du chardon-marie (*Silybum marianum*). Si l'utilisation de cette plante est rapportée par la littérature depuis le cinquième millénaire avant Jésus-Christ dans le traitement des affections hépatiques par les chinois (Ross, 2008), la littérature récente n'est pas non plus en reste. La méta-analyse de Saller *et al.* (2007) ne recense pas moins 730 articles traitant de cette plante.

L'objet de ce travail est le traitement des affections hépatiques du furet et des oiseaux par le chardon-marie. La première partie de ce travail s'applique à faire la synthèse des données de la littérature sur le diagnostic, les étiologies et les traitements des affections hépatiques chez les furets et les oiseaux. La deuxième partie après une courte présentation de la phytothérapie s'intéresse ensuite au chardon-marie en particulier. La plante, ses différentes formes galéniques, ses composants mais aussi ses propriétés pharmacologiques y sont successivement présentés. Cette étude se poursuit par les utilisations en clinique vétérinaire ainsi que les études cliniques qui s'y rapportent. Cette partie se conclut par une synthèse des intérêts et limites de l'utilisation du chardon-marie. Enfin, la troisième partie de ce travail illustre ces propos en présentant quelques cas cliniques recueillis en clientèle privée où le chardon-marie a été utilisé en traitement des affections hépatiques chez les furets et les oiseaux.

PREMIÈRE PARTIE : ATTEINTES HÉPATIQUES CHEZ LES OISEAUX ET LE FURET

1. Diagnostic d'une atteinte hépatique

1.1 Rappels anatomiques et physiologiques

1.1.1 Chez le furet

Le foie du furet est constitué de six lobes : le lobe latéral gauche, le lobe médial gauche, le lobe carré, le lobe latéral droit, le lobe médial gauche et le lobe caudé. C'est un organe de taille volumineuse, particulièrement chez le furet par rapport aux autres carnivores domestiques. En moyenne il représente environ 4,3 % du poids d'un furet alors que chez le chien, il ne représente que 3,4 % (Fox, 1998). La vésicule biliaire est située dans la fosse entre le lobe carré et le lobe médial droit et mesure environ deux centimètres sur un centimètre et contient en général entre 0,5 et 1 mL de bile. Le conduit cystique, sortant de la vésicule biliaire rejoint les conduits hépatiques droit et gauche pour former le canal hépatique commun. Le conduit pancréatique rejoint le conduit hépatique commun avant de se jeter dans le duodénum au niveau de la papille duodénale. Le foie est vascularisé par les artères et veines hépatiques ainsi que par la veine portale. La physiologie hépatique du furet est proche de celle des autres carnivores domestiques. Le foie est impliqué dans de nombreuses fonctions comme chez les autres carnivores domestiques telles que le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il a aussi un rôle dans la digestion, la métabolisation des médicaments et toxines, le stockage des vitamines, la synthèse de la bilirubine, la synthèse de nombreuses protéines notamment les facteurs de coagulation et dans l'immunorégulation.

1.1.2 Chez les oiseaux

Le foie des oiseaux se constitue de deux lobes, le droit et le gauche. Ceux-ci se rejoignent cranialement et chacun des deux lobes se subdivise en plus petites unités. L'irrigation sanguine se fait de façon similaire à celle du furet. Le canal hépatique gauche débouche dans le duodénum tandis que le conduit hépatique droit est relié à la vésicule biliaire dans les espèces qui en possèdent une (gallinacés, canards, oies). S'il n'existe pas de vésicule biliaire (pigeons, perroquets, autruches), le conduit hépatique droit est directement relié au duodénum. Les oiseaux ne possèdent pas de nœuds lymphatiques mésentériques. Chez les Psittacidés, le foie s'appuie ventralement le long du sternum, s'enroule cranialement le long de la base du cœur et dorsalement le long des bords latéraux du proventricule. La taille du foie est variable selon les espèces. Chez les gallinacées, les deux lobes sont environ de la même taille alors que chez les psittacidés, le lobe droit est en général de plus grande taille. Les fonctions assurées par le foie sont similaires à celles réalisées par le foie des mammifères : il métabolise les lipides, glucides et protéines et détoxifie les métabolites et les toxines ingérés. Il est aussi responsable de la sécrétion des acides biliaires et joue un rôle important dans la digestion. Les oiseaux ne possédant pas de

biliverdine réductase et de *glucuronyl transférase*, le premier pigment biliaire des oiseaux est la biliverdine, ce qui donne à leur bile sa couleur verte caractéristique.

1.2 Clinique

1.2.1 Anamnèse et commémoratifs

Aussi bien chez les furets que chez les oiseaux, il est nécessaire que l'anamnèse comprenne le signalement du ou des animaux, ses éventuelles vaccinations, le régime alimentaire notamment pour mieux cerner l'apport lipidique, l'habitat, les éventuels contacts avec d'autres animaux extérieurs, l'état de santé actuel et passé des congénères, la date d'acquisition de l'animal, l'exposition à des toxines ou des médicaments et enfin la durée et le type de signes cliniques notés par le propriétaire. Les maladies hépatiques sont en général accompagnées de signes relativement peu spécifiques et variables, le diagnostic peut donc être compliqué.

Chez le furet, on peut ajouter que la population de furet atteinte d'affections hépatiques est généralement constituée d'animaux d'âge moyen et d'animaux âgés ; les jeunes sont moins souvent affectés. On pensera à se renseigner sur tout signe évoquant une Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin (MICI) ou une infection à *Coronavirus* dont les signes sont évoqués plus loin dans ce travail.

Pour un groupe d'oiseaux, au cours de l'anamnèse, il peut être intéressant de questionner le niveau de production et l'état général du groupe.

1.2.2 Examen clinique

La présentation clinique peut varier d'un seul individu asymptomatique à des morts subites en grand nombre dans un groupe d'animaux. Les affections hépatiques ne peuvent pas être diagnostiquées à partir des signes cliniques seuls, les examens complémentaires seront toujours nécessaires, mais une combinaison de certains symptômes peut suggérer une implication hépatique, en particulier chez les oiseaux la présence de biliverdinurie (Harrison et Ritchie, 1994 ; Hochleithner, *et al.*, 2006). En effet, la plupart des oiseaux ne possèdent pas de biliverdine réductase ce qui les empêche de transformer la biliverdine en bilirubine (O'Malley, 2005).

Les signes présents chez les oiseaux et les furets atteints de pathologie hépatique peuvent inclure un ou plusieurs signes de la liste ci-dessous :

- ✓ Des signes gastro-intestinaux : anorexie, diarrhée, régurgitation, perte de poids, obésité, méléna ;
- ✓ Des signes neurologiques : faiblesse, léthargie, changements comportementaux, crises convulsives, parésie ;
- ✓ Des signes non spécifiques : anémie, ascite, coagulopathie, distension abdominale, mort subite.

Il est à noter que certains auteurs soulignent que chez le furet, en cas de désordre hépatique grave, on peut s'attendre à observer les mêmes signes que chez les chiens comme l'encéphalopathie hépatique, l'ascite et des troubles de la coagulation, ceux-ci n'étant pas

rapportés dans la littérature pour le moment (Huynh et Laloi, 2013). Ils ajoutent que l'ascite et l'hémopéritoine n'ont été rapportés que chez des animaux souffrant de tumeurs hépatiques et que la polyurie-polydipsie est aussi un signe clinique d'atteinte hépatique mais qu'elle n'a jusqu'à présent pas été rapportée chez les furets.

Chez les furets, il est rapporté dans la littérature qu'on peut aussi noter :

- ✓ De la fièvre ;
- ✓ Un ictère : il signe une atteinte hépatique importante mais il est rare chez le furet car l'excrétion rénale de bilirubine est rapide dans cette espèce (Hoefler, *et al.*, 2012). Par ailleurs, les sécrétions sébacées de couleur jaune peuvent masquer un sub-ictère (Burgess, 2007). Selon cet auteur, les localisations préférentielles pour le chercher sont le nez, les oreilles et la cavité buccale. Il a été noté dans certains cas d'obstruction des canaux biliaires, de cirrhose hépatique et d'intoxication hépatique au cuivre (Reindel et Evans, 1987 ; Fox, *et al.*, 1994 ; Burgess, 2007 ; Hauptman, *et al.*, 2011) ;
- ✓ Une douleur abdominale à la palpation : elle a été rapportée dans des cas d'obstruction extra-hépatique des canaux biliaires et lors de rupture de la vésicule biliaire (Hauptman, *et al.*, 2011 ; Huynh, 2011).

Chez les oiseaux, peuvent se rajouter les signes suivants:

- ✓ Des signes dermatologiques : plumes de mauvaises qualité, croissance trop rapide du bec, prurit, automutilations ;
- ✓ Des signes rénaux : biliverdinurie, polyurie ;
- ✓ Des signes respiratoires : difficultés respiratoires ;
- ✓ Un aspect général ébouriffé.

1.3 Examens complémentaires

Les examens complémentaires seront toujours nécessaires à un diagnostic étiologique d'une affection hépatique. De plus, comme les signes cliniques sont peu spécifiques, le nombre d'examens cliniques à réaliser est important (Jaensch, 2000). Malgré le fait que de nombreux tests sont conçus pour évaluer la destruction hépatocellulaire et mesurer la fonction hépatique, ces tests ne donnent pas d'information sur la viabilité du tissu hépatique restant ou sur la cause initiale des lésions (Doneley, *et al.*, 2004 ; Hochleithner, *et al.*, 2006). Par exemple, la biochimie seule n'est pas suffisante car certaines affections et néoplasies -par exemple une partie des hépatopathies toxiques chez les oiseaux, notamment l'aflatoxicose, ou la lipidose hépatique et l'hépatite vacuolaire chez le furet- peuvent entraîner une perte significative de la fonction hépatique ou des modifications histologiques du foie en ne modifiant que peu les paramètres hépatiques (Jaensch, 2000 ; Burgess, 2007). Des tests plus spécifiques tels que des cultures bactériennes et fongiques, des recherches virales par *polymerase chain reaction* (PCR) et pour les

oiseaux, la mesure de la concentration en métaux lourds dans le sang sont à effectuer afin d'orienter la recherche étiologique.

Selon Jaensch (2000), chez les oiseaux dont la taille le permet, les tests de base doivent comporter une hématologie, une analyse d'urine, une analyse du liquide d'ascite s'il en existe un, une biochimie comportant au minimum la glycémie, un panel enzymatique associé au foie, l'urée, l'acide urique, la créatinine, l'albumine, les globulines et les protéines totales.

1.3.1 Diagnostic de laboratoire

1.3.1.1 Biochimie

1.3.1.1.1 Chez le furet

La biochimie permet de mettre en évidence les changements hépatobiliaires, elle reflète les lésions du parenchyme ou du tractus biliaire et peut permettre de diagnostiquer certaines dysfonctions hépatiques telles qu'une excrétion anormale de la bile ou des coagulopathies. Les différents paramètres et leurs implications diagnostiques sont discutés ci-dessous.

L'**alanine aminotransférase** (ALAT) est une enzyme du cytoplasme des hépatocytes qui est libérée dans la circulation sanguine en cas de lésions hépatiques. Elle est utile à la confirmation des lésions hépatiques chez le furet. En général, les furets atteints de troubles hépatiques présentent une augmentation de l'ALAT au dessus de 275 UI/L (Hoefler *et al.*, 2012). L'augmentation de l'ALAT est minimale dans les cas de nécrose hépatique. Dans ce cas, ce sont les enzymes biliaires qui vont augmenter fortement à cause de la stase biliaire. Le temps de demi-vie de l'ALAT serait plus long chez les furets que chez les chiens (45 à 60 heures) et que chez les lapins (5 heures) d'après Jenkins (2000).

Burgess (2007) propose une interprétation de l'ALAT en relation avec les pathologies hépatiques. Ses interprétations sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Interprétation des valeurs d'ALAT chez le furet selon Burgess (2007)

Paramètre biochimique	Valeur	Interprétation
ALAT	200-700 UI/L	Hépatite lymphocytaire modérée à sévère Hépatite suppurative légère à sévère
ALAT	>1000 UI/L	Hépatite suppurative sévère Néoplasie

L'**aspartate amino-transférase** (ASAT) est présente aussi bien dans le foie que dans le muscle, elle est donc moins spécifique que l'ALAT. Mis à part cela, l'ASAT a les mêmes propriétés que l'ALAT. Son temps de demi-vie chez les carnivores domestiques est supérieur à celui de l'ALAT (Hoffman, 2008) mais aucune information n'est disponible chez le furet.

Les **phosphatases alcalines** (PAL) sont des isoenzymes réalisant la déphosphorylation de nombreuses molécules via l'hydrolyse d'une liaison ester monophosphate ce qui donne un ion phosphate et un groupement hydroxyle libre. Comme leur nom l'indique, elles catalysent cette réaction à pH alcalin. Cette réaction a lieu dans de nombreux tissus mais son activité est plus importante dans le foie, les os, les reins, la muqueuse intestinale et le placenta (Hoffman, 2008).

Chez le furet, Jenkins (2000) rapporte que les PAL sont notamment produites par les cellules bordant les conduits biliaires. Les stases biliaires, les obstructions des canaux biliaires et la lipidose hépatique provoquent une augmentation de la synthèse des PAL (Huynh et Laloï, 2013).

La **gamma-glutamyl transférase** (GGT) est une enzyme que l'on trouve principalement dans les reins mais aussi dans le foie, la rate et les intestins. Chez les carnivores domestiques, il est habituel de coupler son dosage avec celui des PAL lors d'une exploration hépatique pour plusieurs raisons : à cause de la faible spécificité de la GGT, parce que les PAL sont elles aussi produites par les os et enfin parce que la production des PAL et de la GGT peuvent toutes deux être modifiées par les anti-inflammatoires stéroïdiens (Hoffman, 2008). La GGT est plus sensible que les PAL pour la détection de la cholestase hépatique, de la cholangiohépatite et lors de cirrhose (Huynh et Laloï, 2013). Selon Burgess (2007), si la GGT est supérieure à 10 UI/L, on peut avoir une inflammation biliaire ascendante ou une stase biliaire.

L'**ammoniac** est un déchet du catabolisme des protéines. Il augmente quand le foie est incapable de le filtrer du sang de la veine portale dans certaines situations pathologiques comme par exemple lors de shunt portosystémique. Son dosage semble peu intéressant car actuellement aucun cas de shunt n'a été rapporté chez le furet (Hoefler, *et al.*, 2012).

La **bilirubine** provient de la dégradation de l'hème. La bilirubine non conjuguée est transformée en bilirubine conjuguée au niveau du foie ce qui augmente son hydrosolubilité. La bilirubine conjuguée est ensuite excrétée vers l'intestin grêle via les canaux biliaires. Le niveau de bilirubine plasmatique reflète donc les fonctions hépatocellulaires et les fonctions du système biliaire (Hoffman, 2008). Les furets présentent rarement de l'hyperbilirubinémie ou un ictère grâce au fait que l'excrétion rénale se fait en quantité importante (Hoefler, *et al.*, 2012).

Les **acides biliaires** sont synthétisés par le foie, sécrétés dans la bile, et sont importants pour la digestion des graisses dans l'intestin grêle. Ensuite lors de la circulation entérohépatique, ils sont réabsorbés de l'intestin grêle et extraits de la veine portale par les hépatocytes. Ils jouent aussi un rôle important dans le catabolisme du cholestérol qui implique de nombreuses réactions enzymatiques dans le foie (Hoffman, 2008). Les acides biliaires sont les marqueurs de la capacité excrétrice du foie. Ils augmentent lors d'obstruction biliaire et dans de nombreuses hépatopathies (Tennant et Center, 2008).

Le dosage du **cholestérol** est réalisé chez les carnivores domestiques chez qui son augmentation est associée à une augmentation des synthèses hépatiques, une excrétion biliaire diminuée ou les deux en même temps (Webster, 2004). Chez le furet, des valeurs augmentées ont été rapportées lors de cholélithiases (Hall et Ketz-Riley, 2011).

Le foie synthétise de nombreuses **protéines** notamment l'albumine, les alpha-globulines (parmi lesquelles on retrouve les protéines de la phase aiguë de l'inflammation), les bêta-globulines (incluant le fibrinogène, les IgM et les IgA) et les gamma-globulines (incluant les IgG). L'**albumine** est exclusivement synthétisée par le foie. Le niveau d'albumine est diminué quand il y a une affection hépatique sévère qui provoque une baisse de la synthèse de celle-ci mais la valeur de protéines totales peut aussi ne pas être modifiée car l'augmentation des gamma-globulines est fréquente lors de certaines affections. Le niveau d'albumine peut aussi être diminué par toutes les

causes provoquant la perte de protéines (Tennant et Center, 2008). Le fait que l'albumine diminue et que les gammaglobulines augmentent modifie le ratio albumine/globulines. Les affections hépatiques sont habituellement associées à une diminution de ce ratio. L'**électrophorèse des protéines** peut donner des informations supplémentaires. Lors de la phase aiguë, il y a un pic en bêta, ce qui suggère une hépatite aiguë et correspond à la production des IgM. Puis quand l'hépatite est un peu plus avancée, on a un pic en gamma correspondant à la production des anticorps. Dans le cas d'une hépatopathie chronique et sévère, il y a augmentation des bêta-globulines et des gamma-globulines. Dans certains cas d'hépatite chronique et de lymphomes on peut aussi observer un pic en alpha-2. Dans certains cas de cirrhose hépatique, un pont bêta-gamma peut être observé. La maladie aléoutienne et le *Coronavirus* ont été décrits comme pouvant être associés à une hypergammaglobulinémie et à des pics polyclonaux (Welchman, *et al.*, 1993 ; Murray, *et al.*, 2010).

Le foie est impliqué dans la synthèse de nombreux **facteurs de coagulation** (le facteur I c'est-à-dire le fibrinogène, le facteur II (la prothrombine), les facteurs V, VII, IX, X et XI et l'antithrombine). La mesure d'un **temps de prothrombine** augmenté est un indicateur d'une dysfonction hépatique. Dans des cas d'affections hépatiques graves, il est possible d'assister à la synthèse de fibrine anormale conduisant à une dysfibrinogénémie. Par ailleurs, les maladies hépatiques sont connues pour diminuer l'absorption des substances liposolubles, entre autres la vitamine K.

1.3.1.1.2 Chez les oiseaux

Chez les oiseaux comme chez le furet, un panel enzymatique peut être réalisé. Il peut indiquer des lésions hépatocellulaires ou des modifications enzymatiques. Il est important de noter que si, comme chez le furet, des variations dans les enzymes hépatiques peuvent être notées selon le type de pathologie hépatique rencontrée et selon les atteintes ou non des autres organes, chez les oiseaux, elles varient aussi selon l'espèce considérée.

L'**aspartate amino-transférase** (ASAT) s'interprète comme chez le furet. Elle est considérée comme plus spécifique que l'ALAT pour le diagnostic des affections hépatiques chez les oiseaux (Lumeji, 1994).

L'**alanine aminotransférase** (ALAT) est produite comme chez le furet par le foie et les muscles mais elle est moins utilisée chez les oiseaux que chez le furet car son activité est variable selon l'espèce de l'oiseau testé et est rarement augmentée lors d'affection hépatique chez les espèces d'oiseaux fréquents en clientèle (Jaensch, 2000) et pas toujours détectée par les analyseurs courants (Hochleithner, 1994). Par ailleurs, l'ALAT plasmatique ne reflète pas toujours l'ALAT hépatique (Fudge, 2000).

La **lactate deshydrogénase** (LDH) est présente dans de nombreux tissus, incluant le foie, le muscle, les reins, les os et les érythrocytes (Hochleithner, 1994). Mais la LDH présente un temps de demi-vie très court, son augmentation est donc synonyme de lésions tissulaires récentes. Il est nécessaire d'interpréter l'ASAT, la LDH conjointement à la **créatine kinase** (CK) qui est une enzyme spécifique du muscle. Si parallèlement à l'augmentation de l'ASAT et de la LDH, on a aussi une augmentation de la CK, il est probable qu'il s'agisse d'une lésion musculaire. Par ailleurs, l'ASAT ayant un temps de demi-vie plus long que la CK et la LDH, son augmentation sans augmentation

des deux autres peut provenir aussi bien d'une lésion hépatique que d'une lésion musculaire (Fudge, 2000 ; Jaensch, 2000). La qualité pré-analytique des échantillons est importante car si le sang est hémolysé, on pourra noter une augmentation significative de la LDH et une augmentation moins importante de l'ASAT, l'ALAT et de la CK (Fudge, 2000).

La **gamma-glutamyl transférase** (GGT) et la **glutamyl deshydrogénase** (GLDH) sont des indicateurs spécifiques d'atteinte hépatique. Par contre, ce ne sont pas des paramètres sensibles et les normes de référence n'ont été établies que pour une petite partie des espèces présentées en clientèle (Hochleithner, 1994 ; Fudge, 2000)

L'augmentation de la **GGT** a été notée lors de lésions ou d'obstructions biliaires, une augmentation très importante peut se produire dans les cas de carcinome des conduits biliaires (Harr, 2006).

La **GLDH** se trouve dans les mitochondries de nombreux tissus dont le foie. Son augmentation se produit lors de lésions hépatiques graves avec nécrose cellulaire comme par exemple lors de maladie de Pacheco (Lumeji, 1994).

Les **phosphatases alcalines** (PAL) ont été identifiées dans le foie, les os, les reins, la muqueuse intestinale des oiseaux mais contrairement aux mammifères, la valeur de ces enzymes est rarement élevée et les augmentations significative ne sont pas corrélées aux affections hépatiques (Harr, 2006).

Les **acides biliaires** présentent les mêmes fonctions chez les oiseaux que chez le furet. Lors d'atteinte hépatique, ils ne sont plus correctement extraits, conjugués et sécrétés (Fudge, 2000). Leur dosage plasmatique est sensible et spécifique pour l'évaluation de la fonction hépatique (Lumeji, 1994). Une étude de Cray *et al.* (2008) a comparé la corrélation entre plusieurs paramètres biochimiques (ASAT, CK, LDH, GGT et acides biliaires) et l'histologie hépatique chez 442 psittacidés. Le dosage des acides biliaires est le paramètre montrant la meilleure corrélation avec l'histologie. Dans cette étude, il faut néanmoins noter que les acides biliaires étaient bas ou dans les normes chez 26 % des cas de lésions hépatiques confirmés à l'histologie et élevés dans 18 % des cas où le foie était histologiquement normal. Les acides biliaires peuvent être dosés par radio-immunologie ou par dosage enzymatique.

Des études sur la mesure de la **clairance hépatique** de certaines molécules (vert d'indocyanine, galactose...) ont été réalisées expérimentalement mais leur application en clinique est limitée pour le moment (Grunkemeyer, 2010).

Chez les oiseaux, on peut aussi tester la **coagulation**, qui peut être un signe associé à la pathologie hépatique. Une thrombocytopénie, une augmentation du temps de saignement, du temps total de coagulation ou du temps de prothrombine peuvent indiquer une coagulopathie. Grunkemeyer (2010) signale néanmoins que les valeurs de référence ne sont pas disponibles pour la plupart des espèces d'oiseaux.

L'**électrophorèse des protéines** peut aussi être réalisée pour déterminer les modifications de chaque fraction protéique. Même si les valeurs de références ne sont pas disponibles dans la

plupart des espèces, des changements caractéristiques peuvent aider au diagnostic et au suivi de certaines affections notamment lors d'hépatite chronique active.

D'autres modifications de la biochimie peuvent être notées lors d'hépatopathie mais peuvent aussi être liées à de nombreuses autres causes. Ainsi une hypocholestérolémie, une hypouricémie, une hyperglycémie et une hyperprotéinémie peuvent être associées entre autres à une insuffisance hépatique (Harr, 2006). Lors de lipidose hépatique ou d'obstruction des canaux biliaires, l'oiseau peut présenter une hypercholestérolémie. Lors d'insuffisance hépatique, l'animal peut développer une hypoalbuminémie résultant en une hypoprotéinémie (Grunkemeyer, 2010) mais lors d'infection hépatique l'animal peut aussi présenter une hyperglobulinémie entraînant une hyperprotéinémie (Hochleithner, 1994). L'électrophorèse trouve ici tout son sens (Grunkemeyer, 2010).

1.3.1.2 Hématologie

1.3.1.2.1. Chez le furet

Des modifications non spécifiques peuvent être associées aux affections hépatiques. Une leucocytose peut accompagner les cholangiohépatites sévères, les hépatites suppuratives et les infections à *Coronavirus* (Burgess, 2007 ; Garner, *et al.*, 2008 ; Huynh, 2011). Une lymphocytose peut évoquer un lymphome (Jenkins, 2000). Une neutrophilie modérée a été mise en évidence dans des cas d'obstruction extrahépatique des canaux biliaires (Hauptman, 2011) et une neutrophilie sévère dans un cas d'hémangiosarcome (Darby et Ntavlourou, 2006).

1.3.1.2.2. Chez les oiseaux

Comme chez le furet, les modifications de l'hématologie sont non spécifiques aux affections hépatiques. Elles peuvent donner une indication de la chronicité et des causes sous-jacentes de l'affection en cours. On peut avoir une anémie dans les coagulopathies, les traumatismes hépatiques, l'hémochromatose et lors d'insuffisance de la moelle osseuse provoquée par des infections, inflammations ou néoplasies du foie (Grunkemeyer, 2010). Une leucocytose peut être présente dans les cas d'inflammation ou d'infection du foie, en particulier en cas de chlamydia, de mycobactériose ou d'aspergillose. Les frottis sanguins permettent de révéler la présence de certains parasites pouvant être responsable de dommages hépatiques : *Atoxoplasma* spp, *Leukocytozoon* spp et *Plasmodium* spp (Davies, 2000).

1.3.1.3 Analyse urinaire

1.3.1.3.1. Chez le furet

Huynh et Laloï (2013) ont identifié deux paramètres intéressants : la bilirubinurie et la biliverdinurie.

La **bilirubinurie** peut exister chez les furets sains mais seulement sous forme de trace, une bilirubinurie franche est notée dans certains cas d'hépatite suppurative et d'obstruction biliaire (Burgess, 2007 ; Hauptman, 2011 ; Eshar, *et al.*, 2012).

Le mécanisme conduisant à la **biliverdinurie** n'est pas totalement élucidé mais des vascularites associées à des microhémorragies dans les tissus et ainsi qu'à la destruction extravasculaire des

érythrocytes sont envisagées. La biliverdinurie est souvent présente dans les infections à *Coronavirus* (Garner, *et al.*, 2008 ; Murray, *et al.*, 2010).

1.3.1.3.2 Chez les oiseaux

Les maladies hépatiques graves telles que la maladie de Pacheco et la chlamydiose peuvent augmenter la sécrétion de biliverdine entraînant une couleur verte des urines et des urates mais ce n'est pas un signe pathognomonique. Par ailleurs, certaines affections hépatiques peuvent provoquer une baisse de la densité urinaire, d'autres peuvent provoquer une augmentation de l'urobilinogène urinaire mais c'est un signe rarement rapporté (Hochleithner, 1994).

1.3.1.4 Analyse du liquide d'ascite

Les lésions des capillaires hépatiques associées à l'hypoalbuminémie fréquentes lors de pathologies hépatiques peuvent entraîner une fuite de liquide dans la cavité abdominale provoquant un épanchement. Chez les carnivores domestiques, en début d'évolution, le liquide est clair mais l'inflammation chronique du péritoine peut entraîner une augmentation de la cellularité et rendre le liquide séro-hémorragique. La cellularité reste en général assez basse. La densité se trouve généralement entre 1,005 et 1,020. Chez les oiseaux comme chez le furet, il est nécessaire de déterminer la cellularité et la densité de l'épanchement, de mettre en culture l'épanchement lorsque c'est indiqué et d'effectuer une cytologie.

1.3.1.4.1 Chez le furet

Les épanchements abdominaux lors d'affection hépatique n'ont pas été rapportés dans la littérature chez le furet, mais on peut s'attendre à en observer selon Huynh et Laloï (2013). Seuls des cas d'hémopéritoine associé à des néoplasies, un cas de péritonite lors d'une rupture de la vésicule biliaire avec un épanchement teinté de pigments biliaires et des épanchements lors de coronavirose comme chez les chats atteints de Péritonite Infectieuse Féline (PIF) ont été rapportés (Darby et Ntavlourou, 2006 ; Garner, *et al.*, 2008 ; Huynh, 2011).

1.3.1.4.2 Chez les oiseaux

Comme chez les mammifères, l'examen du liquide d'épanchement peut permettre de suspecter une maladie hépatique y compris une péritonite due à la bile ou des néoplasies hépatiques mais aussi de suspecter des affections d'origine non hépatique comme une insuffisance cardiaque ou une péritonite due à la présence d'œufs.

1.3.2 Imagerie

La radiographie et l'échographie sont souvent utilisées pour évaluer l'abdomen des furets ou la cavité cœlomique des oiseaux, en particulier lors de pathologie hépatique où elles permettent la visualisation directe du foie et du système biliaire. Le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la médecine nucléaire peuvent aussi être utilisées mais ne sont pas toujours très disponibles en pratique courante. L'endoscopie est utilisée aussi dans les deux espèces mais plus particulièrement chez les oiseaux. Concernant l'échographie, une sonde de 7,5 MHz semble être la plus utilisée chez le furet comme chez les oiseaux (Krautwald-Junghanns, *et al.*, 2011 ; Zebisch, *et al.*, 2004, Rademache, 2012).

1.3.2.1 Chez le furet

1.3.2.1.1 Radiographie

Si l'usage de la radiographie abdominale est bien développé dans la littérature au sujet des corps étrangers digestifs du furet, il l'est moins concernant les pathologies hépatiques. Lewington (2007) nous précise que l'interprétation est similaire à celle du chat. Elle permet par exemple de visualiser la taille du foie, la présence de masse et la densité de celui-ci. Selon Krautwald-Junghanns (2011), le signe typique d'hépatomégalie chez les petits mammifères est le fait que le contour ventral du foie s'étende au delà de l'arc costal sur la vue latérale. L'auteur ajoute que la vue ventrodorsal peut aussi être intéressante car elle peut montrer une augmentation de taille partielle du foie car dans ce cas, il arrive que l'estomac soit déplacé unilatéralement. Le diagnostic différentiel de l'hépatomégalie est large et nécessite d'autres examens complémentaires.

1.3.2.1.2 Échographie

L'échographie du furet est non spécifique concernant le foie et est similaire à celle des autres carnivores domestiques (Johnson-Delaney, 2007). Le parenchyme normal est uniformément hypoéchoïque avec une structure plus dense que celle de la rate de façon similaire au chien et au chat (Penninck et D'anjou, 2008 ; Krautwald-Junghanns, *et al.*, 2011). La vésicule biliaire est anéchoïque et en forme de poire. Pour diagnostiquer les obstructions biliaires, le volume de la vésicule biliaire n'est pas suffisant car les variations de tailles sont importantes même chez les animaux sains. La boue biliaire n'est en général pas cliniquement significative. Les murs des veines portales sont en général hyperéchoïque en comparaison avec ceux des veines hépatiques.

Concernant les modifications pathologiques, on peut avoir des modifications du parenchyme ou des conduits biliaires. On peut aussi trouver des masses, une hépatomégalie ou encore une congestion hépatique.

Selon Huynh et Laloï (2013), il n'existe pas dans la littérature de description spécifique des **modifications du parenchyme hépatique** du furet mais les auteurs conseillent d'utiliser les diagnostics utilisés chez les carnivores par Penninck et D'Anjou, 2008) et résumés dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Diagnostic différentiel des modifications d'échogénicité du parenchyme hépatique

Type d'échogénicité	Pathologies associées
Hyperéchogénicité diffuse	Hépatopathie due aux stéroïdes, hépatite chronique, lymphome, fibrose, cirrhose, hépatopathie vacuolaire, lipidose.
Hypoéchogénicité diffuse	Congestion passive, hépatite aiguë ou cholangiohépatite, lymphome.
Échogénicité mixte	Hépatopathie due aux stéroïdes associée à une hyperplasie bénigne, hépatite, lymphome, néoplasies (primaire ou métastatique), nécrose, abcès, kyste hépatique.

Ils ajoutent que la cholangiohépatite chez le chat –et donc probablement chez le furet- se caractérise en plus de son hypoéchogénicité diffuse par une visualisation augmentée de la vascularisation portale. Lors d'hépatite chronique, de fibrose et de cirrhose, l'hyperéchogénicité diffuse est associée à un foie de taille petite à normale.

Les **modifications du système biliaire** incluent l'augmentation du volume de la vésicule qui n'est pas toujours pathologique. Si l'augmentation est très importante, la vésicule peut présenter deux lobes. Comme autres modifications du système biliaire, on peut aussi avoir un épaississement de la vésicule et des conduits biliaires (Huynh et Laloi, 2013) mais aussi une dilatation du conduit cystique qui devient tortueux dans ce cas. Cette dernière modification a été rapportée dans des cas d'obstruction extrahépatique du conduit biliaire et dans des cas de cholélithiases (Hauptman, 2011 ; Hall et Ketz-Riley, 2011). Une accumulation de mucus dans la vésicule biliaire peut provoquer une distension, une nécrose des parois et une obstruction biliaire. Un épaississement diffus des parois de la vésicule biliaire peut aussi être observé dans les cas de cholécystite. Les conduits biliaires peuvent aussi présenter des masses et des nodules.

Une congestion hépatique peut aussi être diagnostiquée, elle est en général associée à une cardiopathie droite avec une augmentation de la pression dans la veine cave craniale entraînant une augmentation de pression dans la veine hépatique et dans le foie. Dans ces cas là, le foie est en général de taille augmentée avec un parenchyme hypoéchoïque (Penninck et D'anjou, 2008). Dans des cas de congestion sévère, on peut même avoir l'impression qu'il y a des kystes hépatiques (Johnson-Delaney, 2007).

1.3.2.1.2.3 Endoscopie

Elle permet la visualisation directe du foie et le cas échéant la réalisation de biopsies. Le furet doit être anesthésié et intubé. L'utilisation d'un ventilateur artificiel est nécessaire. En effet, afin de visualiser les organes, la cavité abdominale est insufflée d'air et en conséquence, la fonction cardiorespiratoire serait compromise sans l'usage d'un ventilateur. Lorsque l'on veut observer le foie, il est possible de réaliser une approche latéralement par le côté droit, le côté gauche ou une approche ventrale (Lewington, 2007).

1.3.2.2 Chez les oiseaux

1.3.2.2.1 Radiographie

Elle permet d'évaluer la taille du foie. Sur une vue dorsoventrale, la silhouette hépatique ne se distingue pas clairement de la silhouette cardiaque et évoque une forme de sablier. Un foie de taille normale ne s'étend pas latéralement au-delà de la ligne reliant l'acétabulum à la scapula. Sur une radiographie latérale, il ne s'étend pas caudalement au sternum (Lumeji, 1994). Les signes radiographiques d'une augmentation de la taille de la silhouette cardiohépatique et les causes pouvant entraîner cette augmentation sont développés dans le Tableau 3. Il est cependant nécessaire de distinguer une réelle augmentation de la taille de la silhouette cardiohépatique d'une superposition avec le proventricule, qui peut être de grande taille, via une radiographie avec produit de contraste ou par fluoroscopie (McMillan, 1994 ; Grunkemeyer, 2010). Les causes de l'augmentation de la taille de la silhouette cardiohépatique peuvent ensuite être recherchées par échographie associée ou non à une cytologie.

Tableau 3 : Signes radiographiques et causes pouvant entrainer une augmentation de la taille de la silhouette cardiohépatique

Signes radiographiques	Causes
Élargissement de la silhouette cardiohépatique	HÉPATOMÉGALIE
Compression des sacs aériens abdominaux	Cardiomégalie
Arrondissement des bords du foie	Splénomégalie
Foie dépassant les limites précédemment définies	Affection des sacs aériens
Déplacement crânial du cœur	Ascite
Déplacement dorsal du proventricule	
Déplacement caudodorsal du ventricule.	

1.3.2.2.2 Échographie

L'échographie hépatique peut être compliquée chez les oiseaux à cause de la petite taille des patients et de la présence des sacs aériens. Mais elle a un intérêt, surtout dans les cas d'hépatopathie car la clarté de l'image peut être améliorée par l'ascite et la compression des sacs aériens par l'organomégalie. (Helmer, 2006 ; Pees, *et al.*, 2006). Un jeûne de deux à trois heures avant l'examen peut permettre d'améliorer la visibilité des organes notamment la vésicule. Chez les espèces carnivores, un jeûne plus long quand l'animal peut le supporter est recommandé (Krautwald-Junghanns, *et al.*, 2011). L'échographie permet de détecter de l'ascite, des changements de l'échogénicité du parenchyme, une congestion hépatique et des modifications du système biliaire comme chez le furet. Une cytologie sur le liquide d'épanchement, sur un prélèvement de parenchyme ou une biopsie peuvent aussi être effectués.

1.3.2.2.3 Endoscopie

L'endoscopie chez les oiseaux est très répandue depuis de nombreuses années notamment pour le sexage et le fait que, comme les oiseaux possèdent des sacs aériens, la visualisation de certains organes est plus facile que dans les autres espèces. C'est une technique complémentaire à la radiographie et à l'échographie qui permet la visualisation directe et dans certains cas, un diagnostic que d'autres méthodes ne peuvent donner. Même si les procédures endoscopiques sont très peu invasives, elles demandent une anesthésie pour la contention et la gestion de la douleur. A l'endoscopie, le foie est un organe d'un rouge-brun uniforme. Les bords sont normalement effilés et un foie aux bords arrondis est anormal et peut correspondre à une infection ou à une lipidose hépatique. Quand on est en présence de stéatose hépatique, le foie passe de rouge-brun à jaunâtre. Des hémorragies focales seront d'un rouge franc tandis que l'hémosidérose sera rouge sombre à noire. Des foyers blancs sont signes de nécrose, d'abcès ou de néoplasies. Des pseudomembranes infiltrant la capsule hépatique et les sacs aériens peuvent être dues à une infection, à de l'inflammation ou à des tumeurs. L'endoscopie est, par ailleurs, une technique de choix pour pratiquer une biopsie. L'approche peut se réaliser ventralement ou latéralement. Cette deuxième approche est contre-indiquée chez les animaux présentant une ascite car elle provoque une communication entre la cavité coelomique et les sacs aériens thoraciques caudaux. Le liquide d'ascite peut alors passer dans les sacs aériens et l'oiseau se noie (Taylor, 1994).

1.3.3 Cytologie

La cytologie n'est pas la technique de référence pour un diagnostic précis car elle ne reflète pas la structure hépatique. Le matériel cellulaire pour la cytologie peut être obtenu de façon échoguidée

par exemple. Les cellules obtenues comprennent des cellules sanguines, des hépatocytes seuls ou en amas et souvent quelques macrophages et chez les oiseaux, selon l'endroit où le prélèvement a eu lieu, il est possible d'obtenir un nombre important de lymphocytes sans signification clinique. Les hépatocytes se reconnaissent à leur forme polyédrique, à leur cytoplasme bleu-gris et à leur noyau ovale contenant de la chromatine granulaire et un seul nucléole (Campbell, 1994 ; Rakich, *et al.*, 2007). Ses indications chez le furet sont l'exploration de lésions focales comme lors de néoplasie ou de lipidose hépatique (Burgess, 2007). Ainsi, chez le furet, un nombre augmenté de lymphocytes à la cytologie peut indiquer un lymphosarcome (Rakich, *et al.*, 2007). La cytologie n'est pas recommandée lors de maladie diffuse du parenchyme comme lors d'hépatite lymphocytaire. Dans le Tableau 4 ci-dessous, sont détaillés les signes cytologiques que l'on peut retrouver lors d'affection hépatique. Selon Huynh et Laloï (2013), ce tableau développé pour la cytologie hépatique chez le chien par Stockhaus *et al.* (2004) est applicable au furet.

Tableau 4 : Signes cytologiques d'affections hépatiques

Type d'affection	Signes cytologiques pouvant y être associés
Hépatite réactionnelle aiguë et non spécifique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Présence de signes modérés de réactions nucléaires ✓ Augmentation du nombre de cellules inflammatoires à l'exclusion des lymphocytes ✓ Absence d'augmentation du nombre d'amas de cellules des conduits biliaires ✓ Augmentation du nombre de mastocytes
Cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Présence de signes d'hépatite chronique ✓ Accumulation intracellulaire de bile ✓ Augmentation du nombre d'amas de cellules des conduits biliaires
Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Présence de nombreux lymphoblastes (au moins 5% du nombre total de cellules)
Carcinome	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Amas de cellules épithéliales présentant plusieurs signes de malignité et mélangés à des hépatocytes normaux ✓ Cellules hépatiques présentant un ratio noyau/cytoplasme élevé, cellules de grande taille, nombre augmenté de nucléole par noyau et faible nombre de vacuoles cytoplasmiques ✓ Fréquemment, un petit nombre de lymphocytes
Cholestase extrahépatique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pigments biliaires en quantité excessive et ayant pris l'empreinte des conduits biliaires ✓ Augmentation de nombre de nucléoles dans les hépatocytes ✓ Diminution de la taille des cellules hépatiques ✓ Faible nombre de lymphocytes

Chez les oiseaux, Campbell (1994) recommande la cytologie du foie lorsqu'une biopsie a été réalisée par ailleurs ou lors d'une autopsie.

1.3.4 Biopsie hépatique

L'histopathologie est la technique de référence dans le diagnostic de l'étiologie des pathologies hépatiques. L'échantillon pour l'histopathologie doit être obtenu par biopsie hépatique soit au cours d'une chirurgie soit à l'aide d'aiguille à biopsie de façon échoguidée soit à l'aveugle soit lors d'une endoscopie grâce à une pince à biopsie. Le diagnostic et la valeur pronostique d'une biopsie hépatique dépendent de nombreux facteurs dont le stade et la cause de la maladie, la méthode biopsie utilisée et mais aussi de la conservation du prélèvement. La biopsie est associée à un certain nombre de risques (hémorragie, perforation d'organes, asphyxie suite au passage de liquide d'ascite dans les sacs aériens chez les oiseaux prélevés par endoscopie, risques anesthésiques), le clinicien doit avoir une réelle suspicion d'atteinte hépatique avant de l'envisager. Avant la biopsie il est par ailleurs nécessaire d'évaluer les capacités de coagulation car les animaux ayant une insuffisance hépatique peuvent présenter des coagulopathies. Les détails de ces tests sont développés dans le paragraphe 1.3.1.1. Comme la biopsie nécessite une anesthésie, il est conseillé d'éviter les anesthésiques éliminés par voie hépatique. Une fois la biopsie réalisée plusieurs examens sont possibles : une histopathologie, des empreintes sur lames permettant de faire une cytologie, des cultures (bactériennes et fongiques) ou des recherches d'agents pathogènes par PCR ou immunofluorescence.

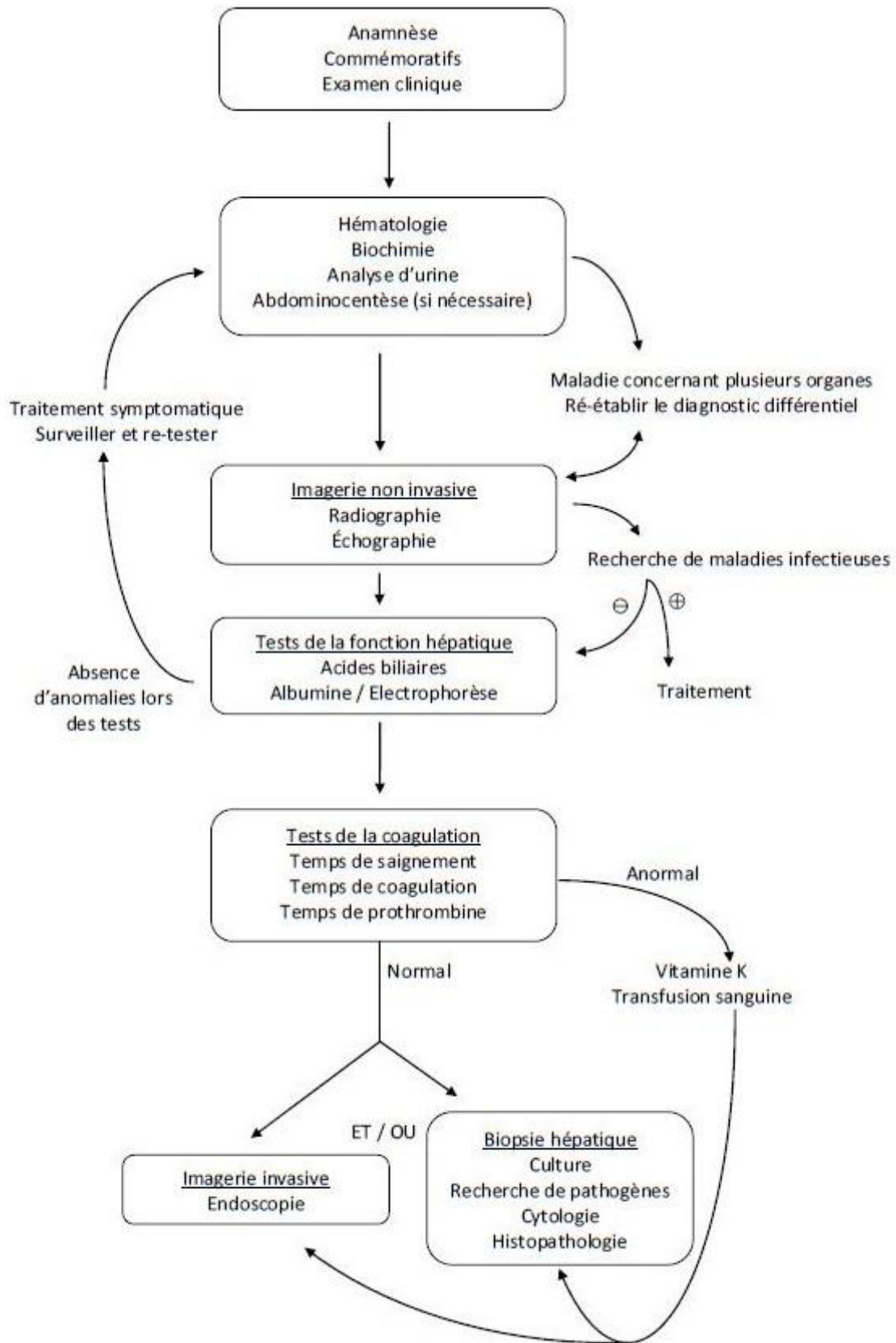
1.3.5 Autopsie

Les techniques précédentes ne permettent pas toujours d'aboutir à un diagnostic. Il peut alors être intéressant, notamment si on est en présence d'un groupe important d'animaux, d'autopsier les premiers animaux décédés afin d'établir un diagnostic pour les autres.

1.4 Synthèse de la démarche diagnostique lors de suspicion d'atteinte hépatique

La démarche à adopter lors de la suspicion d'atteinte hépatique développée dans les paragraphes précédents est synthétisée dans la Figure 1 ci-après. Cette démarche doit s'adapter selon l'espèce considérée (les valeurs de référence de certains dosages ne sont pas toujours disponibles), l'équipement de la clinique (tous ces examens ne sont pas forcément disponibles partout), la pathologie suspectée (certains examens complémentaires peuvent être plus ou moins indiqués), l'état clinique de l'animal (une anesthésie n'est pas toujours possible) ainsi que la volonté et les moyens du propriétaire. Le diagnostic définitif repose en général sur une biopsie hépatique.

Figure 1 : Démarche diagnostique lors d'une suspicion d'atteinte hépatique (adapté de Jaensch, 2000)



2. Étude et traitement des différentes atteintes hépatiques

2.1 Étude générale

2.1.1 Physiopathologie générale

2.1.1.1 Modifications fonctionnelles

Une **insuffisance hépatique** se produit lors d'une atteinte grave ou lors d'atteintes répétitives. Elle peut résulter d'une atteinte aiguë ou chronique. Le foie a une réserve fonctionnelle et une capacité de régénération considérables. La capacité de régénération du foie peut masquer une pathologie hépatique sous-jacente à son début d'évolution. Seules les lésions intéressant la majorité du parenchyme hépatique peuvent provoquer des signes d'insuffisance hépatique. Les lésions focales détruisent rarement suffisamment de parenchyme pour épuiser la réserve hépatique. Quand l'insuffisance hépatique se produit, en général, toutes les fonctions hépatiques ne se perdent pas en même temps mais quand les manifestations cliniques se produisent, le foie est souvent à un stade avancé d'insuffisance hépatique et de modifications structurelles. En général, l'origine des dommages hépatiques ne peut être déterminée que lorsque l'insuffisance hépatique en est à son stade terminal ; elle n'est presque jamais déterminée avant que les signes cliniques n'apparaissent.

Des fonctions hépatiques diminuées peuvent se manifester par des **modifications métaboliques** variées. Le type et la durée de l'affection hépatique peuvent influencer sur la nature de la perturbation métabolique. Les modifications métaboliques les plus fréquentes sont les coagulopathies, l'hypoalbuminémie et une augmentation de la résistance des vaisseaux hépatiques au passage du sang à cause de la fibrose. Par ailleurs, selon Hochleithner *et al.* (2006), quand le régime alimentaire est vraiment non adapté à l'espèce pendant une longue période, on peut présumer que la masse hépatique fonctionnelle est diminuée.

2.1.1.2 Modifications structurelles

Lors d'hépatite, l'inflammation se caractérise par l'infiltration de cellules inflammatoires - accompagnée d'œdème et de congestion- autour des hépatocytes, des conduits biliaires et des vaisseaux sanguins engendrant respectivement une hépatite, cholangite ou une vascularite. La modification ou la destruction du parenchyme hépatique peut entraîner de la régénération, de la fibrose et/ou de l'hyperplasie biliaire.

Lors de la **phase aiguë** de l'inflammation, premièrement, ce sont surtout des changements cellulaires qui se produisent : on peut avoir de l'apoptose, de la nécrose mais aussi de la régénération. Celle-ci n'est possible que si la matrice extracellulaire est intacte. Le foie est alors capable de se régénérer rapidement et efficacement. L'inflammation peut aussi toucher les espaces portes. Dans ce cas, les cellules impliquées sont alors majoritairement des lymphocytes et cette inflammation des espaces portes peut s'accompagner d'extrasation biliaire, de granulomes, d'exsudats purulents, de destruction des conduits biliaires ou encore de fibrose.

Deuxièmement, on observe un afflux de cellules inflammatoires entraînant une **hépatite chronique**. La matrice extracellulaire est alors modifiée. Là où elle a été modifiée, la régénération totale n'est plus possible et l'évolution vers la cicatrisation se fera avec persistance d'un foyer

cicatriciel fibreux dans le tissu, ce qui conduit à la fibrose hépatique, l'hépatite chronique s'installe. La sévérité de l'affection dépend de l'intensité de l'inflammation et de l'étendue de l'apoptose, de la nécrose et de la fibrose. Les premiers stades de la fibrose peuvent répondre à un traitement ou bien au retrait de la cause provoquant les dommages hépatiques mais quand la fibrose est plus avancée, elle est en général irréversible avec les traitements actuellement disponibles. Les cellules stellaires qui normalement sont des cellules stockant des lipides se transforment en cellules myofibroblastiques ce qui augmente leur capacité à produire du collagène ce qui mène à la fibrose. Les cellules stellaires sont activées par de nombreuses cytokines produites par les cellules infiltrant le foie ou directement par des cellules hépatiques (cellules de Kupffer, cellules endothéliales, hépatocytes). Certaines toxines induisent ainsi des modifications de la matrice extracellulaire et peuvent aussi activer les cellules stellaires.

Si le tissu cicatriciel est produit en grande quantité et accompagné de modifications vasculaires et structurelles du foie, cela signifie que l'affection est en train d'évoluer vers la **cirrhose**. Il s'agit d'un processus diffus où la structure du foie évolue avec l'apparition d'anastomoses anormales entre les vaisseaux centrolobulaires et les vaisseaux de l'espace porte et la présence de lobules hépatiques anormaux due à la mort de certains hépatocytes et leur remplacement par d'autres hépatocytes entretenant des relations anormales avec les systèmes biliaire et vasculaire notamment via hyperplasie biliaire. Le tout est associé à une fibrose des tissus (Hochleithner *et al.*, 2006 ; Burgess, 2007 ; Huynh et Laloï, 2013)

2.1.2 Principes généraux de traitement

Comme pour beaucoup d'affections, la prévention reste le meilleur traitement. Une alimentation adaptée à l'espèce, équilibrée, ne contenant ni toxiques ni toxines est un pré-requis.

Les oiseaux et les furets avec une pathologie hépatique peuvent être déshydratés et anorexiques, présenter une perte de poids, une anémie, une septicémie, une hypoglycémie, des coagulopathies, de la diarrhée et chez les oiseaux des problèmes respiratoires (dus à une éventuelle ascite) et une encéphalose hépatique (envisageable chez le furet mais non décrite jusqu'à présent (Huynh et Laloï, 2013)). En plus du traitement étiologique, un traitement symptomatique selon les signes présentés par l'animal s'impose donc. Il faut stabiliser la patient afin d'éviter une dégradation de son état.

2.1.2.1 Réhydratation

La réhydratation est nécessaire afin de maintenir l'état d'hydratation et de corriger la déshydratation. Il est nécessaire de couvrir le besoin d'entretien, les pertes qui ont déjà eu lieu et celles à venir.

2.1.2.1.1 Chez le furet

Chez le furet, la réhydratation se fait en général par voie intraveineuse comme chez les autres carnivores domestiques. Quand l'animal arrive en état de choc, il est d'abord nécessaire de le stabiliser en rétablissant la perfusion et l'oxygénation tissulaires. Le type de solutés, la quantité administrée et le débit de la perfusion dépendent de l'état de l'animal. En général, il est nécessaire d'administrer des cristalloïdes associés ou non à des colloïdes (Ford et Mazzaferro, 2006).

Pour un animal qui n'est pas en état de choc ou après stabilisation de l'animal arrivé choqué, on pourra utiliser un soluté isotonique pour le réhydrater. Le débit de perfusion dépend de la vitesse de déshydratation et de l'état clinique de l'animal que l'on évalue grâce à un examen clinique et grâce aux résultats des explorations de laboratoire.

Afin de pouvoir réhydrater, il est nécessaire d'évaluer le pourcentage de déshydratation du patient selon les critères donnés par le Tableau 5.

Tableau 5 : Signes cliniques permettant d'évaluer l'état d'hydratation d'un animal d'après (Quesenberry et Carpenter, 2012)

Pourcentage de déshydratation	Signes cliniques associés
4-5%	Muqueuses sèches
5-7%	Muqueuses sèches, pli de peau persistant de 3 à 5 secondes
7-9%	Muqueuses sèches, pli de peau persistant 5 à 10 secondes
> 9%	Muqueuses sèches, yeux enfoncés, perte de conscience, pli de peau persistant plus de 10 secondes

La quantité de liquide pour corriger la déshydratation se calcule en multipliant le pourcentage de déshydratation par le poids de l'animal puis par 1000 afin d'obtenir le résultat en millilitres.

$$\text{Volume pour corriger la déshydratation (mL)} = \text{Pourcentage de déshydratation} \times \text{poids vif (kg)} \times 1000 \text{ (mL)}$$

Au volume nécessaire pour corriger la déshydratation, il faut ensuite ajouter le besoin d'entretien et les pertes à venir dues aux désordres en cours (vomissement, diarrhée...), ce qui est résumé par la formule ci-dessous.

$$\text{Volume à perfuser} = \left\{ \begin{array}{l} \text{Besoins d'entretien} \\ + \\ \text{Volume nécessaire à la correction de la déshydratation} \\ + \\ \text{Volume correspondant aux pertes à venir} \end{array} \right.$$

Chez le furet, selon Quesenberry et Carpenter (2012), le besoin quotidien n'a pas été déterminé par des études spécifiques mais il est possible d'évaluer les besoins hydriques du furet en se basant sur ceux du chat soit, d'après Paragon (2012), 30 à 45 mL/kg par jour. Cependant lors d'administration parentérale les auteurs recommandent d'utiliser un besoin d'entretien plus élevé : Quesenberry et Carpenter (2012) recommandent 70 à 95 mL/kg par jour et Remillard (2006) recommande environ 100 mL/kg par jour. Le plan de réhydratation classique consiste à compenser la moitié des pertes sur 12 à 24h et à compenser le reste du déficit hydrique au cours des 48h suivantes. Si le furet présente une déshydratation mais est stable au niveau cardiovasculaire, les pertes hydriques peuvent être compensées sur 12 à 24h. Si la perte de liquide s'est faite rapidement, il est possible de la compenser sur quelques heures. Un moyen pratique de

vérifier que la perfusion est adaptée consiste à peser l'animal plusieurs fois au cours de la journée. Une perte brutale de poids au cours de la journée est corrélée à une perte de liquide et permet d'évaluer si l'animal est en train de continuer à se déshydrater (Ford et Mazzaferro, 2006). Il est aussi possible de peser les alèses utilisées avant et après leur utilisation afin d'évaluer la production d'urine et donc si l'animal est en cours de réhydratation. En revanche, les cathéters urinaires ne sont pas utilisés en pratique courante chez les furets. Par ailleurs jusqu'à la reprise par l'animal d'une alimentation spontanée, il est nécessaire de couvrir ses besoins métaboliques ainsi que de restaurer son équilibre hydroélectrique au niveau cellulaire.

2.1.2.1.2 Chez les oiseaux

L'apport de liquide peut se faire oralement, par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intra-osseuse.

L'administration **per-os** est la technique utilisée pour les oiseaux peu déshydratés ou alors elle s'accompagne d'autres méthodes de réhydratation par exemple par voie intraveineuse ou sous-cutanée (Harrison, *et al.*, 2006). La quantité recommandée est de 30 mL/kg per-os toutes les six à huit heures.

La **voie sous-cutanée** (SC) est la voie la plus utilisée en clinique. L'administration à des animaux en situation critique doit se faire précautionneusement afin d'éviter au maximum de stresser l'animal, de façon idéale en le restreignant le moins possible. Les solutés doivent être réchauffés ce qui permet de lutter contre l'hypothermie et rend l'administration moins douloureuse. Comme chez les mammifères, les animaux débilités n'absorberont pas les liquides par voie SC.

L'administration **intraveineuse** est nécessaire dès lors que l'oiseau est débilité ou présente une hypovolémie importante. Cependant, en médecine aviaire, le choix du traitement peut être compliqué car l'oiseau trop débilité peut mourir de stress au moment de la pose du cathéter, l'administration intraveineuse de fluides pouvant néanmoins être impérative à la survie de l'animal. La pose s'effectue en général à la veine ulnaire, la veine jugulaire droite ou à la veine métatarsale. La mise en place du cathéter est plus facile sous anesthésie mais le risque associé à l'anesthésie doit être considéré. Par ailleurs les oiseaux ont tendance à essayer de retirer le cathéter et à s'infliger des blessures. Une collerette permet d'empêcher cela mais constitue un facteur de stress supplémentaire.

L'administration **intraosseuse** dans l'ulna ou dans le tibiotarse est une alternative à la perfusion intraveineuse. C'est une technique adaptée à la gestion de l'oiseau en choc et pendant les 24 à 48 premières heures de perfusion.

Dans les voies intraveineuse et intraosseuse, la perfusion peut ensuite se faire en continu grâce à un pousse-seringue mais tout comme le cathéter, ce n'est pas toujours bien toléré par les oiseaux. Dans ce cas une administration par bolus peut être réalisée. Les oiseaux tolèrent des bolus de 10 mL/kg administrés sur cinq à sept minutes (Redrobe, 2000) mais ce système peut créer une hypervolémie déclenchant une polyurie ce qui fait que l'oiseau bénéficie moins de l'apport de fluides (Harrison, *et al.*, 2006).

Comme chez le furet, il est nécessaire d'évaluer l'état de déshydratation puis de calculer à l'aide des mêmes formules le volume à perfuser. Le besoin hydrique quotidien des oiseaux est aux alentours de 50 mL/kg/jour soit 5% du poids de l'oiseau (Quesenberry et Hilyer, 1994). L'état d'hydratation quand à lui s'estime notamment grâce à la turgescence, au temps de remplissage

des veines et artères ulnaires. Ainsi un temps de remplissage supérieur à deux secondes indique une déshydratation supérieure à 7 %. Les animaux à 10 % de déshydratation peuvent présenter des yeux creux et des muqueuses sèches. Dans ces cas là, les paupières présentent un pli de peau qui reste en place plus de deux secondes. Par ailleurs, tout comme chez les mammifères, la mesure de certains paramètres de laboratoire permet aussi d'évaluer la déshydratation. Chez les oiseaux il s'agit notamment de l'hématocrite et des solides totaux. Quesenberry et Hilyer (1994) soulignent que la plupart des oiseaux présentés en clinique en urgence ont une anamnèse indiquant une consommation d'eau insuffisante et doivent être considérés comme déshydratés à 5 %.

Ensuite on utilise les mêmes formules que chez les mammifères afin de calculer le volume à perfuser. De façon identique, le plan de réhydratation classique consiste à compenser la moitié des pertes sur 12 à 24h et à compenser le reste du déficit hydrique au cours des 48h suivantes. Chez les oiseaux hypoprotéïnémiques c'est-à-dire présentant moins de 2g/dL de solides totaux, Harrison, *et al.* (2006) conseillent en plus une perfusion d'hydroxyéthylamidon à raison de 10 à 15 mL/kg toutes les huit heures, à répéter une à quatre fois. Enfin chez les animaux en état de choc, il est nécessaire de les perfuser abondamment pour compenser l'hypovolémie mais en faisant attention à l'hémodilution. Comme chez le furet l'ajout de colloïdes aux cristalloïdes peut alors être une option à considérer.

Par ailleurs jusqu'à la reprise par l'animal d'une alimentation spontanée, il est nécessaire de couvrir ses besoins métaboliques ainsi que de restaurer son équilibre hydroélectrique au niveau cellulaire comme chez le furet.

2.1.2.2 Alimentation

Le traitement de soutien accompagnant une affection hépatique consiste à administrer une nourriture adaptée à l'espèce et possédant une forte appétence surtout si l'animal est en dysorexie ou s'il a perdu beaucoup de poids. Par ailleurs, il est nécessaire de vérifier que le propriétaire administre habituellement une nourriture adaptée à l'espèce et de la modifier le cas échéant. En effet, il est fréquent que les propriétaires de NAC ne connaissent pas les besoins de l'espèce qu'ils possèdent.

2.1.2.2.1 Chez le furet

Si l'alimentation habituelle de l'animal n'est pas consommée, il peut être intéressant de proposer une alimentation hyper appétante et riche en calories. Plusieurs présentations d'alimentation pour carnivores sont disponibles en France. Le besoin d'entretien du furet selon Kamphues (1999) cité par Fekete (2005) est de 100 à 150 kcal/kg par jour. Lorsque le furet est en situation critique, Oglesbee (2011) recommande d'administrer la nourriture à la seringue sous forme de nombreux petits repas au cours de la journée. Le fait de réchauffer la nourriture et de l'administrer tiède à la seringue peut aussi augmenter l'appétence. Si cela ne fonctionne pas, comme chez les autres carnivores, on peut poser une sonde nasogastrique, d'œsophagostomie ou même éventuellement une sonde stomacale ou jéjunale. L'auteur précise aussi que si une insuffisance hépatique provoquant de l'ascite est présente, il est nécessaire de réduire l'apport en sodium afin de ne pas favoriser celle-ci.

2.1.2.2.1 Chez les oiseaux

Comme chez le furet, si l'animal est anorexique ou dysorexique, il doit être encouragé à manger plusieurs fois par jour avec une administration à la seringue ou grâce à une sonde de gavage. De manière identique à ce qui a été décrit pour le furet, la nourriture doit être réchauffée et distribuée en deux à quatre repas repartis sur la journée. Plusieurs présentations commerciales existent selon le régime alimentaire de l'oiseau.

2.1.2.3 Transfusion sanguine

Une transfusion sanguine peut être envisagée lorsque l'animal présente une anémie sévère ou une coagulopathie due à une insuffisance hépatique ou encore lorsqu'il est probable qu'il ait perdu une quantité importante de sang (tumeur hépatique hémorragique par exemple). Le besoin pour une transfusion s'évalue notamment via l'hématocrite.

2.1.2.3.1 Chez le furet

Chez le furet, selon Quesenberry et Carpenter (2012), on est amené à envisager une transfusion quand l'hématocrite descend en dessous de 25 % avec des signes cliniques d'anémie ou bien chez un furet thrombocytopénique qui présente des ecchymoses, des pétéchies ou des saignements. Il n'existe pas à proprement parler de groupes sanguins chez le furet et la transfusion présente peu de risque de réactions même sans réalisation d'un cross-match au préalable (Manning et Bell, 1990). Selon le poids du donneur, de 6 à 12 mL peuvent être prélevés. Le sang doit être collecté et mélangé à un anticoagulant tel que l'acide citrique à raison d'un millilitre d'anticoagulant pour six millilitres de sang. Au moment, d'administrer le sang au furet qui en a besoin, il est nécessaire d'utiliser un filtre s'il s'agit d'une transfusion de sang total et un cathéter d'au moins 22G afin d'éviter de lyser les cellules. La perfusion peut aussi se faire par voie intraosseuse.

2.1.2.3.2 Chez les oiseaux

La transfusion est plus rarement nécessaire chez les oiseaux car ceux-ci sont capables de mobiliser leurs érythrocytes immatures et retrouver un hématocrite normal en environ sept jours. Un soutien par perfusion de cristalloïdes et de colloïdes est alors nécessaire (Doneley, 2011). Mais dans certains cas, une transfusion peut quand même être recommandée. Doneley (2000) préconise d'effectuer une transfusion quand l'hématocrite descend en dessous de 20 %. Il est préférable d'effectuer des transfusions homologues mais il est aussi possible d'effectuer des transfusions hétérologues. Le temps de demi-vie est estimé de 6 à 11 jours pour une transfusion homologue et de 3 jours ou moins dans le cas d'une transfusion hétérologue. Des réactions à la transfusion peuvent se produire en particulier si l'on répète les transfusions. De façon similaire à ce qui a été exposé pour le furet dans le paragraphe précédent, le sang est mélangé avec un anticoagulant. Il est possible de prélever jusqu'à 1 % du poids du donneur en sang. Une fois collecté le sang doit être utilisé dans les 12 à 24h car les érythrocytes aviaires ont un métabolisme plus élevé que ceux des mammifères en raison de la présence de leur noyau. Ils consomment aussi 7 à 10 fois plus d'oxygène et se conservent donc mal. Le sang peut être perfusé par voie intraveineuse ou par voie intraosseuse en perfusion continue sur une ou deux heures ou bien par bolus lents sur quelques minutes. Dans le cas de l'administration par bolus, il est nécessaire de faire attention à l'hypervolémie (Doneley, 2011).

2.1.2.4 Gestion de l'ascite

La cause sous-jacente à l'ascite doit être traitée, par exemple s'il s'agit d'hémorragie d'une tumeur hépatique, la chirurgie pourra être considérée comme traitement palliatif ou curatif. Les traitements étiologiques sont développés un peu plus loin dans ce travail.

2.1.2.3.1 Chez le furet

Le traitement symptomatique de choix de l'ascite lors d'insuffisance hépatique est l'utilisation de diurétiques comme le furosémide. Oglesbee (2011) conseille une posologie de 1 à 4 mg/kg PO, SC, IV ou IM. Les animaux présentant une hypoprotéïnémie associée à l'ascite peuvent recevoir, en complément du furosémide, un bolus intraveineux de 10 mL/kg d'hydroxyéthylamidon sur une période de deux à trois heures puis un relai en perfusion continue de 1 à 2 mL/kg/h les 24h suivantes en ne dépassant pas 20 mL/kg/jour. L'hydroxyéthylamidon augmente la pression oncotique et permet de maintenir les liquides dans le compartiment vasculaire. Par ailleurs, si l'ascite est un exsudat septique, une antibiothérapie visant les bactéries mises en évidence doit être considérée.

Enfin, le liquide d'ascite peut être partiellement retiré si les furets présentent une gêne lorsque qu'ils se couchent ou s'ils sont dyspnéiques. Dans ce cas là, seule la quantité nécessaire à la disparition des symptômes doit être retirée.

2.1.2.3.2 Chez les oiseaux

Du fait de l'absence de diaphragme chez les oiseaux, la présence d'ascite peut entraîner une détresse respiratoire. Doneley (2000) conseille de retirer le liquide d'ascite s'il empêche l'oiseau de respirer. La quantité retirée doit être la quantité minimale permettant à l'oiseau de respirer correctement. En effet, enlever le liquide d'ascite diminue les réserves corporelles en protéines chez un oiseau déjà insuffisant hépatique, Lumeji (1994) conseille donc d'enlever une quantité minimale et d'utiliser au maximum des diurétiques comme le furosémide. Doneley (2011) propose une posologie de 0,15 à 2 mg/kg par voie intramusculaire, sous-cutanée ou per-os toutes les douze à vingt-quatre heures pour réduire l'ascite. Si l'oiseau est en détresse respiratoire et qu'il est décidé d'enlever du liquide, lors de la manipulation il existe un risque de passage du liquide dans les sacs aériens et de mort de l'oiseau par noyade.

2.1.2.5 Traitements divers

Chez le **furet**, les affections hépatiques sont fréquemment couplées à des vomissements ou de la diarrhée. Ils ont aussi tendance à faire facilement des ulcères digestifs. Par ailleurs, certaines molécules sont utilisées en soutien hépatique chez les carnivores domestiques. Les diurétiques peuvent aussi prendre part au traitement de l'éventuelle ascite associée à l'affection hépatique. Le Tableau 6 résume les principales molécules utilisées dans ces indications.

Tableau 6 : Traitements non étiologiques des pathologies hépatiques selon Burgess (2007), Oglesbee (2011) et Carpenter et Marion (2013)

Molécule	Classe de la molécule	Posologie	Action
Ursodiol	Hépatoprotecteur	15 mg/kg PO q12h	Diminue l'inflammation des hépatocytes et de l'épithélium biliaire Modifie les acides biliaires ce qui permet une meilleure élimination biliaire des toxines.
S-adénosylméthionine	Hépatoprotecteur et antioxydant	20 mg/kg q24h (il s'agit de la posologie utilisée chez le chien et utilisée par certains auteurs chez le furet)	Effets antioxydants et protection de la membrane cellulaire. Son usage chez le furet est suggéré par Burgess (2007) mais n'a pas été évalué par des études.
Lactulose	Sucre non absorbable dans l'intestin	0,15 à 0,75 mL/kg PO q12h	Permet de réduire l'absorption intestinale de l'ammoniac en modifiant le pH de la lumière digestive et grâce à un effet osmotique. La quantité d'ammoniac présentée au foie est diminuée
Furosémide	Diurétique	1 à 4 mg/kg IM, SC, IV ou PO q8-12h	Réduit l'ascite
Métoclopramide	Antiémétique	0,2 à 1 mg/kg PO, SC ou IM q6-8h	Antagoniste de la dopamine Réduit les vomissements
Maropitant	Antiémétique	1 mg/kg SC q24h	Antagoniste de la neurokinine Réduit les vomissements
Lopéramide	Antidiarrhéique	0,2 mg/kg	Antispasmodique A utiliser avec précaution car peut provoquer une hyperactivité chez le furet
Oméprazole	Antiacide	0,7 mg/kg PO q24h	Inhibiteur de la pompe à protons
Cimétidine	Antiacide	5 à 10 mg/kg PO, SC ou IM q8h	Antagoniste des récepteurs H ₂
Ranitidine	Antiacide	3,5 mg/kg PO q12h	Antagoniste des récepteurs H ₂
Sucralfate	Pansement gastrique	25 à 125 mg/kg PO q8-12h	Prévient les ulcères gastriques

IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire ; qXh : toutes les X heures

Les principales molécules utilisées en complément des traitements étiologiques chez les **oiseaux** sont résumées dans le Tableau 7 d'après Doneley (2011).

Tableau 7 : Traitements non étiologiques des pathologies hépatiques selon Doneley (2011)

Molécule	Classe de la molécule	Posologie	Action
Colchicine	Anti-inflammatoire	0,04 à 0,2 mg/kg PO q24h	Anti-fibrotique et anti-inflammatoire
Furosémide	Diurétique	0,15 à 2 mg/kg IM SC ou PO q12-24h	Réduit l'ascite
Lactulose	Sucre non absorbable dans l'intestin	150 à 650 mg/kg PO q8h-12h	Permet de réduire l'absorption intestinale de l'ammoniac en modifiant le pH de la lumière digestive et grâce à un effet osmotique. La quantité d'ammoniac présentée au foie est diminuée
Ursodiol	Hépatoprotecteur	10-15 mg/kg PO q24h	Diminue l'inflammation des hépatocytes et de l'épithélium biliaire Modifie les acides biliaires ce qui permet une meilleure élimination biliaire des toxines.
IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire ; qXh : toutes les X heures			

Le chardon-marie est par ailleurs cité par certains auteurs mais son usage et ses posologies sont développées dans la deuxième partie de ce travail.

2.2 Étude des différentes affections hépatiques

L'étude des différentes affections hépatiques abordera en premier lieu l'étiologie de chacune d'entre elles avant de s'intéresser aux signes cliniques associés, à leur diagnostic précis, à leur traitement étiologique et enfin à leur suivi à long terme et à leur prévention s'il y a lieu.

2.2.1 Étude chez le furet

2.2.1.1 Maladies inflammatoires du foie : les hépatites

La pathogenèse des hépatites est peu comprise et les causes de la plupart des cas décrits restent généralement inconnues chez les chiens et les chats. Les furets ont été utilisés comme modèle d'hépatite et les mécanismes mis en jeu semblent similaires à ceux mis en jeu chez le chien (Boomkens, *et al.*, 2004).

2.2.1.1.1 Hépatite lymphocytaire

L'hépatite lymphocytaire est fréquente chez le furet et probablement sous-diagnostiquée. De plus, les signes cliniques sont difficiles à différencier de ceux engendrés par d'une affection gastro-intestinale car les deux sont en général concomitantes. La plupart des furets atteints sont âgés de plus d'un an et demi au moment du diagnostic (Burgess, 2007). Certains auteurs suggèrent qu'une infiltration lymphocytaire légère des espaces portes serait normale chez le furet (Fox, 1998). L'hépatite lymphocytaire est en général associée à des affections digestives (maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), inflammation chronique due à une coronavirose). Cela suggère une potentielle extension d'une pathologie digestive vers le foie d'autant plus qu'une inflammation des canaux biliaires associée à celle du foie est souvent notée (Burgess, 2007).

Les modifications biochimiques associées comportent une augmentation de l'ALAT et de la GGT. En particulier, des valeurs d'ALAT situées entre 200 et 700 UI/L suggèrent une hépatite lymphocytaire modérée à grave (Burgess, 2007). Le diagnostic final est confirmé par biopsie hépatique. Il est conseillé d'effectuer au même moment des biopsies du tube digestif et des nœuds lymphatiques.

Selon Burgess (2007), le traitement est similaire à celui des MICI. L'azathioprine à la dose de 0,9 mg/kg *per-os* tous les jours ou tous les deux jours selon la réponse clinique de l'animal est recommandée à long terme. L'évolution de la maladie doit être suivie grâce à des dosages réguliers de l'ALAT et de la GGT, et éventuellement de la lipase et des globulines si elles étaient élevées au moment du diagnostic à cause d'une gastroentérite concomitante. L'auteur conseille aussi d'effectuer une numération formule sanguine (NFS) quatre semaines après le début de la thérapie et ensuite tous les trois à quatre mois tant que l'azathioprine est utilisée. La prednisolone en association à l'azathioprine a été recommandée chez d'autres espèces mais chez le furet, cette association n'est pas recommandée car chez celui-ci, la prednisolone peut exacerber les troubles hépatiques (Burgess, 2007). L'ursodiol à la posologie de 15 mg/kg *per-os* une fois par jour peut être intéressant en complément, en particulier chez les animaux présentant des taux élevés d'ALAT et de GGT, ou encore lorsque l'augmentation de ces taux est réfractaire au traitement, afin de fluidifier les sécrétions biliaires et de réduire la stase biliaire. L'ursodiol présente aussi un effet anti-inflammatoire. La S-adénosylméthionine (SAME) peut apporter un certain bénéfice dans certains cas. Elle a des effets antioxydant et de protection de la membrane cellulaire (Center, 2004). La dose habituelle est de 20 mg/kg pour les chiens, son usage n'a pas encore été évalué chez les furets selon Burgess (2007). Burgess cite aussi le chardon-marie et en particulier la silymarine.

Le contrôle à long terme de la maladie passe par un contrôle de toute affection digestive concomitante comme par exemple des MICI. En effet, le contrôle de la gastroentérite permet souvent la disparition de l'hépatite. Une hépatite lymphocytaire non traitée peut conduire à une cholangiohépatite suppurée aiguë, une cirrhose ou éventuellement des néoplasies (Burgess, 2007).

2.2.1.1.2 Hépatite suppurative

La physiopathologie de l'hépatite suppurative montre qu'en général une gastroentérite lymphocytaire est associée à l'hépatite. Cette gastroentérite conduit à une surpopulation bactérienne intestinale qui colonise ensuite les voies biliaires et le foie provoquant une cholangite et une hépatite lymphocytaire ce qui prédispose l'animal à une cholangiohépatite bactérienne. Quelques cas pourraient survenir suite à un sepsis mais ce n'est pas l'étiologie majoritaire. L'hépatite suppurative a aussi été associée à des cas de myofasciite (Garner, *et al.*, 2007). Des hépatites granulomateuses ont aussi été notées lors de coronavirose ou de mycobactériose (Garner, *et al.*, 2008 ; Martinez, *et al.*, 2008).

Cette affection est beaucoup moins fréquente que l'hépatite lymphocytaire mais souvent plus facile à reconnaître car les signes cliniques associés sont plus marqués notamment dans les cas graves. Certains cas peuvent néanmoins être subcliniques. Les signes cliniques observés sont souvent un abattement, une anorexie, de la fièvre, des vomissements, de la diarrhée et

éventuellement un ictère. L'urine peut aussi présenter une coloration jaune vif ou bien verdâtre à cause de la bilirubinurie. Les cas subcliniques peuvent être suspectés grâce à des dosages biochimiques. En général on a une augmentation de l'ALAT et de la GGT même quand la pathologie est modérée. Les cas sévères peuvent être associés à une augmentation des ALAT supérieure à 1 000 UI/L accompagnée d'une augmentation un peu moins importante de la GGT, de l'ASAT et des PAL. La bilirubine sérique peut elle aussi être augmentée. Comme la bilirubine est filtrée de façon efficace par les reins des furets, on peut donc aussi avoir une bilirubinurie avec une bilirubinémie normale. Il peut y avoir une leucocytose avec une neutrophilie dans certains cas. Comme dans la plupart des affections hépatiques, le diagnostic final nécessite une histopathologie, ce qui permet notamment de différencier l'hépatite suppurative de l'hépatite lymphocytaire.

Le traitement comporte une antibiothérapie large spectre qui doit être initiée dès la suspicion et avant le résultat de l'histologie dans les cas graves. Burgess (2007), recommande d'associer de l'enrofloxacin à la posologie de 5-10 mg/kg *per-os* deux fois par jour et l'amoxicilline à 10-20 mg/kg *per-os* deux fois par jour pendant au moins 15 jours. Un traitement symptomatique doit être instauré incluant si nécessaire une fluidothérapie, une alimentation assistée, des antiémétiques et des anti-diarrhéiques selon les besoins de l'animal. En général, les résultats biochimiques et l'état clinique de l'animal s'améliorent en 3 à 5 jours. Le furet peut même paraître totalement guéri à la fin du traitement. Même dans ces cas là, un dosage biochimique de contrôle après deux semaines de traitement est recommandé. En effet, il est possible que malgré l'amélioration clinique, une augmentation légère de l'ALAT et de la GGT soit toujours présente. Il convient alors de suspecter une hépatite lymphocytaire. Si on constate une augmentation de la lipase et des globulines, il faut suspecter une affection digestive du type MICI. Concernant le long terme, il est nécessaire de traiter toute pathologie sous-jacente afin d'éviter la rechute.

2.2.1.2 Hépatites infectieuses

2.2.1.2.1 Hépatites bactériennes

❖ **Helicobacter**

L'implication de *H. mustelae* dans les affections digestives du furet est prouvée mais ce n'est pas le cas pour les affections hépatiques où son implication reste controversée. La littérature rapporte un cas où *H. cholecystus* a été isolée dans le foie d'un furet présentant une cholangiohépatite mais son implication clinique reste à prouver (Garcia, *et al.*, 2002 ; Huynh et Laloï, 2013). Son étiologie et son traitement ne seront donc pas abordés dans ce travail.

❖ **Campylobacter**

Tout comme *Helicobacter*, *Campylobacter jejuni* est un pathogène associé à des troubles digestifs notamment des épisodes de diarrhée et d'entérocolite chez le furet. Cette bactérie a été isolée dans le foie mais à cause de l'absence d'inflammation et de modifications histologiques associées à sa présence dans le foie, sa pathogénicité n'est pas démontrée (Nemelka, *et al.*, 2009 ; Huynh et Laloï, 2013).

❖ Mycobactérium

Les furets peuvent être naturellement ou expérimentalement atteints par des mycobactéries bovines, aviaires et humaines. C'est une affection courante chez les furets sauvages en Australie et elle est occasionnellement décrite chez le furet domestique (Pollock, 2012). La mycobactériose fait partie des causes à considérer lors d'abcès hépatique (Huynh et Laloi, 2013). *M. avium* et *M. celatum* ont été isolées dans du tissu hépatique de furets présentant une mycobactériose disséminée (Valheim, *et al.*, 2001 ; Saunders et Thomsen, 2006 ; Hofer, *et al.*, 2012). Par ailleurs certaines des expérimentations conduites avec *M. bovis* ont montré que celle-ci peut infecter le foie du furet (McCallan, *et al.*, 2011).

Différents traitements ont été essayés pour des cas de mycobactériose disséminée ou atteignant les poumons. Le seul cas rapporté par Lewington (2007) qui a montré son efficacité était un traitement à base de clarithromycine chez un furet présentant une pneumonie et dont le lavage broncho-alvéolaire a révélé la présence d'une souche de *Mycobacterium abscessus* sensible à la clarithromycine. Deux autres furets auraient été guéris lors d'une infection à *M. genavense* par une association de rifampicine, clofazimine et de clarithromycine mais sont décédés quatre et dix mois plus tard d'autres affections (Pollock, 2012). En raison du potentiel zoonotique de certaines mycobactéries, il faut informer le propriétaire de ceux-ci et envisager soit de traiter soit d'euthanasier en connaissance de cause. D'autres auteurs, en raison du potentiel zoonotique des mycobactérioses du furet, recommandent systématiquement l'euthanasie (Powers, 2009). Par le passé, l'alimentation a pu être un vecteur de transmission. Désormais le risque est plutôt lié à la contamination d'origine humaine. En prévention de l'éventuelle contamination d'origine alimentaire, il convient de distribuer de l'alimentation préparée avec des ingrédients destinés à l'alimentation humaine ou une nourriture ne présentant pas de risques de contamination telle que des aliments secs pour furet.

❖ Sepsis

Le foie peut être atteint d'infection lors de sepsis à cause de la bactériémie qui l'accompagne. Des cas de sepsis associés à *Escherichia coli* provoquant une entérite et une hépatite dans une colonie de furet ont été décrits (Bradley, *et al.*, 2001). Un autre cas impliquant *Corynebacterium mustelae* dans un sepsis fatal ayant touché le foie, les poumons, et les reins chez un furet de 3 ans (Funke, *et al.*, 2010).

2.2.1.2.2 Hépatite parasitaire : la toxoplasmose

Toxoplasma gondii est un parasite intracellulaire obligatoire. Après l'ingestion, les oocystes sporulent et libèrent des sporozoïtes dans le tube digestif. Ceux-ci entrent et se multiplient dans l'épithélium intestinal ainsi que dans les nœuds lymphatiques associés et produisent des tachyzoïtes qui gagnent alors d'autres tissus de l'organisme où la réplication se poursuit. Le furet peut être infecté avec des oocystes de *T. gondii* et jouer le rôle d'hôte intermédiaire. L'infection peut avoir lieu suite à l'ingestion de nourriture contaminée ou le contact avec des fèces de chat (Powers, 2009). Seul un des cas publiés signale une atteinte hépatique. Il s'agissait d'un élevage de furet où la mortalité néonatale atteignait 30 %. A l'autopsie, les animaux présentaient une nécrose multifocale des poumons, du foie et du cœur. Un organisme *toxoplasma-like* a été identifié. Dans cet élevage, une affection congénitale a été suspectée (Thornton et Cook, 1986).

Les signes cliniques associés à la maladie sont variables selon la localisation du parasite. On peut avoir une anémie, des lésions oculaires, une hépatite, des signes nerveux, respiratoires et de la diarrhée auxquels peuvent s'ajouter des signes d'atteinte générale tels que de l'abattement, une hyperthermie et une anorexie.

Le diagnostic repose sur l'anamnèse et l'exposition à une source de parasites et éventuellement sur la réalisation d'une histopathologie ainsi que des méthodes immuno-enzymatique (ELISA) sur le dosage des IgG, des IgM et des antigènes spécifiques de *T. gondii* (Lewington, 2007). Des techniques sérologiques pourraient aussi être employées (Powers, 2009).

Lewington (2007) conseille d'utiliser la pyriméthamine qui est un antiprotozoïque inhibant le métabolisme de l'acide folique et détruisant les tachyzoïtes (Dictionnaire VIDAL 2013) à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg par jour divisé en quatre prises par jour et de l'associer à de la sulfadiazine diluée dans l'eau de boisson à raison de 60 mg/ 100 mL d'eau. Le traitement doit être administré pendant au moins deux semaines car il n'est pas efficace sur les formes enkystées. Le contrôle de la maladie sur le long terme consiste à prévenir les sources d'infestation notamment en contrôlant l'apport alimentaire car de plus en plus de propriétaires nourrissent avec des proies entières ce qui peut favoriser l'apparition de la maladie (Powers, 2009).

2.2.1.2.3 Hépatites mycosiques

❖ **Cryptococcus**

Il y a plusieurs cas rapportés de cryptococcose disséminée chez le furet (Malik, et, 2002 ; Eshar, et al., 2010 ; Morera, et al., 2011) mais l'implication du foie dans la maladie n'est décrite que dans un seul article par Malik, et al (2002). Dans ce cas, les signes respiratoires et neurologiques étaient prédominants. Au vu de la littérature actuelle, cette maladie ne fait donc pas partie des affections à dominante hépatique.

❖ **Pneumocystis carinii**

Pneumocystis carinii est un champignon provoquant des pneumonies chez le furet et chez les personnes immunodéprimées. Lors d'expérimentation, il a été possible de provoquer une infection extrapulmonaire de *P carinii* dans le foie chez une minorité d'individus immunodéprimés mais cette affection n'a pas été rapportée au niveau hépatique chez le furet de compagnie (Oz, et al., 1996 ; Huynh et Laloï, 2013).

2.2.1.2.4 Hépatites virales

❖ **Maladie de Carré**

La maladie de Carré chez le furet est due au même *morbilivirus* de la famille des paramyxoviridés qui provoque la maladie chez le chien. La virus est faiblement résistant dans le milieu extérieur et se transmet par aérosol. Le virus gagne ensuite l'appareil respiratoire d'où il est transporté par les macrophages vers les nœuds lymphatiques régionaux où il se réplique. Le virus passe ensuite dans le sang et gagne les épithéliums malpighiens non kératinisés : les épithéliums respiratoire, gastro-intestinal, urinaire et le système nerveux central. L'incubation dure environ 7 à 10 jours et chez les animaux non vaccinés, la mort arrive en général au bout de 12 à 35 jours après l'exposition selon la souche de virus.

Les signes cliniques sont similaires à ceux du chien : perte de poids, anorexie, hyperkératose du planum nasal et des coussinets, épiphora et jetage (Huynh et Laloï, 2013). Le diagnostic est basé sur les signes cliniques, les commémoratifs (absence de vaccination). Il peut être confirmé par une histologie des tissus où seront visibles de nombreuses inclusions de virus et des syncytiums dans de nombreux tissus y compris le foie et la vésicule biliaire (Evermann, *et al.*, 2001). Des biopsies des différents organes ou de la peau des coussinets peuvent elles aussi être examinées du vivant de l'animal pour y rechercher les corps d'inclusions. Des tests d'immunofluorescence peuvent être réalisés sur le sang, des morceaux de muqueuses, des écouvillons conjonctivaux. Le vaccin n'interfère pas avec ces tests (Huynh et Laloï, 2013).

Il n'y a pas de traitement autre qu'un traitement symptomatique palliatif (Oglesbee, 2011). La mortalité est d'environ 100 % chez les animaux non vaccinés (Evermann, *et al.*, 2001). L'animal diagnostiqué doit être placé en quarantaine et une fois le diagnostic confirmé, l'euthanasie peut être proposée au propriétaire si l'animal se détériore trop. La prévention passe par la vaccination. Elle commence quand le furet est âgé de 6 à 8 semaines et doit être répétée tous les mois jusqu'à la 14^{ème} semaine de vie puis tous les ans (Oglesbee, 2011).

❖ **Influenza**

Les virus de l'influenza font partie de la famille des orthomyxoviridés. Les furets sont relativement sensibles à ces virus. En clinique, on peut rencontrer des furets atteints d'influenza ; les signes cliniques sont majoritairement respiratoires. Expérimentalement, le furet sert de modèles d'étude pour l'influenza. Si les souches de virus utilisées induisent généralement une hyperthermie et une pneumonie sévère, certaines d'entre elles provoquent aussi des lésions hépatiques notamment des hépatites portales sévères lorsqu'ils sont administrés directement dans l'estomac (Lipatov *et al.*, 2009). Ce n'est pas une présentation classique chez le furet de compagnie, qui sont eux traités par un traitement symptomatique lorsque l'influenza atteint l'appareil respiratoire haut, traitement auquel on ajoute, lorsque l'infection se complique d'une pneumonie, une antibiothérapie large spectre en première intention puis éventuellement un prélèvement et une antibiothérapie adaptée le cas échéant.

❖ **Entérite catarrhale épizootique**

L'entérite épizootique catarrhale (ECE) ou coronavirose entérique est due à un *coronavirus* entérique de type 1. Elle peut se compliquer d'une infection bactérienne (*Helicobacter mustalae*...) ou parasitaire (giardiose, cryptosporidiose...). Les anglo-saxons la dénomment également *green slime disease* en raison de la diarrhée de couleur verte qui lui est souvent associée. C'est une affection très contagieuse qui se transmet par contact direct entre furets. Les jeunes animaux de 6 à 16 semaines semblent moins sévèrement affectés *a contrario* des furets plus âgés. La morbidité peut atteindre 100 % mais la mortalité est en général inférieure à 5 %. Le coronavirus provoque initialement une infiltration lymphocytaire de l'épithélium intestinal ainsi qu'une atrophie des villosités ce qui provoque secondairement une diarrhée mucoïde et des vomissements. Suite à cela, les furets guérissent spontanément ou développent une forme chronique de la maladie à cause de l'atrophie des villosités intestinales et/ou des infections secondaires. Une dégénérescence et une nécrose hépatique accompagnent l'ECE mais le mécanisme exact n'a pas été décrit (Murray *et al.*, 2010 ; Oglesbee, 2011 ; Huynh et Laloï, 2013).

Cette maladie provoque majoritairement une entérite et une hépatite responsables des signes cliniques : une diarrhée verte profuse et mucoïde, un abattement, de la déshydratation, une

anorexie, de la perte de poids et éventuellement la mort. Les dosages biochimiques montrent souvent une ASAT supérieure à 700 UI/L et une augmentation des PAL à cause de la nécrose hépatique et la mobilisation des graisses stockées dans le foie. La radiographie peut montrer un iléus généralisé de l'intestin grêle. Le diagnostic définitif repose sur des biopsies intestinales et hépatiques. L'immunofluorescence peut alors être utilisée pour détecter le virus. Le virus entérique est alors différentiable de la forme systémique par PCR.

Le traitement comprend un traitement symptomatique qui selon l'état du furet peut comporter une hospitalisation afin de réhydrater l'animal et assurer la couverture de ses besoins alimentaires. Lors de vomissements, des antiémétiques peuvent s'ajouter à l'arsenal thérapeutique. Le métoclopramide à la posologie de 0,2 à 1 mg/kg PO, SC ou IM trois à quatre fois par jour ou le maropitant à la posologie de 1 mg/kg SC une fois par jour peuvent être utilisés. Par ailleurs, les furets sont sujets aux gastrites, en particulier lors de d'anorexie ou de dysorexie. L'oméprazole à la posologie de 0,7 mg/kg PO une fois par jour ou la cimétidine à la posologie de 5 à 10 mg/kg PO ou SC trois fois par jour sont utilisés afin de prévenir ou traiter ce problème. Du lopéramide à 0,2 mg/kg deux fois par jour peut être utilisé mais présente certaines contre-indications notamment car il provoque une hyperactivité chez les furets. Il est aussi nécessaire de traiter toute infection bactérienne ou parasitaire concomitante. Si l'animal présente une diarrhée hémorragique, hypersécrétante ou lors de suspicion d'infection bactérienne concomitante, une antibiothérapie peut être entamée. Si l'animal présente une diarrhée chronique de la vitamine B12 peut être ajoutée au traitement (Oglesbee, 2011).

Le pronostic est réservé chez les animaux sévèrement atteint. Il est bon chez les animaux qui sont pris en charge précocement et survivent au premier épisode. Il est toutefois important de signaler aux propriétaires que les rechutes sont fréquentes et que l'animal peut développer une malabsorption chronique qui devra être traitée par de la prednisolone. Ils doivent par ailleurs désinfecter correctement chez eux, en particulier s'ils possèdent plusieurs furets (Murray *et al.*, 2010 ; Oglesbee, 2011).

❖ **Coronavirose systémique**

Il s'agit aussi d'un coronavirus de type 1. C'est une maladie de découverte récente qui a été pour la première fois reconnue en Espagne en 2004 (Martinez *et al.*, 2006 ; Murray *et al.*, 2010). Elle se caractérise par une périvasculite et une péritonite qui ressemble à la forme sèche de la Péritonite Infectieuse Féline (PIF) chez le chat. La mortalité associée est très élevée. Les animaux touchés ont souvent moins de 18 mois. La physiopathologie exacte est inconnue pour le moment ; il est pour l'instant supposé qu'elle est proche de la forme sèche de la PIF c'est-à-dire une forme mutée de coronavirus qui peut devenir plus virulente chez certains individus ne possédant pas une réponse immunitaire suffisante (Murray *et al.*, 2010 ; Oglesbee, 2011). La maladie se caractérise par des lésions granulomateuses ou pyogranulomateuses de la séreuse de la plupart des organes abdominaux dont le foie et peuvent aussi toucher les poumons voir le système nerveux central.

Les signes cliniques associés sont non-spécifiques et similaires à ceux décrits chez les chats atteints de PIF : amaigrissement, abattement, diarrhée chronique, dysorexie ou anorexie et vomissements. Les signes nerveux rapportés mais pas toujours présents, comprennent une paralysie des postérieurs ou des quatre membres, une ataxie, des tremblements et des épisodes convulsifs. Les animaux peuvent éventuellement être présentés en première intention pour des signes nerveux uniquement par exemple des crises convulsives ou un syndrome vestibulaire. Des signes moins

fréquents peuvent inclure des signes respiratoires. A la palpation abdominale il est fréquent de palper des masses abdominales ou de détecter une néphromégalie ou une splénomégalie. La numération formule montre souvent une anémie non régénérative, une hyperglobulinémie. La biochimie quand à elle, montre souvent une augmentation de l'ALAT, des PAL, de l'urée et de la lipase. A l'électrophorèse, une gammopathie polyclonale évoque la maladie. Une sérologie peut être effectuée. Elle ne permet de confirmer que l'exposition mais pas la cause de la maladie en cours. La maladie aléoutienne doit aussi être exclue. Le diagnostic définitif repose sur l'immunohistochimie de lésions pyogranulomateuses suivie d'une PCR pour différencier de la forme entérique du virus.

Le traitement repose sur un traitement symptomatique de soutien selon les besoins de l'animal. La pathologie étant probablement immuno-médiée, Oglesbee (2011) recommande d'utiliser de la prednisolone à la dose de 1 à 2 g/kg PO deux fois par jour jusqu'à amélioration clinique puis de baisser la dose. A la prednisolone, l'auteur associe des protecteurs gastriques tels que le sucralfate ou la cimétidine en raison de la susceptibilité du furet aux pathologies gastriques. Elle y associe éventuellement l'azathioprine pour ses effets immunomodulateurs. Elle utilise aussi la doxycycline pour ses propriétés antibiotiques et anti-inflammatoires à la dose de 10 mg/kg PO deux fois par jour. Elle cite aussi des médicaments utilisés chez le chat atteint de PIF mais dont l'efficacité et la toxicité n'ont pas été testées chez le furet ; il s'agit des interférons pour l'aspect immunostimulant et de la pentoxifylline pour le traitement de la vascularite. Par ailleurs, l'auteur rapporte que la S-adénylméthionine et la silymarine ont été utilisées comme antioxydants en association aux traitements immunomodulateurs.

Le pronostic est fortement réservé, la plupart des animaux décédant de la maladie. Ceux qui survivent nécessitent en général un traitement sur le long terme et les rechutes sont fréquentes (Murray *et al.*, 2010 ; Oglesbee, 2011).

❖ **Maladie aléoutienne**

La maladie aléoutienne est provoquée par un *parvovirus* et touche les furets et les visons. C'est une affection débilitante provoquant des signes nerveux mais tous les animaux touchés ne développent pas de signes cliniques. Les animaux peuvent être porteurs sains et ne jamais développer la maladie ou bien la développer plusieurs mois ou années après avoir été infectés. Certains animaux présentent même une virémie transitoire puis éliminent le virus en ayant ou non présenté des signes cliniques. La transmission peut se faire par aérosol ou par contact direct. Au contraire des parvovirus canins et félins, les signes cliniques sont dus au dépôt d'immuns complexes mais pas à la cytotoxicité du virus. Ces dépôts engendrent une glomérulonéphrite, de l'arthrite mais aussi des infiltrats lymphoplasmocytaires dans le foie, les reins, la rate, les nœuds lymphatiques, les systèmes digestif et nerveux. Les dommages hépatiques sont en général caractérisés par une hyperplasie des conduits biliaires et une hépatite portale lymphoplasmocytaires. La présence du virus déclenche une réponse immunitaire humorale mais celle-ci n'est pas protectrice (Oglesbee, 2011).

Les signes cliniques sont non-spécifiques : abattement, anorexie, éventuellement méléna, toux et dyspnée. Cette pathologie doit être suspectée lors de perte de poids chronique associée à de l'abattement, une anorexie intermittente ou lors de signes neurologiques (paralysie des membres postérieurs, tremblements de la tête, incontinence fécale et/ou urinaire) associés à une

hypergammaglobulinémie. Lorsque la maladie implique le foie, les enzymes hépatiques peuvent être augmentées (Oglesbee, 2011).

Le diagnostic définitif n'est pas aisé car le portage asymptomatique est fréquent. La sérologie montre une exposition au virus dans le passé mais des titres positifs en anticorps sont fréquents chez des furets asymptomatiques (Welchman *et al.*, 1993). Des tests par immunofluorescence et par PCR ont été développés mais ne sont pas disponibles partout. Les virus peuvent éventuellement être identifiés sur des échantillons de tissus par microscopie électronique. L'histopathologie permet de mettre en évidence les dépôts d'immuns complexes dans les organes affectés. Dans le foie on notera, une hépatite lymphoplasmocytaire portale et périportale.

Le traitement consiste en un traitement symptomatique associé à un traitement anti-inflammatoire. Burgess (2007) utilise de l'azathioprine à la posologie de 0,9 mg/kg PO une fois par jour à laquelle il associe de l'enrofloxacin à la posologie de 5 mg/kg PO une fois par jour et de l'amoxicilline PO deux fois par jour qui pourraient éventuellement réduire les désagréments liés à la diarrhée et éviter une éventuelle surpopulation bactérienne dans le tube digestif ou une entérite. Le pronostic est bon à réservé chez les furets asymptomatiques positifs à la sérologie. Quand la pathologie se développe, le pronostic dépend de la souche virale et de l'organe touché. Le pronostic est réservé chez les animaux sévèrement atteints et chez les animaux présentant des signes neurologiques. Il n'existe pas de vaccin car la physiopathologie de la maladie ne s'y prête pas.

❖ Hépatite E

L'hépatite E provoque une inflammation hépatique chez l'homme et peut provoquer la mort des femmes enceintes. Les animaux domestiques, dont le furet, sont supposés porteurs de la maladie. L'importance clinique de cette maladie n'a pas été rapportée chez le furet mais elle doit être gardée à l'esprit en raison de son potentiel zoonotique (Huynh et Laloi, 2013).

2.2.1.3 Hépatites toxiques et intoxication au cuivre

2.2.1.3.1 Hépatites toxiques

Les hépatites toxiques sont peu rapportées chez le furet (Huynh et Laloi, 2013). La toxicité hépatique de l'aflatoxine n'a pas été prouvée à l'heure actuelle chez le furet. Dans l'étude de Platonow et Beauregard (1965), les furets nourris pendant un mois avec des poulets ayant reçu 3 ppm d'aflatoxine dans leur ration pendant plusieurs semaines, n'ont pas montré de modifications histologiques du foie.

L'intoxication au paracétamol provoquant une nécrose hépatique aiguë, une méthémoglobinisation, une baisse du glutathion et une insuffisance rénale a été rapportée (Dunayer, 2008).

Le traitement de l'intoxication au paracétamol chez le furet est similaire à celui utilisé chez les carnivores domestiques (Lewington, 2007). Il comprend un traitement symptomatique associé à un traitement permettant au maximum de rétablir le niveau de glutathion, de reconverter la méthémoglobine en hémoglobine et d'empêcher ou de traiter la nécrose hépatique et l'insuffisance rénale. La N-acétylcystéine se fixe aux métabolites du paracétamol et accélère leur élimination et sert de précurseur au glutathion. La posologie utilisée est initialement de 140 mg/kg

d'une solution de 5 % de NAC chez les autres carnivores domestiques puis une dose de 70 mg/kg toutes les 4h pour 3 à 5 traitements. L'utilisation de la N-acétylcystéine associée à la vitamine C et à la cimétidine a montré de meilleurs résultats que la N-acétylcystéine seule. La dose de vitamine C utilisée chez le chien et le chat est de 30 mg/kg toutes les 6 à 12h PO ou IV. La vitamine C sert de réserve d'oxydants pour la réduction de méthémoglobine en hémoglobine. La cimétidine peut permettre d'inhiber l'oxydation du cytochrome P450 dans le foie. La dose utilisée est la même que celle utilisée de façon classique chez le furet. La présence de méthémoglobine dans le sang ainsi les enzymes hépatiques doivent être mesurées.

2.2.1.3.2 Intoxication au cuivre

L'intoxication au cuivre n'a été rapportée qu'une fois dans la littérature chez deux furets ayant de liens de parenté. Une cause génétique est donc supposée d'autant plus que les animaux présentaient le même phénotype et qu'aucune source de cuivre n'a été retrouvée dans l'environnement. Les signes cliniques étaient non spécifiques et comprenaient la dépression du système nerveux central, un ictère chez un des deux furets, une hypothermie et un abattement. Le diagnostic a été établi car il y avait des concentrations importantes de cuivre dans le foie ainsi que des modifications hépatiques histologiques. Les deux furets ont reçu un traitement symptomatique mais sont tous les deux décédés (Fox, *et al.*, 1994).

2.2.1.4 Lipidose hépatique, hépatopathie vacuolaire et cirrhose

2.2.1.4.1 Lipidose hépatique

Comme rappelé dans le paragraphe sur la physiologie du foie, celui-ci joue un rôle clé dans la métabolisation, le stockage et l'exportation des lipides et des lipoprotéines. Les furets sont capables de métaboliser la graisse viscérale et les acides gras polyinsaturés ce qui les prédispose à la stéatose hépatique. Pour ces raisons ils ont été utilisés comme modèle expérimental de lipidose hépatique (Nieminen *et al.*, 2009). Dans l'étude expérimentale de Nieminen *et al.* (2009), cinq jours de privation de nourriture chez des furets ayant reçu au préalable une alimentation riche en graisses sont suffisants pour voir apparaître une stéatose hépatique. En clientèle, les furets les plus susceptibles d'en développer sont les animaux obèses ou recevant une ration trop riche en graisses (Burgess, 2007 ; Huynh et Laloï, 2013). Toute cause d'anorexie, de perte de poids soudaine ou de maladie débilitante peut engendrer de la lipidose hépatique. Ainsi, la lipidose a été rapportée suite à des cas de maladies gastriques chroniques, de mégacœsophage, de diabète sucré, de toxémie de gestation et lors d'infection à *coronavirus* (Huynh et Laloï, 2013). L'usage des anti-inflammatoires stéroïdiens et des affections endocriniennes peuvent aussi prédisposer à la lipidose hépatique (Burgess, 2007).

La plupart des cas sont subcliniques. Les dosages biochimiques sont en général dans les normes ou montrent une augmentation légère de l'ALAT, des PAL et de la GGT. Le diagnostic définitif nécessite une biopsie. Le foie apparaît de couleur marron à jaunâtre et l'histopathologie montre une vacuolisation lipidique des hépatocytes. Il est nécessaire de chercher une autre affection car la lipidose hépatique est en général secondaire à autre chose.

Le traitement nécessite premièrement le contrôle des affections concomitantes, deuxièmement à maximiser l'apport calorique via notamment une alimentation forcée réalisée en général à la

seringue directement dans la gueule ou éventuellement à l'aide d'une sonde nasogastrique et enfin le traitement consiste à gérer la pathologie rénale. Des antibiotiques à large spectre peuvent être utiles si l'on suspecte une éventuelle surpopulation bactérienne dans le tube digestif ou une hépatite suppurative évoluant de façon concomitante. Burgess (2007) conseille dans ce cas d'associer de l'enrofloxacin à la posologie de 5 mg/kg PO une fois par jour à de l'amoxicilline PO deux fois par jour. Il propose aussi d'utiliser de l'ursodiol à la posologie de 15 mg/kg PO une fois par jour pour diminuer l'éventuelle stase biliaire. Le pronostic est bon pour les furets souffrant de lipidose hépatique à condition que la cause sous-jacente soit identifiée et traitée.

2.2.1.4.2 Hépatopathie vacuolaire

Cette affection est souvent subclinique et découverte lors de l'histopathologie. Elle est souvent la conséquence de dysendocrinies telle qu'une maladie surrénalienne qui provoque une augmentation des hormones sexuelles dont l'œstradiol mais l'administration de corticostéroïdes peut aussi provoquer cette maladie.

Les signes cliniques s'ils sont présents sont non-spécifiques et comprennent de l'abattement, de la dysorexie. Une augmentation faible à modérée mais persistante de l'ALAT -aux alentours de 200 à 350 UI/L- et moins fréquemment une augmentation de la GGT peuvent accompagner cette affection mais ce n'est pas toujours le cas. Le diagnostic différentiel se fait avec l'hépatite lymphocytaire. Les deux maladies peuvent être associées, l'ALAT se situe alors plus souvent autour de 450 à 500 UI/L mais sans signes cliniques francs. La confirmation d'une ou des deux affections repose sur l'histologie. Celle-ci montre une augmentation de la vacuolisation des hépatocytes.

Le traitement nécessite la résolution des affections sous-jacentes et un traitement symptomatique. L'ursodiol à la posologie de 15 mg/kg PO une fois par jour peut compléter le traitement (Burgess, 2007).

2.2.1.4.3 Cirrhose

La cirrhose n'est pas très fréquente chez le furet, c'est l'évolution finale de lésions hépatiques chroniques résultant en général d'une hépatite chronique non diagnostiquée. Quand l'animal présente une cirrhose, le foie est proche de l'insuffisance et les furets peuvent être présentés en clinique avec des signes variés tels que l'abattement chronique, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, un ictère et une perte de poids. Les animaux qui paraissent être touchés par une affection aiguë se rajoutant à une pathologie chronique peuvent souffrir d'une hépatite bactérienne aiguë en plus de la cirrhose.

Les dosages biochimiques sont compatibles avec des dommages hépatiques et une perte de la fonction. Ils montrent généralement une ALAT et une GGT légèrement à fortement augmentées et en général la bilirubine est elle aussi augmentée. L'ASAT et les PAL ainsi que les acides biliaires peuvent aussi être augmentés. S'il y a une pathologie digestive associée, la lipase et les globulines peuvent elles aussi peut-être augmentées. L'échographie peut montrer des modifications de la taille et de la consistance du foie. Le diagnostic final nécessite une biopsie. Si celle-ci se réalise par chirurgie, il est nécessaire de stabiliser l'animal avant d'intervenir. Le foie est de petite taille, de consistance ferme et irrégulière. De temps en temps, des plages de régénérations sont notées. A l'histologie, on note une fibrose marquée qui s'accompagne de plages de régénération mais aussi

une perte d'hépatocytes sains. Une inflammation lymphocytaire ou neutrophilique peut éventuellement compléter le tableau.

Le pronostic à long terme est mauvais. Il est nécessaire de fournir aux animaux une nourriture riche en calories et ajustée en protéines de bonne qualité. Une antibiothérapie au long court peut être indiquée lorsque l'histopathologie révèle une composante suppurative ou si initialement l'administration d'antibiotiques a montré une amélioration clinique ou biochimique. Burgess (2007) conseille dans ce cas d'associer de l'enrofloxacin à la posologie de 5 mg/kg PO une fois par jour à de l'amoxicilline PO deux fois par jour. L'ursodiol à la posologie de 15 mg/kg PO une fois par jour peut aussi compléter le traitement à long terme.

2.2.1.5 Affections des canaux biliaires

2.2.1.5.1 Cholécystite

La cholécystite est une inflammation de la vésicule biliaire apparaissant en général suite à une lithiase ou de boue biliaire. L'accumulation de bile qui en résulte est propice au développement de bactéries. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* ont été retrouvés lors d'analyse de bile associées à une cholécystite. La bile peut être prélevée lors d'une échographie par cholécystocentèse et envoyée pour analyse bactériologique (Huynh et Laloi, 2013). A l'échographie des bulles peuvent être visualisées ce qui permet la suspicion d'une cholécystite emphysémateuse et d'une bactérie produisant du gaz. La vésicule biliaire peut aussi se déchirer et peut entraîner une péritonite.

La littérature ne présente pas de traitement de la cholécystite chez le furet. Chez le chien et le chat, Ettinger (2010) explique qu'il est possible d'utiliser un traitement médical associé ou non à un traitement chirurgical. Le traitement médical se compose d'antibiotiques, fluidothérapie et d'analgésiques. Idéalement, l'antibiothérapie est déterminée grâce à des cultures effectuées sur la bile obtenues par cholécystocentèse, par abdominocentèse ou par chirurgie. La cholécystocentèse peut être utilisée aussi bien comme un outil diagnostique que comme traitement. Dans les cas modérés, une antibiothérapie efficace sur les anaérobies est souvent choisie (fluoroquinolones, métronidazole ou chloramphénicol). L'antibiothérapie doit être administrée pendant au minimum un mois voir plus longtemps selon les cas. Dans les cholécystites sévères ou dans les cas où de la péritonite est présente, la cholécystectomie est le traitement de choix car cela permet de retirer la source principale d'infection. Dans le cas où du gaz est présent, la chirurgie est nécessaire à cause du fort risque de rupture de la vésicule biliaire et de péritonite septique. Il est nécessaire de stabiliser autant que possible les animaux avant la chirurgie mais une stabilisation adéquate n'est pas toujours possible sans chirurgie.

2.2.1.5.2 Obstruction extrahépatique des canaux biliaires

L'obstruction extrahépatique des canaux biliaires (OECB) associée à une cholangiohépatite est rapportée dans la littérature par Hauptman *et al.* (2011). Dans les deux cas rapportés par ces auteurs, l'ALAT et la bilirubine étaient très augmentés (>1000 UI/L et >60 UI/L respectivement) associés à une augmentation modérée des PAL et de l'ASAT. Une bilirubinurie était présente dans les deux cas. Dans les deux cas, la découverte et le retrait chirurgical d'un bouchon de protéines a permis de résoudre le problème. La présence d'un mucocèle biliaire n'a pu être exclue car la vésicule biliaire n'a pas été retirée. Les cultures bactériologiques effectuées sur le contenu des

canaux biliaires n'ont pas mis en évidence la présence de protéines. Un autre cas d'OECB diagnostiqué à l'autopsie a été rapporté. Dans ce cas là, l'obstruction était due à une hyperplasie kystique de la vésicule biliaire (Reindel et Evans, 1987).

Un cas d'obstruction partielle par des cholélithiases conduisant à une cholestase a été rapporté (Hall et Ketz-Riley, 2011). Les auteurs ont noté une augmentation très importante de l'ALAT (>1000 UI/L), de la GGT (97 UI/L), de la bilirubine (6,2 mg/dL), des PAL (361 UI/L) et du cholestérol (458 mg/dL). L'épithélium du canal commun présentait une hyperplasie marquée, de l'inflammation neutrophilique et de la nécrose hépatique mais aucune croissance bactérienne lors de la culture n'est décrite dans ce cas.

Selon Hauptman (2011), les obstructions des conduits biliaires peuvent être fonctionnelles (contractions de la vésicule insuffisante ou épaissement des conduits) ou structurelles (résultant d'une cholélithiase ou d'un bouchon muqueux). Chez le chien, la présence d'une pancréatite est la première cause d'OECB tandis que chez le chat il s'agit des tumeurs et maladies inflammatoires du tractus biliaire ou du pancréas (Pike *et al.*, 2004). La pancréatite est rare chez les furets même si l'hypoéchogénéité du pancréas, sans conséquence clinique, est fréquente dans cette espèce (Huynh et Laloï, 2013).

Le traitement utilisé par Hauptman (2011) se constituait d'un traitement symptomatique et d'une cholédochotomie après stabilisation de l'état clinique des animaux. Ce traitement a été associé une antibiothérapie à l'aide d'amoxicilline-acide clavulanique à 25 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 12h. Les furets ont récupérés rapidement après la chirurgie.

2.2.1.5.3 Coccidiose

La coccidiose est fréquente chez les furets. Elle est en général subclinique ou associée à de la diarrhée. Un cas de coccidiose biliaire chez un furet de 9 semaines provenant d'un laboratoire de recherche a été rapporté (Williams *et al.*, 1996). Selon Huynh et Laloï (2013), La coccidiose hépatique doit être considérée chez les jeunes furets montrant des signes de diminution de la coccidiose hépatique et d'obstruction des conduits biliaires. A l'autopsie, on note un foie de taille augmentée avec des abcès nodulaires et des conduits biliaires distendus. La vésicule biliaire peut aussi être de taille augmentée. Des parasites peuvent être isolés à l'histopathologie et des ookystes peuvent se retrouver dans la bile.

Pour le traitement de la coccidiose, les molécules commercialisées en France et conseillées par Lewington (2007) sont le trimétoprime-sulfamides, le décoquinatate et l'amprolium . Le décoquinatate et l'amprolium ne sont disponibles que sous forme de gros conditionnement pour les volailles. La posologie du trimétoprime-sulfamide est de 30 mg/kg PO (Burgess, 2007 ; Carpenter et Marion, 2013). Le traitement doit durer deux semaines et un test de flottaison doit être réalisé à la fin pour vérifier l'absence du parasite. Pour les animaux chez lesquels l'affection est subclinique, une augmentation du poids est notée et les animaux peuvent devenir plus actifs. La prévention passe par une hygiène des locaux et des tests de flottaison réguliers quand l'endroit reçoit souvent des jeunes animaux (en animalerie par exemple).

2.2.1.6 Néoplasies

Le foie est un site courant de tumeurs qu'elles soient primaires ou métastastiques. Une étude réalisée par le Armed Forces Institute of Pathology et cité par Boussarie (2008) a dénombré, à

partir des données de la littérature, parmi 1525 tumeurs chez des furets, 25 tumeurs primaires du foie et 71 tumeurs hépatiques résultant de métastases. Les tumeurs les plus fréquentes sont les lymphomes, les adénocarcinomes, les adénomes hépatobiliaires et les adénocarcinomes biliaires. Les tumeurs primaires seraient plus souvent de couleur plus foncées que les métastases. La susceptibilité des mustélidés aux hépatotoxines et aux substances hépatocarcinogènes sont évoquées comme une des causes expliquant la forte incidence des tumeurs hépatiques (Carter *et al.*, 1969 ; Koppang et Rimeslatten, 1976 ; Koppang et Helgebostad, 1987).

Les tumeurs hépatiques sont difficiles à suspecter sauf s'il est possible de les palper ou lors d'un examen d'imagerie où elles seraient visibles. Les signes cliniques et les dosages biochimiques sont similaires à ceux rencontrés lors d'hépatite. Les tumeurs hépatiques peuvent aussi être suspectées quand les paramètres biochimiques tels que l'ALAT et la GGT, quelques fois l'ASAT, les PAL ou la bilirubine, montrent des augmentations importantes. Le diagnostic différentiel principal est l'hépatite suppurative.

2.2.1.6.1 Adénome hépatobiliaire : Hépatomes bénin

Les adénomes hépatobiliaires sont des tumeurs bénignes qui peuvent entraîner des signes cliniques soit parce qu'ils provoquent des lésions des tissus hépatique et altèrent ainsi la fonction du foie soit parce qu'ils provoqueraient des hypoglycémies (Burgess, 2007). Les signes cliniques peuvent inclure de l'abattement, de la perte de poids, de l'anorexie, de la bilirubinurie et éventuellement un ictère. Les dosages biochimiques peuvent montrer ou non des modifications telles qu'une augmentation de l'ALAT ou de la GGT. Lors d'hypoglycémie associée, il est nécessaire d'exclure un insulinome. Lors de la chirurgie, qui constitue le traitement, on retrouve typiquement une masse aux contours irréguliers n'impliquant qu'un seul lobe, souvent résécable. Le pronostic est alors bon.

2.2.1.6.2 Adénocarcinome hépatocellulaire et adénocarcinome biliaire

L'adénocarcinome hépatocellulaire est une tumeur maligne agressive qui peut concerner un ou plusieurs lobes et qui peut métastaser. Un cas rapporté par Burgess (2007) montre une ALAT à 400 UI/L, une GGT à 102 UI/L, des PAL dans les normes, une lipase à 605 UI/L et des globulines à 3,1 g/dL. Le traitement est la résection chirurgicale lorsque c'est possible. A la laparotomie, on trouve une à plusieurs masses irrégulières, de couleur foncée intéressant un ou plusieurs lobes avec ou sans métastases. Les masses isolées peuvent être retirées. Lors de lésions agressives, une exérèse partielle peut ralentir la progression pour un temps mais ce n'est qu'un traitement palliatif. Le pronostic est sombre si les lésions ne sont pas détectées précocement.

L'adénocarcinome biliaire est rencontré de façon occasionnelle. Les signes cliniques ainsi que le comportement agressif sont similaires à ceux de l'adénocarcinome hépatocellulaire. Le traitement et le pronostic sont similaires.

2.2.1.6.3 Métastases hépatiques

Burgess (2007) rapporte que les tumeurs les plus courantes résultent de métastases notamment les lymphomes et les adénocarcinomes surrenaliens. Ces tumeurs se présentent en général sous forme de masses pâles multiples sur le foie, certaines tumeurs de la surrenales droite peuvent

s'étendre au foie sans provoquer de métastase ailleurs. Le traitement des métastases est en général seulement palliatif et peut inclure de la chimiothérapie. Le pronostic est réservé à sombre.

2.2.2 Étude chez les oiseaux

2.2.2.1 Maladies nutritionnelles et métaboliques

2.2.2.1.1 Lipidose hépatique

La lipidose hépatique apparaît soit quand les animaux consomment trop de lipides notamment lorsqu'ils consomment une alimentation qui en est trop riche (typiquement lorsque l'alimentation se compose uniquement de mélanges de graines), soit quand la lipolyse augmente (par exemple lors de diabète ou au moment de la ponte), soit quand la capacité d'oxydation des acides gras par le foie est diminuée, soit quand la capacité du foie à excréter les acides gras transformés dans la circulation sanguine est réduite (ce qui est en général dû à un manque de certains facteurs lipotropiques tels que la choline, la biotine, la méthionine...). Ces différentes causes peuvent aussi s'associer entre elles. Le foie d'un oiseau atteint de lipidose est en général de taille augmentée, jaune pâle et friable. Histologiquement on constate une vacuolisation des hépatocytes (Doneley, 2011).

La présentation typique de cette pathologie est un oiseau anorexique avec un comportement normal même s'il peut présenter d'autres signes d'atteinte hépatique développés dans le paragraphe 1.2. à propos de l'examen clinique. Une NFS ainsi que des dosages biochimiques peuvent permettre de confirmer le diagnostic et d'orienter le traitement. Le sérum est souvent lipémique malgré l'anorexie. Une leucocytose est souvent notée. Les dosages biochimiques peuvent être dans les normes ou peuvent montrer une augmentation des acides biliaires, de l'ASAT, de la LDH, du cholestérol et des triglycérides (Hochleithner *et al.*, 2006).

Le traitement nécessite une diminution de la part lipidique de l'alimentation et une augmentation de la part protéique ainsi qu'un apport de glucides afin de remplacer les graisses comme source principale de calories. Les patients anorexiques peuvent nécessiter un gavage à la sonde jusqu'à reprise d'une alimentation spontanée. L'apport protéique ne doit pas être restreint sauf si une encéphalose hépatique est présente. Une fluidothérapie est nécessaire chez les patients anorexiques. La vitamine E –en tant qu'antioxydant- et un complexe de vitamines du groupe B peuvent être bénéfiques (Doneley, 2011). Un soutien métabolique via l'administration de lactulose, de chardon-marie, de psyllium et de SAME est conseillé par certains auteurs (Hochleithner *et al.*, 2006).

2.2.2.1.2 Amyloïdose

L'amyloïdose est le plus souvent présent chez les oiseaux d'eau et les passereaux. L'amyloïde A est un produit de dégradation de protéines inflammatoires et son dépôt est fréquemment noté chez les oiseaux présentant une affection hépatique chronique (Davies, 2000) mais aussi en cas de stress, de destruction tissulaire ou de stimulation antigénique chronique. Le foie est de taille augmentée et friable. Histologiquement, l'amyloïde se présente sous la forme d'un dépôt éosinophile ou amphophyllique entre les cellules ce qui provoque leur compression et limite l'accès du plasma aux hépatocytes (Hochleithner *et al.*, 2006 ; Doneley, 2011).

Dans les cas graves, les oiseaux peuvent présenter des signes d'atteintes hépatiques. L'amyloïdose est en général fatale mais la littérature rapporte le cas d'un faucon présentant une hépatomégalie, de l'ascite, une leucocytose, une ASAT, des acides biliaires et des niveaux de fer augmentés. Une abdominocentèse a été réalisée et un dérivé de chardon-marie a été administré pendant un mois. L'animal a ensuite survécu plus de trois ans. Le traitement de la cause primaire est nécessaire pour empêcher l'aggravation de la maladie (Hochleithner *et al.*, 2006). La colchicine a été utilisée chez les chiens pour minimiser les dépôts supplémentaires et peut être utilisée chez les oiseaux (Doneley, 2011). D'autres traitements ont été utilisés chez l'homme et les chiens incluant des immunosuppresseurs, la chimiothérapie et le diméthyle sulfoxyde par voie orale et sous-cutanée. Aucun traitement n'a montré une efficacité dans tous les cas et le succès est limité (Doneley, 2011).

2.2.2.1.3 Goutte viscérale

La goutte viscérale est le dépôt de cristaux d'acide urique sur et dans les organes. Elle est typiquement associée à une atteinte rénale même si la déshydratation et les rations riches en protéines peuvent être impliquées dans cette affection. Dans le foie, la plupart des dépôts ont lieu sur la capsule mais ils peuvent aussi avoir lieu dans le parenchyme et provoquer de la nécrose et de l'inflammation hétérophilique (Doneley, 2011).

Le traitement de la goutte viscérale nécessite en général une fluidothérapie agressive, des modifications alimentaires et l'ajout d'oméga-3 dans la ration. La colchicine à 0,04 mg/kg SID ou BID associée à l'allopurinol à la posologie de 10 à 30 mg/kg BID PO sont recommandés jusqu'à rémission des signes d'hyperuricémie. Il faut rechercher une cause primaire de pathologie rénale et le traiter. La vitamine A peut être ajoutée au traitement si l'hypovitaminose A et sa métaplasie rénale sont suspectées (Echols, 2006).

2.2.2.1.4 Maladie de stockage du fer

L'hémossidérose se produit lorsqu'il y a plus de fer dans le sang que la quantité nécessaire à l'érythrogenèse, ce qui entraîne que le fer s'accumule dans le foie. Ceci peut résulter d'un apport trop important en fer, soit dans l'alimentation soit à la faveur d'une transfusion sanguine. Les oiseaux fréquemment atteints sont les sturnidés, les paradisidés, les ptilonorhynchidés, les bucérotidés et les ramphastidés. Elle a aussi été rapportée chez les psittacidés notamment les loris et loriquets. Les animaux présentent une hépatomégalie et le foie est marron doré moucheté de points de couleur foncée. A l'histologie, le fer peut être visualisé dans les lymphocytes et les cellules de Kupffer. Il est aussi possible de noter des processus inflammatoires dans le foie avec la présence de lymphocytes et de quelques hétérophiles (Doneley, 2011).

Selon Hochleithner *et al.* (2006), la présentation clinique typique est un animal en dyspnée, présentant une hépatomégalie, de l'ascite et éventuellement une mort subite. Le diagnostic final repose sur l'histologie comme pour de nombreuses pathologies hépatiques. Un traitement symptomatique pour stabiliser l'animal au niveau respiratoire doit être suivi par une thérapie à long terme basée sur une phlébotomie hebdomadaire de 1 à 2 % du poids de l'animal. Les sources de fer de l'alimentation doivent être supprimées, l'apport en vitamine C doit être raisonnable car elle facilite l'absorption du fer et les oiseaux doivent recevoir une ration pauvre en fer (20 à 50

ppm). Des thérapies à l'aide d'agents chélateurs sont rapportées. L'utilisation de tannins semblerait capable de limiter l'absorption excessive de fer (Seibels *et al.*, 2003).

2.2.2.2 Hépatites infectieuses

2.2.2.2.1 Hépatites bactériennes

Les hépatites bactériennes peuvent provenir d'infections du tube digestif qui remontent au foie. C'est le cas pour *Escherichia coli*, *Salmonella* spp. et *Klebsiella* spp. Dans le tube digestif, ces bactéries peuvent être des pathogènes primaires ou secondaires. Les lésions histologiques du tube digestif incluent de la nécrose, des dépôts de fibrine, et des infiltrats majoritaires hétérophiliques. Les signes cliniques peuvent inclure de la diarrhée, de la maldigestion et de la malabsorption mais aussi de l'anorexie et une perte de poids. Le diagnostic se base sur des cultures, par exemple à partir de fèces. Le traitement nécessite des antibiotiques systémiques choisis sur la base des cultures et antibiogrammes réalisés et associés à un traitement de soutien et la recherche et puis la suppression éventuelle des facteurs d'immunosuppression sous-jacents. Il est aussi nécessaire de préconiser une nutrition adaptée à l'espèce (Gelis, 2006).

❖ *Escherichia coli*

Comme la plupart des entérobactéries, *E. coli* produit des toxines. Celles-ci peuvent provoquer de la diarrhée en créant une hypersécrétion de fluides dans la lumière digestive et des angéites qui peuvent évoluer en septicémie et aboutir à la mort. Lors de septicémie, les signes cliniques les plus fréquemment notés sont de l'abattement, une anorexie, un oiseau au plumage ébouriffé, de la diarrhée et de la polyurie. La lésion histologique la plus caractéristique est une inflammation sérofibrineuse avec une infiltration de cellules plasmiques dans le foie et les reins (Gerlach, 1994).

Comme expliqué précédemment le traitement repose sur un antibiogramme. Gerlach (1994) propose d'ajouter en plus des lactobacilles aviaires afin d'aider à diminuer le pH intestinal et favoriser l'installation d'une flore autochtone. L'auteur rapporte également que l'utilisation de lactulose peut aussi aider à diminuer le pH.

❖ Salmonellose

Le genre *Salmonella* inclut environ 2000 espèces divisées en cinq sous-genres. Le sous-genre I est le plus important chez les oiseaux. Les salmonelles font partie des entérobactéries et produisent des toxines. La mort d'oiseau suite à la contamination de leur alimentation par des toxines est rare, en général, la contamination se fait par infection directe.

La salmonellose sous sa forme aiguë se présente sous forme de signes non spécifiques incluant de l'abattement, de l'anorexie, un oiseau au plumage ébouriffé, de la diarrhée et de la polydipsie (associée ou non à de la polyurie). Dans les cas subaigus à chronique, des signes neurologiques, de l'arthrite, de la dyspnée et des signes évoquant des lésions hépatiques, rénales ou cardiaques sont fréquents. Les modifications histopathologiques sont non spécifiques et comportent une inflammation purulente du parenchyme des organes atteints. Les granulomes sont fréquents lors d'infection chronique. La confirmation du diagnostic nécessite l'isolement du germe (Gerlach, 1994).

Le fait de traiter ou non les oiseaux atteints de salmonellose est controversé. Selon Gerlach (1994) les oiseaux atteints cliniquement et les oiseaux de compagnie identifiés comme porteurs devraient être traités pour des raisons de santé publique, la salmonellose étant une zoonose touchant plus particulièrement les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Le traitement se base sur une antibiothérapie adaptée, établie sur la sensibilité des germes et éventuellement sur l'administration de lactobacilles aviaires. Les souches de salmonelles habituellement rencontrées en clinique sont en général sensibles aux antibiotiques courants.

❖ Klebsiellose

K. pneumoniae et *K. oxytoca* sont fréquemment retrouvés chez les oiseaux, chez lesquels ils peuvent être des pathogènes primaires ou bien des pathogènes opportunistes chez les animaux immunodéprimés ou stressés. La capsule des klebsielles leur permet une certaine protection vis-à-vis de l'immunité cellulaire. Mais elle est aussi très antigénique et stimule une réponse immunitaire humorale importante. Comme pour les colibacilloses et les salmonelloses, le diagnostic final s'effectue par isolement et identification du germe en cause. La conduite à tenir est la même que pour la salmonellose (Gerlach, 1994).

❖ Chlamydiose

Les chlamydias sont des bactéries gram négatif intracellulaires de la famille des *Chlamydiaceae* comprenant deux genres, *Chlamydia* et *Chlamydophila*. Seule *Chlamydophila* présente un intérêt vétérinaire. Il y a 6 espèces reconnues de *Chlamydophila* dont *C. psittaci* qui affecte les oiseaux, les bovins et les humains. C'est une zoonose et elle provoque de la fièvre, des pneumonies, des maux de tête, une faiblesse et de la fatigue, une anorexie ainsi des nausées et vomissements chez l'homme.

Chez les oiseaux, il s'agit d'une maladie très contagieuse avec une transmission par ingestion (fèces, nourrissages des petits ou nourrissages entre adultes) et par inhalation (sécrétions respiratoires, morceaux de plumes ou de fèces). L'incubation est très variable et peut durer de 4 jours à 2 ans.

La présentation clinique dépend de la souche de bactéries et peut varier d'une affection asymptomatique à une septicémie entraînant la mort. De façon classique, la maladie touche le système respiratoire ou le système digestif et le foie mais il est aussi possible que tous les organes précédents soient atteints en même temps. Les signes respiratoires comprennent de la dyspnée, un jetage purulent, des sinus distendus associés à de la conjonctivite avec perte possible des plumes péri-oculaires. Les signes gastro-intestinaux incluent de la diarrhée, une biliverdinurie, un oiseau ébouriffé, un abattement, une anorexie, une perte de poids. D'autres signes tels que des plumes de mauvaise qualité et des signes neurologiques, une polyurie et une infertilité peuvent aussi être associés (Doneley, 2011).

Le diagnostic peut être compliqué car aucun test n'est parfait. Le Committee of the National Association of State Public Health Veterinarians américain (2005), adopte les définitions suivantes:

- ✓ Un cas confirmé se caractérise par au moins un des résultats suivants : a) isolement de *C. psittaci* chez un animal présentant des signes cliniques, b) identification d'antigène de *Chlamydophila* par immunofluorescence, c) un titre sérologique multiplié par quatre à condition que les analyses soient réalisées par le même laboratoire, d) l'identification de *C. psittaci* dans les macrophages après coloration d'une cytologie ;

- ✓ Un cas probable se définit par une présentation clinique compatible et au moins un des résultats de laboratoire suivant : a) un seul titre élevé en anticorps ou plusieurs titres élevés mais de laboratoire différents, b) la présence d'antigène de *C. psittaci* (identifié par ELISA, PCR ou immunofluorescence) dans les fèces, sur un écouvillon cloacal, respiratoire ou des sécrétions oculaires ;
- ✓ Une suspicion de chlamydie répond au choix, à un des critères suivant : a) des signes cliniques compatibles chez un animal qui est épidémiologiquement lié à un autre cas humain ou aviaire mais non confirmé par des tests de laboratoire, b) une infection subclinique avec un seul titre en anticorps élevé ou la détection d'antigène de *C. psittaci*, c) des signes cliniques compatibles avec des résultats positifs d'un test non-standardisé ou d'un nouveau test en cours d'investigation ou d) des signes cliniques compatibles répondant au traitement.

Les autres éléments de laboratoire non spécifiques concernant la NFS sont une anémie, une leucocytose, une hétérophilie absolue ou relative et une monocytose. Les dosages biochimiques peuvent indiquer des augmentations de la CPK, de l'ASAT, de la LDH, des protéines totales et des acides biliaires quand le foie est touché. L'électrophorèse peut montrer une augmentation des globulines totales, des globulines bêta et gamma et une diminution de l'albumine. La radiographie peut montrer une hépatosplénomégalie, une sacculite ou une pneumonie. Le diagnostic différentiel principal se fait avec la maladie de Pacheco (herpèsvirus), les paramyxovirus, l'influenza A et une infection par des entérobactéries (Doneley, 2011).

Le traitement classique se fonde sur les tétracyclines qui inhibent la synthèse protéique de la bactérie et ne sont efficaces que lorsque la bactérie se réplique. La doxycycline à la posologie de 25 à 50 mg/kg PO SID ou de 6 à 100 mg/kg IM une fois par semaine ou encore diluée dans l'eau de boisson à la posologie de 100 à 500 mg/L d'eau. La durée du traitement est empiriquement de 45 jours ce qui correspond à la durée de vie d'un macrophage. De l'enrofloxacin ou de l'azithromycine ont aussi été utilisées mais ces molécules semblent moins efficaces (Doneley, 2011).

❖ Mycobactériose

La mycobactériose aviaire peut être causée par *Mycobacterium avium* et *M. intracellulare* mais aussi par des mycobactéries atypique comme *M. genavense*. Les oiseaux sont en général exposés aux mycobactéries par une eau ou un sol contaminé par des fèces. La présentation clinique de la maladie peut varier selon la souche responsable, l'espèce de l'oiseau affecté et la voie de transmission. Cependant, de façon classique, la mycobactériose est une pathologie du système digestif et du foie. Le site d'entrée et la colonisation primaire se déroulent dans l'intestin. Une bactériémie subclinique a ensuite lieu et les bactéries gagnent le foie via la circulation portale. L'absence de nœuds lymphatiques chez les oiseaux permet à la bactérie de gagner par voie sanguine les parenchymes splénique et pulmonaire, la peau et la moelle osseuse. Il existe trois formes décrites de la maladie: la forme classique, la forme paratuberculeuse et la forme diffuse. La forme la plus courante de la pathologie chez les oiseaux est la forme paratuberculeuse qui entraîne la présence de granulomes sur le tube digestif et sur le foie. La forme classique se retrouve sous la forme de nodules présents sur les reins, le foie et la rate alors que la forme diffuse se caractérise par une augmentation de la taille des organes affectés (Pollock, 2006).

De nombreuses espèces d'oiseaux peuvent être atteintes par la maladie et les animaux les plus fréquemment diagnostiqués sont des adultes de 3 à 10 ans environ (Pollock, 2006). La forme gastro-intestinale et hépatique de la maladie est associée à une fonte musculaire et à un amaigrissement. Au début l'oiseau a bon appétit puis une anorexie se développe. Le diagnostic différentiel principal pendant la période où l'animal présente un amaigrissement malgré un bon appétit est la maladie du proventricule dilaté. D'autres signes cliniques non spécifiques peuvent être associés à la maladie : plumes de mauvaise qualité, abattement et faiblesse. Une diarrhée chronique ou intermittente peut aussi être observée. Une distension abdominale résultant d'une hépatomégalie ou d'une augmentation de la taille des intestins peut aussi être présente, l'ascite est rare.

Le diagnostic repose sur des intradermoréactions dans les élevages de volailles mais cette technique n'est pas efficace dans les autres espèces d'oiseaux (Tell *et al.*, 2001 ; Pollock, 2006). Chez ceux-ci, le diagnostic peut reposer, selon la clinique, sur une NFS, de l'imagerie (la radiographie peut montrer une hépatosplénomégalie et une dilatation des anses intestinales par du gaz, une échographie peut aussi être réalisée), une laparoscopie (visualisation des lésions), une sérologie (par hémagglutination, fixation du complément ou ELISA), une cytologie (après coloration les mycoplasmes peuvent être visibles) et des tests PCR (mise en évidence des mycobactéries sur des écouvillons fécaux mais les faux positifs et les faux négatifs ne sont pas rares selon Doneley (2011)).

Pollock (2006) recommande l'euthanasie des animaux affectés en raison du risque pour les humains vivant au contact de ces animaux. Doneley (2011) quand à lui rappelle que si un traitement est mis en place, il doit être administré pendant plus de neuf mois et que des résistances se développent rapidement. La combinaison d'antibiotiques utilisés comprend l'isoniazide, l'éthambutol, la rifampine et l'enrofloxacin. Le contrôle de la maladie repose sur l'identification des oiseaux atteints et leur mise en quarantaine, ainsi qu'une désinfection régulière des locaux concernés.

❖ Mycoplasmoses

La mycoplasmoses est une maladie fréquente chez les pigeons et les volailles, par contre elle apparaît plus rarement chez l'oiseau de compagnie à l'exception des calopsittes (Phalen, 2006).. La maladie se caractérise en général par des signes de l'appareil respiratoire haut mais *Mycoplasma synoviae* peut causer des infections plus généralisées chez les oiseaux d'eau, les volailles et certains passereaux où une hépatite peut être associée à une splénomégalie et à une synovite (Davies, 2000). Le diagnostic se fait par PCR mais il est parfois difficile de conclure à l'imputabilité des mycoplasmes dans la maladie en cours (Phalen, 2006).

❖ Rickettsioses

Aegyptianella pullorum, une rickettsie, est responsable d'hépatites chez beaucoup d'espèces d'oiseaux notamment les ratiés et en particulier dans la région Méditerranéenne. Lors qu'on effectue une coloration de Giemsa, on peut noter des corps d'inclusion dans les érythrocytes (Doneley, 2011). Le traitement aux tétracyclines est efficace selon Doneley (2006).

2.2.2.2 Hépatites parasitaires

❖ **Atoxoplasma spp.**

Atoxoplasma spp semble être spécifique en termes d'hôte, les canaris sont les oiseaux les plus fréquemment concernés par la maladie mais les diamants et les mainates peuvent être occasionnellement atteints (Douglas Page et Haddad, 1995). La taxonomie de *Atoxoplasma spp* semble controversée, certains auteurs le placent dans le genre *Isospora* (Upton *et al.*, 2001). Les espèces affectant les canaris sont *Atoxoplasma* et *Isospora serini*. Cette maladie est aussi appelée « maladie du gros foie » (Sandmeier et Coutteel, 2006).

Contrairement à certaines autres espèces d'Eimeridae, la partie asexuelle du cycle a lieu dans les organes internes et pas dans la muqueuse intestinale (Joseph, 2003). Le cycle commence par l'ingestion des oocystes. Ceux-ci libèrent des sporozoïtes dans le tube digestif. Les sporozoïtes traversent la barrière digestive et atteignent les organes parenchymateux grâce aux lymphocytes et aux macrophages. Les organes touchés peuvent être les poumons, le foie, la rate, le pancréas, le péricarde et l'épithélium intestinal. Plusieurs générations de schizogonies dans ces organes produisent des merozoïtes. Ceux-ci migrent vers la muqueuse intestinale, le cycle sexuel a ensuite lieu et les merozoïtes produisent des oocystes qui seront excrétés dans les fèces.

Au niveau clinique, les oiseaux sont souvent des jeunes canaris de 2 à 9 mois. A l'examen clinique, l'oiseau est ébouriffé, faible et anorexique. Ceci s'accompagne de diarrhée et d'un cloaque rouge et enflé. Une hépatomégalie peut être visible à travers la peau. La mortalité est variable mais peut monter jusqu'à 80 %. Parfois, certains oiseaux peuvent présenter des signes cliniques ou respiratoires.

Le diagnostic peut être compliqué car pendant la phase aiguë, seuls quelques oocystes sont excrétés (Joseph, 2003). A la coproscopie, faire la différence entre *Atoxoplasma* et *Isospora canaria* est compliquée. Des tests PCR sur fèces, sang et tissus ont été développés. A l'autopsie, une splénomégalie, une hépatomégalie et des anses intestinales dilatées peuvent être retrouvées. Des corps d'inclusion dans les cellules mononuclées sont retrouvés à l'histopathologie du foie, des poumons et de la rate (Sandmeier et Coutteel, 2006).

Les animaux présentant des signes cliniques décèdent en général avant que le traitement ne soit efficace. Des anticoccidiens comme le toltrazuril ou des sulfamides peuvent être donnés. Sandmeier et Coutteel (2006) proposent de donner une dose 150 mg/L d'eau de boisson cinq jours par semaine à partir du diagnostic et jusqu'à ce que les coproscopies soient négatives bien que le traitement ne soit pas efficace sur les stades intracellulaires.

La prophylaxie passe par une bonne hygiène, une densité de population correcte et une alimentation de qualité (Douglas Page et Haddad, 1995). Les nouveaux arrivants doivent effectuer une quarantaine et plusieurs coproscopies. Les adultes peuvent être des porteurs sains et excréter sporadiquement. Dans un élevage avec des problèmes récurrents, Sandmeier et Coutteel (2006) proposent d'effectuer un traitement annuel en prévision de la saison de reproduction.

❖ **Histomonas spp.**

Histomonas meleagridis est un protozoaire qui provoque le syndrome de la « tête noire » chez les poules. Ce parasite infeste les œufs d'*Heterakis gallinarum*, un helminthe. Quand la larve d'helminthe commence son développement à l'intérieur de l'oiseau, les protozoaires sont libérés

et envahissent la muqueuse caecale provoquant des ulcérations et des nodules inflammatoires. Puis les protozoaires gagnent le foie où ils provoquent une nécrose hépatocellulaire focale grave (Davies, 2000) accompagné d'hépatomégalie et d'ascite (Greiner et Ritchie, 1994).

Greiner et Ritchie (1994) conseillent d'utiliser l'ipronidazole ou le dimétridazole pour traiter l'infection. Doneley (2011) conseille de diluer 200 à 400 mg/L d'eau de boisson de dimétridazole pendant 5 jours.

❖ **Trichomonas spp.**

Des infections à *T. gallinae* sont rapportées chez les canaris (Sandmeier et Coutteel, 2006), les callopsittes et les diamants mais aussi les pigeons et les rapaces (Greiner et Ritchie, 1994). L'infection peut toucher des oiseaux de tout âge mais concerne préférentiellement les jeunes. Selon l'espèce infestée, les infections peuvent se localiser dans la bouche, l'oropharynx, l'œsophage, le jabot, la trachée, les poumons et le foie. Les signes cliniques les plus fréquents sont ceux d'une infection respiratoire mais aussi des régurgitations et un amaigrissement. Le diagnostic repose sur des coproscopies. Doneley (2011) conseille de diluer 200 à 400 mg/L d'eau de boisson de dimétridazole pendant 5 jours ou 40 à 80 mg/L d'eau de boisson de métronidazole pendant 3 jours.

❖ **Leucocytozoan spp.**

Leukocytozoon simondii est une cause de mortalité chez les canards et les oies mais il peut affecter la plupart des espèces d'oiseaux. Les simulies sont des vecteurs du parasite. Le développement initial de ceux-ci a lieu dans les parenchymes hépatique et splénique. L'hépatomégalie et la splénomégalie sont fréquemment retrouvées. Les gamétocytes sont libérés dans la circulation, dans les érythrocytes ou dans les leucocytes. Ils peuvent être détectés à l'occasion d'un frottis sanguin de sang périphérique (Davies, 2000). Son infestation peut provoquer la mort des jeunes au nid. Samour (2006) propose d'utiliser de la chloroquine à 25 mg/kg PO puis à 15 mg/kg associé à de la primaquine à la dose de 0,75 mg/kg PO 12h, 24h et 48h après le premier traitement.

2.2.2.2.3 Hépatite mycosique : *Aspergillus* spp.

Aspergillus fumigatus est un champignon microscopique ubiquitaire que l'on trouve dans le sol et dans tous les endroits contenant de la matière organique humide. *A. flavus* et *A. niger* peuvent aussi être impliqués (Davies, 2000). L'infection commence en général au niveau respiratoire mais dans les cas d'affections graves, le champignon peut se disséminer par voie sanguine et atteindre les viscères dont le foie (Davies, 2000). Les infections hépatiques à *Aspergillus spp.* sont donc souvent opportunistes et proviennent en général d'un autre organe infecté (Doneley, 2011). L'aspergillose atteignant les sacs aériens a été rapportée comme capable d'infiltrer localement le foie et d'y causer de la nécrose. Par ailleurs le champignon peut produire des aflatoxines qui sont hépatotoxiques (Davies, 2000). Quand elles sont ingérées, les aflatoxines peuvent provoquer des carcinomes hépatocellulaires ou de la fibrose hépatique conduisant à de la cirrhose (Dahlhausen, 2006).

Au niveau du diagnostic, des signes cliniques liés à une atteinte hépatique peuvent être présents (biliverdinurie et hépatomégalie). Par ailleurs les dosages biochimiques peuvent montrer une augmentation de l'ASAT, de la LDH et des acides biliaires quand le foie est touché. L'hypoalbuminémie et l'hyperglobulinémie sont caractéristiques de l'aspergillose (Dahlhausen, 2006).

Le traitement de l'aspergillose nécessite l'emploi d'antifongiques. L'amphotéricine B et l'itraconazole sont souvent utilisés, le premier à court terme et le second à long terme. Dahlhausen (2006) propose d'utiliser une dose de 1,5 mg/kg IV trois fois par jours pendant 3 à 5 jours en combinaison avec l'itraconazole puis le traitement se poursuit avec l'itraconazole seul à la posologie de 5 à 10 mg/kg PO une fois par jour. Le traitement peut aussi commencer avec uniquement de l'itraconazole mais dans ce cas, il doit être utilisé deux fois par jour pendant les cinq premiers jours. Il est possible d'associer à ce traitement des nébulisations de clotrimazol ou de terbinafine, d'autres antifongiques (Dahlhausen, 2006).

2.2.2.2.4 Hépatites virales

❖ **Herpèsvirus : maladie de Pacheco**

La maladie de Pacheco est provoqué par un herpèsvirus de type I. Il existe différents génotypes qui touchent différentes espèces d'oiseaux. Ces virus sont spécifiques d'hôtes : ils ne causent pas ou peu de problèmes dans les espèces avec lesquelles ils ont évolué mais la maladie se produit chez les autres espèces d'oiseaux.

La physiopathologie implique des porteurs asymptomatiques qui servent de réservoir. Le virus est excrété dans les fèces et dans les sécrétions respiratoires. Les oiseaux qui décèdent de la maladie excrètent de grandes quantités de virus dans leur environnement. L'incubation dure de 5 jours à plusieurs semaines et le virus provoque une hépatite souvent fatale.

En clinique, les morts subites font partie des présentations classiques. Elles se produisent en général 3 à 10 jours après l'infection. Les signes cliniques présentés par les oiseaux vivant sont non spécifiques tels que l'abattement, les régurgitations, la diarrhée, la biliverdinurie et les signes neurologiques (Doneley, 2011).

Le diagnostic peut tenter de se baser sur l'autopsie des oiseaux morts mais celle-ci ne montre pas toujours d'anomalie. Quand des anomalies sont présentes, on note une hépatomégalie, une splénomégalie, une décoloration et des zones de nécrose hémorragique sur le foie. Des tests PCR sur écouvillon salivaire ou cloacal est disponible.

Pour traiter les animaux atteints, un antiviral peut être utilisé. L'acyclovir à la posologie de 80 à 330 mg/kg PO toutes les huit heures pendant une semaine pourrait être efficace selon Doneley (2011). La prévention passe par une quarantaine de 6 à 12 semaines minimum des nouveaux oiseaux d'un effectif et réalisation de tests PCR (salivaire et cloacal). Les oiseaux ayant survécu à un épisode doivent être considérés porteurs de la maladie. Un vaccin inactivé est disponible aux USA mais pas en France.

❖ **Polyomavirus**

Le polyomavirus aviaire est un virus que l'on trouve dans la plupart des pays du monde. Il s'agit d'un virus non-enveloppé à ADN. Une transmission par voie aérienne et respiratoire semble probable selon Phalen (2006). Chez les perruches ondulées, il a été montré que le virus se multipliait dans de nombreux tissus : les plumes en croissance, la peau, le foie, la rate, les tubules rénaux, le cœur et le cervelet. Les signes cliniques et les découvertes à l'autopsie sont largement associés à la distribution du virus dans les tissus (Phalen, 2006).

La virémie se produit entre une semaine et dix jours après l'infection. Les signes cliniques se manifestent 10 à 14 jours après l'exposition. La maladie se caractérise par des hémorragies

généralisées, une nécrose hépatique modérée à massive et une glomérulopathie par dépôt d'immuns-complexes. Des corps d'inclusion sont typiquement trouvés dans les macrophages et d'autres cellules de l'immunité. La plupart des oiseaux montrant ces lésions meurent. La plupart des animaux qui survivent gardent un titre en anticorps élevé mais ne semblent pas infectés de manière permanente.

Selon l'espèce, on peut avoir une mortalité de presque 100 % des jeunes au nid (chez les perruches ondulées) ou de seulement une partie des jeunes (chez les autres oiseaux). Quand la maladie touche les adultes, elle est en général asymptomatique. Chez les perruches ondulées, la mort touche plus fréquemment les oiseaux de 10 à 20 jours d'âge et ces animaux présentent de façon concomitante un développement anormal des plumes, une décoloration cutanée, une distension abdominale, de l'ascite, une hépatomégalie avec des zones de nécrose et des ponctuations hémorragiques dans le foie. Quand le virus atteint le cervelet, on peut noter des signes neurologiques qui précèdent la mort. Chez les psittacidés autres que les perruches ondulées, l'intensité de la maladie et l'âge des animaux atteints peut varier. Chez ces oiseaux, on peut noter un délai à la vidange du jabot, une faiblesse, des ecchymoses ou une peau de couleur plus claire dans les heures précédant la mort. Quand des examens de laboratoire sont réalisés avant la mort, une augmentation de l'ASAT et une thrombocytopénie sont notés. On retrouve une hépatomégalie et une splénomégalie aussi chez ces oiseaux. De l'ascite et un épanchement péricardique sont possibles aussi mais moins fréquents.

Le diagnostic repose en général sur l'autopsie des oiseaux morts. Ceux-ci sont virémiques à leur mort et des écouvillons tissulaires seront positifs à la PCR. L'immunofluorescence peut aussi être utilisée quand les autres tests et l'autopsie laissent un doute.

La prévention nécessite de ne pas introduire d'oiseaux asymptomatiques ou de matériel contaminé dans un groupe d'oiseaux naïfs. Il est donc nécessaire de tester les oiseaux et de savoir lesquels sont porteurs asymptomatiques. Pour cela, il est nécessaire de coupler des PCR sur le sang et sur des écouvillons buccaux et cloacaux car la virémie cesse avant le portage asymptomatique. La sérologie permet de savoir si l'oiseau a été exposé dans le passé mais ne permet pas de conclure quand à son statut actuel.

Il existe un vaccin aux USA mais ses bénéfices sont controversés car son immunité ne semble pas protectrice. Phalen (2006) souligne que cette maladie est évitable si les mesures de prévention et de testage des oiseaux sont correctement suivies et ne recommande pas le vaccin.

❖ Adénovirus

L'infection et l'expression clinique de l'adénovirose chez les oiseaux de compagnie est rare. Elle est plus fréquente chez le pigeon. Cette maladie provoque une hépatite, une pancréatite nécrosante, une conjonctivite et une maladie multisystémique chez les inséparables. Chez le youyou du Sénégal (*Poicephalus senegalus*) et les espèces de la même famille, une adénovirose fatale provoquant une hépatite a été décrite. Les jeunes meurent ou présentent une infection aiguë. Le foie est de couleur noir rougeâtre et des ponctuations jaunes à gris peuvent être présentes à la surface. A l'histologie, une hépatite multifocale et des corps d'inclusion intranucléaires basophiles de grande taille dans les hépatocytes sont caractéristiques de la maladie (Phalen, 2006). Cet auteur rapporte aussi des cas chez des diamants mais sans signes cliniques associés. Chez le pigeon, deux formes d'adénovirose sont décrites, la première à tropisme plutôt digestif touche les pigeons de moins d'un an et si certains animaux meurent, la plupart guérissent en une semaine.

Cette pathologie peut se compliquer d'une colibacillose pouvant conduire à la septicémie et à la mort. Dans certains cas, une hépatite légère à modérée est notée et peut contribuer au tableau clinique. La deuxième forme d'adénovirose touche les animaux de tout âge et provoque une hépatite nécrosante massive. Sous cette forme, la maladie est sporadique et se répand lentement. Parmi les signes cliniques associés, on peut trouver des urates colorés en vert par la biliverdine mais la plupart des animaux décèdent avant que les signes soient identifiés. La mort survient 24 à 48h après le début des signes.

Le diagnostic est en général réalisé au cours de l'autopsie. Un traitement pour la déshydratation et contre les infections bactériennes opportunistes peuvent diminuer la mortalité lors de la forme digestive.

❖ Réovirus

La réovirose touche principalement les animaux prélevés dans la nature et importés d'Afrique vers l'Europe. Cette infection se complique souvent par des infections d'autres agents comme des bactéries, *Aspergillus spp* et d'autres virus. L'ensemble de ces pathogènes influencent le tableau clinique. Les signes cliniques peuvent varier mais comportent souvent de l'abattement, une faiblesse, une perte de poids, des œdèmes de la tête et des membres et de la paralysie. Des signes respiratoires ont aussi été notés. Parfois des morts subites se produisent.

Le diagnostic chez les oiseaux vivants est quasiment impossible mais les commémoratifs peuvent permettre de suspecter la maladie. Les lésions à l'autopsie sont une augmentation de la taille du foie et des reins. Le foie est décoloré et présente des bords tranchants. Des hémorragies des séreuses, une entérite et une néphromégalie peuvent être occasionnellement présents. Les lésions histologiques sont non spécifiques et l'isolement du virus est nécessaire à la confirmation de l'infection.

Le contrôle de la maladie passe par l'arrêt d'importations d'oiseaux. L'isolation des oiseaux importés peut empêcher certains décès selon Phalen (2006).

2.2.2.3 Hépatites toxiques

Selon Doneley (2011) et Richardson (2006) les causes d'hépatites toxiques identifiées chez les oiseaux comprennent des :

- ✓ Substances contenues dans des médicaments : alcool, diméridazole et médroxyprogestérone ;
- ✓ Substances provenant de plantes : alcaloïdes pyrrolizidiniques, gossypol (polyphénol contenu en abondance dans les glandes microscopiques des graines de certains cotonniers du genre *Gossypium*), le laurier-rose, le palmier zamia, le sagou et l'avocat ;
- ✓ Toxines de champignons tels que l'amanite (amanitine) et les mycotoxines produites par les *aspergillus* (aflatoxines) ;
- ✓ Métaux lourds : plomb, cuivre, fer ;
- ✓ Pesticides : métaldéhyde, organophosphorés, analogue de la vitamine D₃.

Lors de l'examen clinique, il est nécessaire d'éviter de stresser l'animal. Une sédation à l'isoflurane peut être réalisée en surveillant les régurgitations car les oiseaux intoxiqués peuvent présenter des régurgitations actives et passives et faire une fausse déglutition. L'examen clinique doit notamment se concentrer sur les signes qui permettent d'évaluer la gravité de l'atteinte : fréquences cardiaque et respiratoire, temps de remplissage capillaire et attitude générale. Si l'oiseau convulse, du diazépam à la posologie de 0,6 mg/kg IM peut être utilisé.

Le diagnostic repose notamment sur l'anamnèse et les signes cliniques de l'animal. Comme traitement, Richardson (2006) recommande de ne jamais induire de vomissements chez les oiseaux car il ne s'agit pas d'un traitement sans risque. Un lavage du jabot peut être effectué si l'ingestion est récente. Un traitement symptomatique selon les problèmes présentés par l'oiseau doit être mis en place (fluidothérapie, oxygénothérapie...). Le charbon actif peut être utilisé à la posologie de 1 g/kg. Le psyllium peut aussi être utilisé mais avec précaution car une quantité trop importante peut provoquer une occlusion intestinale. Le traitement de la plupart des intoxications consiste en un traitement de soutien et à mettre l'animal sous surveillance étroite jusqu'à résolution du problème. Lors d'intoxications aux métaux lourds, certains chélateurs, dépendant du métal, peuvent être utilisés.

2.2.2.4 Néoplasies

Les principales tumeurs rapportées par Lightfoot (2006) pouvant atteindre le foie des oiseaux sont les hémangiomes, les carcinomes hépatiques et biliaires et les lymphomes. Lumeji (1994) ajoute aussi les hépatomes, les cholangiomes, les lipomes, les fibromes, les fibrosarcomes et les hémangiosarcomes comme tumeurs primaires. Les métastases les plus fréquentes sont les lymphosarcomes, les rhabdomyosarcomes, les carcinomes rénaux et les carcinomes pancréatiques.

2.2.2.4.1 Hémangiomes et hémangiosarcomes

Il semblerait que les hémangiomes soient plus fréquents que les hémangiosarcomes chez les oiseaux (Lightfoot, 2006). Les hémangiomes se présentent sous la forme de lésions rouges à violettes, plates et fermes. Bien que l'histopathologie soit bénigne, l'auteur rapporte un cas où l'hémangiome touchait la cavité coelomique, l'intestin grêle, le foie, les poumons, les sacs aériens et le péricarde. L'exérèse chirurgicale n'a pas pu être totale et l'euthanasie a été nécessaire. Un article de Freeman *et al.* (1999) rapporte un cas d'hémangiosarcome traité par radiothérapie.

2.2.2.4.2 Carcinomes

Les carcinomes hépatiques comprennent les adénocarcinomes hépatiques et les adénocarcinomes hépatobiliaires. Les carcinomes biliaires sont fréquents chez les amazones et les aras (Lightfoot, 2006). Un cas est rapporté de succès thérapeutique d'un carcinome des conduits biliaires à l'aide du carboplatine (Zantop, 2000). D'autres cas d'utilisation du carboplatine sont rapportés par Lightfoot (2006). Le traitement de choix, quand c'est réalisable reste l'exérèse chirurgicale. L'efficacité de la radiothérapie sur ces tumeurs chez les oiseaux est inconnue mais les oiseaux semblent assez tolérants à cette thérapie. Des liens semblent se dessiner entre des papillomatoses et les carcinomes ou entre l'herpèsvirus et les carcinomes (Lightfoot, 2006).

2.2.2.4.3 Lymphomes

Comme chez les autres espèces animales, le lymphome des oiseaux peut revêtir différentes formes. Lightfoot (2006) rapporte un cas de lymphome rétro-orbitaire ayant secondairement

atteint le foie. Le diagnostic d'extension par métastase au foie a été effectué par une cytologie a montré une infiltration.

Au niveau du traitement, la chimiothérapie est le traitement de choix lors de maladie systémique tandis que la chirurgie accompagnée ou non de radiothérapie, est le traitement indiqué lors de lymphome solitaire. Ces thérapies sont rapportées dans la littérature selon Lightfoot (2006). Jusqu'à présent, il n'y a aucune preuve d'activité rétrovirale associée aux lymphomes des psittacés. Aucun protocole précis n'est conseillé par Lightfoot (2006) mais l'auteur conseille de s'inspirer des protocoles humains utilisés pour les lymphomes.

2.2.2.4.4 Généralités sur le diagnostic et le traitement

Les néoplasies internes et donc celles atteignant le foie nécessitent souvent des radiographies, des échographies, des endoscopies, des biopsies ou des chirurgies exploratrices afin de poser le diagnostic et d'effectuer un bilan d'extension. L'identification précise de la nature de la tumeur n'est définitive qu'avec l'histopathologie.

Jusqu'à présent, les traitements utilisés en oncologie aviaire s'inspirent largement de ceux utilisés dans les autres espèces notamment via la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La doxorubicine a été utilisée à des doses de 50 - 60 mg/m² sans que des effets secondaires ne soient rapportés. Lightfoot (2006) rapporte que selon son expérience personnelle, la doxorubicine a permis d'aboutir à des régressions significatives de tumeurs. Comme dans les autres espèces, il est nécessaire de surveiller étroitement l'état du patient via des NFS, des dosages biochimiques et des examens cardiaques avant le début du traitement puis régulièrement au cours de celui-ci.

DEUXIÈME PARTIE : LA PHYTOTHÉRAPIE ET L'UTILISATION DU CHARDON-MARIE DANS LE TRAITEMENT DES ATTEINTES HÉPATIQUES

1. Présentation de la phytothérapie

1.1 Généralités

Étymologiquement, la phytothérapie est le traitement par les plantes médicinales. On distingue en réalité au moins deux approches en phytothérapie (Barnes, *et al.*, 2007). Premièrement, une approche holistique utilisant principalement les plantes de façon empirique et traditionnelle. Cette approche est basée majoritairement sur la transmission orale de « recettes » à travers les générations. Par exemple, la médecine traditionnelle chinoise est issue d'un savoir accumulé pendant des millénaires. Deuxièmement, une médecine phytothérapique basée sur les preuves et les essais cliniques ce qui la rapproche de la médecine conventionnelle. C'est avec cette approche de la phytothérapie que le travail qui suit a été réalisé. Par ailleurs, si les essais cliniques effectués le sont en utilisant les normes de la médecine conventionnelle, les plantes testées et leurs utilisations, quand à elles sont souvent inspirées de leurs usages traditionnels. Les études cherchent alors à voir si cette utilisation est fondée selon les critères de la médecine conventionnelle.

Selon Bruneton (1999), il est complexe de définir le terme de « plante médicinale ». S'inspirant de la définition de la pharmacopée européenne, il propose de définir ce terme de la manière suivante : « au moins une partie [de cette plante] possède des propriétés médicamenteuses ». Il souligne aussi que si la plupart des plantes médicinales sont inscrites à la pharmacopée, ce n'est pas le cas de toutes. Une plante est déclarée médicinale dès lors qu'elle est présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies. Enfin, une plante médicinale n'est pas forcément uniquement médicinale. Ainsi le thym est un aromate et une plante médicinale. L'artichaut est lui un légume, on consomme son inflorescence, et une plante médicinale car ses feuilles sont utilisées pour leurs propriétés cholérétiques (Bruneton, 1999).

L'utilisation des plantes en phytothérapie est à différencier de celle de la médecine conventionnelle avec isolement de principes actifs : c'est le cas par exemple de la digitale, dont le principe actif, la digitaline est utilisée dans le traitement de maladies cardiaques. Ce principe actif est extrait ou synthétisé avant d'être administré avec uniquement des excipients. Plusieurs tentatives de production *in vitro* de certains des principes actifs du chardon-marie ont été faites mais les résultats ne sont pas assez prometteurs pour envisager une production à grande échelle (Cacho, *et al.*, 1999 ; Sanchez-Sampero, *et al.*, 2008 ; Andrzejewska, *et al.*, 2010). Dans le cas de la phytothérapie, il n'a pas de purification avant l'administration de la plante ou de l'extrait de plante un grand nombre de molécules sont donc administrées en même temps. Il a été proposé que cela

multiplie les voies d'action pharmacologiques et pourrait éventuellement permettre de diminuer la toxicité du produit en agissant sur de nombreux récepteurs différents plutôt que sur un tout petit nombre de récepteurs mais ceci est controversé (Wynn et Fougere, 2007). Par ailleurs, la variabilité du chémotype des plantes ou extraits de plantes administrés en phytothérapie complique l'interprétation d'essais cliniques (Wynn et Fougere, 2007).

Enfin, il convient aussi de distinguer l'aromathérapie qui consiste à utiliser des huiles essentielles extraites de plantes. Elle est soit considérée comme une branche particulière de la phytothérapie, soit rattachée à la médecine conventionnelle quand le chémotype de la plante utilisée est fixe. L'aromathérapie ne sera pas traitée dans ce travail.

1.2 Historique

1.2.1 Chez l'homme

Depuis toujours, les hommes utilisent les plantes pour se soigner. Cette utilisation s'est faite aussi bien sous forme alimentaire, qu'en poudre ou même sous forme de « potions » afin de guérir ou de prévenir l'apparition de maladies. Le succès de ces divers essais a été variable au cours de l'histoire (Raskin, *et al.*, 2002). Les historiens ont retrouvé des témoignages de leur utilisation aussi bien chez les Chinois dès le 5^{ème} millénaire avant J.C. que dans les civilisations égyptiennes, grecques, romaines, celtes... Theoprastus est probablement un des premiers à avoir décrit le chardon-marie sous le nom de « Pternix » au quatrième siècle avant Jésus-Christ. Il a ensuite été cité par Dioscoride dans « *Materia medica* » et par Pline l'Ancien au premier siècle après Jésus-Christ qui proposait de mélanger du chardon-marie avec du miel afin de « se débarrasser de la bile » (Ross, 2008). L'utilisation du chardon-marie chez l'homme dans le traitement des troubles hépatiques est décrite depuis plus de 2000 ans. Il est cité dans la plupart des ouvrages de botanique du dixième au dix-huitième siècle, notamment par Gerard en 1596, Bock en 1595, Theodorus en 1664 et Lonicerus en 1679. Culpepper cita le chardon-marie comme un remède pour les obstructions du foie et permettait de guérir la jaunisse et d'évacuer les calculs [biliaires]. Puis entre 1772 et 1850, il fut utilisé par Rademacher sous forme d'extrait alcoolique issu des graines afin de soigner les désordres hépatospléniques. Enfin au début du vingtième siècle, les Éclectiques, une école d'herboristes l'utilisait entre autres pour la congestion hépatique, les désordres menstruels et les anomalies de la rate et des reins (Flora, *et al.*, 1998 ; Kren, *et al.*, 2005). Les premières utilisations empiriques, basées sur l'observation, des plantes et du chardon-marie en particulier, ont tardivement fait place à leur étude analytique et à l'isolement de leurs composés au début du dix-neuvième siècle.

Aujourd'hui, la médecine la plus utilisée dans les pays occidentaux est la médecine conventionnelle ; l'utilisation traditionnelle de la phytothérapie est présente dans de nombreux autres pays –comme par exemple en République Populaire de Chine où la médecine traditionnelle chinoise et l'utilisation de plantes sont institutionnalisées au même niveau que l'allopathie- et chez les émigrants issus de ces pays qui vivent dans les pays occidentaux. Une étude réalisée par Pieroni, *et al.* (2008) souligne l'importance de cette pratique. Dans cette étude des émigrés pakistanais ont été interrogés sur leur usage des médecines traditionnelles et notamment de la phytothérapie. Deux tiers d'entre eux préfèrent utiliser les médecines traditionnelles et la phytothérapie que la médecine conventionnelle. Cependant cet usage diminue au fur et à mesure des générations en prenant comme point de départ la date d'immigration.

Parallèlement à cela, on constate au contraire un nouveau regain pour la phytothérapie en Europe occidentale, en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande. L'usage de la phytothérapie est à la mode : selon une enquête réalisée par BCC Research, une entreprise spécialisée dans l'économie des marchés de la technologie et de la science, le marché mondial des médicaments à base de plantes devrait atteindre près de 33 milliards de dollars US en 2013, enregistrant un taux de croissance annuel moyen de 11 % entre 2008 et 2013 (BCC Research, 2012).

Cette utilisation se fait à grande échelle et avec une distribution des produits moins soumise à réglementation, ceux-ci n'étant pas toujours soumis ni à prescription ni à contrôle. On y retrouve pêle-mêle des produits ayant montré leur efficacité aux cours d'études scientifiques et d'essais cliniques mais aussi des plantes dont les effets ne sont pas démontrés aux concentrations présentes dans ces produits.

1.2.2 Chez l'animal

Tout comme chez l'homme, la phytothérapie a été utilisée depuis toujours chez l'animal. Si les premiers chinois soignaient homme comme animaux avec les mêmes remèdes, la distinction s'est faite dès la dynastie Zhou vers 1000 avant J.C. entre la branche vétérinaire de la médecine et la médecine traditionnelle chinoise. Les égyptiens eux aussi soignaient leurs animaux, particulièrement les bovins, par les plantes, on en retrouve la trace écrite dès 1900 avant J.C. Les grecs et les romains, eux soignaient principalement leurs chevaux et un des plus anciens traités retrouvé s'intitule « Hippatrika ». Aristote et Hippocrate ont tous deux consacré plusieurs ouvrages à la médecine des hommes et des animaux. Durant les siècles suivants, beaucoup de théories développées furent perdues et le savoir conservé notamment par les moines et les auteurs arabes. On retrouve ensuite des écrits de médecine des animaux dans la civilisation arabe et entre autres, au douzième siècle, Ibn al-Wwan un traité sur l'agriculture dont une partie est dédiée à la médecine des chevaux. En Europe, c'est lors de la Renaissance, qu'un nombre croissant d'auteurs se sont mis à étudier la médecine humaine. Ils consacrent quelques chapitres aux animaux comme Coles dans « *The Art of Simpling* » (1656) et Georges Tuberville dans « *The Noble Art of Venerie or Hunting* » (1576). S'ouvrit ensuite la première école vétérinaire à Lyon (1761) puis quelques années plus tard à Alfort ; les étudiants y apprenaient à reconnaître, faire pousser, récolter et préparer des extraits de plantes dans le but de soigner les animaux comme en témoignent les jardins botaniques. Les siècles suivants virent le développement de la médecine conventionnelle aussi bien chez les animaux que chez les hommes. Tout comme en médecine humaine, la phytothérapie s'est à nouveau développée ces dernières années. Ainsi une étude réalisée en 2005 sur l'utilisation de produits à base de plantes chez les vétérinaires en Europe a montré qu'environ 75 % des praticiens ayant répondu en utilisent actuellement dans leur pratique quotidienne. Ils sont utilisés principalement pour des pathologies hépatiques, articulaires, rénales, cardiaques ou cutanées. Les auteurs de l'étude affirment que ces produits sont facilement acceptés par les propriétaires et qu'ils présentent peu d'effets secondaires. En outre l'étude mentionne que le principal reproche des vétérinaires envers ces produits est le manque d'informations scientifiques les concernant. Les auteurs concluent donc qu'il manque encore des études scientifiques sur ces produits (Hahn, *et al.*, 2005).

2. De la plante au médicament : le cas du chardon-marie

2.1 Présentation du chardon-marie

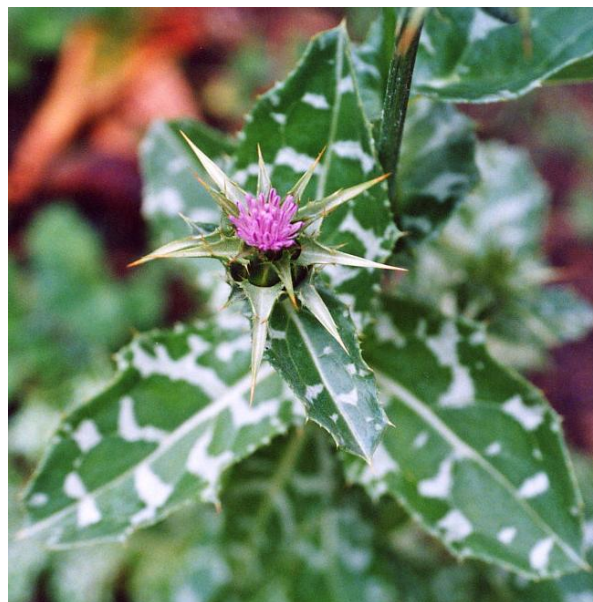
Le chardon-marie (*Silybum marianum*) ou « Milk-Thistle » en anglais est une plante annuelle à bisannuelle appartenant à la famille des Astéracées. Son nom latin *Silybum* signifie chardon, *marianum* fait référence à la Vierge-Marie. Dans la légende, lors de son voyage de Judée en Égypte, elle aurait caché son fils Jésus sous un buisson de chardons, où elle lui aurait donné le sein. Les nervures blanches caractéristiques des feuilles de cette espèce seraient le vestige des gouttes de lait de la Vierge d'où le terme de « milk » en anglais (Wynn et Fougère, 2007).

Le chardon-marie possède des fleurs de couleur pourpres réunies en un capitule terminal d'environ cinq centimètres de diamètre. Certaines variétés présentent des fleurs blanches. Celui-ci est bordé par des bractées externes épineuses. Ses feuilles présentent des nervures bordées d'un liseré blanc et des dents épineuses à la périphérie du limbe. La tige est épineuse. Le fruit est constitué d'akènes noirs, de cinq à huit millimètres de long, rugueux au toucher et qui présentent à leurs sommets une écaille cylindrique jaune correspondant au vestige de la couronne florale ou aigrette. L'akène c'est-à-dire le fruit sec, à graine unique et indéhiscent du chardon-marie est la partie majoritairement utilisée en phytothérapie une fois débarrassé de son aigrette car il s'agit de la partie de la plante la plus concentrée en principes actifs. Néanmoins, la plante entière peut aussi être utilisée (Center, 2004). Le poids de mille akènes est d'environ 28 à 30 grammes (Andrzejewska, *et al.*, 2010). Un plant produit en moyenne un peu moins de 7 000 akènes (Dodd, 1989). Les akènes ne présentent pas ou peu de dormance. La floraison a lieu en avril et en mai. La plante est hermaphrodite, majoritairement auto-pollinisatrice. Les akènes sont mûrs en juillet (Karkanis, *et al.*, 2011).

Figure 2 : Akènes de chardon-marie avec leurs aigrettes



Figure 3 : Plant de chardon-marie



La plante, originaire du bassin méditerranéen, pousse donc particulièrement bien dans les régions ensoleillées où elle peut atteindre un à trois mètres de haut mais tolère un grand nombre de sols et de climats. On la trouve dans de nombreux pays d'Europe, en Afrique du Nord, sur tout le continent américain, en Asie et au Sud de l'Australie.

2.2 Semis, culture et récolte

Les molécules présentes dans les plantes varient au cours des saisons mais aussi en fonction des conditions environnementales. Afin d'utiliser les plantes dans les meilleures conditions possibles c'est-à-dire, avec les principes actifs les plus concentrés possible, il est nécessaire de les semer et de les récolter à des périodes permettant une concentration maximale de principes actifs dans les fruits. Ainsi afin d'obtenir un rendement intéressant du chardon-marie, le semis doit plutôt s'effectuer en automne et au printemps car la température idéale de germination se situe autour de deux à quinze degrés Celsius. Des études ont été faites et des recommandations de profondeur ainsi que d'espacement des graines permettant une croissance optimale des plants ont été établies. Ainsi, si les graines sont enfouies à 3 cm ou plus dans le sol, moins de graines émergent, le rendement à l'hectare est donc moins important (Montemurro *et al.*, 2007). Concernant l'espacement des plants, Omer *et al.* (1993) ont montré que si l'espacement entre les plants est de 25 cm environ, le nombre de fruits obtenus à l'hectare est plus important mais leur concentration en silymarine –la substance active majoritaire du chardon-marie- est inférieure à celles des fruits obtenus en espaçant les plants d'environ 50 cm. Lors de la culture, l'irrigation n'est en général pas nécessaire sauf en période de sécheresse intense. Ainsi Andrzejewska *et al* (2010) rapportent que dans une région où les précipitations ont été de 180 mm au total sur toute la période de pousse des plants de chardon, le rendement a été compris entre 550 et 1680 kg de plante à l'hectare et de 13,3 à 35,4 kg de silymarine produite à l'hectare malgré les faibles précipitations. Le contrôle des mauvaises herbes est recommandé. L'amendement des sols ne paraît pas nécessaire. La récolte doit s'effectuer lorsque les akènes sont formés au mois de Juillet ou d'Août selon les régions. Selon Karkanis *et al.* (2011), d'autres études sont nécessaires concernant les facteurs environnementaux (densité des plants, irrigation, apports d'intrants) et les facteurs génétiques (interactions entre le génotype et l'environnement modifiant le phénotype) car tous ces facteurs peuvent influencer sur la croissance du chardon-marie en général et sur la concentration en silymarine des akènes en particulier.

2.3 Galénique

2.3.1 Matériel végétal utilisé

2.3.1.1 Plante entière fraîche

La plante est utilisée immédiatement après sa récolte. Elle peut alors être administrée par voie orale ou sous forme préparée (infusions, décoctions, cataplasmes...).

2.3.1.2 Plante entière séchée

La plante est déshydratée avant utilisation, il faut donc contrôler les conditions environnementales (température, hygrométrie) lors du séchage. Elle peut alors être administrée en poudre, dans des gélules ou mélangée à d'autres substances, subir des procédés d'extraction ou être utilisée telle quelle.

Les plantes fraîches ou sèches entières peuvent être utilisées, en particulier chez les herbivores, mais la conservation des principes actifs ainsi que leur concentration ne peuvent être estimées ce qui présente un handicap majeur à leur utilisation. Par ailleurs, certains actifs nécessitent d'être concentrés afin de se retrouver en quantité suffisante dans le produit final. L'utilisation de la plante entière est possible chez le chardon-marie mais ce n'est pas la galénique majoritairement utilisée (Center, 2004).

2.3.1.3 Partie de plante

Dans certains cas, seule une partie de la plante est intéressante : elle peut concentrer les composants recherchés ou bien la partie non utilisée peut contenir des toxiques. Les fruits du chardon-marie sont souvent utilisés sans y adjoindre le reste de la plante car ce sont eux qui présentent la plus forte concentration en principes actifs (Center, 2004).

2.3.1.4 Extraction d'une partie des composants de la plante

Lors de l'extraction, la sélection de certains composants est possible. Selon les affinités physico-chimiques des molécules à extraire, la technique et le solvant pourront varier. Les principes actifs pourront ensuite être concentrés, le volume à administrer sera alors plus réduit. C'est d'autant plus important car les molécules actives en phytothérapie sont bien souvent des métabolites secondaires des plantes. Par ailleurs, certains composés qui seraient instables autrement peuvent ainsi être conservés de cette façon.

2.3.2 Procédés d'extraction

2.3.2.1 Infusions et décoctions

Dans le cas des infusions et des décoctions, on extrait les produits recherchés en utilisant l'eau portée à ébullition comme solvant. Ces deux techniques, l'infusion et la décoction ne sont pas adaptées au chardon-marie en raison du caractère hydrophobe des principes actifs (Bruneton, 1999 ; Wynn et Fougère, 2007).

2.3.2.2 Macération

Le solvant utilisé peut varier (eau, alcool, glycérine...) mais cette extraction se fait à température ambiante afin de conserver certaines molécules thermolabiles. C'est une technique souvent utilisée avec de la glycérine pour les parties en croissance de la plante (bourgeons...)

Les teintures sont des macérations obtenues à partir d'une plante, fraîche ou sèche, macérée dans une solution alcoolique (de 60° à 90°) et d'eau pendant plusieurs semaines. Le produit obtenu est considéré comme stable mais présente un fort taux d'alcool ce qui n'est pas forcément adapté à l'usage vétérinaire (appétence, toxicité...).

2.3.2.3 Autres formes d'extraction

L'extrait fluide est obtenu en réduisant la plante ou partie de plante en poudre puis en lixiviant plusieurs fois la poudre dans de l'éthanol jusqu'à l'extraction de la plus grande partie des principes actifs. La lixiviation consiste à faire passer un solvant, porté à une température déterminée, sur une préparation en poudre. Cette technique est la même que lors de la préparation du café moulu à l'aide d'un percolateur. Cette opération se réalise en général à température ambiante mais sous une pression réduite afin de permettre en même temps

d'extraire le maximum de principes actifs mais aussi de les préserver car une partie des composants végétaux sont sensibles à la chaleur. En général, un millilitre de l'extrait obtenu correspond à un gramme de la poudre de la plante sèche, de façon classique, on dit que l'extrait est 1:1, le premier chiffre correspond au poids de la plante en poudre et le deuxième correspond au volume dans l'extrait final. Cette technique permet de concentrer le produit sous forme liquide et de le conserver dans le temps.

L'extrait sec se présente fréquemment sous forme de gélules, de poudre ou éventuellement de comprimés. La préparation nécessite d'abord une extraction des principes actifs par macération ou lixiviation de la plante ou de la partie de plante dans de l'alcool ou dans de l'eau. Si cette première étape se pratique avec de l'eau, on obtiendra un extrait sec aqueux. Si elle se pratique avec de l'éthanol, on obtiendra un extrait sec hydro-alcoolique. L'extrait de chardon-marie est en général préparé à l'aide d'un mélange d'éthanol à 95% et de 5% d'eau (Center, 2004). De la même façon que pour l'extrait fluide, une filtration et une concentration sont ensuite effectuées, celles-ci se réalisant à basse température et avec une pression réduite. On obtient une préparation liquide. Afin de se débarrasser du solvant, une lyophilisation ou une nébulisation peuvent être réalisées. Dans le cas de la lyophilisation, on élimine le solvant par sublimation. La nébulisation, plus fréquente, consiste à vaporiser l'extrait puis à éliminer le solvant par évaporation. L'utilisation de ces procédés a pour conséquence la disparition des molécules les plus volatiles. On obtient au final un produit plus concentré que la préparation initiale. Dans le cas du chardon-marie, la préparation finale contient en général entre 60 et 80 % de silymarine, le complexe des molécules les plus actives du chardon-marie (Wynn et Fougere, 2007).

L'Extrait de Plante Standardisé ou EPS est une technique plus récente d'extraction. Les plantes fraîches sont congelées à -18°C immédiatement après récolte afin d'éviter l'oxydation. Elles sont ensuite cryobroyées. On ajoute ensuite un mélange d'eau et d'alcool, l'alcool étant largement minoritaire. Une lixiviation à l'alcool est ensuite pratiquée. L'utilisation conjointe de l'eau et de l'alcool permet d'extraire la plupart des molécules actives qu'elles soient hydrosolubles ou liposolubles. De la glycérine (85% environ) et de l'eau (15%) sont ensuite ajoutées après évaporation de l'alcool. Des molécules sont utilisées comme traceur et dosées afin de vérifier la concentration du produit final. Dans le cas de l'EPS de chardon-marie utilisé en clinique, il s'agit de la silymarine, un mélange de flavanolignanes, les molécules les plus actives du chardon-marie.

Quelle que soit la technique d'extraction utilisée, on constate une variabilité de concentration des différentes molécules actives, premièrement selon la source de chardon-marie (variété de chardon-marie choisie, techniques de culture utilisées) et deuxièmement selon les techniques utilisées au cours de son extraction et de la préparation de l'extrait. (Šimánek, *et al.*, 2000 ; Hammouda, *et al.*, 1993) L'utilisation de molécules traceurs et leur dosage avant commercialisation permettent de diminuer ces aléas en standardisant le produit final.

2.3.3 Autres formes galéniques du chardon-marie disponibles en France

En médecine humaine en France, on trouve dans le dictionnaire Vidal le chardon-marie commercialisé sous le nom de Legalon®. Il s'agit d'un comprimé dosé à 70 mg par comprimés de silibinine correspondant à 100 mg par comprimé d'extrait de *Silybum marianum* (Dictionnaire VIDAL, 2013). Cette préparation se fait à l'aide d'une extraction à l'alcool suivie d'une filtration puis d'une évaporation (Abenavoli, *et al.*, 2010).

On trouve aussi le chardon-marie sous formes de capsules ou de gélules dans de nombreux compléments alimentaires ayant pour visée le soutien hépatique ; la concentration de chardon-

marie est variable selon les marques. Un seul de ces compléments alimentaires est cité par le dictionnaire VIDAL 2013, il s'agit des Arkogélules Chardon-marie®. Le détail des produits listés par le dictionnaire VIDAL se trouve en annexe dans le Tableau 22.

En médecine vétérinaire, de nombreux produits contiennent du chardon-marie ou une partie de ses extraits sous forme de pâte, de gel, de comprimés ou de solution buvable. La liste des produits commercialisés en France d'après le Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires 2013 se trouve en annexe (Tableau 21). Ces différentes préparations existent pour la plupart des espèces : carnivores domestiques, chevaux, ruminants, lapins, cochons d'inde, chinchillas et autres petits herbivores. La plupart sont proposés en tant que compléments alimentaires à visée de soutien de la fonction hépatique et ne contiennent pas uniquement du chardon-marie. Le reproche que l'on peut faire à certains d'entre eux est l'absence d'information sur la quantité de chardon-marie ou de silymarine, un des composés du chardon-marie, dans la notice du produits. Il est alors difficile de proposer une posologie compatible avec la littérature existante. Par ailleurs certains produits associent la silymarine à la phosphatidylcholine dont il a été démontré qu'elle augmentait la biodisponibilité de la silymarine (Barzaghi, *et al.*, 1990). Cette partie sera développée plus loin dans le paragraphe 2.6.

2.4 Molécules contenues dans le chardon-marie

L'akène du chardon-marie contient 1,5 à 3 % de flavanolignanes dont le mélange porte le nom de silymarine et qui constitue les molécules les plus actives du chardon-marie. Il contient aussi des flavonoïdes : quercétol, taxifoline, éryodictyol, chrysoériol et quelques autres (notamment du dihydrokaempférol, du kaempférol, de l'apigénol et du naringétol) qui présentent eux aussi des propriétés intéressantes. Les molécules autres que celles constituant la silymarine que l'on trouve dans le chardon-marie, notamment les flavonoïdes, peuvent avoir des propriétés rapportées pour des usages autres que le soutien hépatique et être présentes chez d'autres plantes en concentration plus importante. En revanche, elles ne jouent qu'un rôle minoritaire dans les propriétés attribuées au chardon-marie (Bruneton, 1999). Dans l'akène du chardon-marie, on trouve aussi 15 à 30 % d'acides gras dont environ 60 % d'acide linoléique, 30 % d'acide oléique et 9 % d'acide palmitique, environ 25 à 30 % de protéines ainsi que du tocophérol (0.038 % environ), des dérivés phénoliques et des stérols (0.063 % environ) dont du campestérol, du stigmastérol et du sitostérol. Quelques sucres (arabinose, rhamnose, xylose, glucose) et du mucilage sont aussi présents (Bruneton, 1999 ; Abenavoli, *et al.*, 2010).

2.4.1 Composés du métabolisme primaire : lipides, protéines et oses

Dans cette partie ne seront traités que les composés du métabolisme primaire qui, selon Bruneton (1999), n'ont qu'un effet minoritaire dans les propriétés du chardon-marie.

2.4.1.1 Lipides

Ce sont des molécules hydrophobes et parfois amphiphiles, solubles dans les solvants apolaires et non volatiles au contraire des huiles essentielles. Ils servent de réserves énergétiques à la plante, ils sont donc particulièrement présents dans les graines en général -de part leur rôle de protection et de dissémination de l'embryon végétal- et dans celles du chardon-marie en particulier. On distingue plusieurs sortes de lipides : les acides gras, les lipides simples et les lipides complexes.

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne carbonée. Il s'agit des lipides majoritaires de l'akène du chardon-marie, ils représentent 15 à 30 % de son poids total. On distingue les acides gras saturés et insaturés. Les plus fréquents chez les végétaux sont ceux comportant 16 ou 18 atomes de carbones et le chardon-marie n'échappe pas à cette règle. En effet, l'acide palmitique ou acide hexadécanoïque qui représente environ 9 % des acides gras est un acide gras saturé à 16 carbones. L'acide oléique ou acide 9-octadécénoïque, représentant 30 % des acides gras du chardon-marie est un acide gras insaturé à 16 carbones dont l'insaturation se situe sur le neuvième carbone. Enfin l'acide linoléique ou acide 9,12-octadécadiénoïque, représentant 60 % des acides gras du chardon-marie est un acide gras insaturé à 16 carbones dont les insaturations se situent sur les neuvième et douzième carbones. Il fait partie de la famille des oméga-6 au vu de son insaturation entre les carbones 12 et 13 (le treizième carbone correspondant au sixième carbone lors que l'on commence à compter par l'autre extrémité).

Les lipides simples sont des esters d'acides gras et d'alcool. Cet alcool peut être le glycérol, on obtient alors des triglycérides ou un alcool aliphatique, on obtient alors des cérides. Les acides gras du chardon-marie peuvent former des triglycérides.

Les lipides complexes sont les phospholipides et glycolipides, constituants membranaires. Ces lipides disparaissent progressivement lors de la maturation de la graine pour laisser la place aux acides gras et triglycérides, formes de stockage de l'énergie (Bruneton, 1999).

Par ailleurs, d'autres molécules sont rattachées aux lipides du fait de leur insolubilité dans l'eau. Elles sont désignées par le terme « lipides insaponifiables ». Les molécules contenues dans les graines de chardon-marie et appartenant à cette catégorie sont les stérols et le tocophérol.

Les stérols sont des lipides composés d'un noyau stérane dont le troisième carbone est porteur d'un groupe hydroxyle. La part de chacun des stérols d'une plante permet souvent de la différencier des autres plantes. C'est une propriété utilisée dans l'industrie afin de détecter les mélanges frauduleux d'huiles d'origines diverses. Les stérols végétaux auraient aussi une action hypocholestérolémiant chez l'homme mais ils sont en très faible proportion dans le chardon-marie.

Le tocophérol ou vitamine E est constitué d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale à seize carbones. Il en existe plusieurs isomères selon la place des groupes méthyle sur le noyau et selon la saturation ou non de la chaîne latérale. Les tocophérols sont des antioxydants, ils protègent les acides gras contenus dans les végétaux et sont utilisés dans l'industrie agro-alimentaire pour cette même propriété.

2.4.1.2 Protéines

D'après Barnes, *et al.* (2007), le chardon-marie contient, à côté des protéines structurelles, des amines. Wynn et Fougère (2007) précisent qu'il y a aussi de la tyramine et de la bétaine.

Les amines sont des composés dérivés de l'ammonium dont certains hydrogènes ont été remplacés par d'autres groupes. Ce sont des molécules fréquentes dans toutes les plantes.

La tyramine est une monoamine appartenant à la famille des phénéthylamines. Elle est formée par décarboxylation de la tyrosine et est métabolisée par la monoamine oxydase. Il s'agit d'un produit habituel du métabolisme des acides aminés aromatique et elle n'a pas de propriétés particulières. Par contre, les plantes en contenant une grande quantité sont contraindiquées chez les patients traités aux inhibiteurs de la monoamine oxydase.

La betaine fait partie des ammoniums quaternaires dérivés des acides aminés. Elle a souvent un rôle adaptatif chez les végétaux car elle le permet de mieux résister à des températures extrêmes.

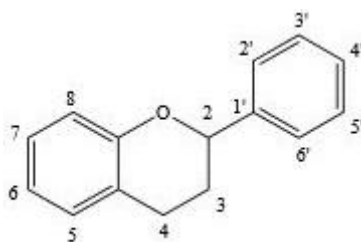
2.4.1.3 Oses

Les oses sont des composés du métabolisme primaire. Le L-arabinose et le D-xylose sont des pentoses et des constituants classiques des polysaccharides complexes : hémicelluloses, mucilages, pectines, gommages végétales... Le rhamnose et le glucose sont des hexoses. Le glucose est très fréquent dans les végétaux aussi bien sous sa forme simple que sous ses formes combinée : amidon, cellulose et autres glycanes. Le rhamnose quand à lui est relativement fréquent et est un constituant de nombreux polysaccharides hétérogènes et d'hétérosides notamment dans les parois végétales.

2.4.2 Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments quasi universels des végétaux. Il en existe de nombreuses sortes. Ils ont la particularité de tous posséder un même élément structural de base : l'enchaînement 2-phénylchromane représenté sur la Figure 4.

Figure 4 : 2-phénylchromane



Le quercétol et le kaempférol appartiennent à la famille des flavonols tandis que l'aspigénol et le chrysoériol sont des flavones. L'éryodictyol et le naringétole appartiennent à la famille des flavanones. La taxifoline, aussi appelée dihydroquercétol, et le dihydrokaempférol sont des dihydroflavonols. Toutes ces molécules sont étroitement liées. En effet, à partir du naringétole, molécule précurseur de la plupart des flavonoïdes, on peut obtenir au choix de l'aspigénol ou du dihydrokaempférol selon l'enzyme catalysant la réaction. L'enzyme permettant la synthèse du dihydrokaempférol à partir du naringétole est la même que celle qui permet d'obtenir du dihydroquercétol ou taxifoline à partir de l'éryodictyol. Ensuite, toutes les autres molécules sont synthétisées à partir du dihydrokaempférol ou de l'aspigénol. Par exemple, à partir du dihydrokaempférol, on peut obtenir du kaempférol et ainsi de suite.

2.4.3 Flavanolignanes

Les flavanolignanes appartiennent au groupe des lignoïdes qui sont des composés apparentés aux lignanes. Les flavanolignanes du chardon-marie sont formés de l'addition d'un alcool coniférylique (Figure 5), un monolignol, monomère de lignane, sur la taxifoline (Figure 6), une des flavonoïdes décrite au paragraphe précédent.

Figure 5 : Alcool conférylique

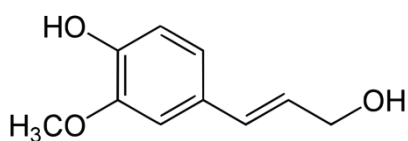
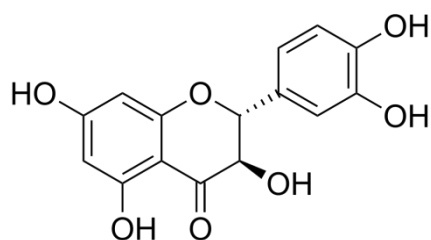
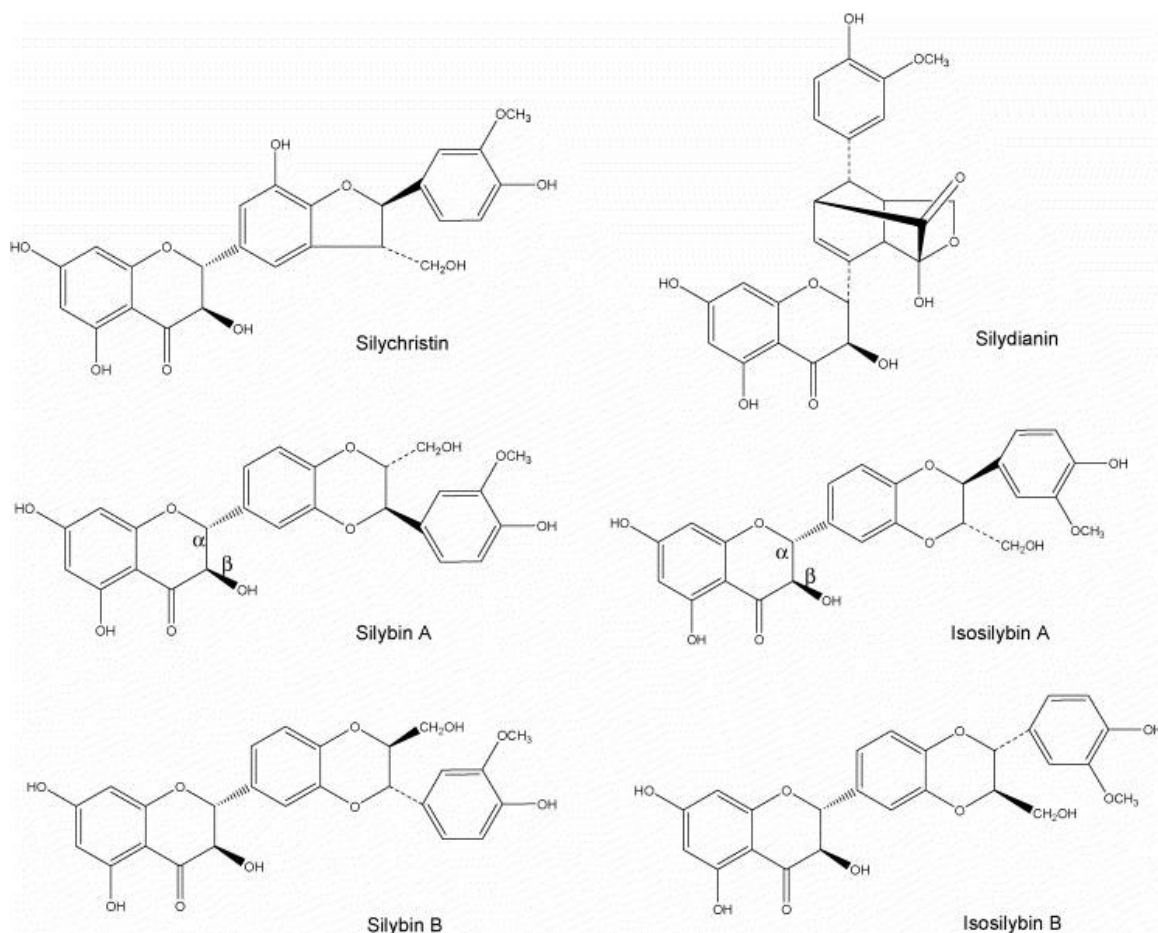


Figure 6 : Taxifoline



L'ensemble de ces flavanolignanes est communément appelé « silymarine ». La silibinine ou silybinine (Figure 7) est un benzodioxane et constitue environ 50 % à 60 % du mélange. Il s'agit de deux diastéréoisomères à part égales. Dans la « silymarine », on trouve également environ 10 % de silydianine (Figure 7) qui est un oxatricyclodécène résultant de la cycloaddition de l'alcool conférylique sur l'o-quinone dérivée de la taxifoline, et 20 % de silychistine (Figure 7), à structure dihydrobenzofuranique. On y trouve aussi environ 5 % d'isosilibinine (Figure 7) sous forme de deux diastéréoisomères ainsi que de la silimonine, de l'isosilychistine et d'autres composés : silandrine, silhermine, néosilhermines A et B, 2,3-dehydrosilibinine et tri-pentamères de silibinine (silybinomères). Certaines de ces flavanolignanes minoritaires ne sont présentes que chez les variétés à fleurs blanches.

Figure 7 : Les flavanolignanes majeures de la silymarine



On peut déterminer la teneur en flavanolignanes par spectrophotométrie des dérivés obtenus avec la 2,4-dinitro-phénylhydrazine ou à l'aide d'une chromatographie sur couche mince

ou d'une chromatographie liquide haute performance. (Bruneton, 1999 ; Kvasnicka *et al.*, 2003 ; Kren *et al.*, 2005 ; Abenavoli, *et al.*, 2010).

2.4.4 Autres

Les dérivés phénoliques sont des molécules issues du phénol. Le phénol est une molécule composée d'un cycle aromatique et d'un groupe hydroxyle. Un polyphénol courant chez les végétaux est la lignine constituant des parois végétales. Il y a quatre familles de composés phénoliques : les acides-phénols, les flavones, les anthocyanes et les tanins.

2.5 Pharmacologie

2.5.1 Propriétés antioxydantes et inhibition de la peroxydation des lipides membranaires

Mira *et al.* (1994) ont montré *in vitro* que la silibinine réagit avec les espèces réactives de l'oxygène, notamment avec les ions hydroxyles OH[•] et l'acide hypochlorique HOCl. Ils ont aussi montré une inhibition de la peroxydation des lipides membranaires. Ces réactions sont concentration-dépendantes. Les espèces réactives de l'oxygène sont responsables entre autre de la peroxydation des lipides membranaires ce qui provoque ensuite des dommages et ultérieurement une oxydation des parties lipidiques et protéiques de la membrane. L'inhibition de la peroxydation des lipides membranaires par le chardon-marie a été démontrée chez le rat sur des hépatocytes, des érythrocytes et des membranes microsomiales (Bosisio, *et al.*, 1992 ; Carini *et al.*, 1992 ; Valenzuela *et al.*, 1985). Cette protection contre la peroxydation lipidique semble encore plus efficace si on associe de la silymarine avec de la phosphatidylcholine. Par ailleurs les différentes molécules constituant le chardon-marie semblent avoir des rôles variables selon la molécule utilisée pour provoquer expérimentalement la peroxydation membranaire : les flavanolignanes -principalement la silandrine, la 3-deoxysilychristine, la silibinine, la silymonine, la silydianine- et le quercétol semblent dans tous les cas être les principaux responsables de cette activité anti-oxydante (Hikino, *et al.*, 1984). Par ailleurs, une étude de Miguez *et al.* (1994) a montré que la toxicité de l'alcool allyle qui provoque la peroxydation lipidique et la diminution du glutathion était efficacement contrée par la silymarine (à une concentration de 0,01 à 0,5 mmol/L) et par la silibinine (à une concentration de 2 mmol/L). Ils ont par ailleurs constaté que même à ces concentrations relativement élevées, la silymarine ou la silibinine n'interféraient pas avec le cytochrome P450 2E1. Ils en ont donc conclu que les effets antitoxiques de la silymarine ou de la silibinine étaient à attribuer à leurs propriétés anti-oxydantes et à leurs capacités à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et non pas à une activation du cytochrome pour la détoxification des xénobiotiques. Les mécanismes d'action sur la superoxyde dismutase (SOD) de la silymarine ont été étudiés sur des érythrocytes et des lymphocytes provenant de patients présentant une cirrhose alcoolique. L'incubation *in vitro* des cellules avec la silymarine à une concentration correspondant au dosage thérapeutique a entraîné une augmentation significative de l'expression de la SOD dans les lymphocytes ainsi qu'une augmentation significative de l'activité de la SOD dans les érythrocytes et les lymphocytes. Le traitement *in vivo* a, quand à lui, permis de restaurer l'activité faible de la SOD chez ces patients mais aussi l'expression de la SOD dans les lymphocytes et les érythrocytes de ces patients (Feher, *et al.*, 1988). Une étude de Soto *et al.* (1998) a montré que, dans le cadre du diabète expérimentalement induit par l'alloxane chez des rats, la silymarine permettait l'augmentation du glutathion plasmatique. Dans cette étude, le taux de glutathion hépatique ne semblait pas modifié par la silymarine. Des études sur les microangiopathies ont montré un pouvoir antioxydant de la silibinine équivalent à celui de

l'ubiquinol ou de la vitamine E et un effet inhibiteur de l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). Un éventuel effet positif sur l'athérosclérose est suggéré (Locher, *et al.*, 1998). La silymarine limite aussi la peroxydation des lipides lors de la surcharge hépatique en fer chez la gerbille en chélatant le fer sous forme de desferrioxamine ce qui améliore la fonction mitochondriale, réduit la chute de la concentration en ATP -qui a normalement lieu lors de surcharge hépatique en fer- et permet la réduction de la fibrogenèse hépatique (Masini, *et al.*, 2000 ; Pietrangeli, *et al.*, 2002). Les propriétés anti-oxydantes de la silymarine ont aussi montré des effets bénéfiques de celle-ci sur la toxicité rénale du cisplatine. La toxicité du cisplatine sur les tubules rénaux semblerait en effet due à la formation de radicaux libres et à la peroxydation des lipides membranaires. Une administration intrapéritonéale de 50 mg/kg de silymarine ou de 0,6 g/kg d'extrait méthanolique deux heures avant l'injection de 3 mg/kg de cisplatine permet de prévenir la nécrose des tubules rénaux. Si l'administration de silymarine a lieu deux heures après, l'augmentation de l'urée et de la créatinine est significativement inférieure à celle des rats du lot ayant reçu du cisplatine mais pas de silymarine mais une nécrose légère à modérée des tubules rénaux est notée (Karimi, *et al.*, 2005). Le pancréas exocrine semble lui aussi protégé de la toxicité du cisplatine par les propriétés anti-oxydantes de la silymarine (Von Schönfeld, *et al.*, 1997). La silymarine mais aussi le flavonol quercétol ont montré des propriétés de protection cellulaire vis-à-vis de la doxorubicine grâce à leurs propriétés anti-oxydantes (Chlopcíková, *et al.*, 2004).

2.5.2 Régulation de la perméabilité membranaire

La silymarine régule la perméabilité des membranes mitochondriales et favorise la stabilité des membranes contre les atteintes par des xénobiotiques. Il a été montré chez le rat que le transporteur de la phalloïdine est le site d'action de la silymarine par inhibition compétitive mais sans modifier la fluidité membranaire. Quand il n'est pas inhibé, ce récepteur permet l'entrée des phallotoxines dans les hépatocytes ce qui provoque la mort de ces cellules en empêchant le fonctionnement normal des mitochondries et de l'actine cellulaire. Le transporteur de l'amanitine est aussi inhibé par la silibinine via un mécanisme similaire chez l'homme, le chien et le rat. Le transporteur de la phalloïdine présente une spécificité inhabituellement basse, ce qui lui permet d'extraire des molécules variées de la circulation portale : acides biliaires, hormones lipophiles et xénobiotiques. Ceci pourrait expliquer pourquoi la silymarine est capable de diminuer l'absorption cellulaire de xénobiotiques nocifs autres que les poisons issus des champignons et permettrait ainsi une protection cellulaire (Munter, *et al.*, 1986 ; Faulstich, *et al.*, 1980 ; Saller, *et al.*, 2001 ; Saller, *et al.*, 2007).

La silymarine est aussi capable de se lier à d'autres récepteurs membranaires. Sa fixation sur certains récepteurs des cellules cancéreuses augmentant l'effet thérapeutique de la doxorubicine, du cisplatine et du carboplatine à des concentrations moindres (Tyagi, *et al.*, 2004).

La silymarine semble activer *in vivo* la pompe d'exportation des sels biliaires notamment en cas de cholestase induite par les œstrogènes et le tauroolithocholate chez le rat (Crocenzi, *et al.*, 2005) et a été capable d'antagoniser les effets d'une cholestase expérimentale dans des hépatocytes *in vitro* (Milkiewicz, *et al.*, 2002). Par contre, dans une autre étude *in vivo*, la silymarine à la posologie de 50 mg/kg/j n'a pas permis d'antagoniser les effets d'une cholestase extrahépatique provoquée par la ligature et la section du canal biliaire commun chez le rat (Muriel et Moreno, 2004).

Les sélectines sont des molécules transmembranaires que l'on trouve principalement à la surface des leucocytes et des cellules endothéliales et qui jouent un rôle important dans l'extravasation des leucocytes dans les tissus. Les lectines sont des protéines se fixant sur les résidus glucidiques des sélectines de certaines cellules. Dans un modèle d'hépatite induite par une lectine, la concavalline-A, la silibinine a inhibé la progression de la maladie, l'expression intrahépatique de TNF, d'interféron- γ , d'interleukine 4 et 2 et l'activation du facteur nucléaire *kappa-B* (NF- κ B). Les autres mécanismes du chardon-marie sur le facteur nucléaire *kappa-B* (NF- κ B) et sur l'expression génique sont détaillés un peu plus loin dans le paragraphe 2.5.4.3. (Schumann, *et al.*, 2003). Une étude a montré que la silymarine peut inhiber la synthèse de certaines sélectines (Kang, *et al.*, 2003) et dans le cas de l'étude précédente, ceci expliquerait en partie pourquoi la silymarine peut empêcher l'hépatite induite par la concavalline-A.

2.5.3 Inhibition des leucotriènes

La silibinine inhibe la voie de la 5-lipoxygénase et en particulier la synthèse des leucotriènes B₄ (LTB₄) qui jouent un rôle dans l'inflammation. Au niveau du foie, l'influence des leucotriènes dans les hépatites a été mise en évidence (Sinclar et Levy, 1990). Dans une étude de Dehlow *et al.* (1996a), une inhibition forte *in vitro* avec un IC₅₀ de 15 μ mol/L de cette synthèse dans des cellules de Kupffer de rat a été mise en évidence. Cette concentration de 15 μ mol/L est atteinte *in vivo*. Par contre, dans cette même étude, aucune inhibition de la silibinine n'a été détectée sur la synthèse de prostaglandine E₂ même à des concentrations de 100 μ mol/L. La prostaglandine E₂ a une action protectrice sur le foie (Sinclar et Levy, 1990). Une faible inhibition de la synthèse de prostaglandine E₂ avec un IC₅₀ de 45 μ mol/L est rapportée par les mêmes auteurs dans une autre étude sur des monocytes humains (Dehlow, *et al.*, 1996b). Les propriétés inhibitrices de la silibinine sur la synthèse de leucotriènes ont aussi été mises en évidence pour des cellules phagocytaires de foie humain (Dehlow, *et al.*, 1996a), des artères basilaires de porc (Lin et Rui, 1989) et des granulocytes humains (Dehlow, *et al.*, 1996b).

En conclusion, les concentrations de silibinine nécessaires à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes sont inférieures à celles nécessaires pour diminuer la formation d'espèces réactives de l'oxygène et cette inhibition de synthèse des leucotriènes représente une partie des propriétés hépatoprotectrices de la silibinine (Saller, *et al.*, 2001).

2.5.4 Action sur l'expression de l'ADN et de l'ARN

2.5.4.1 Généralités

La découverte des propriétés du chardon-marie sur l'ADN/l'ARN remonte à une étude réalisée par Sonnenbichler et Zelt (1984). Ils ont montré que l'administration intrapéritonéale de silibinine à des rats entraînait une augmentation de la synthèse de l'ARN ribosomal dans les hépatocytes. Ces auteurs ont ensuite montré que chez des rats partiellement hépatectomisés cette synthèse était plus importante que chez les animaux sains ou que dans des cellules néoplasiques en particulier dans les hépatomes (Sonnenbichler, *et al.*, 1986).

Il n'y a que peu d'études dans la littérature qui explorent le récepteur possible de la silymarine pour ses actions sur l'ADN et l'ARN. Un site potentiel pourrait être le récepteur prégénane PXR qui appartient à la famille des récepteurs des hormones thyroïdiennes et stéroïdes mais cet aspect est controversé (Saller, *et al.*, 2007).

2.5.4.2 Action sur l'oxyde nitrique

Les études existantes ont trouvé un effet inhibiteur de la silymarine sur la production d'oxyde nitrique (NO) et sur l'expression génique de l'enzyme le synthétisant, l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) dans les macrophages. Le NO joue, entre autres, un rôle important dans l'apoptose de certaines cellules. L'administration *per-os* de 100 mg/kg de silymarine à des souris diminue la production de NO par les macrophages péritonéaux chez des souris ayant reçu du lipopolysaccharide (LPS). Le même résultat a été retrouvé *in vitro* et les chercheurs ont aussi montré que la production de l'ARN messager de l'iNOS était totalement inhibée, diminuant la production de NO. Par ailleurs il a été montré que la silymarine agissait de façon concentration-dépendante sur la production de NO. Une des hypothèses expliquant l'inhibition de la production du NO et l'inhibition de l'expression génique de l'iNOS est que la silymarine grâce à ses propriétés anti-oxydantes inhibe l'activation du facteur nucléaire *kappa-B* (NF- κ B), lui-même responsable de l'activation de l'iNOS (Kang, *et al.*, 2002).

2.5.4.3 Action sur le facteur nucléaire *kappa-B* (NF- κ B)

Le facteur nucléaire *kappa-B* (NF- κ B) est un promoteur de la transcription de l'ADN avec un rôle clé dans les réponses inflammatoires et immunitaires. Le contrôle de l'activation du NF- κ B est devenu un challenge pharmacologique en particulier dans les affections impliquant une inflammation chronique. L'activation du NF- κ B se fait via la phosphorylation puis la dégradation d'une protéine inhibitrice le facteur Iota kappa B alpha (I κ B α) (Pereira et Oakley, 2008).

La silymarine est capable d'inhiber l'attachement du NF- κ B sur l'ADN et l'expression des gènes qui en découlent dans des lignées cellulaires d'hépatomes (Saliou, *et al.*, 1998a). Cette inhibition du NF- κ B a aussi été démontrée dans des kératinocytes humains après une stimulation par des rayons UV (Saliou, *et al.*, 1998b).

Par ailleurs, la silymarine bloque l'activation du NF- κ B par le TNF- α de façon dose-dépendante. Cette absence d'activation se fait via l'inhibition de la phosphorylation et de la dégradation d'une des protéines inhibitrices du NF- κ B, l'I κ B α . Dans une étude de Manna *et al.* (1999), il est rapporté que la silymarine est aussi capable de bloquer la translocation de la sous-unité p65 du NF- κ B dans le noyau sans affecter la capacité de cette sous-unité à se fixer sur l'ADN. Ils rapportent aussi que la silymarine bloque d'autres voies d'activation du NF- κ B ne concernant pas le facteur TNF- α , notamment l'activation par le lipopolysaccharide (LPS), l'acide okadaïque, la céramide et l'ester phorbol. La voie d'activation du NF- κ B par H₂O₂ et par un autre facteur d'activation, le complexe AP-1 n'est quand à elle, pas inhibée. Cette inhibition de l'activation du NF- κ B est donc relativement spécifique. La silymarine inhibe aussi (i) l'activation par le facteur TNF- α de protéines kinases et de caspases, (ii) la cytotoxicité induite par le facteur TNF- α , (iii) la production d'espèces réactives de l'oxygène, (iv) la peroxydation induite par le TNF- α . Les auteurs concluent que l'inhibition de l'activation du NF- κ B et des protéines kinases peuvent être prendre part, à l'échelle moléculaire, aux effets anti-carcinogènes et anti-inflammatoires de la silymarine alors que son rôle sur les caspases peut expliquer son rôle de cytoprotection.

2.5.5 Effet anti-fibrotique

Un autre effet pharmacologique de la silymarine semble être de réduire l'accumulation de collagène dans le foie lors d'une cirrhose chronique induite par du carbone tétrachlorure (CCl₄) (mais ceci n'a pas été confirmé par Muriel *et al.* (2005) ou lors de fibrose biliaire secondaire à une obstruction complète des canaux biliaires chez les rats (Mourelle, *et al.*, 1989 ; Boigk, *et al.*, 1997).

Dans ces deux études la dose de 50 mg/kg/j a été utilisée avec succès. La diminution de la synthèse de collagène passerait par la diminution de synthèse de l'ARN messager d'un des facteurs de croissance, le facteur de croissance transformant *béta* (TGF- β) qui habituellement stimule la production de collagène (Jia, *et al.*, 2001).

Par ailleurs, la silymarine administrée pendant trois ans retarde le développement d'une fibrose hépatique induite par l'alcool chez des babouins (Lieber, *et al.*, 2003).

D'autre part, les hépatocytes stellaires ont un rôle important dans la fibrogenèse car ce sont elles qui produisent la matrice extracellulaire et le collagène, en particulier lorsque le foie est exposé à des stimuli pro-fibrotiques, elles prolifèrent et se transforment en myofibroblastes et sont alors responsables du dépôt de collagène dans le foie. La silibinine à 100 μ mol/L réduit la prolifération de cellules stellaires de rat *in vitro*, réduit leur conversion en myofibroblastes et diminue l'expression génique des composants de la matrice extracellulaire qui sont nécessaires à la fibrose (Fuchs, *et al.*, 1997).

2.5.6 Glucurono-conjugaison

La silymarine et la silibinine permet aussi de diminuer certaines des réactions de glucurono-conjugaison des substrats effectuées par l'UDP-glucuronosyltransférase en particulier la transformation de bilirubine non conjuguée en bilirubine conjuguée via une inhibition compétitive (D'ANDREA, *et al.*, 2005).

2.5.7 Cytotoxicité

La silymarine semble aussi capable de diminuer la cytotoxicité de certaines substances. Deak *et al.* (1990) ont montré une diminution significative de la cytotoxicité cellulaire médiée par la lectine et celle médiée par les lymphocytes *natural killer* (NK) *in vitro* sur des cellules provenant de patients atteints de maladie hépatique chronique due à l'alcool et des cellules provenant d'individus sains. Neuman *et al.* (1999) ont quand à eux montré une diminution de l'activation par l'éthanol et du paracétamol de la cytotoxicité du méthotrexate dans des hépatocytes humains à la concentration de 0,5 mmol/L de silymarine. Les auteurs de ces différentes études postulent que cet effet anti-cytotoxicité est dû aux propriétés anti-oxydantes de la silymarine.

2.5.8 Immunomodulation

Le chardon-marie semble avoir des effets immunomodulateurs sur certains effecteurs du système immunitaire, notamment les lymphocytes T CD3 et CD4. Il semble inhiber ces lymphocytes T à dose faible et stimuler les processus inflammatoire à haute dose (Johnson, *et al.*, 2003).

2.5.9 Diabète

La silibinine de par ses propriétés contre les espèces réactives de l'oxygène et la peroxydation des lipides semble capable de empêcher la toxicité due à des concentrations élevées en glucose, notamment sur les cellules mésangiales humaines *in vitro* (Wenzel, *et al.*, 1996). Une autre étude a tenté d'en expliquer les mécanismes. Ils ont montré que chez des rats atteints de diabète, la silibinine n'empêche pas l'hyperglycémie mais réduit certaines des conséquences sur les protéines et sur la baisse du niveau d'immunoréactivité de la substance P-like engendrés par le diabète (Gorio, *et al.*, 1997). Les propriétés anti-oxydantes sont supposées par certains auteurs responsables d'un effet protecteur de la silymarine sur les dommages pancréatiques dans le cadre du diabète expérimentalement induit par l'alloxane chez des rats.

Dans cette étude de Soto *et al.* (1998), la silymarine empêche la peroxydation lipidique induite par l'alloxane et permet l'augmentation des taux plasmatiques et pancréatiques de glutathion. Par contre, dans cette étude aucune modification de la concentration de la glutathion hépatique ou de la glycémie n'a été notée. Soto *et al.* (2003) ont ensuite montré que la silymarine augmente l'activité de trois enzymes anti-oxydantes : la glutathion-peroxydase, la superoxyde dismutase et la catalase dans le pancréas. Les mêmes auteurs ont ensuite montré que la silymarine restaurait la fonction endocrine du pancréas en améliorant l'expression génétique du glucagon et de l'insuline et un retour à une glycémie dans les normes après les altérations produites par l'alloxane (Soto *et al.*, 2004). Enfin, le même groupe a montré que la silymarine améliore l'histologie rénale après les dégâts causées par l'alloxane et restaure l'expression de la superoxyde dismutase, de la glutathion peroxydase et de la catalase rénales. Ils ont donc conclu à un effet positif de la silymarine sur le diabète induit par l'alloxane chez les rats (Soto *et al.*, 2010).

2.5.10 Action sur la cholestérolémie

Krečman *et al.* (1998) ont nourri des rats à l'aide d'un régime hypercholestérolémiant. L'efficacité de la silymarine, de la silibinine et d'un anticholestérolémiant, le probucol étaient comparés. L'effet anticholestérolémiant de la silymarine était parallèle au probucol et dose-dépendant. Contrairement au probucol, la silymarine a provoqué une augmentation des lipoprotéines de haute densité (HDL) et une diminution de la quantité de cholestérol dans le foie, deux effets recherchés en thérapeutique. La silymarine a aussi empêché la baisse du glutathion dans le foie de façon identique à ce qui a été montré dans d'autres études. La silibinine a montré quand à elle, des effets moins bénéfiques que la silymarine, ce qui suggère que l'action positive de la silymarine n'est pas uniquement due à la silibinine ou que la biodisponibilité de la silibinine seule est inférieure à celle de la silymarine.

2.5.11 Oncologie

Plusieurs études semblent montrer des effets bénéfiques de la silymarine dans certains cancers ou sur certains types de cellules. Les résultats semblent encourageants mais les concentrations utilisées sont souvent très élevées dans les manipulations *in vitro* et ne sont pas toujours atteignables *in vivo* (Saller, *et al.*, 2007).

2.5.12 Bilan des actions pharmacologiques au niveau du foie

Les actions du chardon-marie au niveau du foie qui ont été prouvées reposent sur cinq propriétés : (i) ses propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires ainsi que sa capacité de régulateur de la concentration intracellulaire en glutathione, (ii) comme un stabilisateur de la membrane cytoplasmique, empêchant sa lipo-peroxydation et régulant sa perméabilité, empêchant l'entrée de certains hépatotoxiques, (iii) comme un promoteur de la synthèse de l'ARN ribosomal, ce qui stimule la régénération du foie. En effet, la stimulation de la synthèse protéique est une étape importante dans la réparation des dommages hépatiques, et est essentielle à la régénération des protéines de structure et des enzymes du foie altérées par les hépatotoxines. (iv) Une capacité à réguler l'expression nucléaire avec un mécanisme d'action proche de celui des hormones stéroïdes, (v) comme inhibiteur de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, à l'origine du dépôt des fibres de collagène conduisant à la fibrose hépatique. Le mécanisme le plus important au niveau du foie semble être la capacité anti-radicalaire du chardon-marie mais des propriétés anti-inflammatoires et anti-carcinogéniques ont aussi été mises en évidence.

La silymarine est capable de neutraliser l'hépatotoxicité de plusieurs agents notamment la phalloïdine et l'amanitine produites par le champignon *Amanita phalloides*, l'éthanol, le paracétamol et le tétrachlorure de carbone, la phénylhydrazine, le tert-Butyl hydroperoxyde, l'halothane, le thioacétamide, la galactosamine, l'érythromycine estolate, l'amitriptyline, la nortriptyline et la microcystine. (Fraschini, *et al.*, 2002 ; Saller, *et al.*, 2007).

2.6 Pharmacocinétique

Il n'existe pas d'études pharmacologiques effectuées chez les oiseaux ou chez le furet. La pharmacocinétique du chardon-marie n'a été étudiée que chez les rongeurs et l'homme.

D'après Saller *et al.* (2001), la molécule utilisée comme molécule de référence dans les études pharmacocinétiques est la silibinine. La biodisponibilité de celle-ci est faible, elle peut être augmentée par l'association avec d'autres substances telles que la phosphatidylcholine ce qui facilite le passage des membranes cellulaires (Barzaghi, *et al.*, 1990). La concentration plasmatique est un indicateur de cette biodisponibilité et reflète l'absorption intestinale. Chez des hommes en bonne santé, la concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de deux à neuf heures et se situe entre 200 et 1400 µg/L pour une dose ingérée de 100 à 360 mg. Le temps de demi-vie est d'environ six heures. Pour la silibinine non conjuguée, il est par contre de seulement une heure. L'excrétion urinaire est d'environ 3 à 8 % alors que l'excrétion biliaire est d'environ 20 à 40 % et se fait sous forme de conjugués glucuronide et sulfate. Le reste est excrété dans les fèces. La concentration de silibinine dans la bile (10^{-4} à 10^{-5} mol/L) est environ cent fois supérieure à celle du sérum et la concentration biliaire maximale est atteinte en deux à neuf heures. La silibinine est ensuite excrétée pendant 24h. Dans certaines études, les individus atteints de cirrhose ont un pic de concentration un peu moins élevé et plus tardif que les individus sains. Une augmentation de la dose à administrer en thérapeutique est suggérée chez ces patients. (Center, *et al.*, 2004 ; Wellington et Jarvis, 2001 ; Saller, *et al.*, 2001 ; Abenavoli, *et al.*, 2010).

Chez le rat, les études effectuées montrent des résultats proches de ceux des humains en terme de T_{max} plasmatique (temps au bout duquel la concentration plasmatique est maximale) et des formes d'excrétion biliaire (Center, *et al.*, 2004). Dans une étude plus ancienne, de la silibinine sous forme de sel de N-méthyl-glucamine a été injecté ou administrée oralement à des rats. La silibinine a été excrétée majoritairement sous forme inchangée par les urines et des métabolites de la même famille que ceux identifiés chez l'homme ont été retrouvés lors d'excrétion biliaire (conjugués glucuronides et dihydrosilybine). Dans le cas d'une administration intraveineuse, environ 76% de la silibinine ingérée a été excrétée par voie biliaire dans les 48h qui suivent l'ingestion. Après une administration par voie orale, le pourcentage de silibinine excrété en 48h dans la bile varie entre 20 et 35% de la quantité totale de silibinine ingérée avec des doses ingérées variant de 2 à 120 mg/kg. Par administration orale de 20 mg/kg de silibinine, la quantité excrétée dans l'urine variait entre deux et cinq pourcents. Enfin que l'administration soit faite par voie intraveineuse ou orale, la silibinine est toujours excrétée à environ 80% dans la bile (Bülles, *et al.*, 1975).

En conclusion, il semblerait que les données pharmacocinétiques chez l'homme et le rat se recoupent sur un certain nombre de points. Dans les deux cas, l'absorption est faible du fait de la nature même des molécules mais peut être augmentée par l'ajout de phosphatidylcholine. La silibinine est ensuite principalement excrétée dans les deux premiers jours suivant son ingestion. Cette excrétion se fait majoritairement par voie biliaire sous forme de molécules conjuguées, la

concentration hépatique en silibinine est donc supérieure à la concentration plasmatique. Par ailleurs, une petite partie est excrétée par voies urinaire et fécale.

3. Le chardon-marie en clinique vétérinaire

3.1 Cas rapportés dans la littérature

3.1.1 Chez l'oiseau

3.1.1.1 Études cliniques : effets protecteurs du chardon-marie vis-à-vis de l'aflatoxine B1

Une première étude sur l'utilisation du chardon-marie et en particulier de la silymarine chez les oiseaux a été réalisée par Tedesco *et al.* (2004). Cette étude testait l'efficacité de la silymarine à réduire les effets toxiques engendrés par l'aflatoxine B1 sur des poulets de chair (*Gallus gallus*). Vingt-un poulets de 14 jours d'âge ont été répartis en trois groupes. Le premier groupe, le groupe témoin, recevait uniquement un régime alimentaire classique. Le deuxième groupe recevait le même régime alimentaire et 0,8 mg d'aflatoxine B1 par kilogramme d'aliment. Enfin le dernier groupe recevait la même chose que le deuxième groupe mais aussi de la silymarine complexée à de la phosphatidylcholine sous forme de phytosomes à la dose de 600 mg/kg. Les animaux étaient pesés toutes les semaines afin d'adapter la quantité de silymarine et d'aflatoxine distribuée. Au moment de l'abattage, 35 jours plus tard, le gain moyen quotidien (GMQ) ainsi que la quantité consommée étaient significativement plus bas chez les animaux recevant l'aflatoxine que chez les animaux du groupe témoin. Dans le troisième groupe, recevant de la silymarine, le GMQ et la quantité consommée étaient significativement supérieurs au deuxième groupe qui recevait l'aflatoxine seule (Figure 8 et Tableau 8).

Figure 8 : Poids moyen des animaux au cours des 35 jours d'expérimentation de l'étude de Tedesco *et al.* (2004)

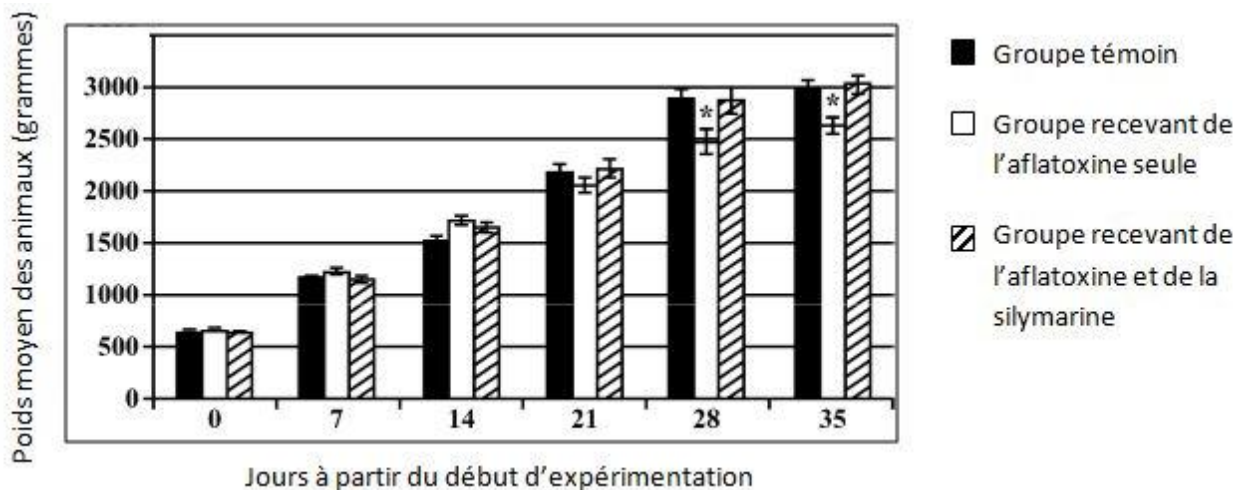


Tableau 8 : Prise alimentaire moyenne au cours des deux dernières semaines d'expérimentation de l'étude de Tedesco et al. (2004)

Groupes	Prise alimentaire (grammes/jour)
Groupe témoin	211 ^a
Groupe recevant de l'aflatoxine seule à la dose de 0,8 mg/kg d'aliment	157 ^b
Groupe recevant de l'aflatoxine (0,8 mg/kg d'aliment) et de la silymarine (600 mg/kg de poids corporel)	192 ^a

Légende : La valeur de la prise alimentaire correspond à la moyenne journalière des sept animaux constituant chaque groupe de l'étude au cours des deux dernières semaines de cette étude. Les lettres en exposant, lorsqu'elles sont identiques, signifient qu'il n'y pas de différence significative entre les deux groupes. Dans le cas où elles sont différentes, les résultats des deux groupes concernés sont significativement différents.

Concernant les paramètres biochimiques, la seule différence significative entre les trois groupes était une valeur plus faible de l'alanine aminotransférase (ALAT) dans le groupe traité à l'aflatoxine. Cette baisse de l'ALAT lors de l'intoxication à l'aflatoxine chez les oiseaux a aussi été rapportée dans d'autres études (Stanley *et al.*, 1993 ; Valdivia *et al.*, 2001). Le groupe ayant reçu la silymarine ne présente pas de baisse significative de l'ALAT. Les valeurs d'ALAT de l'étude sont visibles dans le Tableau 9. Cependant, on peut noter que comme cela a été expliqué dans la première partie de ce travail sur les affections hépatiques des oiseaux, que l'ALAT n'est pas le meilleur indicateur de la fonction hépatique chez les oiseaux car entre autres l'ALAT plasmatique ne reflète pas toujours l'ALAT hépatique (Fudge, 2000).

Tableau 9 : Valeur d'ALAT moyenne obtenue avant l'abattage des poulets à la fin des 35 jours d'expérimentation de l'étude de Tedesco et al. (2004)

Groupes	Valeur moyenne de l'ALAT
Groupe témoin	18,75 ^a
Groupe recevant de l'aflatoxine seule à la dose de 0,8 mg/kg d'aliment	6,16 ^b
Groupe recevant de l'aflatoxine (0,8 mg/kg d'aliment) et de la silymarine (600 mg/kg de poids corporel)	26,14 ^a

Légende : La valeur de l'ALAT correspond à la moyenne des sept animaux constituant chaque groupe de l'étude prélevés juste avant l'abattage à l'issue des 35 jours d'expérimentation. Les lettres en exposant, lorsqu'elles sont identiques, signifient qu'il n'y pas de différence significative entre les deux groupes. Dans le cas où elles sont différentes, les résultats des deux groupes concernés sont significativement différents.

Dans l'étude, il n'y avait pas de différences significatives entre les différents groupes concernant le poids du foie mesuré à l'autopsie. Les auteurs tirent de leur étude la conclusion que la silymarine pourrait protéger et maintenir les performances des poulets de chair contre les effets nocifs de l'aflatoxine B1.

Une autre étude de Grizzle *et al.* (2009) s'est quand à elle, attachée à tester le pouvoir de protection de la silymarine envers l'aflatoxine chez des pigeons Carneaux (*Columba livia*). Les animaux ont été séparés en trois groupes et nourris avec un régime contenant 0, 10, ou 100 mg/kg de silymarine. Après une période d'acclimatation, les oiseaux ont reçu 3 mg/kg d'aflatoxine B1 deux jours consécutifs. La fonction hépatique a ensuite été évaluée par des examens biochimiques et hématologiques, des histopathologies hépatiques et par une scintigraphie hépatobiliaire. Dans cette étude, la silymarine n'a pas empêché les lésions hépatiques et certaines modifications des

paramètres biochimiques. Les résultats biochimiques et hématologiques de cette étude discutés ci-après sont présentés dans le Tableau 10 ci-dessous. Seuls les oiseaux ayant reçu 10 mg/kg de silymarine présentent une réduction significative de la lactate déshydrogénase, de l'alanine aminotransférase et de la créatinine kinase suite à l'ingestion d'aflatoxine. Les auteurs concluent qu'au vu de l'histologie et de la scintigraphie, leur étude n'a pas mis en évidence de propriétés hépatoprotectrices de la silymarine aux doses utilisées vis-à-vis de l'aflatoxine contrairement à l'étude précédente. Cependant, ils nuancent légèrement leurs propos dans la discussion de l'article notamment au vu de certains résultats biochimiques et hématologiques. En effet, les valeurs d'ALAT et de CK sont significativement plus basses dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg de silymarine par rapport au groupe témoin. Par contre, les animaux ayant reçu 100 mg/kg de silymarine ne présentent pas des niveaux d'ALAT significativement différents du groupe témoin. Comme rappelé dans le paragraphe précédent, l'ALAT n'est pas le meilleur indicateur de la fonction hépatique chez les oiseaux car entre autres l'ALAT plasmatique ne reflète pas toujours l'ALAT hépatique. Il est donc difficile d'interpréter les variations de l'ALAT dans cette étude.

Ils rappellent ensuite qu'une étude de Preetha *et al.* (2004) ayant porté sur des rats ayant reçu des doses de silymarine de 100 mg/kg pendant sept jours n'ont pas montré de dommages hépatiques ni aucune modification de l'ASAT et de l'ALAT après une administration unique de 1 mg/kg d'aflatoxine B1. L'interprétation des variations de valeur de l'ALAT est différente chez le rat et chez l'oiseau. Ainsi l'augmentation de l'ALAT est associée à une atteinte hépatique (Loeb, 1997). Grizzle *et al.* (2009) rappellent aussi que dans l'étude de Tedesco *et al.* (2004) il a été montré un effet protecteur de la silymarine sur les dommages hépatiques. Ils concluent qu'une dose plus importante de silymarine peut être nécessaire par rapport à celle utilisée dans leur étude. On peut ajouter que dans cette étude, la dose d'aflatoxine B1 utilisée est supérieure sur une courte période à celle des autres études (3 mg/kg de poids vif deux fois à un jour d'intervalle versus 1 mg/kg de poids vif une seule fois pour Preetha *et al.* (2004) ou 0,8 mg par kilogramme d'aliment tous les jours pendant 35 jours pour Tedesco *et al.* (2004)). Ils comparent ensuite les acides biliaires des trois groupes. Les deux groupes d'oiseaux ayant reçu du chardon-marie, montrent des valeurs numériquement inférieures à celle du groupe témoin (118 et 133 $\mu\text{mol/L}$ versus 196 $\mu\text{mol/L}$). De plus, les oiseaux ayant reçu 100 mg/kg d'aflatoxine présentent des valeurs post-aflatoxine non significativement différentes des valeurs pré-aflatoxine et une réduction de 40 % de cette valeur par rapport au lot témoin. Il faut cependant moduler cet effet positif car la valeur obtenue dans ce groupe après l'aflatoxine (118 $\mu\text{mol/L}$) reste supérieure à la norme (22 à 60 $\mu\text{mol/L}$) contrairement à la valeur en pré-aflatoxine (6,9 $\mu\text{mol/L}$). Par ailleurs, le taux de leucocytes est significativement inférieur dans les deux groupes ayant reçu de la silymarine par rapport au groupe témoin. Ceci serait expliqué par les actions anti-inflammatoires du chardon-marie. Le taux de protéines totales était significativement plus bas dans le groupe témoin que dans les deux groupes ayant reçu du chardon-marie chez qui il est resté inchangé ce qui concorde avec les études pharmacologiques ayant montré une activité stimulant la synthèse de protéines par la chardon-marie. La conclusion que les auteurs tirent de cela est que la modification des paramètres biochimiques et du nombre de leucocytes par rapport au groupe témoin est la conséquence de l'ajout de chardon-marie dans l'alimentation mais que ceci ne doit pas être interprété comme un effet protecteur. Le fait que le chardon-marie montre certains effets sur la fonction hépatique lors de l'administration d'aflatoxine est encourageant et justifie que de nouvelles études soient menées. Les auteurs envisagent ensuite qu'à une concentration plus basse d'aflatoxine, le chardon-marie pourrait avoir un meilleur effet protecteur comme cela a été montré dans d'autres espèces.

Tableau 10 : Valeurs biochimiques et hématologiques de l'étude de Grizzle et al. (2009) présentant des variations significatives entre les différents groupes.

Paramètres	Normes	Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3	
		Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post
Protéines totales (g/dL)	2,1–3,5	3,5 ^b	2,9 ^a	3,3 ^{ab}	3,1 ^{ab}	3,1 ^{ab}	3,1 ^{ab}
ALAT (UI/L)	19–48	42,7 ^a	361,7 ^c	44,6 ^a	178,3 ^b	48,7 ^a	262,6 ^{bc}
Acides biliaires (µmol/L)	22–60	6,8 ^a	196,4 ^b	7,5 ^a	133,4 ^b	6,9 ^a	118,3 ^{ab}
CK (UI/L)	110–480	422,6 ^a	1865,1 ^c	756,9 ^a	826,9 ^{ab}	558,7 ^a	1123,7 ^{bc}
LDH (UI/L)	30–205	379,4 ^a	4495,9 ^b	561,9 ^a	3125,6 ^{ab}	460,1 ^a	4733,1 ^b
Leucocytes (3x10 ³ /µl)	13,0	16,7 ^{ab}	33,9 ^c	14,1 ^a	23,1 ^b	15,1 ^a	23,5 ^b

Légende:

Groupe 1 : groupe témoin. Groupe 2 : silymarine à la dose de 10 mg/kg.

Groupe 3 : silymarine à la dose de 100 mg/kg.

Pré : valeurs moyennes du groupe avant l'administration de 3 mg/kg d'aflatoxine B1.

Post : valeurs moyennes du groupe après l'administration de 3 mg/kg d'aflatoxine B1.

ALAT : alanine aminotransférase, CK : créatinine kinase, LDH : lactate déshydrogénase.

Les lettres en exposant, lorsqu'elles sont identiques, signifient qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Dans le cas où elles sont différentes, les résultats des deux groupes concernés sont significativement différents.

3.1.1.2 Utilisation en clinique

Plusieurs livres de pathologie aviaire rapportent l'utilisation du chardon-marie dans le cadre des affections hépatiques.

Hochleithner *et al.* (2008) et Ness (2007) dans *Clinical Avian Medicine* recommandent de l'utiliser en tant que complément alimentaire dans la plupart des affections hépatiques des oiseaux. Ness (2007) nous rappelle que les thérapies conventionnelles ne sont pas toujours entièrement satisfaisantes dans le traitement et le soutien hépatique et que des plantes telles que le chardon-marie ont été utilisées depuis des millénaires dans ce but. Il rappelle que la standardisation peut modifier les caractéristiques chimiques de la plante sauf pour certaines plantes comme le chardon-marie où les principes actifs ont clairement été mis en évidence. Il considère que les propriétés hépatoprotectrices du chardon-marie qui ont été mises en évidence chez d'autres espèces peuvent être extrapolées aux oiseaux.

Hochleithner *et al.* (2008) conseillent de l'utiliser chez les oiseaux dans le traitement de la lipidose hépatique chez le jeune comme chez l'adulte, dans le traitement de l'amyloïdose et dans la plupart des affections hépatiques comme complément alimentaire.

Doneley (2011) le cite comme une substance anti-oxydante dont l'efficacité n'est pas prouvée mais qui semble prometteuse en médecine aviaire. Il rappelle ses propriétés protectrices vis-à-vis des toxines hépatiques, sa capacité à améliorer la synthèse protéique et la régénération hépatocellulaire ainsi que ses propriétés anti-fibrotiques. Il recommande une posologie de 50 à 75 mg/kg PO toutes les 12h d'une solution avec une faible concentration en alcool ou sans alcool. Cet auteur l'avait déjà cité quelques années auparavant (2004) dans un article mais la posologie qu'il conseillait à ce moment là était de 4 à 15 mg/kg.

Actinoff (2001) cité par Carpenter et Marion (2013) conseille le chardon-marie pour ses fonctions anti-oxydantes sur le foie comme thérapie adjuvante chez les animaux traités pour un cancer. La posologie recommandée par l'auteur est de 100 à 150 mg/kg par jour divisé en deux ou trois prises quotidiennes. Il est aussi recommandé par cet auteur d'utiliser une forme liquide, plus facile à doser et de choisir un produit sans alcool.

Grunkemeyer (2010) soutient quant à lui que si le chardon-marie est fréquemment prescrit en médecine aviaire, les preuves d'efficacité clinique sont anecdotiques et seules les deux études de Tedesco *et al.* (2004) et de Grizzle *et al.* (2009) ont tenté de mettre en évidence les effets du chardon-marie chez les oiseaux. L'auteur rappelle que si les résultats des deux études semblent contradictoires, ils peuvent éventuellement être expliqués par les différences de doses d'aflatoxine et de chardon-marie entre les deux études.

3.1.2 Chez le furet

3.1.2.1 Utilisation en clinique

Aucune étude clinique n'a été publiée chez le furet. Son utilisation est rapportée dans un article de Hauptman *et al.* (2011) présentant deux cas d'obstruction extrahépatique du conduit biliaire. Le traitement a constitué en une cholédochotomie associée à un traitement médical détaillé dans le Tableau 11. Ce traitement comprenant notamment une administration de silymarine à 7 mg/kg per-os toutes les huit heures soit 21 mg/kg par jour et de la vitamine B12 (qui a elle aussi des fonctions hépatoprotectrices) à la dose de 1 mg/kg par voie sous-cutanée. L'auteur ne signale pas d'effets secondaires suite à la prise de silymarine. Suite à la chirurgie, les deux furets ont reçu ce traitement pendant 7 jours. Une semaine post-chirurgie la numération formule sanguine et l'analyse biochimique du sérum étaient à nouveau dans les normes alors que lors de la consultation à la clinique, il présentaient tous les deux une neutrophilie, une lymphopénie, une hyperbilirubinémie et des valeurs augmentées d'aspartate aminotransférase (ASAT), de phosphatases alcalines (PAL) et d'alanine aminotransférase (ALAT). Pour ces deux cas, la résolution clinique est principalement due à la levée chirurgicale de l'obstruction. La seule conclusion que l'on peut tirer de ces deux cas concernant l'utilisation du chardon-marie est que celui-ci ne semble pas provoquer d'effets secondaires suite à une administration pendant 7 jours de 21 mg/kg par jour de silymarine divisée en trois prises quotidiennes.

Tableau 11 : Traitement médical des deux furets atteints d'obstruction extrahépatique du canal biliaire (Hauptman, et al., 2011).

Molécule	Nom déposé	Posologie	Voie d'administration	Fréquence
Ringer Lactate	Ringer®	40 mL/kg/jour	IV	En continu
Silymarine	Silygal®	7 mg/kg	PO	q8h
Vitamine B12	B neuron®	1 mg/kg	SC	q24h
Métoclopramide	Degan®	0,5 mg/kg	IM	q8h
Ranitidine	Ranital®	5 mg/kg	IM	q12h
Meloxicam	Metacam®	0,2 mg/kg	PO	q12h
Butorphanol	Torbugesic®	0,1 mg/kg	IM	q12h
Amoxicilline Acide clavulanique	Noroclav®	25 mg/kg	SC	q12h
IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire ; qXh : toutes les X heures				

Par ailleurs, le chardon-marie est cité dans plusieurs articles traitant de différentes affections du furet. Dans un article, l'usage du chardon-marie est recommandé pour ses fonctions antioxydantes sur le foie comme thérapie adjuvante chez les animaux traités pour un cancer. La posologie recommandée par l'auteur est de 100 à 150 mg/kg par jour divisé en deux ou trois prises quotidiennes. Il est aussi recommandé dans cet article d'utiliser une forme liquide, plus facile à doser et de choisir un produit sans alcool (Antinoff et Hahn, 2004). D'autres auteurs recommandent de l'utiliser comme antioxydant associé à la S-adénosylméthionine –autre hépatoprotecteur- soit lors d'une thérapie au long cours à l'aide de prednisolone dans le traitement de la coronavirose systémique du furet (Murray, *et al.*, 2010) soit associé au traitement de l'hépatite lymphocytaire, l'azathioprine étant le premier pilier de ce traitement (Lewington, 2007). Aucune posologie n'est précisée par ces auteurs.

Au vu du faible nombre d'articles sur l'usage du chardon-marie chez le furet, on peut s'intéresser aux études qui ont été publiées chez les autres carnivores domestiques et chez l'homme.

3.1.2.2 Études cliniques chez d'autres espèces

3.1.2.2.1 Les autres carnivores domestiques

Le chardon-marie est inscrit à la pharmacopée allemande pour son usage dans l'intoxication à *Amanita phalloides* (Bruneton, 1999), les premières études cliniques existantes ont donc porté sur cet usage, en utilisant fréquemment le chien comme modèle.

Une étude préliminaire très ancienne a été publiée chez plusieurs espèces dont le chien par (Desplaces, *et al.*, 1975). Chez plusieurs espèces animales (chiens, lapins, rats et souris) intoxiqués à la phalloïdine, la silymarine a montré son action hépatoprotectrice aussi bien dans le cadre d'un traitement préventif que dans le cadre d'un traitement curatif. Une dose de 15 mg/kg de silymarine protège toutes ces espèces animales des effets néfastes de l'intoxication si elle est donnée 60 minutes avant la toxine. Si on injecte une dose de 100 mg/kg dix minutes après la toxine, on retrouve une fois encore, une protection totale contre l'intoxication. Par contre, plus le temps augmente entre l'ingestion de la toxine et le début du traitement à la silymarine, moins le traitement est efficace et 30 minutes après l'ingestion de la toxine, le traitement mis en place n'a plus d'effet selon Desplaces *et al.* (1975). Chez la souris, l'histochimie et l'histoenzymologie n'est

pas modifiée lors d'intoxication à la phalloïdine si le traitement est distribué dans les 60 minutes qui précèdent ou dans les 10 minutes qui suivent l'intoxication ce qui est relativement court.

Deux études relativement anciennes ont été menées chez le chien à nouveau car celui-ci exprime des signes proches de l'homme -contrairement à la souris- tels que des vomissements, de la diarrhée environ 16h après l'ingestion lors d'empoisonnement à *Amanita phalloides*.

Floersheim *et al.* (1978) ont administré *per os* des doses sublétales d'*Amanita phalloides* à des beagles et ont testé différentes molécules pour traiter l'intoxication : le chardon-marie, la pénicilline G, le cytochrome c, la prednisolone et la cimétidine. Seuls le chardon-marie et la pénicilline G ont empêché l'augmentation des enzymes hépatiques et la chute des facteurs de coagulation engendrés par l'intoxication à l'amanite. L'intoxication s'est faite à l'aide de 85 mg/kg d'une préparation lyophilisée de champignon contenant 0,14 mg/g de phallotoxines acides, 0,04 mg/g d'amatoxines acides, 0,04 mg/g de phallotoxines neutres et 1,1 mg/g d'amatoxines neutres. L'administration de chardon-marie s'est faite par voie intraveineuse à la posologie de 50 mg/kg à cinq heures post intoxication et à la posologie de 30 mg/kg à 24h post-intoxication. Les dosages biochimiques ont eu lieu à 5, 24, 48, 96 et 192 heures après l'intoxication.

Une autre étude menée par Vogel *et al.* (1983) a utilisé un groupe de beagles comme modèle afin de tester l'efficacité de la silymarine. Les chiens ont été intoxiqués à l'aide de 85 mg/kg du champignon administré *per os*. Au bout de 48h, les signes d'atteinte hépatique étaient maximaux (augmentation de la bilirubine, des phosphatases alcalines et des transaminases ainsi qu'une diminution du temps de Quick). Quatre des douze chiens témoins n'ayant reçu que le champignon sont décédés avec des signes d'atteintes hépatiques. Au neuvième jour post-intoxication, les chiens survivants avaient tous récupéré des valeurs de biochimie normales. Dans le groupe traité à la silibinine à 50 mg/kg à 5 et à 24h après l'intoxication, aucun animal n'est décédé et le degré de nécrose hémorragique du foie était nettement inférieur.

Une étude menée par Paulová *et al.* (1990) semble montrer un effet protecteur de la silymarine vis-à-vis de l'intoxication au tétrachlorure de carbone chez des chiens. En effet, l'administration préventive de la silymarine permet d'éviter l'augmentation des enzymes hépatiques. Le bémol rapporté par cette étude est que le fait que les lésions histologiques sont seulement légèrement diminuées mais sont malgré tout présentes.

Deux autres études ont été menées plus récemment chez le chien. Une étude de Silver et Dodds (2012) a tenté de montrer l'efficacité d'un supplément alimentaire contenant du chardon-marie vendu aux USA, HepatoSupport®, dans l'amélioration des paramètres biochimiques du foie. Cette étude pose de gros problèmes de fiabilité car elle ne contient pas de groupe témoin et ne donne pas les résultats bruts mais juste les moyennes des valeurs relatives de la baisse des enzymes hépatiques. Enfin, une étude effectuée par Mosallanejad *et al.* (2013) a cherché à tester l'efficacité hépatoprotectrice du chardon-marie lors d'intoxication au mebendazole provoquant une hépatotoxicité aiguë chez des chiens. Cinq groupes de cinq chiens ont été constitués. Le groupe A a reçu du mebendazole à la posologie de 150 mg/kg per-os. Les groupes B, C, D et E ont reçu la même dose de mebendazole et une dose de 30 mg/kg per-os de silymarine soit en même temps que le mebendazole (groupe B), soit 2, 12 et 24h après le mebendazole (groupes C, D et E). Les concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alcalines phosphatases (PAL), de lactate déshydrogénase (LDH) et de bilirubine totale ont été mesurées juste avant la prise de mebendazole puis 2h, 12h, 24h et 72h après. Une seule

administration orale de mebendazole augmente significativement les concentrations d'ALAT, ASAT, PAL, LDH dans le groupe A après 24h. Dans les groupes B et C, les valeurs des enzymes sont restées dans l'intervalle de référence pour tous les chiens. La différence entre le groupe A et les groupes B et C était significative à 24h post-intoxication. Les enzymes hépatiques étaient plus élevées que la norme pour trois des chiens dans le groupe D et pour tous les chiens du groupe E. Les auteurs concluent que la silymarine peut protéger le tissu hépatique du stress oxydatif quand des chiens sont intoxiqués au mebendazole et de façon beaucoup plus marquée si l'administration de silymarine a lieu dans les deux heures post-intoxication.

Ce même auteur a réalisé deux études similaires chez le chat. Une en janvier 2011 avec une dose de 200 mg/kg de mebendazole et une dose de 30 mg/kg de silymarine et il est arrivé à la même conclusion que dans l'étude chez les chiens, à savoir que la silymarine protège le foie de l'intoxication au mebendazole s'il est administré dans les deux heures post-intoxication. Il a effectué une autre étude en juillet 2011 où il a testé la toxicité de la tétracycline chez le chat de façon similaire en administrant 120 mg/kg de tétracycline associé ou non à 30 mg/kg de silymarine per-os. La silymarine a permis de limiter l'augmentation des enzymes hépatiques si elle est administrée dans les 4h post-intoxication.

Le Tableau 12 situé sur la page suivante synthétise les différentes études réalisées chez les carnivores domestiques.

Tableau 12 : Synthèse des essais cliniques publiés chez les carnivores domestiques

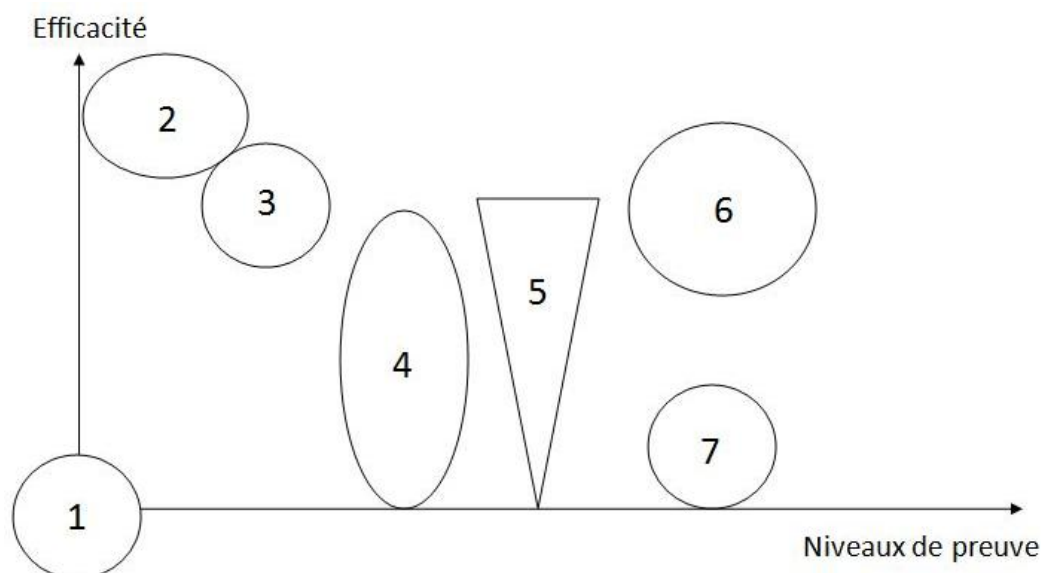
	Toxique et posologie administrée	Voie d'administration du toxique	Posologie de la silymarine	Voie d'administration de la silymarine	Résultats	Sources
CHIENS	Phalloïdine (posologie ND)	ND	15 mg/kg 60 minutes avant ingestion du champignon	Injectable	Protection hépatique totale	Desplaces <i>et al.</i> (1975)
	Phalloïdine (posologie ND)	ND	15 mg/kg 10 minutes après ingestion du champignon	Injectable	Protection hépatique totale	Desplaces <i>et al.</i> (1975)
	85 mg/kg de lyophilisat d' <i>Amanite phalloïdes</i>	PO	50 mg/kg à 5h puis 30 mg/kg à 24h après ingestion du champignon	IV	Pas d'augmentation des enzymes hépatiques contrairement au groupe témoin	Floersheim <i>et al.</i> (1978)
	85 mg/kg de lyophilisat d' <i>Amanite phalloïdes</i>	PO	50 mg/kg à 5h puis à 24h après ingestion du champignon	IV	Dans le groupe traité, aucun animal n'est décédé et le degré de nécrose hémorragique du foie était nettement inférieur	Vogel <i>et al.</i> (1983)
	0,35 mL de tétrachlorure de carbone	PO	100 mg/kg BID dans les quatre jours précédents l'intoxication	PO	=> ASAT et ALAT significativement diminuées par rapport au groupe témoin => Lésions histologiques sont seulement légèrement diminuées mais sont malgré tout présentes	Paulová <i>et al.</i> (1990)
	150 mg/kg de mebendazole	PO	30 mg/kg	PO	Pas d'augmentation de l'ASAT, de l'ALAT, des PAL et de la LDH chez les animaux recevant la silymarine en même temps ou dans les 2h qui suivent l'administration de mebendazole	Mosallanejad <i>et al.</i> (2013)
CHATS	200 mg/kg de mebendazole	PO	30 mg/kg	PO	Protection hépatique chez les animaux recevant la silymarine en même temps ou dans les 2h qui suivent l'administration de mebendazole	Mosallanejad <i>et al.</i> (2011)
	120 mg/kg de tétracycline	PO	30 mg/kg	PO	Protection hépatique chez les animaux recevant la silymarine en même temps ou dans les 4h qui suivent l'administration de mebendazole	Mosallanejad <i>et al.</i> (2011)

Légende : ND : non disponible, IV : Intraveineuse, PO : per-os, BID : deux fois par jour.

3.1.2.2.2 L'homme

C'est chez l'homme que le plus d'essais cliniques ont été effectués. La conclusion de ceux-ci selon Saller *et al.* (2008) dans leur méta-analyse est tout d'abord, que tous les produits utilisés ne sont équivalents. En effet, selon la forme sous laquelle le chardon-marie est administré -comme cela a été évoqué au paragraphe 2.6 sur la pharmacocinétique- la biodisponibilité du principe actif est peut-être différente. Il est alors compliqué de comparer les essais cliniques. Dans la méta-analyse de Saller *et al.* (2008), la majorité des essais cliniques utilisaient le Legalon® et étaient donc comparables. Les auteurs rapportent que chez l'homme la dose la plus souvent décrite comme étant efficace dans les essais cliniques est de 420 à 600 mg (soit 6 à 8,5 mg/kg pour un homme de poids moyen de 70 kg). Par ailleurs, les doses testées dans les essais cliniques vont de 280 mg (soit 4 mg/kg pour un homme de poids moyen de 70 kg) qui est une dose qui semble inefficace à 800 mg (soit 11,5 mg/kg pour un homme de poids moyen de 70 kg) qui est une dose qui semble efficace. Les résultats de ce groupe et d'un groupe d'expert américain Straus *et al.* (2004) sont résumés dans la Figure 9 ci-dessous.

Figure 9 : Résumé des effets cliniques du chardon-marie ainsi que leur niveau de preuve



Légende : 1- Lipidose hépatique non engendrée par l'alcool 2- Intoxication par la phalloïdine et l'amanite d'Amanita phalloïdes 3- Diabète associé à la cirrhose hépatique 4- Affections hépatiques provoquée par des toxines 5- Affection hépatique provoquée par l'alcool 6- Cirrhose hépatique, en particulier les complications de la cirrhose et la mortalité associée 7- Hépatite virale.

Les auteurs de la méta-analyse considèrent que l'utilisation du chardon-marie dans le cas d'une intoxication à l'amanite se justifie. Par contre, ils ont été incapables de tirer une conclusion valide quant à l'usage du chardon-marie chez l'homme dans les autres affections hépatiques iatrogéniques ou toxiques -souvent associées à un problème d'alcoolisme- dans les essais cliniques publiés. Les auteurs sont favorables à l'utilisation du chardon-marie notamment vu sa sécurité d'utilisation et concluent que le médecin peut raisonnablement considérer utiliser le chardon-marie dans le cas d'un empoisonnement hépatique induisant de la peroxydation lipidique. Concernant les hépatites virales, si l'effet du chardon-marie n'a pas été prouvé, les auteurs regrettent qu'un essai d'association entre la plante et les traitements antiviraux conventionnels

n'ait pas été réalisé. A propos de l'utilisation du chardon-marie dans les affections hépatiques provoquées par l'alcool, son usage semble recommandable, en particulier après l'arrêt de consommation d'alcool. Parmi les affections hépatiques provoquées par l'alcool, l'utilisation du chardon-marie semble bénéfique lors de cirrhose hépatique mais pas lors de cirrhose biliaire primaire. Concernant la cirrhose hépatique (alcoolique ou non), il a été démontré que le chardon-marie diminuait significativement la mortalité engendrée par des problèmes hépatiques. Quelques points secondaires sont aussi en faveur de l'utilisation du chardon-marie comme le nombre de patients requérant une hospitalisation durant les essais cliniques et le nombre de patients présentant des saignements digestifs. De façon logique ces paramètres influencent le taux de mortalité due au foie. La gestion du diabète associé à la cirrhose hépatique par le chardon-marie est prometteuse aussi mais seules deux études ont été menées et nécessitent confirmation.

3.1.2.2.3 Conclusion

Chez les carnivores domestiques autres que le furet, le chardon-marie a montré une certaine efficacité dans plusieurs types d'intoxications tels que les intoxications à l'amanite, au mebendazole, au tétrachlorure de carbone et à la tétracycline.

Chez l'homme, dans des essais cliniques sur des patients malades, son efficacité est bonne dans l'intoxication à l'amanite. Son usage est conseillé en cas d'intoxications hépatiques induisant de la peroxydation lipidique et en cas de cirrhose. Par ailleurs, son usage n'est pas déconseillé dans les autres cas d'affections hépatiques. Au total, le niveau de preuve reste assez faible dans un contexte de médecine fondée sur les preuves.

3.2 Posologies

3.2.1 Généralités

Comme on l'a vu dans le paragraphe 2.6, les quantités administrées dépendent de la forme sous laquelle on l'administre. En plus des études précédentes, chez les carnivores domestiques, on trouve dans la littérature des posologies variables. Wynn et Fougère (2007) utilisent 50 à 100 mg/kg s'il s'agit d'herbe en poudre, 10 à 15 mg/kg s'il s'agit d'un extrait sec standardisé à 70 % de silymarine. Concernant les formes liquides, la posologie de 0,1 à 0,2 mL/kg dans le cas d'un extrait liquide 1:1 contenant 60 à 80 % d'éthanol (le plus fréquemment rencontré en médecine humaine) et de 0,1 à 0,2 mL/kg dans le cas d'un extrait liquide 1:1 glycéринé sont préconisées. Selon ces mêmes auteurs, les posologies mentionnées dans la plupart des autres articles varient entre 7 et 150 mg/kg de silymarine. Enfin, en cas de troubles chroniques, un traitement sur le long terme d'au moins huit semaines est conseillé.

3.2.2 Chez l'oiseau

Les différentes posologies de la littérature et des laboratoires concernant les oiseaux sont résumées ci-dessous (Tableau 13). On peut noter que selon les auteurs, les posologies semblent très variables : entre 4 mg/kg et 150 mg/kg. On note aussi que dans la seule étude clinique ayant montré son efficacité, la dose de chardon-marie utilisée était de 600 mg/kg ce qui est bien plus élevé que les autres recommandations. Par ailleurs, la fréquence d'administration recommandée est elle aussi variable, d'une à trois prises journalières. Il semble nécessaire de réaliser de

nouvelles études chez les oiseaux afin de préciser ces posologies. Chez les oiseaux, les auteurs s'accordent en revanche sur la voie d'administration recommandée, la voie orale, et sur les indications, à savoir le soutien hépatique que cela soit au cours d'une chimiothérapie ou d'une intoxication ou en général dans le cadre des affections hépatiques.

Tableau 13 : Synthèse des posologies du chardon-marie chez les oiseaux

Utilisation	Posologie de la silymarine	Source	Type de source
Intoxication expérimentale avec 0,8 mg d'aflatoxine B1 par kg d'aliment pendant 35 jours	600 mg/kg SID PO pendant les 35 jours de l'expérimentation	Tedesco <i>et al.</i> (2004)	Essai clinique
Soutien des affections hépatiques	4 à 15 mg/kg BID PO 50 à 75 mg/kg BID PO	Doneley (2004) Doneley (2011)	Recommandation d'auteur
Soutien hépatique lors de chimiothérapie	100 à 150 mg/kg PO divisé en 2 à 3 prises quotidiennes	Actinoff (2001)	Recommandation d'auteur
Soutien hépatique	4 à 8 mg/kg PO SID si affection chronique, TID ou QID si affection aiguë soit 12 à 32 mg/kg par jour si affection aiguë	Laboratoire Wamine®	Recommandation de fabricant
PO : per os, SID : une fois par jour, BID : deux fois par jour, TID : trois fois par jour, QID : quatre fois par jour			

3.2.3 Chez le furet

Comme dans le cas des oiseaux, on note que les posologies recommandées chez le furet sont variables selon les auteurs et les indications (Tableau 14). Ainsi les doses recommandées varient de 4 à 150 mg/kg et les fréquences d'administration d'une à quatre fois par jour. Les auteurs en revanche s'accordent entre eux concernant les indications d'utilisation du chardon-marie, celui-ci étant toujours utilisé pour le soutien hépatique. On peut souligner de nouveau qu'aucune étude clinique n'a été réalisée chez le furet et qu'il serait intéressant d'en réaliser. Les indications et les posologies avec lesquelles il faudrait en premier lieu réaliser ces études sont probablement celles où un effet bénéfiques du chardon-marie a été noté pour les autres carnivores domestiques. Par ailleurs, les posologies indiquées par ces auteurs sont des extrapolations de ce qui se fait dans les autres espèces avec toutes les imprécisions que cela comporte. Chez les furets, la voie d'administration recommandée est comme chez les oiseaux, la voie orale.

Tableau 14 : Synthèse des posologies du chardon-marie chez le furet

Utilisation	Posologie de la silymarine	Source	Type de source
Soutien hépatique suite à une chirurgie d'obstruction du conduit biliaire	7 mg/kg PO TID soit 21 mg/kg/jour PO	Hauptman <i>et al.</i> (2011)	Cas clinique
Soutien hépatique lors de chimiothérapie	100 à 150 mg/kg PO divisé en 2 à 3 prises quotidiennes	Antinoff et Hahn (2004)	Recommandation d'auteur

Soutien hépatique	4 à 8 mg/kg PO SID si affection chronique, TID ou QID si affection aiguë soit 12 à 32 mg/kg par jour si affection aiguë	Laboratoire Wamine®	Recommandation de fabricant
Soutien hépatique	10,8 mg/kg PO SID	MP Labo®	Recommandation de fabricant
PO : per os, SID : une fois par jour, BID : deux fois par jour, TID : trois fois par jour, QID : quatre fois par jour			

3.2.4 Chez les autres espèces

Les posologies sont clairement différentes et bien souvent d'un facteur dix, entre l'homme –où elles varient entre 3 et 15 mg/kg- et les carnivores domestiques –où elles varient entre 10 et 150 mg/kg- (Tableau 15). Ceci est en lien avec le type de maladies traitées : dans le cas des intoxications aiguës comme c'est le cas des études réalisées chez les carnivores, une dose importante de silymarine semble apporter la meilleure efficacité. Dans le cas de maladies chroniques, comme dans les études réalisées chez l'homme, une dose inférieure mais au long cours semble être la solution apportant la meilleure efficacité clinique. On peut alors envisager l'hypothèse qu'il en est de même pour les autres espèces mais en l'absence d'études cliniques, cette hypothèse ne pourra pas être confirmée ou infirmée. Par ailleurs, les fréquences et voies d'administration sont elles aussi variables : *per os* chez l'homme alors que chez les carnivores domestiques, même si elle est en général réalisée par voie orale, l'administration a aussi été réalisée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale au cours de certains essais cliniques.

Tableau 15 : Posologies du chardon-marie chez d'autres espèces que l'oiseau ou le furet

Utilisation	Espèce	Posologie de silymarine	Source	Type de source
Intoxication à Amanita phalloïdes	Carnivores domestiques	50 à 150 mg/kg IV ou IP si l'administration a lieu dans les 5 à 24h après l'intoxication	Desplaces <i>et al</i> (1975) Floersheim <i>et al</i> (1978) Vogel <i>et al</i> (1983) Center (2004)	Essais cliniques
Intoxication au mebendazole	Carnivores domestiques	30 mg/kg PO dans les deux heures suivant l'intoxication	Mosallanejad <i>et al.</i> (2011) et (2013)	Essais cliniques
Intoxication aux tétracyclines	Chats	30 mg/kg PO dans les quatre heures suivant l'intoxication	Mosallanejad <i>et al.</i> (2011)	Essai clinique
Soutien hépatique	Carnivores domestiques	10,8 mg/kg PO SID	MP Labo®	Recommandation de fabricant
Divers essais cliniques sur des pathologies chroniques	Homme	6 à 8,5 mg/kg PO BID	Saller <i>et al</i> (2008)	Méta-analyse d'essais cliniques

Hépatites chroniques	Homme	7 à 15 mg/kg PO BID	Center (2004)	Synthèse d'essais cliniques
Hépatopathies	Homme	3 mg/kg PO BID ou TID soit 6 à 9 mg/kg par jour	Vidal®	Utilisation en clinique

IV : Intraveineuse, PO : per os, SID : une fois par jour, BID : deux fois par jour, TID : trois fois par jour

3.3 Intérêts et limites de l'utilisation du chardon-marie

3.3.1 Intérêts de l'utilisation du chardon-marie par rapport aux composants séparés

Kvasnicka *et al* (2003) ont montré qu'en terme de pouvoir antioxydant, les différents composants du chardon-marie ont des propriétés variables. Ainsi la silychristine a des effets antioxydants environ 20% supérieurs à ceux de la silibinine ou de la silydianine par exemple. Un mélange des différents composés de la silymarine présente un pouvoir antioxydant environ 50 % supérieur à celui de chaque composé pris individuellement.

Dans une étude plus ancienne, Letteron *et al* (1990) avait eux aussi montré que l'action de la silymarine était différente de celle de la silibinine aussi bien *in vivo* qu'*in vitro* et dans le cas de leur étude *in vivo*, seule la silymarine a permis d'empêcher la toxicité du tétrachlorure de carbone contrairement à la silibinine. Dans le cas de la toxicité à l'alcool allyle, une dose de silibinine 200 fois supérieure à la dose de silymarine a été nécessaire pour obtenir le même effet et Miguez *et al.* (1994) ajoutent que dans l'étude qu'ils ont réalisée, seule la silymarine a permis d'empêcher la chute de la GSH, de façon proportionnelle à sa concentration, suite à l'intoxication par l'alcool allyle, ce dont la silibinine seule n'a pas été capable.

Saller *et al* (2007) concluent dans leur article de synthèse que la silymarine est probablement une substance avec plusieurs actions et plusieurs cibles d'action comme pour la plupart des plantes utilisées en phytothérapie.

3.3.2 Interactions avec les autres médicaments et précautions d'emploi

Ness (2007) déconseille d'utiliser le chardon-marie en même temps que d'autres substances agissant sur le cytochrome P450 car certaines études montrent une interaction entre le chardon-marie et le cytochrome. Celle de Gurley *et al* (2004) envisage une possible interaction mais conclut que le chardon-marie semble présenter un risque clinique minimal d'interaction au niveau du cytochrome P450 entre la plante et les médicaments chez l'homme. L'étude de Miguez *et al* (1994) quand à elle ne semble pas trouver d'effet du chardon-marie sur le cytochrome P450. Doehmer *et al* (2010) ont étudié les effets du chardon-marie sur le cytochrome P450 dans des hépatocytes et des microsomes hépatiques humains. Ils n'ont noté aucun effet à une concentration de 1,5 µg/mL ce qui est la concentration proche de la concentration maximale atteinte *in vivo*. Aux concentrations des 15 et 150 µg/mL un effet significatif sur le cytochrome P450 est noté. Les auteurs ont donc déterminé les constantes de réactions K_i , celles-ci dépassent C_{max} d'au moins un facteur 10. Selon la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine si on a : $1 > C_{max}/K_i > 0,1$ alors des interactions peuvent exister mais sont peu probables.

Wynn et Fougère (2007) rappellent par ailleurs les interactions entre le chardon-marie et certains médicaments, déjà développés dans les paragraphes sur la pharmacologie du chardon-marie : le cisplatine, le paracétamol, la tacrine, la vincristine, la doxorubicine, le carboplatine l'halothane,

l'érythromycine estolate, l'amitriptyline et la nortriptyline (deux antidépresseurs tricycliques) et enfin les besoins en insuline lors de diabète.

3.3.3 Toxicité et effets secondaires

Le chardon-marie est une plante dont la sécurité d'emploi est bien reconnue d'après Saller *et al* (2008) et Wynn et Fougère (2007). Ces auteurs rappellent que le chardon-marie a été utilisé comme nourriture que cela soit les graines, la plante ou la racine. L'*American Herbal Product Association* place cette plante en classe 1 qui comprend les plantes dont la consommation est sûre quand elles sont utilisées conformément aux données de littérature scientifique. Des études sur la toxicité ont été réalisées par différents auteurs. Wynn et Fougère (2007) rapportent que des souris ont toléré une dose de 20 g/kg *per os*. Des études de toxicité aiguë après des perfusions intraveineuse de silymarine ont été réalisées chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Les doses létales 50 étaient de 400 mg/kg (souris), 385 mg/kg (rat) et 140 mg/kg (chien et lapin). La valeur varie selon la vitesse de perfusion. Avec une perfusion étalée sur deux à trois heures, la dose létale 50 monte à 2 g/kg chez le rat et en cas d'administration orale, la dose létale 50 est de 10 g/kg. D'autres études ont utilisé de la silymarine sous forme de sel d'hémisuccinate de sodium par voie intraveineuse pour des études de toxicité aiguë. La dose létale 50 était de 1050 mg/kg (souris male), 970 mg/kg (souris femelle), 825 mg/kg (rat male), 920 mg/kg (rat femelle), et 300 mg/kg (chien et lapin). Ces différentes valeurs de doses létales 50 et ces études démontrent que la toxicité aiguë, mais aussi la toxicité subaiguë et la toxicité chronique, sont très basses. (Lecomte, 1975 ; Desplaces, *et al.*, 1975 ; Saller, *et al.*, 2001 ; Dixit, *et al.*, 2007).

Les effets secondaires rapportés du chardon-marie sont des irritations du système digestif tels que des diarrhées et des nausées et l'apparition de démangeaisons allergiques ainsi que de l'urticaire mais ils sont rares chez les humains (Wynn et Fougère, 2007 ; Hochleithner, *et al.*, 2008 ; Grunkemeyer, 2010). Une élévation des enzymes hépatiques et des acides biliaires sont aussi possibles pendant les premiers jours d'utilisation du chardon-marie (Wynn et Fougère, 2007 ; Ness, 2007).

3.3.4 Limites de l'utilisation de la phytothérapie

3.3.4.1 Limites de la phytothérapie en général

3.3.4.1.1 Qualité des produits

L'utilisation de plantes entraîne de nombreux facteurs de variations pouvant jouer sur la qualité du produit final. Comme expliqué auparavant dans ce travail, la qualité des produits peut varier selon leur époque et technique de récolte, le sol qui sert de substrat, les conditions environnementales, les erreurs de diagnose lors de la récolte et les techniques de transformation utilisées. Les produits à base de plantes peuvent aussi être contaminés par des polluants extérieurs : métaux lourds, insecticides... Avant commercialisation, ces différentes substances doivent être exclues des produits et la teneur en différents principes actifs doit être vérifiée.

3.3.4.1.2 Prescription et consommation

Pour le grand public, les produits à base de plantes sont « naturels » et donc sans danger, ce qui est un non-sens. Cela pose un gros problème car les utilisateurs potentiels ont tendance à recourir à l'automédication dans ce domaine. Celle-ci est plus fréquente en médecine humaine qu'en

médecine vétérinaire mais c'est un phénomène qui existe car pour ces personnes « ce qui est bon pour moi est bon pour mon animal ». Ainsi les remèdes qu'ils utilisent pour se soigner sont appliqués à leurs animaux. Les plantes utilisées et les posologies ne sont alors pas adaptées.

Même dans le cas où la prise de produits se fait sur conseil médical, plusieurs écueils sont à éviter.

- ✓ Il est nécessaire d'avoir des essais cliniques en nombre et qualité suffisants attestant que les molécules actives de cette plante, la plante *in toto* ou le mélange de plantes que l'on souhaite administrer a un effet clinique prouvé dans l'espèce cible concernée ;
- ✓ Les interactions avec les traitements allopathiques et les autres plantes doivent être considérés ;
- ✓ La toxicité de la plante pour l'espèce considérée et le stade physiologique de l'animal (gestation, lactation...) doit être envisagée ;
- ✓ Les posologies ne sont pas toujours faciles à déterminer notamment quand il y a peu d'essais cliniques ou quand ceux-ci ne concernent pas l'espèce que l'on souhaite traiter.

On peut noter que la commercialisation de ces produits fait souvent appel à une autorisation de mise sur le marché allégée. Les essais cliniques ne sont donc pas toujours réalisés pour des raisons de coût.

3.3.4.2 Limites du chardon-marie en particulier

Ce qui a été développé dans le paragraphe précédent pour la phytothérapie en général s'applique aussi au chardon-marie. Par exemple, si pour le chardon-marie, certaines formes galéniques ont été approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, Grunkemeyer (2010) rappelle que la teneur en principes actifs, la pureté et la sécurité d'utilisation des différentes formulations disponibles sur le marché peut varier significativement parmi les fabricants. Par ailleurs, certaines des propriétés dont serait pourvu le chardon-marie selon certains auteurs manquent d'essais cliniques concluants soutenant ces hypothèses. On peut par exemple citer la fonction galactophore supputée du chardon-marie et son efficacité sur les hépatites d'origine virale. Enfin, les posologies, notamment pour les NAC sont difficiles à établir par manque ou absence d'essais cliniques dans ces espèces. Il est à souligner que le chardon-marie fait partie des rares plantes pour lesquelles un grand nombre d'essais cliniques chez l'homme ainsi que des méta-analyses ont été publiés. Si cet ensemble de publications scientifiques a permis d'avancer dans la connaissance de cette plante, ses mécanismes d'action ne sont pas encore tous clairs et ses indications précises ainsi que des posologies, notamment chez les oiseaux et les furets, restent à approfondir. A l'évidence, il y a encore beaucoup de recherches et de d'essais à conduire dans une démarche de médecine fondée sur les preuves.

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES

1. Matériel et méthodes

Les cas présentés ci-après ont été obtenu auprès de vétérinaires praticiens travaillant exclusivement ou quasiment exclusivement en NAC : le Docteur Véronique Mentré (Montigny-Les-Cormeilles, 95) et le Docteur Adeline Linsart (Saint-Martin-Bellevue, 74). Il s'agit d'une étude rétrospective. Les animaux choisis présentaient tous une pathologie hépatique dont l'étiologie n'est pas toujours entièrement déterminée car il s'agit de cas réels rencontrés en clientèle avec toutes les limites qui sont associés à ce type de recrutement de cas. Si les étiologies sont variables, en revanche tous les animaux ont reçu du chardon-marie dans leur traitement. La présentation des cas dans des tableaux suit la démarche clinique habituellement réalisée en clinique vétérinaire, en s'intéressant tout d'abord à l'anamnèse et aux commémoratifs puis à l'examen clinique et aux examens complémentaires. Ces examens aboutissent ensuite à un diagnostic plus ou moins précis selon les cas. Enfin le traitement réalisé ainsi que l'évolution de l'animal sont présentés.

2. Résultats

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux ci-après. Les cas concernant les furets sont présentés en premier puis sont présentés les cas concernant les oiseaux. Les furets présentés sont âgés entre 5 mois et 6 ans et quasiment tous vaccinés contre la maladie de Carré. Les oiseaux quand à eux sont majoritairement des psittaciformes (ordre d'oiseaux regroupant les psittacidés ainsi que les cacatoès et les perruches callopsittes) qui sont courant en clientèle. Les sujets ont entre 7 mois et 14 ans au moment de leur présentation.

Remarque : certains produits sont présentés dans les tableaux sous leur nom commercial, il s'agit en général de compléments alimentaires dont le détail est donné dans la légende qui suit les tableaux.

2.1 Cas cliniques avec utilisation du chardon-marie chez le furet

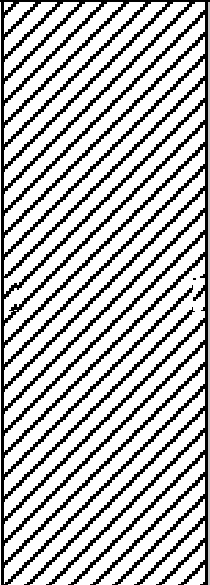
Les cas concernant les furets sont présentés dans le Tableau 16 et le Tableau 17 ci-dessous. Une légende complète chacun des tableaux.

Tableau 16 : Cas n° 1 à n° 4 d'utilisation du chardon-marie chez les furets

	Cas	1-Galak	2-Loustique	3-Arsenic	4-Doone
Commémoratifs	<i>Sexe</i>	MC	FC	FC	F
	<i>Âge</i>	4 ans	5 ans ½	5 ans	5 mois
	<i>Vaccination</i>	Carré	Carré	Carré	Carré
	<i>Vermifugation</i>	ND	ND	ND	Imidaclopride/moxidectine (Advocate®) 6 semaines plus tôt
	<i>Collectivité</i>	Oui avec furet n°2	Oui avec furet n°1	ND	Non mais a été de façon exceptionnelle en contact avec des furets quelques jours plus tôt
	<i>Alimentation</i>	ND	ND	ND	ND
	<i>Antécédents</i>	/	Adénocarcinome surrénale G, exérèse 14 mois plus tôt	/	/
	<i>Traitements en cours</i>	/	/	/	/
Anamnèse	<i>Motif de consultation</i>	Abattement Anorexie Vomissements	Abattement Dysorexie	Dysorexie Abattement	Abattement Dysorexie Diarrhée Vomissements Toux
	<i>Durée d'évolution au moment de la présentation</i>	La veille au soir	Quelques heures	Trois jours	Quelques jours
Examen clinique		Abattement marqué Polypnée ++	Palpation abdominale : masse dans l'abdomen cranial	RAS	Maigre Palpation abdominale

		Abdomen cranial douloureux à la palpation Estomac tendu			douloureuse Absence de CE palpable Diarrhée verte
Examens complémentaires	<i>Biochimie</i>	Urée = 0,8 g/L *Créat = 11 mg/L Glu = 0,89 g/L **ALAT=626 UI/L PAL = 28 UI/L Lipase=90 UI/L Amylase < normes	**ALAT=1539 UI/L Glu = 1,49 g/L	Urée = 0,14 g/L Créat = 3 mg/L Glu = 0,63 g/L **ALAT=600 UI/L *PAL = 113 UI/L	Urée = 0,19 g/L Créat = 5 mg/L Glu = 1,03 g/L **ALAT=948 UI/L **PAL = 169 UI/L
	<i>NFS</i>	Leucocytose modérée Neutrophilie modérée Thrombocytopenie	Leucocytose modérée Neutrophilie modérée Anémie modérée	GB = 4,33 x 10 ³ /μL Neutro = 65,2 % Lympho = 28 % GR = 11,01 x 10 ⁶ /μL Ht = 59,2 % Hb = 22 g/dL Plt = 219 x 10 ³ /μL	/
	<i>Radiographie</i>	Thorax RAS Abdomen : estomac contenu liquidien ++	/	/	/
	<i>Échographie</i>	« Rapide (cf. remarque dans la légende) » : Estomac au contenu liquidien ++ Décision de laparotomie exploratrice	Ganglions hépatiques de taille augmentée Épanchement péritonéal Hépatomégalie Parenchyme hépatique hétérogène	Foie d'aspect normal associé à une hétérogénéité des nœuds lymphatiques satellites compatible avec l'évolution d'une hépatite	/
	<i>Laparotomie</i>	Péritonite. Estomac liquidien mais pas de CE. Stéatose hépatique ++ Abscesses hépatiques Beaucoup de saignements à la biopsie hépatique Pancréas de taille augmentée Biopsie pancréatique	/	/	/

	<i>Biopsie</i>	Cholangiohépatite et péritonite fibrino-nécrotique et suppurée subaiguë marquée Pancréatite interstielle subaiguë minime	/	/	/
	<i>Recherche d'agents pathogènes</i>	<u>Bactériologie :</u> <i>E. coli</i> Sensible enrofloxacin, ceftiofur Intermédiaire à la céphalexine	/	/	PCR Coronavirose négative
Diagnostic		Cholangiohépatite suppurative à <i>E. coli</i> associée à une péritonite.	En raison de la concomitance (se déclarant à 4 jours d'intervalle), de la maladie avec le furet n°1 et de la contagiosité probable de celle- ci, le même diagnostic est probable. Cholangiohépatite suppurative à <i>E. coli</i> probable.	Hépatite. Cause exacte inconnue en raison de l'absence de recherche d'agents pathogènes. Une hépatite bactérienne sensible à l'enrofloxacin est envisageable au vu de la réponse au traitement	Hépatite probable, cependant au vu des examens réalisés, il n'est pas possible de poser un diagnostic plus précis, on peut éventuellement suspecter une cause bactérienne sensible au métronidazole au vu de la réponse au traitement
Traitement	<i>Symptomatique</i>	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Morphine à 0,1 mg/kg q6h IV Méloxicam (Meloxidyl®) à 0,1 mg/kg q24h SC	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Morphine à 0,1 mg/kg q6h IV Méloxicam (Meloxidyl®) à 0,1 mg/kg q24h SC	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Ranitidine (Ranitidine Sandoz®) 3,5 mg/kg PO q12h	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Buprénorphine (Buprécare®) à 0,03 mg/kg SC q12h Ranitidine (Ranitidine Sandoz®) 3,5 mg/kg PO q12h
	<i>Étiologique</i>	Enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg q12h SC Ceftiofur (Excenel®) à 2,2 mg/kg q24h SC	Enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg q12h SC Ceftiofur (Excenel®) à 2,2 mg/kg q24h SC	Enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg q12h SC	Métronidazole (Flagyl®) à 20 mg/kg q12h PO
	<i>Chardon-marie</i>	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon- marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon- marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon- marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon- marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO

Évolution		<p>Commence à s'alimenter seul au 2^{ème} jour d'hospitalisation Plus vif à partir du 3^{ème} jour d'hospitalisation, sortie sous traitement PO : enrofloxacin (Enrocare[®]) à 10 mg/kg q12h, céfalexine (Therios[®]) à 20 mg/kg q12h, chardon-marie à 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie[®]) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO, meloxicam (Meloxidyl[®]) à 0,1 mg/kg q24h.</p> <p>Accompagnement de la convalescence grâce à du Nutri-Gel[®] et du Carnivore Care[®]. Bonne évolution ensuite.</p>	Décès au cours de l'hospitalisation	<p>Bonne évolution dès le 2^{ème} jour d'hospitalisation. Sortie sous enrofloxacin (Enrocare[®]) à 10 mg/kg q12h SC, chardon-marie à 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie[®]) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO. Deux semaines plus tard, le furet va très bien cliniquement</p> <p>Biochimie (à jeun de 4h) : ALAT = 89 UI/L Glu = 0,57 g/L La propriétaire a par contre refusé d'explorer l'hypoglycémie</p>	<p>Bon appétit et sortie au bout de 3 jours d'hospitalisation sous association spiramycine/ Métronidazole (Flagyl[®]) à 20 mg/kg q12h PO, chardon-marie à 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie[®]) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO APE Imidaclopride/ Moxidectine (Advocate[®]) à appliquer dans les jours qui suivent</p>
-----------	---	--	-------------------------------------	---	--

Légende :

Sexe : M : mâle, MC : mâle castré, F : femelle, FC : femelle stérilisée. Biochimie (furet): Créat : créatinine, Glu : glucose, ALAT : alanine aminotransférase, PAL : phosphatases alcalines, PT : protéines totales, Alb : albumine, Glob : globulines, GGT : gamma-glutamyl transférase, Bili : bilirubine. Le nombre d'étoiles correspond à l'intensité de la modification du paramètre concerné : * : légère, ** : modérée, *** : importante. NFS : numération formule sanguine, GB : leucocytes, Neutro : neutrophiles, Lympho : lymphocytes, Mono : monocytes, Granulo : granulocytes, GR : érythrocytes, Ht : hématocrite, Hb : hémoglobine, PLT : plaquettes. Voie d'administration et fréquence d'administration : IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire, qXh : toutes les X heures. Divers : ND : non disponible, CE : corps étranger, APE : antiparasitaires externes, BEG : bon état général.

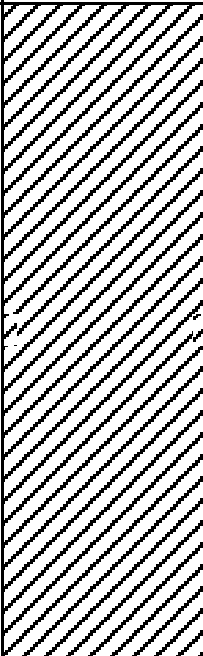
Remarque par rapport au cas n°1 : Le terme d'échographie « rapide » signifie qu'il ne s'agit pas d'une échographie complète de l'abdomen mais juste une exploration rapide avant de prendre la décision d'effectuer la laparotomie.

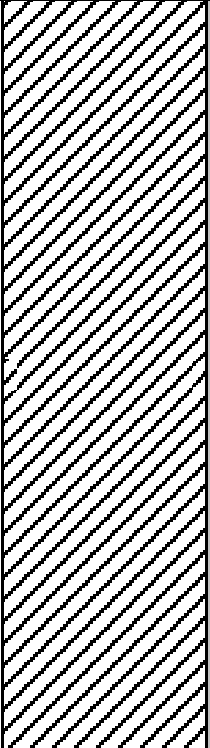
Tableau 17 : Cas n° 5 à n° 8 d'utilisation du chardon-marie chez les furets

	Cas	5- Mushu	6- Putoisé (AdL)	7- Charly	8- Régisse
Commémoratifs	<i>Sexe</i>	MC	MC	MC	MC
	<i>Âge</i>	2 ans	5 ans	6 ans	1 an
	<i>Vaccination</i>	ND (a été adopté 20 jours auparavant)	Carré	Carré	Carré
	<i>Vermifugation</i>	ND	Correcte	ND	ND
	<i>Collectivité</i>	ND	Vit avec un autre furet	ND	ND
	<i>Alimentation</i>	ND	Ration ménagère à base de steak haché, croquettes de temps en temps	ND	ND
	<i>Antécédents</i>	/	Troubles digestifs chroniques et laryngite. La conversion à une ration ménagère a permis une nette régression des symptômes depuis un an.	A déjà fait un épisode de diarrhée pendant 15 jours, 3 mois plus tôt, ne répondant pas aux pansements digestifs et gastriques. A reçu une association de spiramycine/métronidazole par voie orale associé à des lactobacilles.	/
	<i>Traitements en cours</i>	4 jours auparavant, a été vu en consultation : Diarrhée et anorexie évoluant depuis quelques jours. Examen clinique : vif, BEG mais maigre, palpation abdominal sensible en cranial Traitement : Lopéramide (Lopéral®) à 1,5 mg/kg SC Fructo-oligo-saccharide PO Carnivore Care®	/	/	/

Anamnèse	<i>Motif de consultation</i>	Pas d'amélioration par rapport à la fois précédente. Apparition d'une diarrhée	A perdu environ 100 grammes durant l'hiver (contrairement à la courbe de poids classique des furets). Maigrît régulièrement depuis six mois bien que son état général soit excellent et qu'il n'y ait pas de symptômes particuliers observés par les propriétaires	A présenté une faiblesse de l'arrière train, quelques jours avant. Pas de problème particulier rapporté par les propriétaires le jour de la consultation Viennent pour contrôler que tout va bien	Abattement Dysorexie Semble boire beaucoup
	<i>Durée d'évolution au moment de la présentation</i>	Une petite semaine	Six mois	/	Quelques heures
Examen clinique		Identique à celui-ci réalisé 4 jours auparavant sauf pour la diarrhée liquide ++ qui est apparue	Animal vif et tonique. Comportement exploratoire normal. Muqueuses très pâles, abdomen souple sans anomalie palpable. Auscultation cardiorespiratoire normale. Normotherme. Fonte musculaire modérée.	Masses palpables sur le foie. BEG sinon	T = 39,6°C Déshydraté, tachycardie, bruits respiratoires, diarrhée.
Examens complémentaires	<i>Biochimie</i>	Urée = 0,41 g/L Créat = 6 mg/L Glu = 1,10 g/L **ALAT=984 UI/L *Lipase= 213 UI/L *PT=49 g/L	*Urée = 0,66 g/L Créat = 5,4 mg/L Glu = 0,98 g/L **ALAT = 611 UI/L *PT = 76 g/L *Alb = 29 g/L *Glob = 47 g/L *PAL = 124 UI/L ***GGT = 78 UI/L *Bili = 1,2mg/dL	Urée = 0,44 g/L Créat = 5.9 mg/L Glu = 1,25 g/L ALAT = 125 UI/L ***PAL = 798 UI/L	***Urée > gamme Créat = 10 mg/L **Glu = 3,7 g/L **ALAT = 633 UI/L K ⁺ = 3,2 mmol/L
	<i>NFS</i>	GB = 5,11 x 10 ³ /μL	Anémie modérée.	/	*GB = 17,39 x 10 ³ /μL

	<p>Mono = 3,1 % Lympho = 16,2 % Granulo = 80,1 % GR = $11,37 \times 10^6/\mu\text{L}$ Ht = 57,3 % Hb = 19,8 g/dL Plt = $406 \times 10^3/\mu\text{L}$</p>	<p>*Ht 31% *GR = $6 \times 10^6/\mu\text{L}$ GB dans les normes</p>		<p>Mono = 2,2 % Lympho = 13,9 % *Neutro = 83 % GR = $10,02 \times 10^6/\mu\text{L}$ Ht = 53,6 % Hb = 18,4 g/dL *Plt = $253 \times 10^3/\mu\text{L}$</p>
<i>Radiographie</i>	/	/	/	RAS
<i>Échographie</i>	<p>Dilatation gastrique alimentaire compatible avec un retard de vidange (fonctionnel : secondaire à une hépatite notamment ou mécanique : CE non exclu) Reste de l'abdomen d'aspect normal</p>	<p>Hépatomégalie modérée et parenchyme hépatique homogène hypoéchogène, adénomégalie hépatique marquée avec un parenchyme de ses ganglions hétérogène compatible avec un processus néoplasique infiltrant (lymphome) ou une hépatite aigue, éventuellement infectieuse. Parenchyme splénique d'aspect mité, adénomégalie splénique avec un parenchyme hypoéchogène compatible avec une infiltration néoplasique (lymphome), une splénite, une érythropoïèse extramédullaire ou éventuellement une hyperplasie lymphoïde. Petits kystes rénaux. Stéatite mésentérique. Discret épanchement abdominal non ponctionnable.</p>	<p>Hépatomégalie et parenchyme d'aspect très hétérogène avec multiples lésions kystiques, il faut envisager en première hypothèse tumorale (lymphome, adénocarcinome notamment) Adénopathie gastrique et hépatique modérée Reste de l'abdomen d'aspect normal</p>	/
<i>Laparotomie</i>	/	/	/	/

	<i>Biopsie</i>	/	Refusée par les propriétaires	/	/
	<i>Recherche d'agents pathogènes</i>	/	/	/	/
Diagnostic		Hépatite versus CE (les valeurs des dosages biochimiques sont en faveur de l'hépatite tout comme la suite de l'hospitalisation est en faveur de l'absence de CE)	Hypothèse d'une cholangiohépatite infectieuse (impossible de démontrer quoi que ce soit vu le refus des propriétaires de réaliser plus d'examens). L'augmentation légère des protéines totales associée à une diminution de l'albumine et une augmentation des globulines renforce l'idée d'une atteinte hépatique qui sont souvent associées à une diminution du ratio albumine/globuline.	Tumeur hépatique probable mais nature impossible à préciser sans biopsie	La leucocytose et la neutrophilie de la NFS ainsi que l'hyperthermie sont compatibles avec une infection bactérienne. L'augmentation de certains paramètres biochimiques peut être due à la déshydratation En l'absence d'autres examens complémentaires, il paraît difficile de poser un diagnostic L'ALAT est en faveur d'une atteinte hépatique. L'ensemble de ces facteurs ainsi que la réponse au traitement font qu'une hépatite bactérienne sensible à l'enrofloxacin est envisageable mais sans étiologie précise.
Traitement	<i>Symptomatique</i>	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Ranitidine (Ranitidine Sandoz®) 3,5 mg/kg PO q12h Sucralfate (Ulcars®) à 100 mg/kg PO q12h Métoclopramide (Emepid®) à 0,5 mg/kg q12h PO Lopéramide (Lopéral®) 1,5 mg/kg SC q24h	Sucralfate (Ulcars®) 25mg/kg/8h PO Acide ursodésoxycholique 10 mg/kg deux fois par jour	/	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Ranitidine (Ranitidine Sandoz®) à 3,5 mg/kg PO q12h Lopéramide (Lopéral®) à 1,5 mg/kg SC le 1 ^{er} jour Booster® 0,5 mL/kg q24h

		Booster® 0,5 mL/kg q24h			
	<i>Étiologique</i>	/	Amoxicilline - acide clavulanique (Clavaseptin®) 12,5mg/kg deux fois par jour pendant 4 semaines Métronidazole (Flagyl®) 12,5mg deux fois par jour pendant 4 semaines	/	Enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg q12h SC
	<i>Chardon-marie</i>	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	Epato® pâte à 55 mg de silymarine/kg par jour pendant deux mois	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO
Évolution		Absence d'amélioration les deux premiers jours d'hospitalisation puis à partir du 3 ^{ème} jour, a commencé à manger spontanément. Sortie le 5 ^{ème} jour sous booster, Carnivore Care®, Sucralfate (Ulcar®) à 100 mg/kg PO q12h et chardon-marie 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO Contrôle 7 jours après la sortie. Encore fatigué mais vif à lors de l'examen. ALAT = 29 UI/L. Bonne évolution ensuite	Après une phase d'amélioration initiale, le furet continue à perdre du poids et présente une dysorexie importante. La prednisolone (Dermipred®) est ajoutée en complément des autres traitements à 0,5mg/kg/12h Du gel d' <i>aloe vera</i> est ajouté au traitement à raison de 0.1 mL par jour PO pendant une semaine. Le traitement étant bien toléré, les propriétaires doivent augmenter la dose progressivement jusqu'à 0.5 ml par jour pendant un mois. D'autres compléments à base de vitamines sont ajoutés au traitement. Le chardon-marie est poursuivi. Deux mois plus tard, amélioration modérée mais significative. La propriétaire	Contrôle réguliers de l'animal au cours des mois suivants, du chardon-marie à la même posologie est distribué les mois suivants BEG et bon appétit jusqu'à 8 mois plus tard où l'animal présente une dégradation de son état général, une hyperthermie et des masses inguinales. Décès deux jours plus tard.	Au 2 ^{ème} jour d'hospitalisation, plus vif mais toujours déshydraté, T= 38,8°C Biochimie : **Urée = 0,71 g/L Créat = 11 mg/L Sortie au 4 ^{ème} jour d'hospitalisation. BEG. Surveiller appétit et poids Biochimie : Urée = 0,2 g/L Créat = 4 mg/L ALAT = 155 UI/L Traitement : Enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg pendant 5 jours 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO Booster® Carnivore Care® Bonne évolution ensuite.

			<p>pense que la dysorexie s'est améliorée dès l'introduction du gel d'<i>aloe vera</i>. Le furet décède un mois plus tard. L'autopsie est refusée.</p>		
--	--	--	--	--	--

Légende :

Sexe : M : mâle, MC : mâle castré, F : femelle, FC : femelle stérilisée. Biochimie (furet): Créat : créatinine, Glu : glucose, ALAT : alanine aminotransférase, PAL : phosphatases alcalines, PT : protéines totales, Alb : albumine, Glob : globulines, GGT : gamma-glutamyl transférase, Bili : bilirubine. Le nombre d'étoiles correspond à l'intensité de la modification du paramètre concerné : * : légère, ** : modérée, *** : important. NFS : numération formule sanguine, GB: leucocytes, Neutro: neutrophiles, Lympho: lymphocytes, Mono: monocytes, Granulo: granulocytes, GR: érythrocytes, Ht : hématocrite, Hb : hémoglobine, PLT : plaquettes. Voie d'administration et fréquence d'administration : IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire, qXh : toutes les X heures. Divers : ND : non disponible, CE : corps étranger, APE : antiparasitaires externes, BEG : bon état général.

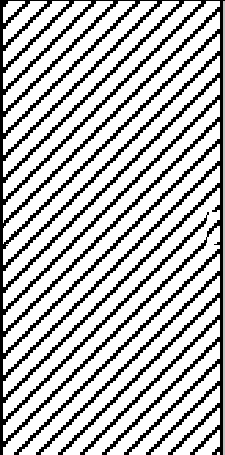
Explications concernant le Booster : complément alimentaire à base de monolaurin (monoglycéride tiré de la noix de coco, présentant certaines propriétés anti-infectieuses in vitro), de vitamines (E et précurseur de la A), d'oméga-3 et d'oméga-6.

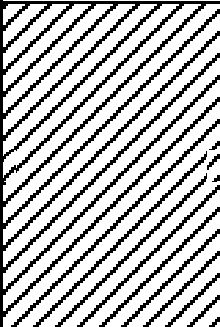
2.2 Cas cliniques avec utilisation du chardon-marie chez les oiseaux

Les cas concernant les oiseaux sont présentés dans le Tableau 18 ci-dessous. Une légende complète les tableaux.

Tableau 18 : Cas d'utilisation du chardon-marie chez les oiseaux

	Cas	1- Gigi	2- Tinny	3- Ondulée	4- Piloute	5- Rosalie	6- Amazone
Commémoratifs	<i>Espèce</i>	Amazone verte et jaune	Calopsitte	Ondulée	Verdier	Cacatoès rosablin	Amazone à front bleu
	<i>Sexe</i>	F	M	M	F	ND	F
	<i>Âge</i>	9 ans	2 ans	6 ans	ND	14 ans	7 mois
	<i>Dépistage</i>	ND	ND	ND	ND	ND	/
	<i>Collectivité</i>	ND	Vit avec une femelle calopsitte	ND	ND	ND	Vit avec un mâle de la même espèce plus âgé provenant du même élevage
	<i>Alimentation</i>	Mélange de graines, trie les graines de tournesols et les cacahuètes Fruits	ND	Mélange de graines	Mélange de graines que l'oiseau trie	Mélange de graines, trie les graines de tournesols	Mélange de graines pour perroquets (marque non précisée). Le perroquet trie beaucoup et consomme énormément de tournesols + fruits (bananes et pommes essentiellement) et légumes (carottes). Adoptée il y a 3 mois et le

							démarrage alimentaire a été difficile suite à l'adoption (bien que le perroquet était normalement sevré).
	<i>Antécédents</i>	Obésité mais mince le jour de la présentation	/	/	/	/	/
	<i>Traitements en cours</i>	/	/	/	/	/	/
Anamnèse	<i>Motif de consultation</i>	Abattement	Abattement ++ Urates jaunes	Abdomen dilaté depuis quelque temps	Prolapsus oviducte	Masse sur le ventre	Abattement, anorexie et état de choc
	<i>Durée d'évolution au moment de la présentation</i>	ND	Quelques heures	ND	ND	Quelques semaines	Quelques heures
Examen clinique		Crépitements dans les sacs aériens à l'auscultation Mince	Abattement Maigre Diarrhée	Mince mais gras ++ au niveau abdominal	Grasse Prolapsus oviducte	Vif, mince et plaques de gras +++	Très faible et semble presque ataxique (ou faiblesse généralisée ?) Les yeux sont mi-clos, le plumage ébouriffé et la posture est plantigrade. Les fientes sont plus liquides et verdâtres qu'à l'accoutumée.

Examens complémentaires	<i>Biochimie</i>	*PT = 53 g/L Chl = 1,8 g/L Ca = 124 mg/L Ac. Biliaires = 17 mg/L CK = 117 UI/L LDH = 154 UI/L	/	/	/	Cholestérol et LDH augmentés	ASAT augmentée
	<i>NFS</i>	/	/	/	/		/
	<i>Radiographie</i>	Hépatomégalie nette avec compression des sacs aériens	Hépatomégalie	Possible masse abdominale ou hépatomégalie (gésier déplacé).	A la radio, en plus du prolapsus de l'oviducte, on note une hépatomégalie ++	Grasse +++	Sacs aériens d'opacité augmentée, compatible avec une aérosacculite sévère Splénomégalie modérée Hépatomégalie modérée
	<i>Échographie</i>	/	/	/	/	/	/
	<i>Laparotomie</i>	/	/	/	/	/	/
	<i>Biopsie</i>	/	/	/	/	/	/
	<i>Recherche d'agents pathogènes</i>	/	/	/	/	/	PCR <i>circovirus</i> et <i>chlamydia</i> négatif
Diagnostic		Déséquilibre alimentaire ayant probablement provoqué une lipidose hépatique et une hépatomégalie	Le diagnostic différentiel de l'hépatomégalie est large (cf la discussion). Il est difficile ici d'en déterminer la cause exacte. (cf remarque dans la légende)	Possible atteinte hépatique et hépatomégalie. Au vu de la présentation clinique ainsi que l'alimentation de l'oiseau, une lipidose hépatique semble probable.	Prolapsus oviducte Lipidose hépatique probable dans le cadre de l'hépatomégalie au vu de l'examen clinique et de l'alimentation de l'animal.	Lipidose hépatique très probable (espèce prédisposée, alimentation, biochimie et examen clinique en faveur)	Une aérosacculite compliquée d'une atteinte hépatique (hépatite infectieuse ? lipidose secondaire à la dysorexie et mauvaise alimentation ?) est

				Il est envisageable que celle-ci soit associée à une autre pathologie mais il est impossible de conclure ici vu le nombre d'exams complémentaires réalisés.			l'hypothèse principale retenue.
Traitement	<i>Symptomatique</i>	Hospitalisation Gavage Fluidothérapie NaCl Booster® 0,5 mL/kg q24h	Gavage Booster® 0,5 mL/kg q24h	Booster 0,5 mL/kg q24h	Sunshine Factor® 0,5 mL/kg q24h	Sunshine Factor® 0,5 mL/kg q24h	Gavages à l'aide de Avian Recovery de Harrison Foods® Réhydratation per os et sous-cutanée Réchauffement, oxygénothérapie Aérosolthérapie (NaCl isotonique uniquement) Antibiothérapie à spectre large : enrofloxacin (Enrocare®) à 10 mg/kg/12h IM
	<i>Étiologique</i>	Dans l'hypothèse où il existerait une infection bactérienne concomitante et afin de d'éviter une éventuelle surinfection bactérienne, une antibiothérapie est mise en place : Enrofloxacin à 10 mg/kg q12h IM	Dans l'hypothèse où il existerait une infection bactérienne concomitante et afin de d'éviter une éventuelle surinfection bactérienne, une antibiothérapie est mise en place : Enrofloxacin à 10 mg/kg q12h IM	/	Prolapsus oviducte réduit par chirurgie Modification alimentaire, passage aux extrudés pour la lipidose	Modification alimentaire, passage aux extrudés	
	<i>Chardon-marie</i>	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de	1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie®) soit 4 à 8 mg/kg de

		silymarine q24h PO	silymarine q24h PO	silymarine q24h PO	silymarine q24h PO	silymarine q24h PO	(cf ci-dessous)
Évolution		Après un épisode d'urates jaunes au 2 ^{ème} jour d'hospitalisation, l'état de l'animal s'améliore et elle se met à manger spontanément. Au 4 ^{ème} jour, l'animal est de nouveau vif, vocalise et les selles se sont normalisées. Sortie sous enrofloxacin (Enrocare [®]) à 10 mg/kg q12h, booster, 1 mL/kg d'EPS (EPS Chardon-marie [®]) soit 4 à 8 mg/kg de silymarine q24h PO	Bonne évolution : vif, mange 2 mois plus tard : toujours vif et mange mais ne reprend que lentement son poids, examen clinique normal à l'exception de la maigreur. L'amélioration de l'oiseau suggère que les pathologies en cours ont répondu au traitement ou se sont spontanément résolues seules. En tout cas, il ne semble pas perdurer d'affection hépatique majeure car l'état clinique de l'animal n'est pas en faveur de cela.	6 semaines plus tard, l'animal a repris du poids mais a perdu au niveau du ventre. Pas de diarrhée. Plumes de meilleure qualité	Bonne	ND	Le perroquet est rendu à ses propriétaires au bout de 72 heures pour limiter les frais. Une hospitalisation à domicile est poursuivie avec des mesures similaires à celles prescrites initialement. Des modifications alimentaires sont recommandées à long terme. Une semaine après la sortie d'hospitalisation, le premier contrôle clinique est favorable. L'oiseau a repris du poids, ses fientes se sont normalisées et la respiration est claire. L'oiseau dodeline encore de la tête par moments

								<p>(manifestations nerveuses ?). De la phytothérapie est utilisée pour aider à résoudre l'atteinte hépatique : EPATO® Pâte 55 mg/kg une fois par jour pendant 8 semaines. L'antibiothérapie et l'aérosolthérapie sont poursuivies. Les gavages sont progressivement réduits. 2 semaines plus tard Bien que les gavages soient réduits, le perroquet refuse de manger seul. Son poids se maintient et l'oiseau reste très énergique. Tous les signes de faiblesse ou d'ataxie ont disparu. Un</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

								<p>contrôle biochimique est réalisé : Ac. urique = 135 mg/L ASAT = 411 UI/L NFS normale Analyse des fientes : absence de parasites Radiographie de contrôle : l'hépatomégalie persiste ainsi que les lésions des sacs aériens. Les propriétaires refusent l'endoscopie des sacs aériens et les examens nécessaires pour dépister une aspergillose. 5 semaines plus tard Les propriétaires nous contactent par téléphone et souhaitent arrêter les traitements. Nous ne revoyons pas l'oiseau.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Légende :

*Sexe : M : mâle, MC : mâle castré, F : femelle, FC : femelle stérilisée. Biochimie (oiseaux): Chl : cholestérol, Ca : calcium, Ac. Biliaires : acides biliaires, CK : créatinine kinase, LDH : lactate déshydrogénase. Le nombre d'étoiles correspond à l'intensité de la modification du paramètre concerné : * : légère, ** : modérée, *** : importante. NFS : numération formule sanguine, GB: leucocytes, Neutro: neutrophiles, Lympho: lymphocytes, Mono: monocytes, Granulo: granulocytes, GR: érythrocytes, Ht : hématocrite, Hb : hémoglobine, PLT : plaquettes. Voie d'administration et fréquence d'administration : IV : Intraveineuse, PO : per-os, SC : sous-cutanée, IM : intramusculaire, qXh : toutes les X heures. Divers : ND : non disponible, CE : corps étranger, APE : antiparasitaires externes, BEG : bon état général.*

Remarque par rapport au cas n°2 : Le traitement prescrit vise relativement large (traitement symptomatique en soutien de l'animal et antibiothérapie) et le chardon-marie est prescrit en soutien d'une éventuelle lipidose hépatique ou d'une maladie hépatique provoquant de l'oxydation ou de l'inflammation

Explications concernant :

- *Booster : complément alimentaire à base de monolaurin (monoglycéride tiré de la noix de coco, présentant certaines propriétés anti-infectieuses in vitro), de vitamines (E et précurseur de la A), d'oméga-3 et d'oméga-6.*
- *Bird Builder : complément minéral*
- *Sunshine Factor : complément alimentaire à base de fruits de Elaeis guineensis, contenant naturellement des vitamines (E et précurseur de la A), et des 'oméga-3 et oméga-6.*

3. Discussion

3.1 Généralités sur les cas présentés

Plusieurs critiques peuvent être faites par rapport aux cas rapportés précédemment.

- ✓ Dans les tableaux, de nombreuses cases de **l'anamnèse** sont vides. Il s'agit d'informations sur lesquelles le propriétaire a très certainement été interrogé mais comme cette étude porte sur de cas recueillis en pratique courante et non en structure universitaire, le clinicien est amené à aller à l'essentiel et ne rapporte dans ses comptes-rendus que les anomalies. Ces cas étant exploités de manière rétrospective, ces informations ne sont plus toujours disponibles. Ceci est particulièrement vrai concernant la fréquente absence de données relatives au passé nutritionnel qui conditionne quantitativement et qualitativement le statut hépatique. Concernant **les examens complémentaires**, ceux-ci n'ont pas été réalisés dans tous les cas. S'il ne paraît pas toujours nécessaire d'effectuer l'ensemble des examens complémentaires disponibles, il a cependant été exposé dans la première partie de ce travail l'importance cruciale de la biopsie et des recherches d'agents pathogènes dans la recherche de l'étiologie exacte d'une maladie. Il est donc nécessaire de rappeler ici que la réalisation des examens complémentaires repose certes sur la technicité du clinicien mais qu'en clientèle, elle repose d'abord et avant tout sur les choix (souvent pour des raisons financières) du propriétaire ;
- ✓ Lorsque qu'une étiologie n'est pas toujours clairement identifiée, seule la mise en place d'un traitement symptomatique (« de soutien ») reste possible ;
- ✓ Enfin, le suivi de l'évolution des différents cas n'a pas toujours été possible. Ici encore, le clinicien est dépendant du bon vouloir du propriétaire à réaliser des examens de contrôle ou à présenter de nouveau son animal en consultation.

Par ailleurs, des tendances générales se dégagent selon les espèces considérées:

- ✓ La fréquence des affections présentes est variable : chez les furets, dans les cas ici présentés, l'usage du chardon-marie est plus souvent associé à des affections ayant une composante infectieuse alors que chez les oiseaux, dans les cas présentés ici, l'usage du chardon-marie est plus souvent associé à des maladies métaboliques. Il existe plusieurs raisons à cette différence. La fréquence de chacune des affections est probablement différente dans les espèces considérées et peut probablement expliquer en partie la répartition des cas dans les différentes espèces. Les choix des cliniciens dans leurs traitements peuvent aussi être influencés par leurs habitudes thérapeutiques ;
- ✓ Les taux de guérison sont un peu différents entre les furets et les oiseaux dans les cas présentés. En effet, chez les oiseaux, cinq des six animaux guérissent (l'information n'est pas disponible dans le dernier cas). Chez les furets, le taux de guérison est inférieur : on compte un décès au bout de quelques jours, un décès trois mois et un décès huit mois plus tard. Chez cinq des huit animaux, une guérison est observée ;

- ✓ Les examens complémentaires sont un peu plus fréquents chez les furets que chez les oiseaux (notamment les biochimies, les numérations formules sanguines et les échographies).

3.2 Discussion sur les cas concernant les furets

Plusieurs items présentés dans les tableaux concernant les furets peuvent être discutés. L'ordre dans lequel ils sont présentés dans cette discussion respecte l'ordre d'apparition dans les tableaux de cas du paragraphe 2.1.

La **présentation clinique** comportait un abattement et une dysorexie pour cinq des huit furets présentés ici. La durée d'**évolution des symptômes**, quant à elle, variait de quelques heures à plusieurs mois.

Par ailleurs, **lors de l'examen clinique ou au cours des examens complémentaires**, une hépatomégalie a été retrouvée dans plusieurs cas mais pas toujours explorée pour les raisons évoquées précédemment. Il semble intéressant de se pencher sur son diagnostic différentiel dans cette discussion. Le Tableau 19 résume les principales étiologies selon Oglesbee (2011).

Tableau 19 : Diagnostic différentiel de l'hépatomégalie chez les furets selon Oglesbee (2011)

Mécanismes mis en jeu	Diagnostic différentiel
Néoplasie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primaire (les étiologies tumorales les plus fréquentes ont été développées dans la première partie de ce travail) ✓ Métastatique
Inflammation	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hépatite infectieuse (souvent secondaire à une atteinte de l'intestin : MICI, maladie aléoutienne, coronavirose) ✓ Nécrose hépatique aiguë : toxines, médicaments, ischémie
Diminution du retour veineux	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuffisance cardiaque droite ✓ Cardiomyopathie ✓ Néoplasie ✓ Hypertension pulmonaire ✓ Affection péricardique
Infiltration	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumorale ✓ D'origine métabolique : glycogène, lipides (lipidose hépatique)
Obstruction biliaire	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Tumeurs affectant le système biliaire ou à proximité (pancréas) ✓ Abscès ✓ Duodénite proximale
Autres	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Abscès hépatique ✓ Anémie régénérative ✓ Médicaments

Le diagnostic différentiel de l'hépatomégalie est donc large et si certaines maladies peuvent être écartées d'emblée lors de l'anamnèse et de l'examen clinique, la plupart du temps, comme cela a été souligné dans la première partie de ce travail, il est nécessaire d'effectuer des explorations complémentaires qui n'ont pas toujours été réalisées dans les cas présentés ici.

Les **examens biochimiques** montrent une augmentation de l'ALAT dans sept des huit cas et une augmentation des PAL dans quatre cas. Une leucocytose est notée dans trois des six cas où la **numération formule sanguine** a été réalisée.

En ce qui concerne le **diagnostic étiologique**, il n'y a en général pas d'isolement d'une bactérie en particulier car la recherche d'un agent étiologique précis n'a pas été réalisée. Le clinicien suppose une infection bactérienne ou craint une surinfection bactérienne concomitante en raison des signes cliniques associés, de la présentation de la maladie et/ou de l'évolution de celle-ci. L'antibiothérapie alors réalisée est en général à large spectre et/ou probabiliste, le clinicien connaissant les bactéries les plus fréquemment impliquées dans ces affections. Au final sur l'ensemble des huit cas, il y a deux diagnostics étiologiques avérés : une hépatite bactérienne à *E. coli* et un processus néoplasique dont la nature exacte est inconnue. A l'échographie, un lymphome ou un adénocarcinome ne peuvent être exclus. Parmi les six cas restants, pour deux d'entre eux, même si l'étiologie exacte n'est pas connue, on peut fortement suspecter d'une part une hépatite bactérienne à *E. coli* (en raison, entre autres, de la concomitance avec un congénère et de la similarité de la présentation clinique) et d'autre part une cholangiohépatite (notamment à cause de la biochimie et de l'échographie) probablement bactérienne (au vu de la réponse au traitement). Pour les quatre cas restants, une atteinte hépatique est vraisemblable, éventuellement d'origine bactérienne, mais aucun diagnostic étiologique n'est disponible.

Le **traitement** à base de chardon-marie a été mis en place dans tous les cas dès la suspicion d'atteinte hépatique et six des huit furets ont été hospitalisés. Au final, on compte un décès au bout de quelques jours, un décès trois mois et un décès huit mois plus tard. Chez cinq des huit animaux, une guérison est observée.

3.3 Discussion sur les cas concernant les oiseaux

Chez les oiseaux, tout comme chez les furets, plusieurs items présentés dans les tableaux de cas peuvent être discutés. L'ordre dans lequel ils sont présentés dans cette discussion respecte l'ordre d'apparition dans le tableau de cas du paragraphe 2.2.

L'**alimentation** était inadaptée dans les cinq cas où cette information est disponible, les oiseaux recevant soit un mélange de graines seul (quatre cas sur cinq) soit un mélange de graines auquel sont ajoutés quelques fruits et légumes. En présence d'un mélange de graines, les animaux trient et ne consomment qu'une partie d'entre elle, les plus grasses, les prédisposant à la lipidose hépatique.

Lors de la **présentation à la clinique**, trois des six oiseaux présentaient un abattement et un amaigrissement malgré une alimentation riche en lipides. La durée d'**évolution des symptômes**, quant à elle, variait de quelques heures à quelques semaines.

L'hépatomégalie est aussi un signe fréquemment retrouvé : cinq des six oiseaux présentaient ce signe à la **radiographie**. Si dans la plupart des cas l'alimentation, l'examen clinique et la biochimie nous orientent clairement vers une lipidose hépatique, fréquente chez les psittacidés en captivité, ce n'est pas toujours le cas. Le diagnostic différentiel de l'hépatomégalie selon Hochleithner *et al.* (2006) (Tableau 20), est lui aussi, comme chez le furet, extrêmement large. Les examens complémentaires, notamment la biopsie, paraissent là aussi, souvent nécessaires afin de conclure à une étiologie précise, à l'exception peut-être des cas où la lipidose hépatique est très probable. Aucune **biopsie** n'a été réalisée dans les cas présentés ici. Les examens complémentaires sont moins fréquents chez les oiseaux que chez les furets dans les cas rapportés. Ici encore, le clinicien

est dépendant de la motivation et des moyens financiers du propriétaire. Le **diagnostic étiologique** sans biopsie n'est pas possible mais une lipidose hépatique est probable ou très probable dans cinq des six cas présentés. En revanche, la nature de l'atteinte hépatique n'est pas connue dans le sixième cas présenté dans ce travail.

Tableau 20 : Diagnostic différentiel de l'hépatomégalie chez les oiseaux d'après Hochleithner et al. (2006)

Causes chez les nouveau-nés	Causes chez les adultes
✓ Physiologique	✓ Obésité
✓ Lipidose hépatique	✓ Lipidose hépatique
✓ Hématome hépatique	✓ Hépatite bactérienne : <i>Chlamydophila</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp.
✓ Hépatite virale	✓ Lymphome
✓ Lymphome	✓ Adénocarcinome hépatique
	✓ Hépatite fongique
	✓ Hépatite virale : herpès-virose
	✓ Maladie de stockage du fer
	✓ Désordres ovariens

L'**utilisation du chardon-marie** dans le traitement s'est faite dans cinq cas sur six à base d'EPS de chardon-marie et ceci dès la première présentation. Concernant le dernier cas, un traitement a été instauré à base d'Epato Pâte, une semaine après la présentation initiale.

L'**évolution** est bonne dans quatre des cinq cas où l'information est disponible. Concernant le cinquième cas, cette évolution est bonne pendant 5 semaines puis les propriétaires n'ont plus donné de nouvelles.

3.4 Synthèse sur l'utilisation du chardon-marie en pratique vétérinaire

Tous les cas présentés utilisent le chardon-marie soit sous forme d'extrait de plante standardisé (EPS) dosé à 4 à 8 mg de silymarine par millilitre de solution, soit sous forme de complexe de silymarine et de phosphatidylcholine dosé à 54 mg de silymarine par millilitre de produit. L'administration du chardon-marie est en général relativement facile chez les animaux car il s'agit de liquide pour l'un des produits et d'un gel pour l'autre. Ce sont aussi des produits dont la galénique permet de traiter les animaux de petite taille de façon relativement précise. Ils sont donc bien adaptés aux NAC.

Concernant les posologies, comme dans la littérature, on constate dans les cas des posologies variables selon la galénique utilisée. En effet, quand l'EPS de chardon-marie (EPS chardon-marie®, Laboratoire Wamine, Paris, France) est utilisé la posologie est de 1 mL/kg une fois par jour soit 4 à 8 mg/kg de silymarine une fois par jour alors que lorsque le complexe de phosphatidylcholine et de silymarine (Epato pâte®, Laboratoire MP, Antibes, France) est utilisé, une posologie de 54 mg/kg de silymarine est administrée. Les cliniciens qui utilisent ces produits dans les cas rapportés dans ce travail respectent les indications des laboratoires qui commercialisent ces produits. On peut regretter de nouveau le manque d'études qui permettraient de donner des posologies précises par espèces et par type d'affections.

Les raisons poussant à utiliser les produits contenant du chardon-marie dans les cas présentés dans ce travail sont toujours des atteintes hépatiques mais on peut différencier trois types

d'affections grâce, entre autres, à la synthèse bibliographique réalisée dans la deuxième partie de ce travail. Premièrement des affections pour lesquelles le chardon-marie devrait être pris en compte dans le traitement de la maladie ; deuxièmement des affections pour lesquelles il semblerait constituer un traitement d'accompagnement intéressant et enfin troisièmement des affections pour lesquelles l'intérêt du chardon-marie reste encore à évaluer. La discussion qui suit s'appuie essentiellement sur la deuxième partie de ce travail qui contient toutes les références bibliographiques correspondantes.

On peut envisager que les affections dans lesquelles le chardon-marie semble **devoir être pris en compte dans le traitement** pourraient être :

- ✓ les intoxications par des toxines à tropisme hépatique du fait de ses propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires ainsi que de sa capacité à réguler la concentration intracellulaire en glutathion. Ses propriétés de stabilisateur de la membrane cytoplasmique, empêchant la lipo-péroxydation et régulant la perméabilité de celle-ci, empêchant ainsi l'entrée de certains hépatotoxiques pourrait aussi être bénéfiques. Enfin ses actions de promoteur de la synthèse de l'ARN ribosomal, ce qui stimule la régénération du foie, pourrait favoriser la récupération car la stimulation de la synthèse protéique est une étape importante dans la réparation des dommages hépatiques, et est essentielle à la régénération des protéines de structure et des enzymes du foie altérées par les hépatotoxines ;
- ✓ la lipidose hépatique grâce aux actions hypocholestérolémiantes, d'accompagnement à la régénération précédemment citées et aux actions anti-oxydantes et anti-radicalaires du chardon-marie. Le traitement au chardon-marie n'est bien sur pas suffisant tout seul, il doit s'accompagner d'une modification du régime alimentaire lorsque celui-ci n'est pas adapté à l'espèce considérée précédée au besoin par une étape d'alimentation entérale (par gavage ou éventuellement via une sonde nasogastrique).

Les affections dans lesquelles le chardon-marie semble constituer un **traitement d'accompagnement complémentaire** du traitement étiologique seraient :

- ✓ les affections aboutissant à une fibrose hépatique (avant que celle-ci ne soit installée) par son action d'inhibiteur de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, à l'origine du dépôt des fibres de collagène conduisant à la fibrose hépatique et par sa capacité à stimuler la régénération du foie précédemment citées ;
- ✓ les affections accompagnées d'inflammation du foie car les propriétés anti-inflammatoires du chardon-marie semblent désormais validées ;
- ✓ toutes les affections entraînant du stress oxydatif ainsi que la formation de radicaux libres au niveau du foie, grâce aux propriétés anti-oxydantes très bien documentées du chardon-marie.

Les affections dans lesquelles l'intérêt de l'usage du chardon-marie semble **devoir être documenté** seraient :

- ✓ les néoplasies car certaines études montreraient des effets intéressants mais il est nécessaire d'en réaliser de nouvelles en raison de leur faible nombre, mais aussi d'identifier de façon précise les types de tumeurs sur lesquelles le chardon-marie serait susceptible d'agir ;
- ✓ les infections virales car le chardon-marie ne semble pas efficace à l'encontre les hépatites virales humaines et son efficacité chez les animaux n'a pas été étudiée. La seule utilisation qui se justifierait à l'heure actuelle serait lorsque ces infections virales provoquent une oxydation hépatique.

Les posologies auxquelles il conviendrait d'utiliser le chardon-marie ne sont pas encore bien définies car, comme cela a été vu dans la deuxième partie de ce travail, les posologies proposées dans la littérature, et dans notre étude de cas, sont extrêmement variables et dépendent probablement du type d'affection que l'on souhaite traiter. Il serait nécessaire d'effectuer des études maladie par maladie en commençant par celles dans lesquelles le chardon-marie semble avoir le plus d'intérêt. Il est aussi probable que des affections aiguës comme celles dans lesquelles l'animal est exposé à une dose unique de toxines nécessitent une dose de chardon-marie plus importante et sur un laps de temps plus court qu'une affection chronique qui demanderait plutôt une posologie plus faible sur une période beaucoup plus longue. Par ailleurs, aux posologies utilisées ici, aucun effet secondaire n'a été rapporté dans les cas cliniques qui sont exposés dans les tableaux ce qui concorde avec les données de la littérature.

4. Conclusion de l'étude de cas

Les cas présentés ici ne sont pas parfaits pour les raisons déjà évoquées. Comme cela a été précisé dans la deuxième partie de ce travail, les études cliniques sur l'usage du chardon-marie manquent et si l'usage du chardon-marie dans le suivi de certaines affections est proposé ici, ces propositions reposent essentiellement sur les études pharmacologiques et très peu sur des études cliniques. Il est donc nécessaire d'effectuer de nouvelles études afin d'aboutir à une médecine basée sur les preuves. Par ailleurs, dans les cas présentés ici le traitement à l'aide de chardon-marie n'a pas entraîné d'effets secondaires chez les animaux aux posologies utilisées, ce qui est concordant avec la littérature. Si l'usage du chardon-marie ne repose pas autant qu'il le faudrait sur une médecine fondée sur les preuves, son usage ne semble pas présenter de contre-indications et il paraît envisageable en tant que clinicien de l'utiliser au vu de son coût relativement faible, de l'absence d'effets secondaires et d'une potentielle efficacité dans les pathologies évoquées précédemment.

CONCLUSION

L'utilisation du chardon-marie lors d'affections hépatiques chez les oiseaux et le furet est pratiquée par certains cliniciens. Elle s'inscrit dans le cadre de la phytothérapie moderne où l'utilisation des plantes repose sur l'analyse des composants, des actions pharmacologiques et sur des essais cliniques de la plante en question. Si de nombreuses publications ont pu définir les composants et la pharmacologie du chardon-marie, les essais cliniques quant à eux –à l'exception peut-être de ceux réalisés chez l'homme- restent très rares, en particulier chez les NAC. D'autres recherches doivent être menées afin que l'utilisation du chardon-marie repose sur une médecine fondée sur les preuves chez les NAC.

Les cas cliniques présentés dans ce travail ont permis d'illustrer que traitements conventionnels et chardon-marie peuvent s'associer dans le traitement des affections hépatiques chez les furets et les oiseaux. Si toutes les indications du chardon-marie ne sont pas encore claires, il peut être envisagé, dans l'état actuel des connaissances, de distinguer trois types d'utilisations du chardon-marie. Premièrement, une catégorie d'affections hépatiques dans lesquelles le chardon-marie semble devoir être pris en compte dans le traitement, notamment lors d'exposition à des hépatotoxines ou lors de lipidose hépatique. Un deuxième type d'utilisation pourrait être dans le cadre d'affections où le chardon-marie peut être considéré comme un traitement d'accompagnement complémentaire du traitement étiologique, par exemple lorsqu'il est identifié une composante inflammatoire ou du stress oxydatif dans la physiopathologie de l'affection ou lorsque celle-ci a pour conséquence une fibrose hépatique. Enfin une troisième catégorie de pathologies peut être définie : il s'agit des affections hépatiques pour lesquelles l'intérêt du chardon-marie reste encore à évaluer, entre autres, les néoplasies et les affections virales.

Par ailleurs, la sécurité d'emploi du chardon-marie, même administré à des doses importantes et à long terme ainsi que le peu d'effets secondaires engendrés par son utilisation font que le vétérinaire praticien peut raisonnablement considérer utiliser le chardon-marie en appoint dans les affections hépatiques à la condition d'être conscient que selon le type d'affection considérée, son efficacité pourra être variable et qu'à l'heure actuelle, les recherches cliniques concernant cette plante ne sont pas encore complètes.

BIBLIOGRAPHIE

- Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F (2010). Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytotherapy Research*, **24**, 1423–1432.
- Actinoff N (2001). Improving oncologic diagnostics and therapeutics. *Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet 2001*, 369–381.
- Andrzejewska J, Sadowska K, Mielcarek S (2011). Effect of sowing date and rate on the yield and flavonolignan content of the fruits of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.) grown on light soil in a moderate climate. *Industrial Crops and Products*, **33**, 462–468.
- Antinoff N, Hahn K (2004). Ferret oncology: diseases, diagnostics, and therapeutics. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **7**, 579–625, vi.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD (2007). *Herbal Medicines*, 3rd Edition, Pharmaceutical Press. Gurnee, Illinois. 720 p.
- Barzaghi N, Crema F, Gatti G, Pifferi G, Perucca E (1990). Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin- phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, **15**, 333–338.
- Product Catalog in : *BCC Research* (2012). Mise à jour en décembre 2012. [http://bccresearch.com/mains/download/download/file/2012_BCC_Catalog.pdf/folder/product_catalog] (Consulté le 03/08/13)
- Boigk G, Stroedter L, Herbst H, Waldschmidt J, Riecken EO, Schuppan D (1997). Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology*, **26**, 643–649.
- Boomkens SY, Penning LC, Egberink HF, van den Ingh TSGAM, Rothuizen J (2004). Hepatitis with special reference to dogs. A review on the pathogenesis and infectious etiologies, including unpublished results of recent own studies. *Vet Q*, **26**, 107–114.
- Bosisio E, Benelli C, Pirola O (1992). Effect of the flavanolignans of *Silybum marianum* on lipid peroxidation in rat liver microsomes and freshly isolated hepatocytes. *Pharmacological Research*, **25**, 147–165.
- Boussarie D (2008). *Guide pratique de médecine du furet*. Med'Com, Paris. 288 p.
- Bradley GA, Orr K, Reggiardo C, Glock RD (2001). Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection in captive black-footed ferrets. *J. Wildl. Dis.*, **37**, 617–620.
- Bruneton J (2009). *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales*. 3^{ème} édition. Tec & Doc Lavoisier. 1120 p.
- Bülles H, Bülles J, Krumbiegel G, Mennicke WH, Nitz D (1975). [Studies of the metabolism and excretion of silybin in the rat]. *Arzneimittelforschung*, **25**, 902–905.
- Burgess M (2007). Ferret gastrointestinal and hepatic diseases, in: *Lewington JH, Éditeur. Ferret Husbandry, Medicine and Surgery*. Elsevier Saunders, Edinburgh; New York, 203–223.

- Cacho M, Morán M, Corchete P, Fernández-Tárrago J (1999). Influence of medium composition on the accumulation of flavonolignans in cultured cells of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. *Plant Science*, **144**, 63–68.
- Campbell T (1994). Cytology, in: *Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*. Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 199–222.
- Carini R, Comoglio A, Albano E, Poli G (1992). Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model: Protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016. *Biochemical Pharmacology*, **43**, 2111–2115.
- Carpenter JW, Marion CJ (2013). Exotic animal formulary. 4th edition. Elsevier, St. Louis, Mo. 744 p.
- Carter RL, Percival WH, Roe FJ (1969). Exceptional sensitivity of mink to the hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine. *J. Pathol.*, **97**, 79–88.
- Center SA (2004). Metabolic, antioxidant, nutraceutical, probiotic, and herbal therapies relating to the management of hepatobiliary disorders. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **34**, 67–172, vi.
- Chlopčíková S, Psoťová J, Míketová P, Simánek V (2004). Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes. Part I. Silymarin and its flavonolignans. *Phytother Res*, **18**, 107–110.
- Collectif (2013). Vidal 2013 le dictionnaire. 88^{ème} édition. Vidal, Issy-les-Moulineaux, 3200 p.
- Cray C, Gautier D, Harris DJ, Arheart KL (2008). Changes in clinical enzyme activity and bile acid levels in psittacine birds with altered liver function and disease. *J. Avian Med. Surg.*, **22**, 17–24.
- Crocenzi FA, Basiglio CL, Pérez LM, Portesio MS, Pozzi EJS, Roma MG (2005). Silibinin prevents cholestasis-associated retrieval of the bile salt export pump, Bsep, in isolated rat hepatocyte couplets: possible involvement of cAMP. *Biochem. Pharmacol.*, **69**, 1113–1120.
- D'Andrea V, Pérez LM, Sánchez Pozzi EJ (2005). Inhibition of rat liver UDP-glucuronosyltransferase by silymarin and the metabolite silibinin-glucuronide. *Life Sci.*, **77**, 683–692.
- Dahlhausen R (2006). Implication of Mycoses in Clinical Disorders, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*. Spix Publishing, Palm Beach, 691–704.
- Darby C, Ntavlourou V (2006). Hepatic hemangiosarcoma in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **9**, 689–694.
- Davies RR (2000). Avian liver disease: Etiology and pathogenesis. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **9**, 115–125.
- Deák G, Müzes G, Láng I, Nékám K, González-Cabello R, Gergely P, et al. (1990). Effects of two bioflavonoids on certain cellular immune reactions in vitro. *Acta Physiol Hung*, **76**, 113–121.
- Dehmlow C, Erhard J, de Groot H (1996). Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*, **23**, 749–754.
- Desplaces A, Choppin J, Vogel G, Trost W (1975). The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung*, **25**, 89–96.
- Dixit N, Baboota S, Kohli K, Ahmad S, Ali J (2007). Silymarin: A review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. *Indian Journal of Pharmacology*, **39**, 172.
- Dodd J (1989). Phenology and seed production of variegated thistle, *Silybum marianum* (L.) Gaertn., in Australia in relation to mechanical and biological control. *Weed Research*, **29**, 255–263.

- Doehmer J, Weiss G, McGregor GP, Appel K (2011). Assessment of a dry extract from milk thistle (*Silybum marianum*) for interference with human liver cytochrome-P450 activities. *Toxicol In Vitro*, **25**, 21–27.
- Doneley B (2004). Treating liver disease in the avian patient. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **13**, 8–15.
- Doneley B (2006). Management of captive ratites, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*. Spix Publishing, Palm Beach, 957–990.
- Doneley B (2011). Avian medicine and surgery in practice: companion and aviary birds. Manson/Veterinary Press, London, 336 p.
- Douglas Page C, Haddad K (1995). Coccidial infections in birds. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **4**, 138–144.
- Dunayer E (2008). Toxicology of ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **11**, 301–314, vi–vii.
- Echols M (2006). Evaluating and treating the kidneys, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*. Spix Publishing, Palm Beach, 451–492.
- Eshar D, Mayer J, Parry NM, Williams-Fritze MJ, Bradway DS (2010). Disseminated, histologically confirmed *Cryptococcus* spp infection in a domestic ferret. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **236**, 770–774.
- Eshar D, Wyre NR, Brown DC (2012). Urine specific gravity values in clinically healthy young pet ferrets (*Mustela furo*). *J Small Anim Pract*, **53**, 115–119.
- Ettinger SJ, Feldman EC (2010). Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. Vol. 1. 7th edition. Elsevier Saunders, St. Louis, 2208 p.
- Evermann JF, Leathers CW, Gorham JR, McKeirnan AJ, Appel MJ (2001). Pathogenesis of two strains of lion (*Panthera leo*) morbillivirus in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.*, **38**, 311–316.
- Faulstich H, Jahn W, Wieland T (1979). Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittelforschung*, **30**, 452–454.
- Fehér J, Láng I, Nékám K, Müzes G, Deák G (1988). Effect of free radical scavengers on superoxide dismutase (SOD) enzyme in patients with alcoholic cirrhosis. *Acta Med Hung*, **45**, 265–276.
- Fekete SG, Fodor K, Prohászki A, Andrásófszky E (2005). Comparison of feed preference and digestion of three different commercial diets for cats and ferrets. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, **89**, 199–202.
- Floersheim GL, Eberhard M, Tschumi P, Duckert F (1978). Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of *Amanita phalloides*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **46**, 455–462.
- Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M (1982). [Clinical death-cap (*Amanita phalloides*) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases]. *Schweiz Med Wochenschr*, **112**, 1164–1177.
- Ford RB, Mazzaferro E (2006). Kirk and Bistner's handbook of veterinary procedures and emergency treatment. 8th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Mo, 1008 p.
- Fox JG (1998). Biology and diseases of the ferret, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 568 p.
- Fox JG, Zeman DH, Mortimer JD (1994). Copper toxicosis in sibling ferrets. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **205**, 1154–1156.

- Fraschini DF, Demartini G, Esposti D (2002). Pharmacology of Silymarin. *Clin. Drug Investig.*, **22**, 51–65.
- Freeman K, Hahn K, Adams W, Jones M, Petersen M (1999). Radiation therapy for hemangiosarcoma in a budgerigar. *J. Avian Med. Surg.*, **13**, 40–44.
- Fuchs EC, Weyhenmeyer R, Weiner OH (1997). Effects of silibinin and of a synthetic analogue on isolated rat hepatic stellate cells and myofibroblasts. *Arzneimittelforschung*, **47**, 1383–1387.
- Fudge A (2000). Avian liver and gastrointestinal testing, *in: Fudge A, Editor. Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets*, Saunders, Philadelphia, 47–55.
- Funke G, Frodl R, Bernard KA (2010). *Corynebacterium mustelae* sp. nov., isolated from a ferret with lethal sepsis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **60**, 871–873.
- García A, Erdman SE, Xu S, Feng Y, Rogers AB, Schrenzel MD, *et al.* (2002). Hepatobiliary inflammation, neoplasia, and argyrophilic bacteria in a ferret colony. *Vet. Pathol.*, **39**, 173–179.
- Garner MM, Ramsell K, Morera N, Juan-Sallés C, Jiménez J, Ardiaca M, *et al.* (2008). Clinicopathologic features of a systemic coronavirus-associated disease resembling feline infectious peritonitis in the domestic ferret (*Mustela putorius*). *Vet. Pathol.*, **45**, 236–246.
- Garner MM, Ramsell K, Schoemaker NJ, Sidor IF, Nordhausen RW, Bolin S, *et al.* (2007). Myofasciitis in the domestic ferret. *Vet. Pathol.*, **44**, 25–38.
- Gelis S (2006). Evaluating and treating the Gastrointestinal System, *in: Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 411–440.
- Gerlach H (1994). Bacteria, *in: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 949–983.
- Gorio A, Donadoni ML, Finco C, Di Giulio AM (1997). Endogenous mono-ADP-ribosylation in retina and peripheral nervous system. Effects of diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **419**, 289–295.
- Greiner EC, Ritchie B (1994). Parasites, *in: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 1008–1029.
- Grizzle J, Hadley TL, Rotstein DS, Perrin SL, Gerhardt LE, Beam JD, *et al.* (2009). Effects of dietary milk thistle on blood parameters, liver pathology, and hepatobiliary scintigraphy in white carneaux pigeons (*Columba livia*) challenged with B1 aflatoxin. *J. Avian Med. Surg.*, **23**, 114–124.
- Grunkemeyer VL (2010). Advanced diagnostic approaches and current management of avian hepatic disorders. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **13**, 413–427.
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Carrier J, *et al.* (2004). *In vivo* assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea purpurea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**, 428–440.
- Hahn I, Zitterl-Eglseer K, Franz C (2005). Phytomedizin bei Hund und Katze: Internetumfrage bei Tierärzten und Tierärztinnen in Österreich, Deutschland und der Schweiz. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, **147**, 135–141.
- Hall BA, Ketz-Riley CJ (2011). Cholestasis and cholelithiasis in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, **23**, 836–839.

- Hammouda FM, Ismail SI, Hassan NM, Zaki AK, Kamel A, Rimpler H (1993). Evaluation of the silymarin content in *Silybum marianum* (L.) Gaertn. Cultivated under different agricultural conditions. *Phytotherapy Research*, **7**, 90–91.
- Harr K (2006). Diagnostic value of biochemistry, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 611–629.
- Harrison G, Lightfoot T, Flinchum G (2006). Emergency and Critical Care, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 213-232.
- Harrison G, Ritchie B (1994). Making distinctions in the physical examination, in: *Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*,. Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 223–245.
- Harrison GJ, Lightfoot T (2006). Clinical avian medicine. Spix Pub. Palm Beach, Fla, 1008 p.
- Hauptman K, Jekl V, Knotek Z (2011). Extrahepatic biliary tract obstruction in two ferrets (*Mustela putorius furo*). *J Small Anim Pract*, **52**, 371–375.
- Helmer P (2006). Advances in diagnosis imaging, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 653–659.
- Hikino H, Kiso Y, Wagner H, Fiebig M (2007). Antihepatotoxic Actions of Flavonolignans from *Silybum marianum* Fruits. *Planta Medica*, **50**, 248–250.
- Hochleithner C., Hochleithner M., Harrison L.D. (2006). Evaluating and treating the liver, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 441–449.
- Hochleithner M (1994). Biochemistries, in: *Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 223–245.
- Hofer H, Fox J, Bell J (2012). Gastrointestinal diseases, in: *Quesenberry KE, Carpenter JW, Éditeurs. Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*, 3rd edition. Saunders, St Louis (MO), 27–61.
- Hoffmann WE, Solter PF (1997). Chapter 12 - Clinical Enzymology of Domestic Animals, in: *Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, Editors. Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th Edition, Academic Press, San Diego, pp. 303–325.
- Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M, Thaler H (1983). Chemotherapy of *Amanita phalloides* Poisoning with Intravenous Silibinin. *Hum Exp Toxicol*, **2**, 183–195.
- Huynh M (2011). Ruptured gallbladder in a ferret. *Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet 2011*, 361.
- Huynh M, Laloï F (2013). Diagnosis of Liver Disease in Domestic Ferrets (*Mustela Putorius*). *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, **16**, 121–144.
- Jaensch S (2000). Diagnosis of avian hepatic disease. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **9**, 126–135.
- Jenkins R (2000). Rabbit and ferret liver and gastrointestinal testing, in: *Fudge A, Editor. Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets*, Saunders, Philadelphia, 291–304.
- Jia JD, Bauer M, Cho JJ, Ruehl M, Milani S, Boigk G, et al. (2001). Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen alpha1(I) and TIMP-1. *J. Hepatol.*, **35**, 392–398.

- Johnson VJ, He Q, Osuchowski MF, Sharma RP (2003). Physiological responses of a natural antioxidant flavonoid mixture, silymarin, in BALB/c mice: III. Silymarin inhibits T-lymphocyte function at low doses but stimulates inflammatory processes at high doses. *Planta Med.*, **69**, 44–49.
- Johnson-Delaney C (2007). Ultrasonography in ferret practice, in: *Lewington JH, Editor. Ferret Husbandry, Medicine and Surgery*, Elsevier Saunders, Edinburgh; New York, 411–415.
- Joseph V (2003). Infectious and parasitic diseases of captive passerines. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **12**, 21–28.
- Kamphues J, Schneider D, Leibetseder J (1999). *Supplemente zu Vorlesungen und Übungen in der Tierernährung*. Schaper, Hannover, 386 p.
- Kang JS, Jeon YJ, Kim HM, Han SH, Yang K-H (2002). Inhibition of inducible nitric-oxide synthase expression by silymarin in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 138–144.
- Kang JS, Park S-K, Yang K-H, Kim HM (2003). Silymarin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett.*, **550**, 89–93.
- Karimi G, Ramezani M, Tahoonian Z (2005). Cisplatin Nephrotoxicity and Protection by Milk Thistle Extract in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2**, 383–386.
- Karkanis A, Bilalis D, Efthimiadou A (2011). Cultivation of milk thistle (*Silybum marianum L. Gaertn.*), a medicinal weed. *Industrial Crops and Products*, **34**, 825–830.
- Koppang N, Helgebostad A (1987). Vascular changes and liver tumours induced in mink by high levels of nitrite in feed. *IARC Sci. Publ.*, 256–260.
- Koppang N, Rimeslåtten H (1976). Toxic and carcinogenic effects of nitrosodimethylamine in mink. *IARC Sci Publ*, 443–452.
- Krautwald-Junghanns M-E, Pees M, Reese S (2011). *Diagnostic imaging of exotic pets: birds, small mammals, reptiles*. Schlütersche, Hannover, 460 p.
- Krautwald-Junghanns M-E, Zebisch K, Enders F, Pees M, Willuhn J (2001). Diagnosis of liver disease in birds by radiography and ultrasonography: Under special consideration of ultrasound-guided liver biopsies. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **10**, 153–161.
- Krecman V, Skottová N, Walterová D, Ulrichová J, Simánek V (1998). Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Med.*, **64**, 138–142.
- Kren V, Walterová D (2005). Silybin and silymarin--new effects and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **149**, 29–41.
- Kvasnicka F, Bíba B, Sevcík R, Voldrich M, Krátká J (2003). Analysis of the active components of silymarin. *J Chromatogr A*, **990**, 239–245.
- Lecomte J (1975). [Pharmacologic properties of silybin and silymarin]. *Rev Med Liege*, **30**, 110–114.
- Lettéron P, Labbe G, Degott C, Berson A, Fromenty B, Delaforge M, *et al.* (1990). Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice: Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochemical Pharmacology*, **39**, 2027–2034.
- Lewington JH (2007). *Ferret husbandry, medicine and surgery*. Elsevier Saunders, Edinburgh; New York, 536 p.

- Lieber CS, Leo MA, Cao Q, Ren C, DeCarli LM (2003). Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *J. Clin. Gastroenterol.*, **37**, 336–339.
- Lightfoot T (2006). Overview of Tumors. Section I: Clinical Avian Neoplasia and Oncology, *in: Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 560–565.
- Lin A, Rui Y (1989). Inhibitory effect of silybin on the activity of 5-lipoxygenase of the porcine cerebral basilar artery. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **10**, 414–418.
- Lipatov AS, Kwon YK, Pantin-Jackwood MJ, Swayne DE (2009). Pathogenesis of H5N1 influenza virus infections in mice and ferret models differs according to respiratory tract or digestive system exposure. *J. Infect. Dis.*, **199**, 717–725.
- Locher R, Suter P, Weyhenmeyer R, Vetter W (1998). Inhibitory action of silibinin on low density lipoprotein oxidation. *Arzneimittelforschung*, **48**, 236–239.
- Loeb W (1997). Chapter 29 - Clinical Biochemistry of Laboratory Rodents and Rabbits, *in: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, Editors. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5th Edition*. Academic Press, San Diego, 845–855.
- Lumeji J (1994). Hepatology, *in: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 522–537.
- Malik R, Alderton B, Finlaison D, Krockenberger MB, Karaoglu H, Meyer W, *et al.* (2002). Cryptococcosis in ferrets: a diverse spectrum of clinical disease. *Aust. Vet. J.*, **80**, 749–755.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB (1999). Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J. Immunol.*, **163**, 6800–6809.
- Manning DD, Bell JA (1990). Lack of detectable blood groups in domestic ferrets: implications for transfusion. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **197**, 84–86.
- Martínez J, Ramis AJ, Reinacher M, Perpiñán D (2006). Detection of feline infectious peritonitis virus-like antigen in ferrets. *Veterinary Record*, **158**, 523–523.
- Martínez J, Reinacher M, Perpiñán D, Ramis A (2008). Identification of group 1 coronavirus antigen in multisystemic granulomatous lesions in ferrets (*Mustela putorius furo*). *J. Comp. Pathol.*, **138**, 54–58.
- Masini A, Ceccarelli D, Giovannini F, Montosi G, Garuti C, Pietrangelo A (2000). Iron-Induced Oxidant Stress Leads to Irreversible Mitochondrial Dysfunctions and Fibrosis in the Liver of Chronic Iron-Dosed Gerbils. The Effect of Silybin. *J Bioenerg Biomembr*, **32**, 175–182.
- McCallan L, Corbett D, Andersen PL, Aagaard C, McMurray D, Barry C, *et al.* (2011). A New Experimental Infection Model in Ferrets Based on Aerosolised *Mycobacterium bovis*. *Vet Med Int*, **2011**, 981410.
- McMillan M (1994). Imaging techniques, *in: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 246–326.
- Miguez M-P, Anundi I, Sainz-Pardo LA, Lindros KO (1994). Hepatoprotective mechanism of silymarin: No evidence for involvement of cytochrome P450 2E1. *Chemico-Biological Interactions*, **91**, 51–63.
- Milkiewicz P, Roma MG, Elias E, Coleman R (2002). Pathobiology and experimental therapeutics in hepatocellular cholestasis: lessons from the hepatocyte couplet model. *Clin. Sci.*, **102**, 603–614.

- Mira L, Silva M, Manso CF (1994). Scavenging of reactive oxygen species by silibinin dihemisuccinate. *Biochemical Pharmacology*, **48**, 753–759.
- Montemurro P, Fracchiolla M, Lonigro A (2007). Effects of Some Environmental Factors on Seed Germination and Spreading Potentials of *Silybum marianum Gaertner*. *Italian Journal of Agronomy*, **2**, 315-320.
- Moody K, Bowman T, Lang C (1985). Laboratory management of the ferret for biomedical research. *Lab Anim Sci*, **35**, 272–279.
- Morera N, Juan-Sallés C, Torres JM, Andreu M, Sánchez M, Zamora MÁ, *et al.* (2011). *Cryptococcus gattii* infection in a Spanish pet ferret (*Mustela putorius furo*) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment. *Med. Mycol.*, **49**, 779–784.
- Mosallanejad B., Avizeh R, Najafzadeh Varzi H, Pourmahdi M (2012). Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin on acute toxicity due to tetracycline severe overdose in cats: a preliminary study. *Iranian Journal of Veterinary Research*, **13**, 16–22.
- Mosallanejad B, Avizeh R, Najafzadeh Varzi H, Pourmehdi M (2013). Prophylactic and therapeutic effects of silymarin on acute hepatotoxicity due to administration of mebendazole in dogs. *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, **13**, 594–603.
- Mosallanejad Bahman, Avizeh R, Varzi HN, Pourmehdi M (2012). Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin on mebendazole-induced hepatotoxicity in cats. *Comp Clin Pathol*, **21**, 681–685.
- Mourelle M, Muriel P, Favari L, Franco T (1989). Prevention of Ccl4-Induced Liver Cirrhosis by Silymarin. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **3**, 183–191.
- Münter K, Mayer D, Faulstich H (1986). Characterization of a transporting system in rat hepatocytes. Studies with competitive and non-competitive inhibitors of phalloidin transport. *Biochim. Biophys. Acta*, **860**, 91–98.
- Muriel P, Moreno MG (2004). Effects of silymarin and vitamins E and C on liver damage induced by prolonged biliary obstruction in the rat. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **94**, 99–104.
- Muriel P, Moreno MG, Hernández MDC, Chávez E, Alcantar LK (2005). Resolution of liver fibrosis in chronic CCl4 administration in the rat after discontinuation of treatment: effect of silymarin, silibinin, colchicine and trimethylcolchicinic acid. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **96**, 375–380.
- Murray J, Kiupel M, Maes RK (2010). Ferret *coronavirus*-associated diseases. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **13**, 543–560.
- National Association of State Public Health Veterinarians (2005). Compendium of measures to control *Chlamydophila psittaci* (formerly *Chlamydia psittaci*) infection among humans (psittacosis) and pet birds, 2005. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **226**, 532–539.
- Nemelka KW, Brown AW, Wallace SM, Jones E, Asher LV, Pattarini D, *et al.* (2009). Immune response to and histopathology of *Campylobacter jejuni* infection in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Comp. Med.*, **59**, 363–371.
- Ness RD (2006). Integrative therapies, *in: Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*,. Spix Publishing, Palm Beach, 343–364.

- Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH (1999). Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytotoxicity. *Clin. Biochem.*, **32**, 519–536.
- Nieminen P, Mustonen A-M, Kärjä V, Asikainen J, Rouvinen-Watt K (2009). Fatty acid composition and development of hepatic lipidosis during food deprivation--mustelids as a potential animal model for liver steatosis. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, **234**, 278–286.
- O'Malley B (2005). Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles, and amphibians. Elsevier Saunders, Edinburgh; New York, 275 p.
- Oglesbee BL (2011). Blackwell's five-minute veterinary consult. Small mammals. 2nd edition. Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, 712 p.
- Omer EA, Refaat AM, Ahmed SS, Kamel A, Hammouda FM (1993). Effect of Spacing and Fertilization on the Yield and Active Constituents of Milk Thistle, *Silybum marianum*. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, **1**, 17–23.
- Oz HS, Hughes WT, Vargas SL (1996). Search for extrapulmonary *Pneumocystis carinii* in an animal model. *J. Parasitol.*, **82**, 357–359.
- Paragon (2012). Aliments humides et hygiène urinaire : retour sur une évidence. *Le point Vétérinaire*, **329**, 22-27.
- Paulová J, Dvorák M, Kolouch F, Vánová L, Janecková L (1990). [Verification of the hepatoprotective and therapeutic effect of silymarin in experimental liver injury with tetrachloromethane in dogs]. *Vet Med (Praha)*, **35**, 629–635.
- Pees M, Kiefer I, Krautwald-Junghanns M-E, Filippich L, Kiefer J, Oechtering G (2006). Comparative ultrasonographic investigations of the gastrointestinal tract and the liver in healthy and diseased pigeons. *Vet Radiol Ultrasound*, **47**, 370–375.
- Penninck D, D'Anjou M-A (2008). Atlas of small animal ultrasonography. Blackwell Pub., Ames, Iowa, 520 p.
- Phalen D (2006a). Implication of Virus in Clinical Disorders, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 721–746.
- Phalen D (2006b). Preventive Medicine, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 579.
- Pieroni A, Sheikh Q-Z, Ali W, Torry B (2008). Traditional medicines used by Pakistani migrants from Mirpur living in Bradford, Northern England. *Complementary Therapies in Medicine*, **16**, 81–86.
- Pietrangelo A, Montosi G, Garuti C, Contri M, Giovannini F, Ceccarelli D, et al. (2002). Iron-Induced Oxidant Stress in Nonparenchymal Liver Cells: Mitochondrial Derangement and Fibrosis in Acutely Iron-Dosed Gerbils and Its Prevention by Silybin. *J Bioenerg Biomembr*, **34**, 67–79.
- Pike FS, Berg J, King NW, Penninck DG, Webster CRL (2004). Gallbladder mucocele in dogs: 30 cases (2000-2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **224**, 1615–1622.
- Platonow N, Beauregard M (1965). Feeding of ferrets with the raw meat and liver of chickens chronically poisoned with toxic groundnut meal. *Can J Comp Med Vet Sci*, **29**, 63–65.
- Pollock C (2006). Implication of Mycobacterias in Clinical Disorders, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 681–690.

- Pollock C (2012). Mycobacterial infection in the ferret. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **15**, 121–129, vii.
- Powers LV (2009). Bacterial and parasitic diseases of ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **12**, 531–561.
- Preetha SP, Kanniappan M, Selvakumar E, Nagaraj M, Varalakshmi P (2006). Lupeol ameliorates aflatoxin B1-induced peroxidative hepatic damage in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **143**, 333–339.
- Quesenberry K, Carpenter JW (2012). *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*, 3rd ed. Saunders, 596 p.
- Quesenberry K, Hilyer E (1994). Supportive care and emergency therapy, in: *Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 382–416.
- Rakich PM, Latimer KS (2007). Cytologic diagnosis of diseases of ferrets. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*, **10**, 61–78, vi.
- Raskin I, Ribnicky DM, Komarnytsky S, Ilic N, Poulev A, Borisjuk N, *et al.* (2002). Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in Biotechnology*, **20**, 522–531.
- Redrobe S (2000). Treatment of avian liver disease. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **9**, 136–145.
- Reindel JF, Evans MG (1987). Cystic mucinous hyperplasia in the gallbladder of a ferret. *J. Comp. Pathol.*, **97**, 601–604.
- Remillard RL (2006). Parenteral Nutrition Support in Rabbits and Ferrets. *Journal of Exotic Pet Medicine*, **15**, 248–254.
- Richardson J (2006). Implications of Toxic Substances in Clinical Disorders, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 441–449.
- Saliou C, Kitazawa M, McLaughlin L, Yang JP, Lodge JK, Tetsuka T, *et al.* (1999). Antioxidants modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF-kappa-B activation in a human keratinocyte cell line. *Free Radic. Biol. Med.*, **26**, 174–183.
- Saliou C, Rihn B, Cillard J, Okamoto T, Packer L (1998). Selective inhibition of NF-kappaB activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways. *FEBS Lett.*, **440**, 8–12.
- Saller PR, Meier R, Brignoli R (2001). The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs*, **61**, 2035–2063.
- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R (2008). An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed*, **15**, 9–20.
- Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R (2007). An updated systematic review of the pharmacology of silymarin. *Forsch Komplementmed*, **14**, 70–80.
- Samour J (2006). Management of raptors, in: *Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 915–956.

- Sánchez-Sampedro MA, Fernández-Tárrago J, Corchete P (2008). Some common signal transduction events are not necessary for the elicitor-induced accumulation of silymarin in cell cultures of *Silybum marianum*. *J. Plant Physiol.*, **165**, 1466–1473.
- Sandmeier P, Coutteel P (2006). Management of Canaries, Finches and Mynahs, *in: Harrison GJ, Lightfoot TL, Editors. Clinical Avian Medicine*, Spix Publishing, Palm Beach, 879–914.
- Saunders GK, Thomsen BV (2006). Lymphoma and Mycobacterium avium infection in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, **18**, 513–515.
- Schümann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G (2003). Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. *J. Hepatol.*, **39**, 333–340.
- Seibels B, Lamberski N, Gregory CR, Slifka K, Hagerman AE (2003). Effective use of tea to limit dietary iron available to starlings (*Sturnus vulgaris*). *J. Zoo Wildl. Med.*, **34**, 314–316.
- Silver RJ, Dodds J (2012). The treatment of elevated liver enzymes in retired racing greyhounds using an orally-administered nutraceutical compound: a retrospective study of 64 cases.
- Šimánek V, Kren V, Ulrichová J, Vicar J, Cvak L (2000). Silymarin: What is in the name ...? An appeal for a change of editorial policy. *Hepatology*, **32**, 442–444.
- Sinclair S, Levy G (1990). Eicosanoids and the liver. *Ital J Gastroenterol*, **22**, 205–213.
- Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, Madubunyi I, Vogl S, Zetl I (1986). Stimulatory effect of Silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 538–541.
- Sonnenbichler J, Zetl I (1984). [Mechanism of action of silibinin. V. Effect of silibinin on the synthesis of ribosomal RNA, mRNA and tRNA in rat liver in vivo]. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **365**, 555–566.
- Soto C, Mena R, Luna J, Cerbón M, Larrieta E, Vital P, *et al.* (2004). Silymarin induces recovery of pancreatic function after alloxan damage in rats. *Life Sci.*, **75**, 2167–2180.
- Soto C, Pérez J, García V, Uría E, Vadillo M, Raya L (2010). Effect of silymarin on kidneys of rats suffering from alloxan-induced diabetes mellitus. *Phytomedicine*, **17**, 1090–1094.
- Soto C, Recoba R, Barrón H, Alvarez C, Favari L (2003). Silymarin increases antioxidant enzymes in alloxan-induced diabetes in rat pancreas. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **136**, 205–212.
- Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL (1998). Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comp. Biochem. Physiol. C, Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, **119**, 125–129.
- Stanley VG, Ojo R, Woldesenbet S, Hutchinson DH, Kubena LF (1993). The use of *Saccharomyces cerevisiae* to suppress the effects of aflatoxicosis in broiler chicks. *Poult. Sci.*, **72**, 1867–1872.
- Stockhaus C, Van Den Ingh T, Rothuizen J, Teske E (2004). A multistep approach in the cytologic evaluation of liver biopsy samples of dogs with hepatic diseases. *Vet. Pathol.*, **41**, 461–470.
- Straus ES, Digestive Diseases Interagency Coordinating Committee (2004). Liver Disease Subcommittee: Silymarin as therapy of liver disease. A workshop sponsored by the NIDDK, NCCAM, and NIAAA.

- Taylor M (1994). Endoscopic examination and biopsy techniques., *in: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, Editors. Avian Medicine: Principles and Application*, Wingers Pub., Lake Worth, Fla., 327–354.
- Tedesco D, Steidler S, Galletti S, Tameni M, Sonzogni O, Ravarotto L (2004). Efficacy of silymarin-phospholipid complex in reducing the toxicity of aflatoxin B1 in broiler chicks. *Poult. Sci.*, **83**, 1839–1843.
- Tell LA, Woods L, Cromie RL (2001). Mycobacteriosis in birds. *Rev. - Off. Int. Epizoot.*, **20**, 180–203.
- Tennant BC, Center SA (1997). Chapter 13 - Hepatic Function, *in: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, Editors. Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5th Edition*. Academic Press, San Diego, 327–352.
- Thornton RN, Cook TG (1986). A congenital *Toxoplasma*-like disease in ferrets (*Mustela putorius furo*). *N Z Vet J*, **34**, 31–33.
- Tyagi AK, Agarwal C, Chan DCF, Agarwal R (2004). Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. *Oncol. Rep.*, **11**, 493–499.
- Upton SJ, Wilson SC, Norton TM, Greiner EC (2001). A new species of *Isospora Schneider*, 1881 (Apicomplexa: Eimeriidae) from the Bali (Rothschild's) mynah *Leucopsar rothschildi* (Passeriformes: Sturnidae), and comments concerning the genera *Atoxoplasma Garnham*, 1950 and *Isospora*. *Syst. Parasitol.*, **48**, 47–53.
- Valdivia AG, Martínez A, Damián FJ, Quezada T, Ortíz R, Martínez C, *et al.* (2001). Efficacy of N-acetylcysteine to reduce the effects of aflatoxin B1 intoxication in broiler chickens. *Poult. Sci.*, **80**, 727–734.
- Valheim M, Djønne B, Heiene R, Caugant DA (2001). Disseminated *Mycobacterium celatum* (type 3) infection in a domestic ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.*, **38**, 460–463.
- Vogel G, Tuchweber B, Trost W, Mengs U (1984). Protection by silibinin against *Amanita phalloides* intoxication in beagles. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **73**, 355–362.
- Von Schönfeld J, Weisbrod B, Müller MK (1997). Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin A toxicity. *Cell. Mol. Life Sci.*, **53**, 917–920.
- Webster C (2004). History, clinical signs and physical findings in hepatobiliary disease., *in: Ettinger S, Feldman E, Editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th Edition*. Elsevier Health Sciences, Saint Louis (MO), 1422–1434.
- Welchman D de B, Oxenham M, Done SH (1993). Aleutian disease in domestic ferrets: diagnostic findings and survey results. *Vet. Rec.*, **132**, 479–484.
- Wellington K, Jarvis B (2001). Silymarin: A Review of its Clinical Properties in the Management of Hepatic Disorders. *BioDrugs*, **15**, 465–489.
- Wenzel S, Stolte H, Soose M (1996). Effects of silibinin and antioxidants on high glucose-induced alterations of fibronectin turnover in human mesangial cell cultures. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **279**, 1520–1526.
- Williams BH, Chimes MJ, Gardiner CH (1996). Biliary coccidiosis in a ferret (*Mustela putorius furo*). *Vet. Pathol.*, **33**, 437–439.

Wynn S, Fougere B (2006). *Veterinary Herbal Medicine*. Mosby. Saint Louis (MO), 714 p.

Zantop D (2000). Treatment of bile duct carcinoma in birds with carboplatin. *Exotic DMV*, **2**, 76–78.

ANNEXE 1 : Tableau 21

Tableau 21 : Spécialités vétérinaires contenant du chardon-marie commercialisés en France (d'après DMV 2013)

Nom déposé	Espèce de destination	Indication	Quantité de chardon-marie	Laboratoire	Ville
Cetophyton®	Vache laitières Brebis	Réduction du risque de cétose	5 g pour 100 g de produit soit 5%	Vétoquinol	Paris
Drench Lact®	Vache laitières	Mammites toxiques	8 g pour 550 g de produit soit 1,5%	LPG	Dinan
Easypill® Insuffisance hépatique	Chiens et chats	Soutien hépatique	25 mg par boulette de 2 g soit 1,25%	Zootech	Ploufragan
Epato®	Carnivores domestiques	Soutien hépatique	55 g par kg de produit soit 5,5%	MP Labo	Antibes
Equistro Legaphyton®	Chevaux	Soutien hépatique	1,1%	Vétoquinol	Paris
Hepasyl®	Carnivores domestiques	Soutien hépatique	ND	Abivet	Biot
Ipacholine®	Ruminants	Soutien hépatique	ND	Vétoquinol	Paris
Legaphyton®	Chiens et chats	Soutien hépatique et anti-oxydant	200 mg par kg de produit soit 20%	Vétoquinol	Paris
Recovery plus®	Petits herbivores	Aliment de soutien lors des périodes de convalescence	ND	Supreme Pet Food	Ipswich, Royaume-Uni
Silycure®	Chiens et chats	Soutien hépatique	Recommandent une posologie de 10 mg/kg Comprimés contenant 25 mg et 150 mg.	Axience	Pantin
Twydil Hemopar®	Chevaux	Soutien hépatique et digestif	16,6 g par litre de produit soit 1,6 %	Twydil Pavesco	Basel, Suisse
Zentonil Advanced®	Chiens et chats	Soutien hépatique	4,61 %	Vétoquinol	Paris

ANNEXE 2 : Tableau 22

Tableau 22 : Spécialités humaines contenant du chardon-marie répertoriées dans le dictionnaire Vidal 2013

Nom déposé	Indication	Quantité de chardon-marie	Posologie recommandée	Laboratoire	Ville
Legalon®	Hépatopathies	100 mg d'extrait de chardon-marie soit 70 mg de silymarine par comprimé	140 mg de silymarine 2 à 3 fois par jour PO	Rottapharm	Monza, Italie
Arkogélule Chardon-marie®	Soutien hépatique	390 mg de fruit de chardon-marie par gélule	390 mg de fruit de chardon-marie 3 fois par jour PO	Arkapharma	Carros

UTILISATION DU CHARDON-MARIE (*Silybum marianum*) DANS LES AFFECTIONS HÉPATIQUES CHEZ LES OISEAUX ET LE FURET : PRÉSENTATION DE QUELQUES CAS CLINIQUES

NOM et Prénom : MOUILLÉ-RICHARD Tiphaine

Résumé :

Les médecines complémentaires, notamment la phytothérapie, rencontrent à l'heure actuelle un vif intérêt auprès des vétérinaires comme des propriétaires. Parallèlement à cela, la médecine des nouveaux animaux de compagnie, dont le furet et les oiseaux, continue à se développer rapidement. Cette thèse s'applique à étudier l'usage d'une plante, le chardon-marie, dans le traitement des affections hépatiques chez le furet et les oiseaux. Dans la première partie de ce travail sont développées les données de la littérature sur le diagnostic, l'étiologie et le traitement des différentes affections hépatiques chez le furet et les oiseaux. La deuxième partie de ce travail s'attache à étudier les composants, la galénique, la pharmacologie du chardon-marie mais aussi son usage en clinique vétérinaire, notamment via les essais cliniques, ainsi que les limites à cette utilisation. Cette partie conclut qu'il reste encore du travail avant que l'usage du chardon-marie ne repose entièrement sur une médecine fondée sur les preuves. La troisième partie expose huit cas d'utilisation chez le furet et six cas d'utilisation chez les oiseaux souvent en association à l'allopathie. Cette partie permet de conclure que si certaines justifications scientifiques de l'utilisation du chardon-marie manquent, on peut néanmoins délimiter trois types d'usage du chardon-marie : des cas où il paraît devoir être pris en compte dans le traitement, des cas où il paraît être un traitement d'accompagnement et enfin les cas où son intérêt reste à évaluer. Enfin, ce travail conclut que grâce à son innocuité, le chardon-marie est un traitement qui, malgré une médecine fondée sur les preuves incomplète, peut être intégré à des stratégies thérapeutiques dans le cadre du traitement des affections hépatiques chez le furet et les oiseaux.

Mots clés : MEDECINE ALTERNATIVE / PHYTOTHERAPIE / PLANTE MEDICINALE / CHARDON-MARIE / *Silybum marianum* / SILYMARINE / SILIBININE / FOIE / AFFECTION HEPATIQUE / CAS CLINIQUE / NAC / FURET / OISEAU

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr B. PARAGON

Assesseur : Dr G. MARIGNAC

Invitée : Dr V. MENTRÉ

MILK-THISTLE (*Silybum marianum*) USES IN HEPATIC DISEASES OF BIRDS AND FERRETS: PRESENTATION OF SOME CLINICAL CASES

SURNAME and given name: MOUILLÉ-RICHARD Tiphaine

Summary:

Complementary medicines and Herbal medicine in particular are very popular among vets and pet owners. At the same time, exotic medicine, including medicine of ferrets and birds, is developing quickly. This work studies the uses of a plant, milk-thistle, in the treatment of hepatic diseases in birds and ferrets. In the first part of this thesis, diagnosis, etiology and treatment of hepatic diseases of birds and ferrets are discussed according to the scientific literature. The second part deals with the components, galenic, pharmacology of milk thistle and clinical trials but also his use in veterinary clinics and the limits of this use. This part concludes that more research is necessary before the use of milk thistle complies with the criteria of evidence-based medicine. Then, the third part exposes eight cases of ferrets and six cases of birds treated with milk thistle, more often in association with allopathy. This part shows that, despite the fact that we lack of some scientific proofs about the uses of milk thistle, three types of uses can be defined: cases where milk thistle should be a part of the treatment, cases where it seems to be an interesting side treatment and finally, cases where its interest has to be proved. Finally, this work concludes that thanks to his innocuity and despite of a incomplete evidence based medicine, milk-thistle is a treatment that can be included in therapeutic strategies in case of hepatic diseases in birds and ferrets.

Keywords: ALTERNATIVE MEDICINE / HERBAL MEDICINE / HERB / MILK THISTLE / *Silybum marianum* / SILYMARINE / SILIBININ / HEPATIC DISEASES / CLINICAL CASE / EXOTIC / FERRET / BIRD

Jury:

President: Pr.

Director: Pr B. PARAGON

Assessor: Dr G. MARIGNAC

Guest : Dr V. MENTRÉ