

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 018

LES HEPATOPATHIES TOXIQUES CHEZ LE CHEVAL

THESE

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

Et soutenue publiquement le 23 juin 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

NGUYEN Marion

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 018

LES HEPATOPATHIES TOXIQUES CHEZ LE CHEVAL

THESE

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

Et soutenue publiquement le 23 juin 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

NGUYEN Marion

Liste des enseignants (20-03-2023)

Pr ABITBOL	Marie	Professeur
Dr ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr BECKER	Claire	Professeur
Dr BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr BENOIT	Etienne	Professeur
Pr BERNY	Philippe	Professeur
Pr BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr BUFF	Samuel	Professeur
Pr BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr CHABANNE	Luc	Professeur
Pr CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
PR DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr KODJO	Angeli	Professeur
Dr KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
Dr LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr LEPAGE	Olivier	Professeur

Pr LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr MOUNIER	Luc	Professeur
Dr PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr PIN	Didier	Professeur
Pr PONCE	Frédérique	Professeur
Pr PORTIER	Karine	Professeur
Pr POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr REMY	Denise	Professeur
Dr RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr ROGER	Thierry	Professeur
Dr SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

Merci à monsieur le professeur Zimmer pour avoir accepté la fonction de directeur de thèse.

Merci à monsieur le professeur Benoit pour avoir répondu présent

Merci à monsieur le professeur Cadoré pour m'avoir soutenue, pour avoir été si réactif et avoir permis la réalisation de ce projet. Et merci d'avoir été un enseignant exceptionnel qui a marqué toute ma carrière.

Table des matières

Introduction.....	13
I. LE FOIE.....	15
A. Le foie physiologique.....	15
1. Aspect macroscopique.....	15
a. Caractères physiques.....	15
b. Conformation.....	15
.....	18
2. Physiologie.....	18
3. Histologie.....	19
a. Capsule et stromae.....	19
b. Parenchyme.....	19
c. Conduits biliaires.....	20
.....	21
4. Valeurs usuelles des principaux paramètres biochimiques.....	21
a. Acides biliaires.....	21
b. Bilirubine.....	22
c. Phosphatases alcalines – PAL.....	22
d. Gamma Glutamyl Transférase – GGT.....	23
e. Alanine Aspartate Transférase – ASAT.....	23
f. Alanine amino-transférase (ALAT ou SGPT).....	23
g. Lactico déshydrogénases – LDH.....	24
h. Sorbitol-déshydrogénase - SDH.....	24
i. Glutamate-déshydrogénase - GLDH.....	24
j. Protéines totales.....	25
k. Fibrinogène ou Facteur I.....	25
l. Electrophorèse des protéines sanguines.....	25
B. Le foie pathologique.....	28
1. Aspects lésionnels.....	28
a. Lésions hémodynamiques.....	28
b. Causes métaboliques, nécrotiques et toxiques.....	28
c. Hépatites infectieuses et abcès.....	30
d. Parasitisme.....	31
e. Néoplasie primaire et secondaire.....	31
f. Divers.....	31
.....	31
2. Paramètres biochimiques du foie pathologique.....	31
a. Acides biliaires.....	32
b. Bilirubine.....	32
c. PAL.....	33

d. Gamma Glutamyl Transférase – GGT	33
e. Alanine Aspartate Transférase – ASAT	34
f. Alanine Amino Transférase – ALAT	34
g. Lactico déshydrogénases – LDH	34
h. Sorbitol déshydrogénase – SDH	34
i. Glutamate déshydrogénase – GLDH	35
j. Protéines totales	35
k. Fibrinogène ou Facteur I.....	35
l. Electrophorèse des protéines sanguines.....	35
II. LES PRINCIPAUX TOXIQUES HEPATIQUES	37
A. Les végétaux hépatotoxiques.....	37
1. Les mycotoxines	37
a. Les aflatoxines	37
<i>Biochimie</i>	38
<i>Pathogénie</i>	38
Les aflatoxines sont des toxines produites par certains types de moisissures qui contaminent les céréales et prolifèrent sous des conditions d'humidité et de chaleurs. Ces toxines sont cancérigènes mais également hépatotoxiques.	39
Les aflatoxines sont des toxines produites par certains types de moisissures qui contaminent les céréales et prolifèrent sous des conditions d'humidité et de chaleurs. Ces toxines sont cancérigènes mais également hépatotoxiques.	39
b. La fumonisine	40
<i>Biochimie</i>	40
<i>Pathogénie</i>	41
Les fumonisines sont des toxines produites par des moisissures du genre <i>Fusarium</i> , qui peuvent contaminer les cultures de maïs et de sorgho en particulier.....	41
2. Lotraustraline -phylloréthytrine – <i>Trifolium repens</i> du trèfle hybride et du trèfle rouge.....	42
a. Glycosides cyanogéniques	42
b. Phylloérythrine (Phytoporphorine)	45
c. <i>Trifolium hybridum</i> - <i>Trifolium repens</i>	46
3. Diosgénine (saponine) du Panic érigé	48
a. Biochimie	48
b. Pathogénie.....	49
c. Panic érigé (Switchgrass).....	50
4. Lantadène A et B de <i>Lantana Camara</i>	52
a. Biochimie	52
b. Pathogénie.....	52
c. <i>Lantana Camara</i>	53
5. Alcaloïdes pyrrolizidiniques du Sénéçon de Jacob.....	55
a. Biochimie	56
b. Pathogénie.....	57
c. Sénéçon de Jacob	57
d. Autres plantes.....	59
6. Microcystines des cyanobactéries	60
(61).....	63
a. Biochimie	63
b. Pathogénie.....	64
B. Autres toxiques	66
1. Fer.....	66

2. AINS	68
.....	69
3. SARMs	69
Les SARMs sont des produits dopants responsables d'intoxication aiguë ou chronique, incluant des atteintes hépatiques. Disponibles librement à la vente pour un usage sportif, il convient d'informer les utilisateurs de leurs effets secondaires.	70
4. Phosphides des rodenticides	71
C. Les doses toxiques	72
III. CONDUITE A TENIR	75
A. Diagnostic différentiel	75
1. Anamnèse et commémoratifs.....	75
a. L'animal	75
b. L'environnement	75
2. Eléments de diagnostic clinique	77
a. Signes cliniques et motifs d'alerte	77
b. Manifestations et formes cliniques des hépatopathies	82
c. Particularités cliniques en fonction des hépatotoxiques.....	84
3. Examens complémentaires	93
a. Examen sanguin	93
b. Echographie	100
c. Biopsie	102
d. Autopsie et lésions histologiques	105
e. Autres examens	114
4. Diagnostic différentiel	115
a. Généralités	115
b. Diagnostic différentiel par toxique	117
B. Traitements dans le cas d'une intoxication.....	121
1. Traitements non spécifiques	121
a. Traitement symptomatique.....	121
b. Traitement de support	122
c. Traitement éliminatoire	124
(111).....	126
2. Traitements spécifiques	127
a. Fer	127
b. Aflatoxine.....	128
c. Photosensibilisation	128
3.Pronostic	129
C. Prévention et gestion des risques.....	131
1. L'animal.....	131
2. L'environnement.....	131
a. Mycotoxines.....	132
b. Glycosides cyanogéniques	132
c. Microcystine.....	132
SARMs.....	133
AINS	133
Fer	133
Lotaustraline et Phylloerythrine du trèfle	133
Diosgénine	134
Lantadènes	134

Alcaloïdes pyrrolizidiniques	134
Conclusion	137
<i>Bibliographie</i>	139

Table des illustrations

Figure 1 : Le foie sain (7).....	16
Figure 2 : Projection viscérale de la paroi abdominale (diaphragme inclus) (8).....	17
Figure 3 : Projection viscérale de la paroi abdominale gauche (diaphragme inclus) (8).....	17
Figure 4 : Exposition des viscères abdominaux sur le côté droit.....	18
Figure 5 : Dessin d'après une observation au microscope électronique, hépatocytes et structures adjacentes (9).....	21
Figure 6 : Les bonnes pratiques des prélèvements sanguins.....	26
Figure 7 : Structure moléculaire de l'aflatoxine B1.....	38
Figure 8 : Structure moléculaire de la fumisinine.....	40
Figure 9 : Principaux groupes de glycosides cyanogènes : leurs précurseurs et dérivés.....	43
Figure 10 : Structure moléculaire de la phylloérythrine.....	45
Figure 11 : Le trèfle hybride.....	47
Figure 12 : Aire de répartition du trèfle hybride.....	47
Figure 13 : Structure moléculaire de la diosgénine.....	48
Figure 14 - Panicum Virgatum, Panic Erigé.....	50
Figure 15 : Aire de répartition du Panic érigé.....	51
Figure 16 : Structure moléculaire des lantadènes.....	52
Figure 17 : Lantana camara, le lantanier.....	55
Figure 18 : Structure moléculaire de quelques alcaloïdes pyrrolizidiniques.....	56
Figure 19 : Sénéçon de Jacob.....	58
Figure 20 : Aire de répartition du sénéçon de Jacob.....	59
Figure 21 : Cyanobactéries.....	62
Figure 22 : Carte des alertes aux cyanobactéries, été 2022.....	62
Figure 23 : Structure moléculaire des microcystines.....	63
Figure 24 : Les doses toxiques des principaux toxiques.....	73
Figure 25 : Eléments de l'anamnèse évocateurs d'une affection toxique.....	76
Figure 26 : tableau récapitulatif de l'examen clinique du cheval.....	79
Figure 27: Prévalence (%) de signes cliniques de 50 cas d'atteinte hépatique primaire, étude de B.C.MacGorum en 1999 . Données de 30 cas d'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques étudiés par Pearson en 1991.....	81
Figure 28 : L'encéphalose hépatique.....	83
Figure 29 : Signes cliniques des intoxications aux mycotoxines.....	85
Figure 30 : Profil biochimique de chevaux décédés de mycotoxicose d'après R.K.Dedar.....	94
Figure 31 : Principales modifications sanguines en dehors des variations des enzymes hépatiques.....	98
Figure 32 : Echogénicité du foie en fonction des lésions hépatiques nodulaires.....	101
Figure 33 : Echogénicité du parenchyme hépatique et orientation diagnostique.....	102
Figure 34 : Technique de biopsie (145).....	104
Figure 35 : Tableau comparatif des lésions induites par les toxiques : lésions hépatiques.....	111
Figure 36 : Tableau comparatif des lésions hépatiques induites par les toxiques : lésions diverses.....	112
Figure 37 : Compte rendu d'autopsie d'un cas typique d'intoxication au phosphore (133) (109).....	113
Figure 38 : Signes cliniques et pathogénie.....	115
Figure 39 : Tableau de diagnostic différentiel par toxique (127) (82) (121) (141).....	119
Figure 40 : Molécules anti-convulsivantes ayant une AMM cheval.....	122

Figure 41 : Exemple de protocole de soutien.....	124
Figure 42 : Guide d'utilisation du charbon végétal activé.....	125
Figure 43 : Mode de préparation et dose des substances cathartiques utilisables chez le cheval	126
Figure 44 : Choix de molécules et leurs posologies dans le cadre des intoxications hépatiques.....	127
Figure 45 : Pronostic des intoxications hépatiques en fonction des toxiques impliqués	129

Introduction

Le foie est un organe essentiel, une merveille de la nature. Gardien de l'homéostasie, il joue un rôle crucial dans la capacité métabolique de l'organisme, agissant comme un filtre central qui détoxifie le sang portal, libère le sang purifié dans la circulation systémique. Sa fonction lymphoïde protège contre les infections. Lorsque le foie est défaillant, il remet en cause le bon fonctionnement de nombreux autres organes et systèmes. Une affection hépatique peut préexister longtemps avant qu'une insuffisance hépatique ne se manifeste.

Par conséquent l'intoxication hépatique est un sujet important et complexe qui nécessite une attention particulière. Les intoxications hépatiques peuvent avoir de graves conséquences sur la santé du malade.

Nous allons explorer les différentes causes, les mécanismes et les conséquences des principales intoxications hépatiques chez le cheval, ainsi que les approches thérapeutiques et préventives qui peuvent être mises en œuvre dans le but individuel et collectif de préserver la santé des équidés.

(1) (2)

I. LE FOIE

A. Le foie physiologique

1. Aspect macroscopique

a. Caractères physiques

Le foie représente environ 1,5 % de la masse corporelle, ce qui est relativement peu comparé à d'autres espèces animales, notamment carnivores où il est voisin des 3 %. (3) (1) (2) Son poids avoisine les 5 kg. (4)

Ses caractères sont variables avec l'âge, les conditions physiologiques, le régime et l'état de santé. Il est de constitution lobulaire. Sa consistance est ferme, peu élastique. Le parenchyme est peu dépressible sous le doigt mais friable, assez facile à écraser et montre une texture granuleuse. Sa coloration est rouge brun uniforme mais peu apparaitre plus claire chez les individus jeunes et bien nourris contrairement aux plus âgés émaciés. Tous les paramètres physiologiques tels que l'âge, le régime, l'état de santé influent sur ses caractères. (1)

b. Conformation

Il se situe au 2/3 à droite du plan médian, entièrement dans la partie intrathoracique de l'abdomen et s'étend du 6° espace intercostal, cranioventralement à gauche, au 15 ou 16° espace intercostal, caudodorsalement à droite. (4) (5)

Il présente 5 lobes : latéral droit, carré, latéral et médial gauches et caudé.

- Le lobe caudal est naturellement dentelé sur son bord ventral libre.

- Le droit, indivisé, porte une empreinte distincte du rein droit. Chez les chevaux âgés il peut être atrophié, rarement en raison d'une compression chronique de ce lobe par une distension caecale et plus fréquemment pour des raisons pathologiques (hépatite ou fibrose).
- Une fissure partage le lobe gauche. (6)

Les canaux hépatiques sont relativement larges, émergent du foie par le canal hépatique commun pour se poursuivre par le canal biliaire qui s'ouvre dans le duodenum. La taille des canaux hépatiques serait expliquée par la particularité, qui existe également chez quelques autres espèces de mammifères et d'oiseaux, d'être dépourvu de vésicule biliaire. (3)



Figure 1 : Le foie sain (7)

La figure 1 est une photo d'un foie sain. On peut distinguer : ① Lobe latéral gauche ② Lobes médiaux gauches ③ Lobe caudé ④ Lobe droit

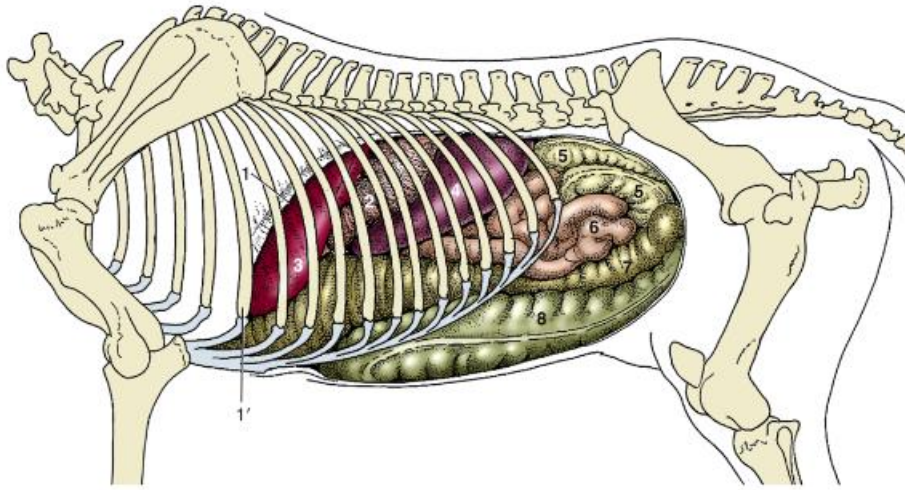


Figure 2 : Projection viscérale de la paroi abdominale (diaphragme inclus) (8)

1-Bord de coupe du diaphragme. 1'. Côte numéro 6. 2- Estomac. 3- Foie (lobe gauche) 4-Rate. 5- Colon descendant. 6-jejunum 7- colon dorsal gauche. 8- colon ventral gauche.

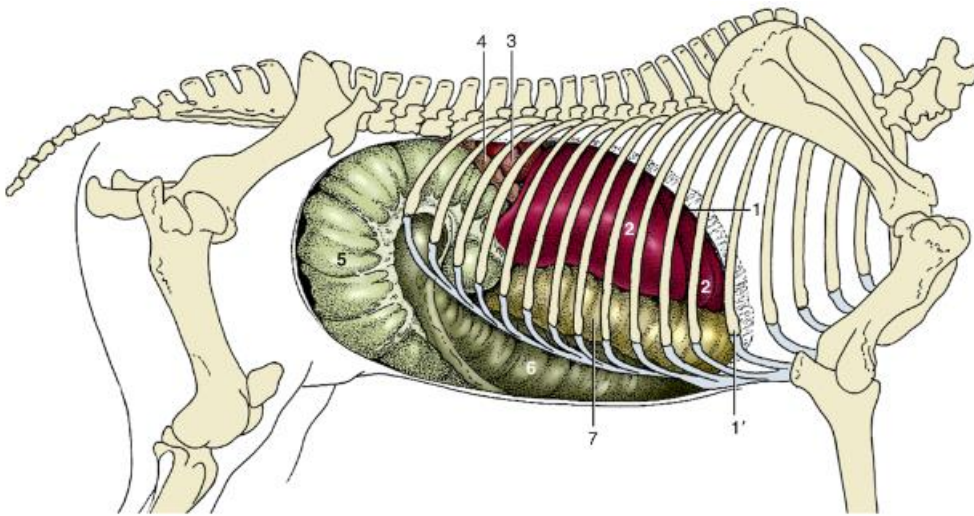


Figure 3 : Projection viscérale de la paroi abdominale gauche (diaphragme inclus) (8)

1-Bande de coupe du diaphragme. 1'-Côte numéro 6. 2- Foie (lobes droit et caudé), 3- Rein droit. 4- Colon descendant. 5- Caecum. 6- Colon ventral droit. 7- Colon dorsal droit

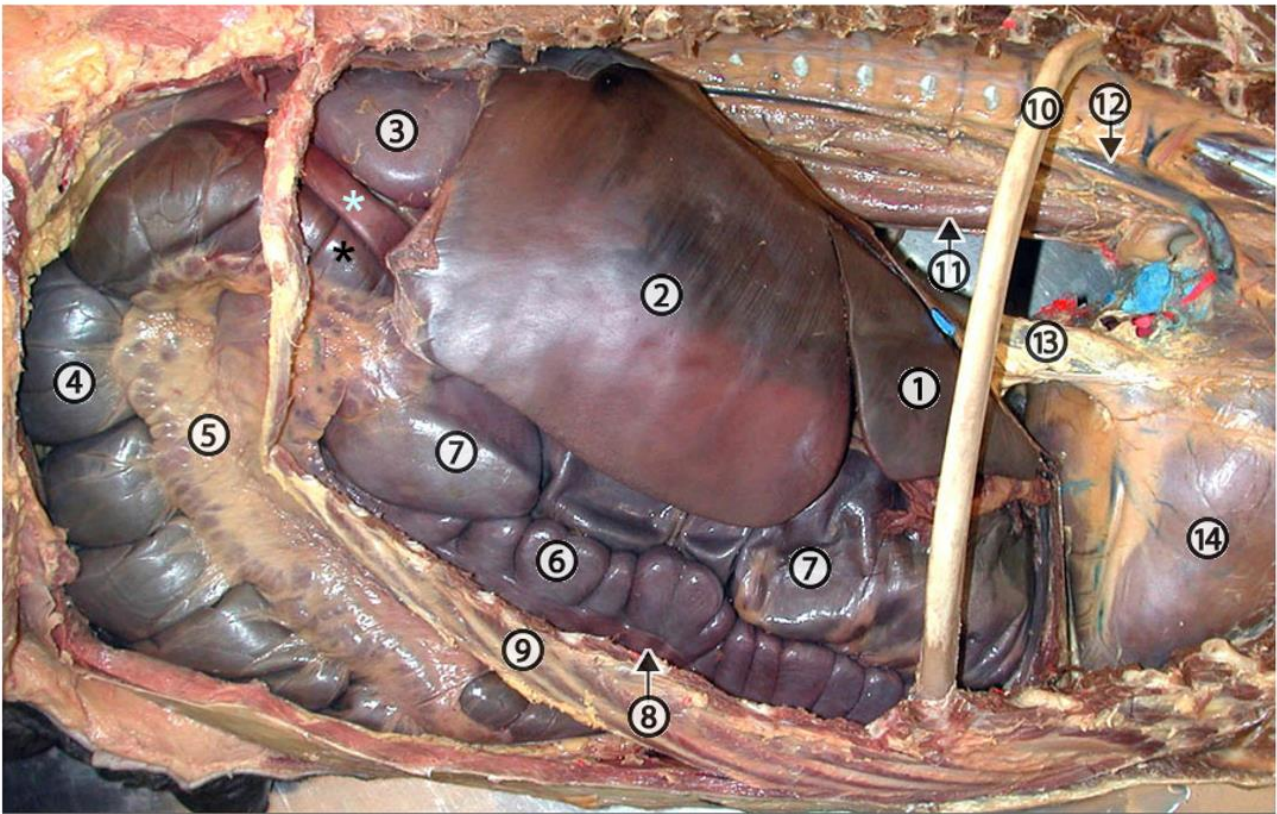


Figure 4 : Exposition des viscères abdominaux sur le côté droit

1-Lobe carré du foie 2-lobe droit hépatique 3-rein droit Astérix blanc- duodenum Astérix noir- base du caecum 4-Caecum 5- Nœuds lymphatiques coecocoliques 6- Colon ventral droit 7- Colon dorsal droit 8-Intestin 9-Arc costal 10- Côte numéro 7. 11-œsophage. 12- Veine azygote 13-Veine cave caudale 14- Ventricule droit. (7)

2. Physiologie

Le foie rempli de nombreuses et complexes fonctions :

- Fonction excrétrice
- Fonction sécrétrice (bile)
- Fonction de stockage (lipides, vitamines A et B, glycogène)
- Fonction de synthèse (fibrinogène, globulines, albumine, facteurs de coagulation)
- Fonction de phagocytose

- Fonction d'estérification (Acides Gras libres en triglycérides)
- Fonction métabolique (protéines, carbohydrates, lipides, hémoglobine, principes actifs exogènes)
- Fonction hématopoïétique

(9) (2)

3. Histologie

Le parenchyme hépatique est rencontré en quantité très variable, aucun paramètre de taille normale n'a pu être rapporté. Généralement l'épaisseur du parenchyme est de 6 à 9 cm, mais ce n'est qu'une indication. (6)

a. Capsule et stromae

Chaque lobe est recouvert d'une membrane séreuse recouvrant une fine couche de tissu conjonctif qui constitue une capsule. Cette capsule s'étend à l'intérieur des lobes. On peut trouver la présence de cellules musculaires lisses.

Associés au tissu conjonctif on trouve les structures portes annexes (vaisseaux lymphatiques, branches de l'artère hépatique, branche de la veine porte, conduit biliaire). (9)

b. Parenchyme

Les hépatocytes

Ils constituent entre 70 et 80 % de la masse hépatique. (2)

La laminae est constituée de rangées d'hépatocytes qui sont de volumineuses cellules polyédriques. (5)

Elles présentent des surfaces de 3 types :

- les surfaces microvillositaires qui font face à l'espace périnusoidal
- les surfaces canaliculaires qui bordent les canalicules biliaires

- les surfaces de contact entre les hépatocytes adjacents où les membranes cellulaires apposées peuvent présenter des jonctions serrées et des desmosomes

Le noyau sphérique des hépatocytes est situé centralement, et dans 25 % des cas on trouve des cellules binucléées. L'apparence du cytoplasme est très variable, selon les conditions nutritionnelles et fonctionnelles. (9) (5)

Les autres cellules

On peut citer pour mémoire les cellules de Kupffer ou macrophages hépatiques, les cellules de Ito ou lipocytes étoilés, les cellules dendritiques, les lymphocytes, les cellules endothéliales.

Les cellules hépatiques sont organisées en unités structurales appelées lobules. Les lobules ont été décrits anatomiquement par Kiernan, cependant, une autre forme de subdivision est préférée, car elle correspond mieux à la fonctionnalité du foie. Cette subdivision se fait en lobules portés, centrés autour de l'aire portale, et en acinus hépatique, qui est une sous-division du premier et dépend des branches terminales. (5) (2)

c. Conduits biliaires

Les hépatocytes absorbent la bilirubine à partir du sang, le conjugue et le sécrète. Les autres composants de la bile étant les sels biliaires, des protéines et le cholestérol. La bile est alors sécrétée dans le canal cholédoque via les canalicules. Chaque lobe est drainé individuellement jusqu'au canal cholédoque qui se déverse dans le duodénum par la papille duodénale. (9)

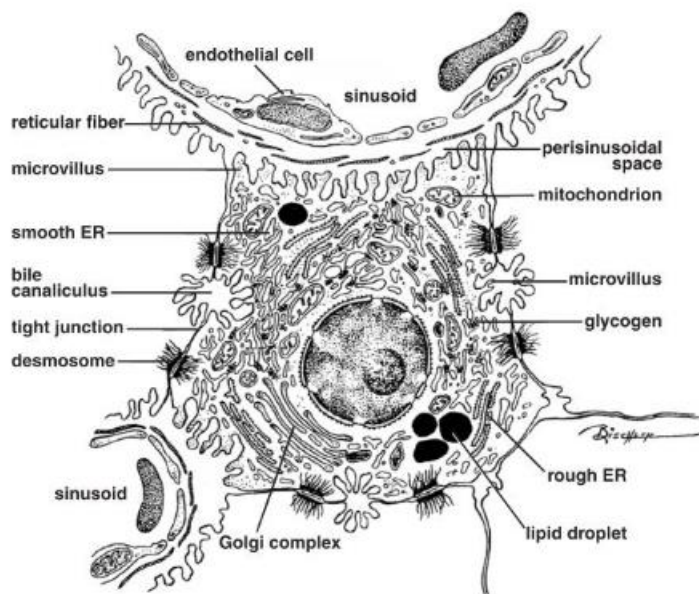


Figure 5 : Dessin d'après une observation au microscope électronique, hépatocytes et structures adjacentes (9)

4. Valeurs usuelles des principaux paramètres biochimiques

Les premiers signes clairs d'insuffisance hépatique n'apparaissent que lorsque 60 à 80% de la masse du foie est altérée. Ainsi, certains indicateurs de la fonction hépatique, tels que l'albumine ou les temps de coagulation, ne sont donc pas suffisamment sensibles pour détecter la maladie à des stades précoces. (10)

Chez les chevaux atteints d'une maladie hépatique, les concentrations sériques des enzymes sont liées à la concentration de ces enzymes dans les hépatocytes, ainsi qu'à la gravité et à la durée de la maladie, et sont également influencées par la demi-vie de l'enzyme. Les tests de fonction hépatique évaluent les niveaux sériques des enzymes hépatiques, ce qui reflète l'intégrité des hépatocytes ou la présence d'une cholestase, plutôt que la fonction hépatique en tant que telle. (10) (11)

a. Acides biliaries

Constituants normaux de la bile, les acides biliaries sont des produits du catabolisme du cholestérol.

On les trouve en faible quantité dans le plasma. Ils ne subissent pas de variation nyctémérale.

Valeur usuelle :

Animal à jeun : < 10 $\mu\text{mol/l}$ (12)

b. Bilirubine

Les globules rouges ont une durée de vie naturelle d'environ 100 jours avant d'être détruits. L'hémoglobine présente dans ces globules rouges est dégradée, donnant naissance à la bilirubine. La bilirubine, une fois liée aux albumines, est ensuite conjuguée dans le foie afin d'être éliminée par le canal cholédoque. Dans le sang, la bilirubine se présente sous forme non conjuguée, tandis que dans la bile, elle est conjuguée, formant ainsi la bilirubine biliaire. La bilirubine totale est le terme qui englobe les deux formes de bilirubine.

Dans des conditions physiologiques normales, la concentration de bilirubine dans le plasma est généralement très faible, voire absente.

Valeur usuelle :

Adultes : 10-39 $\mu\text{mol/l}$ (12) (13)

c. Phosphatases alcalines – PAL

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes présentes dans de nombreux tissus de l'organisme. En tant que paramètre assez variable, leur niveau seul n'a pas de signification particulière. Cependant, il est important de noter que l'activité sérique totale des PAL est généralement élevée chez les poulains à la naissance, mais qu'elle diminue rapidement au cours des premières semaines de vie.

Valeur usuelle :

Adulte : <300 UI/l

Poulains et juments gestantes : jusqu'à 1000 UI/l (14) (15)

d. Gamma Glutamyl Transférase – GGT

Il s'agit d'une enzyme des cellules épithéliales canaliculaires biliaires mais également présente dans les reins et le pancréas.

Valeur usuelle :

Adulte : 20 à 50 UI/l

Poulain : 30 à 80 UI/l (10) (16)

e. Alanine Aspartate Transférase – ASAT

Il s'agit d'une enzyme présente essentiellement dans les cellules musculaires striées, les érythrocytes et les hépatocytes. Elle n'est donc pas spécifique.

Valeur usuelle :

300 – 600 UI/l (12) (10)

f. Alanine amino-transférase (ALAT ou SGPT)

L'ALAT (alanine aminotransférase) est une enzyme appartenant au groupe des transaminases, qui joue un rôle crucial dans le transfert d'un groupe amine lors de certaines réactions chimiques. Elle est synthétisée par plusieurs organes, notamment le foie, le muscle cardiaque et le muscle squelettique. Les ALAT sont impliquées dans de nombreux processus chimiques qui se déroulent dans le foie.

Une augmentation de la concentration sérique d'ALAT peut indiquer la présence d'une hépatopathie, de processus localisés tels que des abcès ou des tumeurs, de troubles du drainage veineux, de l'utilisation de certains médicaments comme les anticonvulsivants ou les glucocorticoïdes, ou encore être associée à une fièvre. (17)

Valeurs usuelles :

5 à 11 UI/l

g. Lactico déshydrogénases – LDH

Ce sont des enzymes présentes dans de nombreux tissus donc non spécifiques.

Valeur usuelle :

130 – 800 UI/l (12) (18) (19)

h. Sorbitol-déshydrogénase - SDH

La SDH est une oxydoréductase présente dans le foie et les reins. Elle est impliquée dans la production d'énergie et le métabolisme du sorbitol.

Il a été montré que la mesure des concentrations de SDH était un bon indicateur de la fonction hépatique. (20) (21)

Valeurs usuelles

< 8 U/l

Il s'agit d'une enzyme très sensible et très spécifique mais très instable (12h)

i. Glutamate-déshydrogénase - GLDH

La GLDH est une enzyme du catabolisme protéique : elle catalyse la transformation du glutamate en α -cétoglutarate et en ammoniacque.

Cette enzyme est spécifiquement présente dans les mitochondries et se retrouve dans de nombreux tissus tels que le foie, les reins, les intestins, les muscles et les glandes salivaires. Cependant, sa concentration sérique est principalement le résultat de la destruction des hépatocytes, ce qui en fait

un marqueur spécifique de la cytolysé hépatique. En raison de sa localisation dans les mitochondries, elle est libérée dans le sang principalement lors de dommages hépatiques sévères, tels que la nécrose et l'hypoxie hépatique.

Valeurs usuelles :

< 13 U/l

La stabilité est de 4h à 20°C, 24h entre 2-8°C, 4 semaines à -20°C (22)

j. Protéines totales

Les protéines ont de nombreux rôles. Leurs différentes classes sont déterminées par électrophorèse ou protidogramme.

Valeur usuelle :

45 à 70 g/l selon l'âge. (23)

k. Fibrinogène ou Facteur I

Il s'agit d'un facteur de coagulation et d'inflammation synthétisé par le foie.

Valeur usuelle :

< 3 g/l (12) (24)

l. Electrophorèse des protéines sanguines

On note 5 fractions protéiques : albumine, a1 globuline, a2 globuline, b globuline, g globuline.

Valeur usuelle :

Albumine : 26-37 g/l

a1 globulines : 0,6-7 g/l

a2 globulines : 3,1-13,1 g/l

b1 globulines : 4-15,8 g/l

b2 globulines : 2,9-8,9 g/l

Gamma globulines : 5,5-19 g/l

Globulines 26-40 g/l

Rapport albumine/globulines = 1

(12)

- Eviter l'hémolyse en remplissant rapidement et doucement le tube approprié
- Remplir le tube complètement et inverser plusieurs fois (pas trop vigoureusement) les tubes avec anticoagulants
- Séparer le plasma/sérum après centrifugation ou décantation
- Meilleure conservation du plasma ou sang total entre 4 et 8 °C
- Ne jamais congeler sang total, sérum non séparé ou plasma non séparé

Figure 6 : Les bonnes pratiques des prélèvements sanguins

(25)

Valeurs usuelles des paramètres hépatiques

Acides biliaires	< 10 µg/l
Bilirubine	10-39 g/l
PAL	Adultes < 300 UI/l Poulains <1000 g/l
GGT	Adultes 20-50 UI/l Poulains 30-80 UI/l
ASAT	300-400 UI/l
ALAT	5-11 UL/l
LDH	130-800 UI/l
SDH	< 8 UI/l
GLDH	< 13 UI/l
Protéines totales	45-70 g/l
Fibrinogène	< 3g/l

B. Le foie pathologique

1. Aspects lésionnels

a. Lésions hémodynamiques

Atrophie lobaire – déplacement, torsion, rupture

Shunt portosystémique

On observe une réduction de la taille de l'organe.

Congestion chronique d'origine cardiaque

Le foie prend une couleur bleu-foncée et présente des signes étendus de congestion. Un oedème pulmonaire, un hydropéricarde et de l'ascite peuvent également être mis en évidence.

Ischémie focale (1)

b. Causes métaboliques, nécrotiques et toxiques

Lipidose

On observe de vastes zones décolorées de couleur jaune. On peut observer occasionnellement un hémopéritoine associé.

Amyloïdose

Le foie apparaît pâle, élargi avec des bords arrondis, friables et susceptibles de se fissurer. Le parenchyme autour des voies portales est atteint en premier et apparaît gris et cireux. (2)

Hépatite aigüe idiopathique

Le foie apparaît petit et plat. Il peut être tâché de bile. L'histologie révèle une sévère nécrose panlobulaire et un infiltrat inflammatoire mixte léger à modéré.

Dégénérescence et nécrose

On observe des aires décolorées brunes vertes au niveau du site de nécrose. Les lésions peuvent ne pas être uniformes. (1)

Fibrose

(2)

Cirrhose

(1) (2)

Amyloïdose

On observe des accumulations amyloïdes interstitielles qui donnent au foie un aspect marbré jaune et brun avec atrophie du parenchyme hépatique.

Hépatite aiguë

On observe un foie aplati et hypotrophié et parfois tâché de bile.

Dégénérescence et nécrose

On observe des sites de nécrose variables. Une fibrose peut être présente ainsi qu'une cirrhose. Le foie apparaît alors décoloré, de consistance ferme, hypertrophié localement ou dans son ensemble. On y trouve de nombreuses irrégularités au niveau de la capsule. (1) (26)

c. Hépatites infectieuses et abcès

Herpès viroses

On peut trouver des foyers de nécrose, une vascularite, une dégénérescence des canaux biliaires.

Maladie de Tyzzer

On observe une nécrose hépatique multifocale, une hépatomégalie, un ictère.

Leptospirose

On peut observer une hypertrophie hépatique, des signes de dégénérescence.

Rhodococcose hépatique

Des foyers discrets de lésions caséuses sont répartis au hasard dans le parenchyme hépatique. Le diagnostic différentiel est l'infection disséminée par *Mycobacterium avium* subsp. *avium*.

Anémie infectieuse

On observe une hépatomégalie ainsi qu'une adénomégalie. Le parenchyme a un aspect bronzé. L'examen microscopique révèle la présence de petits groupes dispersés de lymphocytes dans les vaisseaux sinusoïdaux du foie.

Cholangite

Sur une coupe transversale, on constate un épaissement des canaux biliaires suggérant une inflammation chronique. Il est également possible d'observer une distension du canal cholédoque et des canaux biliaires par des concrétions biliaires vertes foncées.

Abcès

Ils sont rares. (1) (27) (28) (29) (30) (31)

d. Parasitisme

Les lésions parasitaires sont spécifiques de chaque espèce de parasite. (1)

e. Néoplasie primaire et secondaire

Ces pathologies restent rares. (1)

f. Divers

Kystes séreux

Hamartomes (2)

Un grand nombre de lésions peuvent altérer visuellement le foie. Il est ainsi souvent possible par un simple examen minutieux de l'organe de comprendre le processus pathologique qui l'affecte, compréhension qu'on étayera par un examen histo-cytologique.

2. Paramètres biochimiques du foie pathologique

Au début de la dégénérescence cellulaire, les enzymes cytoplasmiques sont libérées, alors que les enzymes mitochondriales sont libérées lors d'une nécrose cellulaire avancée. En se basant sur cette observation, les activités des enzymes LDH, ASAT et LDH augmentent en cas de lésions hépatocellulaires, alors que les enzymes GGT et PAL augmentent en cas de maladie cholestatique du foie chez les chevaux. Parmi les enzymes spécifiques du foie, la LDH et la GGT reflètent respectivement les lésions hépatocellulaires et les lésions biliaires. Les PAL peuvent également indiquer une lésion biliaire. (24) (28) (16) (27)

a. Acides biliaires

Leur dosage est très spécifique mais a peu d'utilité au diagnostic différentiel. Il doit être interprété au regard des autres paramètres hépatiques et comme toujours de la clinique, notamment en cas d'augmentation modérée.

On considère que la valeur pathologique est au-dessus de 30 $\mu\text{mol/l}$ et concerne toutes les affections hépatiques (plus particulièrement dans les cas d'insuffisance hépatique et de cholestase).

En revanche leur concentration n'est pas ou peu modifiée en cas d'ictère lorsque l'hyperbilirubinémie est pré-hépatique (origine hémolytique).

(12) (32)

En cas d'intoxication, en particulier aux alcaloïdes pyrrolizidiniques, on observe le plus souvent une augmentation de la valeur au-dessus de 50 $\mu\text{mol/l}$. (33)

b. Bilirubine

La présence de bilirubine dans le sang peut indiquer différents types d'ictère. Un excès d'hémolyse (ictère pré-hépatique), une atteinte hépatique (ictère hépatique) ou un blocage du canal cholédoque (ictère post-hépatique) peuvent être responsables de cette présence. (13)

Lorsque la bilirubine est conjuguée dans le foie, la présence de bilirubine conjuguée peut indiquer une atteinte hépatique telle qu'une hépatite virale ou médicamenteuse. Dans le cas d'un ictère hépatique, où le foie est endommagé, il ne peut pas métaboliser et conjuguer la bilirubine de manière normale. Cependant, il est important de noter que la bilirubine élevée peut également être un signe d'une atteinte extra-hépatique causée par une obstruction du canal cholédoque. (12)

Les valeurs de la bilirubine s'avèrent être un bon indicateur pronostique, comparé avec les GGT et les acides biliaires. (33)

c. PAL

L'activité sérique des phosphatases alcalines (PAL) augmente en cas de cholestase, en parallèle avec les GGT (gamma-glutamyltransférase), ainsi que dans les cas de néoplasies. Cependant, le dosage des PAL n'est pas spécifique. Une augmentation des PAL peut indiquer des maladies hépato-biliaires telles que des lésions infiltrantes ou une obstruction des voies biliaires, mais cela peut également être un signe de certaines affections osseuses ou endocrines.

Il est important de souligner que le dosage des PAL est très sensible. En cas de cholestase, les valeurs des PAL peuvent être 10 à 100 fois supérieures aux valeurs physiologiques normales. (12) (14)

d. Gamma Glutamyl Transférase – GGT

La GGT (gamma-glutamyltransférase) est un marqueur très fiable des maladies hépatiques chez le cheval. L'augmentation de l'activité de la GGT est spécifique des affections hépatiques, car les pathologies touchant d'autres organes où cette enzyme est également présente, comme les reins et le pancréas, n'entraînent pas de modifications de son activité dans le sang. Notamment, en cas de lésions rénales, l'enzyme est éliminée par la voie urinaire.

Chez le cheval souffrant d'une maladie hépatique modérée ou sévère, une augmentation de la GGT sérique peut être associée à des lésions des cellules hépatiques et à une nécrose hépatique. (11)

Des élévations significatives de la GGT peuvent être observées de manière isolée, sans présenter d'autres signes cliniques évidents, mis à part une altération générale de l'état général. Ce paramètre est particulièrement intéressant en qui concerne les hépatopathies chroniques, lorsque les autres paramètres hépatiques restent dans les limites normales.

Ces élévations de la GGT peuvent notamment indiquer la présence de cholestases, ainsi que des expositions subcliniques à des substances hépatotoxiques, en particulier les alcaloïdes pyrrolizidiniques. (34) (10) (35)

Comme pour la plupart des enzymes hépatiques, l'amplitude de l'élévation est rarement corrélée à la gravité clinique de l'affection.

La 1/2 vie de la molécule étant longue, des valeurs supra normales peuvent être observées plusieurs mois après l'épisode pathologique. (10)

e. Alanine Aspartate Transférase – ASAT

L'augmentation de la concentration de l'ASAT peut être importante en cas d'atteinte musculaire (>5000).

Une augmentation de la concentration en absence d'une augmentation des CK oriente vers une lyse hépatique ou une anémie hémolytique. (12) (19)

f. Alanine Amino Transférase – ALAT

Une élévation de la concentration d'ALAT indique généralement une atteinte hépatique. Dans les cas où cette élévation est significative, cela peut être le signe d'une intoxication hépatique. Le dosage des ALAT est plus sensible que celui des ASAT.

g. Lactico déshydrogénases – LDH

Bien que la concentration élevée de LDH (lactate déshydrogénase) ne soit pas spécifique, elle peut être observée lors d'une hépatite aiguë, offrant ainsi un moyen de diagnostic rétrospectif car son retour à des niveaux normaux est lent. Cependant, cette augmentation peut varier considérablement sans nécessairement être significative en tant que marqueur isolé. (12) (18) (19)

h. Sorbitol déshydrogénase – SDH

Une augmentation de la concentration de SDH peut signifier une atteinte musculaire ou hépatique. Elle reste peu spécifique et doit être interprétée en corrélation avec les autres paramètres biochimiques et la clinique. (10)

i. Glutamate déshydrogénase – GLDH

Une augmentation de la valeur de la GLDH peut être liée à une perturbation du métabolisme des acides aminés, que ce soit en cas d'atteinte hépatique ou rénale, de troubles métaboliques (comme le Syndrome Métabolique Equin), ou encore de stress physique ou émotionnel. (36) (10)

j. Protéines totales

Une élévation de l'hématocrite peut causer une hyperprotidémie, et inversement. Lorsqu'une valeur anormale est observée, il est recommandé de réaliser une électrophorèse pour une évaluation plus précise. Dans les cas d'insuffisance hépatique grave, une diminution de la synthèse protéique peut entraîner une hypoprotidémie. Cependant, une hypoprotidémie peut également être causée par un défaut d'apport ou de synthèse. (12) (23)

k. Fibrinogène ou Facteur I

Lors d'une inflammation, les macrophages libèrent des interleukines qui activent les hépatocytes. Pendant une inflammation, une augmentation de la valeur de ces interleukines se produit dans les 24 à 48 heures, atteint son maximum après 3 à 4 jours, puis revient à une valeur normale en 8 à 10 jours.

Une diminution de la valeur peut indiquer une insuffisance hépatocellulaire, ainsi qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) due à une consommation excessive des interleukines. Une augmentation de la valeur peut être associée à une inflammation non spécifique, certaines infections bactériennes ou un processus néoplasique. (12) (24)

l. Electrophorèse des protéines sanguines

La diversité des protéines et de leurs rôles rend les variations de leur valeur peu spécifique.

Concernant le foie, l'insuffisance hépatique est caractérisée par une albumine basse, des Ig a et b normales et des Ig Gamma très élevées.

(12)

De façon générale, tous les paramètres hépatiques sont susceptibles de voir leur valeur augmentée en cas d'atteinte hépatite, quelles que soient les lésions et l'étiologie, à l'exception des protéines totales qui voient leur concentration diminuée.

II. LES PRINCIPAUX TOXIQUES HEPATIQUES

Un grand nombre d'espèces végétales développent des principes actifs hépatotoxiques. Certains éléments ou produits de l'industrie chimique sont hépatotoxiques. Il convient d'en avoir connaissance afin de pouvoir prévenir certaines intoxications évitables et, dans les cas d'intoxication avérée ou suspectée, de poser un diagnostic rapidement afin de mettre en place les mesures thérapeutiques et environnementales qui s'imposent.

A. Les végétaux hépatotoxiques

Du fait de ses habitudes comportementales et alimentaires, la majorité des intoxications chez le cheval a pour origine une ingestion de plantes toxiques.

1. Les mycotoxines

a. Les aflatoxines

Les aflatoxines sont des mycotoxines produites par de nombreuses espèces d'*Aspergillus* et moins fréquemment par des *Penicillium*. Elles furent identifiées pour la première fois en 1960 lors d'une intoxication massive ayant entraîné la mort de 100.000 dindes. (37)

On estime que plus de 25 % de la production mondiale de céréales est contaminé. (38)

Les principaux facteurs de contamination des grains par les mycotoxines après la récolte sont les blessures mécaniques, les infestations d'insectes, le moment de la récolte, la méthode de séchage, les types de structures et de conditions de stockage, la manipulation et le traitement. La température, l'humidité et le taux d'humidité sont les principaux facteurs de croissance et de développement des mycotoxines. (39) Les aflatoxines apparaissent principalement pendant le stockage en raison d'une manipulation post-récolte inadéquate. La plupart des céréales y sont sensibles : maïs, millet, blé, arachide, riz, sorgho. (37)

L'intoxication ne semble que très rarement signalée en dépit d'une DL 50 estimée par VO assez faible (0,6 à 1 mg/kg) (40)

Biochimie

Les aflatoxines sont des entités dihydrofuranes ou tétrahydrofuranes fusionnées à un anneau de coumarine. Majoritairement on distingue les aflatoxines B1, B2, G1 et G2 qui diffèrent par la couleur de leur fluorescence sous la lumière ultra-violette. B apparaît bleu et G apparaît vert. Les différentes espèces d'*Aspergillus* peuvent produire une ou plusieurs aflatoxines simultanément.

Une température de 25-30°C et une humidité relative de 97-99 % sont optimales pour leur production. (37)

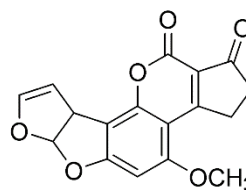


Figure 7 : Structure moléculaire de l'aflatoxine B1

Pathogénie

L'AFB1, outre son action hépatocarcinogène connu, est l'aflatoxine la plus répandue dans les cas d'aflatoxicose. (37)

Les aflatoxines ont une action cancérigène qui altère les hépatocytes au niveau structurel et chimique. Elles se fixent à l'ADN par alkylation, ce qui peut induire des mutations, notamment au niveau de la guanine.

En plus de se fixer de manière réversible aux protéines plasmatiques, les aflatoxines peuvent également former une liaison covalente avec l'albumine. Cette fixation se produit principalement sur la lysine, et les adduits se forment soit dans le foie, soit dans le plasma après la libération d'un métabolite réactif dans la circulation.

Les aflatoxines subissent des biotransformations, en particulier l'aflatoxine B1 (AFB1), qui peuvent conduire à la formation de métabolites réactifs. Ces transformations sont observées dans le foie, les reins, les voies aériennes, les poumons et la muqueuse digestive. Lors d'une exposition à des doses élevées, l'excrétion des aflatoxines se fait principalement par les voies biliaire et urinaire.

(41) (42)

Il a été démontré qu'une concentration alimentaire totale de 500-1000 µg/kg induit des changements cliniques et des lésions hépatiques, en fonction de la durée d'exposition. (37)

Les aflatoxines sont des toxines produites par certains types de moisissures qui contaminent les céréales et prolifèrent sous des conditions d'humidité et de chaleurs. Ces toxines sont cancérigènes mais également hépatotoxiques.

b. La fumonisine

Biochimie

Les fumonisines sont des mycotoxines non fluorescentes principalement produites par *F. verticillioides*. Elles ont été isolées pour la première fois à partir de maïs en Afrique du Sud en 1970, lors d'une épidémie de leuco-encéphalomalacie (LEM) chez les équidés.

Les fumonisines sont hydrophiles et leur structure diffère de celle de la plupart des autres mycotoxines, qui peuvent être entièrement dissoutes dans des solvants organiques.

Actuellement, plus de 28 fumonisines ont été identifiées et elles sont classées en quatre groupes (A, B, C et P). La fumonisine B1 (FB1) est la plus répandue, représentant 70 à 80 % de la famille totale des fumonisines. Elle se retrouve généralement dans les grains de maïs. Les fumonisines peuvent également être présentes dans le sorgho, le blé, l'orge, le soja, les asperges, les figues, le thé noir et les plantes médicinales. Aux États-Unis, environ 80 % du maïs récolté est contaminé par *F. verticillioides*. En Chine, la FB1, la FB2 et la FB3 ont été détectées dans 98,1 % des échantillons de produits à base de maïs collectés dans la province de Shandong en 2014.

Les fumonisines peuvent commencer à affecter les grains soit dans le champ ou avant la récolte, soit pendant le stockage, la manipulation et le traitement, de manière similaire aux aflatoxines. De plus, des facteurs tels que des températures élevées et une humidité élevée favorisent leur développement et leur croissance. (43)

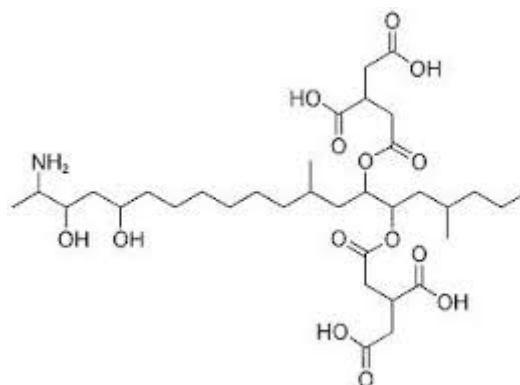


Figure 8 : Structure moléculaire de la fumonisine

Pathogénie

Les fumonisines perturbent spécifiquement le métabolisme cellulaire des sphingolipides, provoquant une augmentation des niveaux de sphingamine. D'autre part elles modifient la morphologie cellulaire, les interactions entre cellules, le comportement des protéines de surface et des protéines kinases, le métabolisme lipidique, la croissance et la viabilité cellulaire. (44)

Diverses études portant sur les mécanismes des lésions hépatiques induites par les mycotoxines ont confirmé l'importance du glutathion (GSH) dans la détoxification de ces substances. Il a été démontré que la nécrose du foie commence lorsque les réserves de GSH sont pratiquement épuisées. De plus, les mycotoxines peuvent être cancérogènes en provoquant des dommages oxydatifs spécifiques. (44)

Les fumonisines sont des toxines produites par des moisissures du genre *Fusarium*, qui peuvent contaminer les cultures de maïs et de sorgho en particulier.

2. Lotraustraline -phylloértythrine –Trifolium repens du trèfle hybride et du trèfle rouge

a. Glycosides cyanogéniques

Biochimie

Les glycosides cyanogéniques sont des produits du métabolisme secondaire présents naturellement dans les plantes. Ces composés sont constitués d'un aglycone de type α -hydroxynitrile lié à un fragment de sucre, principalement du d-glucose. La distribution des glycosides cyanogéniques (GC) est assez répandue dans le règne végétal, avec plus de 2500 taxons contenant ces composés. Parmi ces taxons, de nombreux appartiennent aux familles Fabaceae, Rosaceae, Linaceae, Compositae et d'autres. (45) (46)

En raison du regain d'intérêts et du développement des remèdes à base de plantes médicinales et des remèdes traditionnels, les animaux, dont les chevaux, se trouvent de plus en plus exposés à certaines plantes. (47)

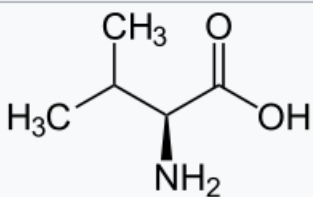
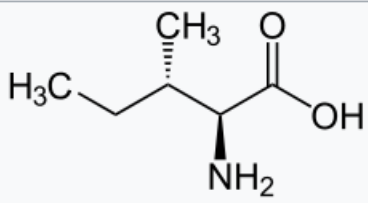
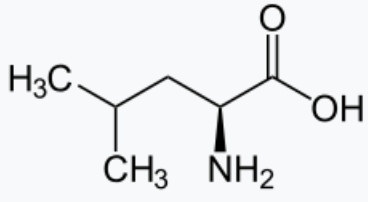
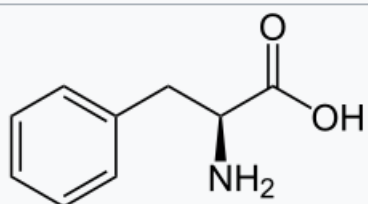
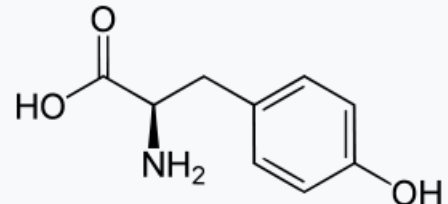
Précurseurs	Structures de base	Exemples de dérivés
 <p>Valine</p>	Linamarine	Linustatine
 <p>Isoleucine</p>	R-Lotaustraline, S-Néolotaustraline	Néolinustatine
 <p>Leucine</p>	R-Hétérodendrine, S-Épihétérodendrine	Proacacipétaline, Cardiospermine, Proacacibérine
Cyclopenténylglycine	R-Déidacline, S-Tétraphylline A	Taraktophylline, Gynocardine
 <p>Phénylalanine</p>	R-Prunasine, S-Sambunigrine	Amygdaline, Holocaline, Vicianine
 <p>Tyrosine</p>	R-Dhurrine, S-Taxiphylline	Protéacine, Nandinine

Figure 9 : Principaux groupes de glycosides cyanogènes : leurs précurseurs et dérivés

(48)

Des analyses montrent que les teneurs en facteurs cyanogènes sont significativement plus élevées dans les pâtures des chevaux intoxiqués que dans les champs témoins. (49)

L'empoisonnement se produit lorsque le tissu végétal est endommagé ou écrasé, ce qui permet aux enzymes cataboliques présentes dans le cytosol de se mélanger aux glycosides présents dans les vacuoles, libérant ainsi l'HCN. Il s'agit d'un processus en deux étapes par lequel les enzymes (glucosidases) séparent le sucre de l'aglycone. Puis, dans la deuxième étape, une lyase sépare l'HCN de l'aglycone et l'HCN libre est rapidement libéré dans l'eau.

(45) (50)

Les glycosides cyanogéniques présentent tous un risque potentiel en raison de la production d'acide cyanhydrique (HCN) par hydrolyse, soit par des réactions spontanées soit par des réactions régulées par des enzymes. Les nombreuses études réalisées sur ce sujet ont permis de conclure sur la toxicité générale du cyanure et des plantes contenant des glycosides cyanogéniques (CGs).

(45)

La conversion des nitrates en acides aminés au cours de la croissance des plantes est favorisée par des conditions météorologiques fraîches et humides, ce qui conduit à une augmentation de la production de glycosides cyanogéniques plutôt que de protéines azotées. Les plantes contenant des glycosides cyanogéniques peuvent accumuler des nitrates, ce qui peut augmenter la teneur en glycosides dans les plantes. De plus, les facteurs de stress environnementaux tels que le froid, la chaleur et la sécheresse augmentent également la teneur en glycosides cyanogéniques des plantes.

Le risque d'empoisonnement est accru par l'ingestion de jeunes plantes, des nouvelles pousses, des repousses après une coupe. Les graines contiennent également des niveaux plus élevés de glycosides cyanogéniques.

(51)

La lotaustraline disparaît au stade de floraison. (52) (53)

Les traitements herbicides augmentent également la teneur en CN et les plantes pulvérisées ne doivent pas être broutées avant qu'elles ne soient jusqu'à ce qu'elles soient complètement desséchées. Il convient d'interdire l'accès au pâturage des plantes pulvérisées par des traitements pesticides avant qu'elles ne soient complètement desséchées. En effet ces traitements augmentent la teneur en glycosides cyanogéniques.

(51)

Pathogénie

L'acide cyanhydrique libre est facilement absorbé par l'intestin et les poumons et l'ion cyanure a une forte affinité pour se lier au fer trivalent de la molécule de cytochrome oxydase, ce qui empêche la respiration cellulaire. Une caractéristique pathognomonique de l'empoisonnement au cyanure chez les animaux est le rouge cerise du sang veineux.

L'intoxication aiguë au cyanure dépend de la qualité du fourrage, de l'espèce animale, de la vitesse d'ingestion et des autres fourrages non toxiques disponibles. La dose létale aiguë de HCN se situe entre 2 et 2,5 mg/kg de poids corporel. (54) (55) (50)

b. Phylloérythrine (Phytoporphorine)

Il s'agit d'une porphyrine proche de la chlorine des chlorophylles.

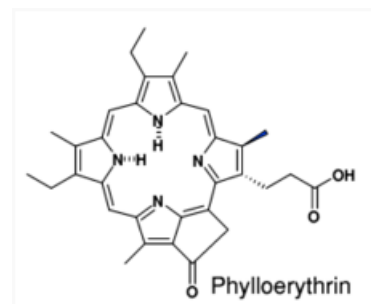


Figure 10 : Structure moléculaire de la phylloérythrine

La phylloérythrine, ou phytoporphyrine, est un produit de décomposition de la chlorophylle végétale, résultant d'hydroxylation ou de carboxylation. Normalement, elle est excrétée par le foie via la bile chez les animaux en bonne santé, en utilisant le transporteur ABCG2 qui se lie à l'ATP. Cependant, chez les animaux ayant des problèmes de fonction hépatique, la phylloérythrine s'accumule dans le sang et est transportée vers la peau. Cette accumulation entraîne une photosensibilisation.

(56) (53) (57) (58)

c. *Trifolium hybridum*-*Trifolium repens*

Plus de 240 espèces appartiennent à la famille des légumineuses. Le genre *Trifolium* en est un des plus important. Toutes ne contiennent pas de glucosides cyanogéniques mais parmi les espèces toxiques on rencontre le plus souvent *Trifolium Hybridum*. (56)

Le Trèfle hybride (*Trifolium hybridum*) est une plante herbacée de la famille des Fabacées, appartenant au genre *Trifolium*. Il est souvent utilisé comme fourrage et pousse principalement dans les prairies. Cette plante peut être annuelle ou bisannuelle et mesure entre 25 et 60 cm de hauteur. Sa tige est lisse, légèrement ascendante et peu ramifiée. Les feuilles sont alternes, composées de trois folioles étroites, émoussées et dentelées, mesurant de 1 à 2 cm de long. Les stipules sont attachées au pétiole. La floraison a lieu de juillet à août, avec des fleurs de couleur blanc sale ou rosées, assez grandes. Les gousses sont des cosses qui restent fermées et sont incluses dans le calice. Les fleurs sont zygomorphes, mesurant de 7 à 12 mm de long, avec cinq pétales qui vont du blanc au rougeâtre, puis au marron. Les capitules de fleurs blanches et roses sont regroupés en une tête de 20 à 35 mm de largeur, portée par un long pédoncule.

Le nom "hybride" provient du fait que Linné pensait que cette plante était le résultat d'un croisement entre le trèfle blanc et le trèfle violet. Le trèfle hybride est une plante vivace cultivée.

Plusieurs facteurs environnementaux influencent sa croissance. Les intoxications sont plus fréquentes lorsque des nuits froides et humides sont suivies de journées chaudes et ensoleillées. (59)



Figure 11 : Le trèfle hybride

(60)

Aire de répartition

Le trèfle est présent à l'état endémique sur la majeure partie du territoire

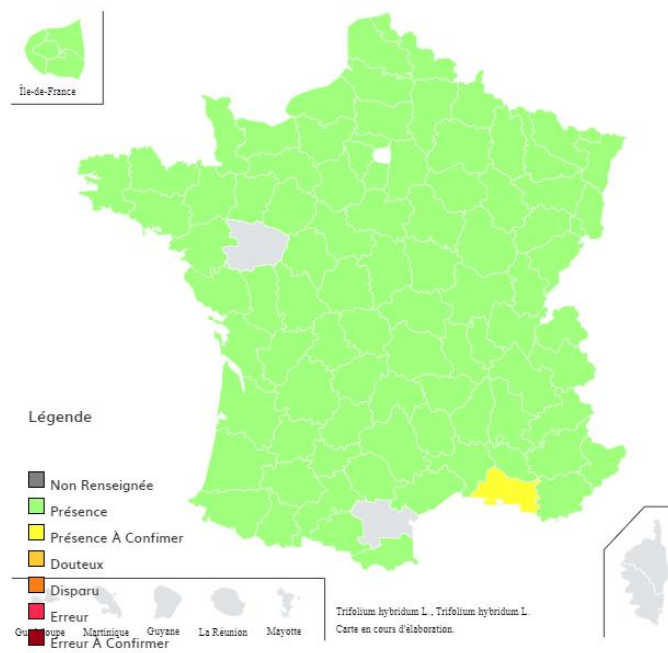


Figure 12 : Aire de répartition du trèfle hybride

(61)

En raison de sa teneur en glucosides cyanogéniques et en phylloérythrine le trèfle hybride est une plante hépatotoxique s'il est consommé en grande quantité.

Il représente un risque sanitaire majeur d'autant que sa présence est endémique à l'échelle nationale.

3. Diosgénine (saponine) du Panic érigé

a. Biochimie

La diosgénine et la yamogénine sont les deux principales saponines du kleingrass et du switchgrass.

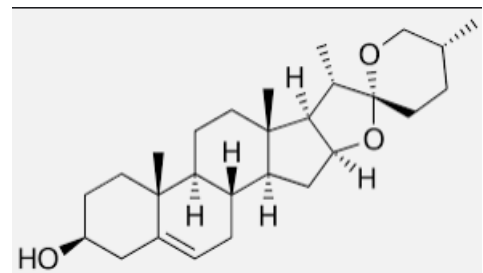


Figure 13 : Structure moléculaire de la diosgénine (62).

La diosgénine est une sapogénine stéroïdienne présente dans certaines plantes, notamment *Dioscorea nipponoca*, *Solanum incanum*, *Solanum xanthocarpum* et *Trigonella foenum graecum*. Elle est produite par l'hydrolyse de saponines végétales grâce à des acides, des bases fortes ou des enzymes. Des études révèlent que la diosgénine possède un profil pharmacologique particulièrement intéressant d'un point de vue thérapeutique. C'est une molécule prometteuse pour les thérapies futures. (63)

b. Pathogénie

On a identifié la diosgénine comme étant la principale sapogénine présente dans le panic érigé (*Panicum virgatum*), accompagnée de plus petites quantités de yamogénine, que ce soit sous forme fraîche ou séchée. Bien que la concentration de saponines n'ait pas pu être quantifiée, il semble que le panic érigé présente des concentrations inférieures à celles du Kleingrass (*Panicum coloratum*). . L'examen de foin contenant la plante chez des chevaux souffrant de photosensibilité et de maladies hépatiques a révélé une importante moisissure. Il semblerait que les effets cumulatifs des saponines et d'autres hépatotoxines puissent expliquer la nature aléatoire de la photosensibilité observée chez les chevaux. Les études ne sont pour l'instant pas concluantes quant au rôle exact de la diosgénine dans la photosensibilisation et la toxicité hépatogène. En effet, la digestibilité du foin de panic érigé est médiocre, similaire à celle de la paille de blé. Des animaux nourris au foin de panic érigé ont généralement maigri.

(64)

Les saponines triterpénoïdes sont principalement présentes dans les espèces dicotylédones, tandis que les espèces monocotylédones synthétisent principalement des saponines stéroïdiennes. Jusqu'à présent, environ 200 structures différentes de saponines ont été identifiées. Il a été observé que les plantes productrices de saponines accumulent des mélanges de structures chimiques différentes. Les propriétés biologiques des saponines peuvent être attribuées à leurs molécules constitutives, qui se composent d'un triterpène ou d'un stérol hydrophobe et d'une chaîne glucidique hydrophile. Certaines saponines possèdent des activités biologiques puissantes qui peuvent être influencées par d'autres aspects de leur structure.

Des saponines ont été rapportées dans différentes familles de plantes qui ne sont pas apparentées. Les céréales contiennent généralement peu de saponines, à l'exception de quelques espèces de graminées telles que *Panicum virgatum*, *Panicum coloratum* et *Avena* spp. (65)

c. Panic érigé (Switchgrass)

Panicum virgatum (aussi appelé switchgrass) est une plante vivace rhizomateuse, très rustique, adaptée à de nombreux sols et climats (ubiquiste).

Sa saison de végétation est caractérisée par une croissance plutôt tardive en saison (à partir de la fin du printemps). Elle entre en dormance en hiver et s'épanouit à la saison chaude. Dans les meilleures conditions, ses touffes atteignent 1,8 à 2,2 m de haut, mais restent généralement plus courtes que ses consœurs « *Andropogon gerardii* » ou « *Sorghastrum nutans* » de la grande prairie.

Les feuilles mesurent de 30 à 90 cm de long, avec une nervure principale qui les rigidifie. Les fleurs sont organisées en panicules bien développés mesurant jusqu'à 60 cm de long et produisant généralement une bonne récolte de graines. Le fruit est élaboré à partir d'une seule fleur (épillet). Il mesure de 3 à 6 mm de long et jusqu'à 1,5 mm de large. Les deux glumes sont présentes et bien développées. Une fois mûr, il prend parfois une teinte rose ou violette terne, alors que la plante prend une teinte jaune-doré à l'automne. (66) (67)



Figure 14 - *Panicum Virgatum*, Panic Erigé

(60)

Aire de répartition

Le Panic érigé (*Panicum virgatum*) n'est pas encore très présent en France métropolitaine.

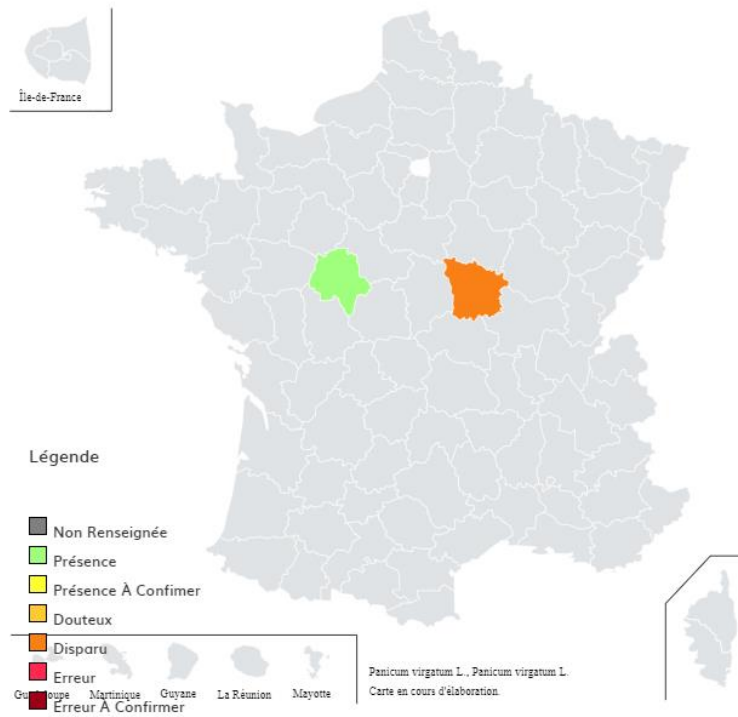


Figure 15 : Aire de répartition du Panic érigé

(61)

Malgré sa forte toxicité, le risque sanitaire représenté par le Panic érigé reste mineur de par la rareté de la plante sur le sol métropolitain et sa facilité de diagnose.

Néanmoins sa culture se développe dans le cadre des recherches sur les biocarburants et la stabilisation des sols sableux.

4. Lantadène A et B de Lantana Camara

a. Biochimie

Les hépatotoxines sont des triterpénoïdes pentacycliques de la série des oléanes, appelés lantadènes. Le lantadène A et le lantadène B sont les principaux composants des feuilles de *L. camara*, tandis que les lantadènes C et D sont présents en quantités plus faibles.

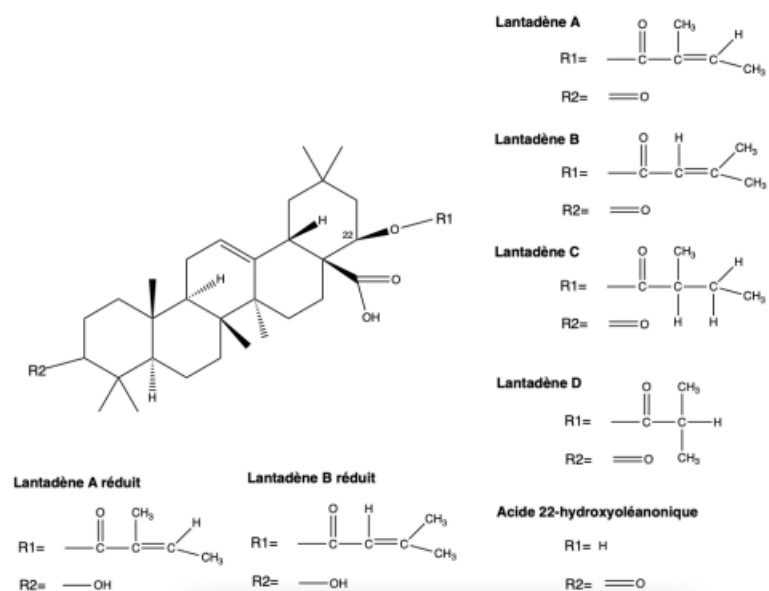


Figure 16 : Structure moléculaire des lantadènes

(68)

b. Pathogénie

Les fruits verts non mûrs et les feuilles de la plante sont toxiques.

De plus, les espèces de *Lantana* exercent une puissante action allélopathique sur les plantes environnantes. L'allélopathie est un phénomène écologique dans lequel une plante (ou un micro-organisme) influence le développement et la croissance d'autres espèces de plantes ou micro-

organismes en libérant des métabolites secondaires, appelés composés allélochimiques, dans l'environnement.

(68) (69) (70)

Les substances allélochimiques ont été identifiées comme étant également des substances phénoliques, l'ombelliférone, la méthylcoumarine et l'acide salicylique étant les plus phytotoxiques.

(69) (70)

On estime qu'environ la moitié des taxons de *Lantana camara* présente une toxicité. (71)

A l'inverse de beaucoup d'autres plantes, sa toxicité se manifeste lorsque la dose toxique est ingérée en 1 repas. Il ne s'agit pas d'une toxicité cumulative. Il semblerait qu'il n'ait pas de refus de la plante par les animaux, de manière instinctive ou acquise. (70)

Lantana camara est une cause connue de photosensibilisation secondaire à la cholestase. (72) (71)

La photosensibilisation

Pour qu'une photosensibilisation se manifeste, deux éléments sont nécessaires : l'hypersensibilité aux rayons ultraviolets et la présence de composés photodynamiques. Les composés photodynamiques ont la capacité d'absorber l'énergie lumineuse et de former des composés instables. Lorsque les chevaux consomment des plantes riches en composés photodynamiques, ils développent une photosensibilité primaire associée à des lésions hépatiques. Par exemple, lorsqu'ils ingèrent certaines plantes comme *Lantana camara* et *Senecio*, la chlorophylle est transformée en phylloérythrine par la microflore intestinale. Cette phylloérythrine est ensuite transportée par le sang jusqu'au foie, où elle est conjuguée, puis excrétée par la bile. Elle circule ensuite dans la peau et réagit aux rayons ultraviolets. (72)

c. *Lantana Camara*

Il s'agit d'une plante originaire d'Amérique Centrale et d'Afrique. Le principe actif toxique se trouve dans les feuilles. (73)

Lantana Camara est considérée à la fois comme une mauvaise herbe tenace, comme plante d'ornement et comme moyen de lutte contre l'érosion. Elle fait également l'objet de recherche dans le cadre du développement des bioénergies. (74) (75)

C'est un buisson épineux pouvant atteindre une hauteur de 3 m. Ses tiges sont quadrangulaires, possédant de nombreuses épines en crochet orientées vers le bas. Tiges et feuilles dégagent une forte odeur quand on les froisse.

Les feuilles sont vert-jaunâtre à vert-foncé, simples, opposées en croix, à limbe rugueux ovale et denté régulièrement de 2 à 10 cm de long et 2 à 7 cm de large. Les inflorescences axillaires hémisphériques constituées de nombreuses petites fleurs tubulaires varient avec l'âge de jaune-orangé à rose et mesurent 2 à 3 mm.

Les fruits sont des baies sphériques, vertes puis bleu nuit à maturité de 5 à 7 mm de diamètre, par groupes de 1 à 20 contenant une seule graine très dure de 2 à 4 mm de long.

Biologie :

Les oiseaux frugivores disséminent les graines, favorisant ainsi sa propagation. Les populations de plante cette plante vivace se multiplient grâce à la formation de nouvelles pousses à partir des tiges existantes (marcottage) et par la dispersion des graines le long des bordures de fourrés denses et inaccessibles. Les graines peuvent germer tout au long de l'année si les conditions d'humidité sont favorables. Après une période de croissance lente, un système racinaire solide se développe, et des buissons commencent à se former dès la première saison des pluies. La floraison s'étend de la saison sèche jusqu'à la fin de la saison des pluies, lorsque les fruits atteignent leur maturité. (76)



(60)

Figure 17 : *Lantana camara*, le lantanier

Il n'existe pas de carte de la répartition du Lantanier en France. Elle n'existe pas à l'état sauvage. On ne la trouve que dans les jardins et massifs ornementaux.

Le lantanier peut être à l'origine de graves intoxications lorsqu'il est consommé par le cheval. Toutefois dans la mesure où la plante a une fonction uniquement ornementale et qu'elle ne s'est pas implantée de façon endémique, les cas d'intoxication restent rares.

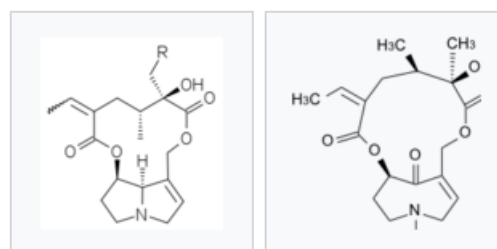
5. Alcaloïdes pyrrolizidiniques du Sénéçon de Jacob

Pour lutter contre de nombreuses conditions de stress environnemental, le règne végétal a su développer des stratégies de défense en évoluant structurellement et chimiquement. Les alcaloïdes interviennent sous diverses formes dans ce cadre de défense de la plante. (77)

a. Biochimie

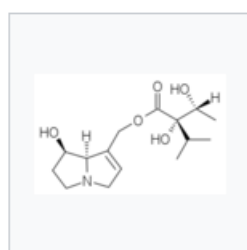
Le terme pyrrolizidine se réfère à un anneau à deux chaînons fusionnés avec un atome d'azote à la tête de pont. La plupart des alcaloïdes pyrrolizidiniques sont des esters d'un acide nécique dibasique et d'un diol pyrrolozidinique. Les alcaloïdes ont été isolés pour la première fois en 1967 dans du Sénéçon. (78)

Les diesters macrocycliques sont les plus toxiques. Viennent ensuite les diesters puis les monoesters.

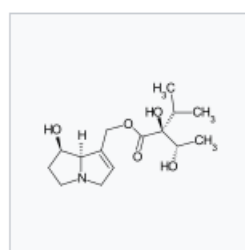


R=H : sénécionine
R=OH : rétrorsine

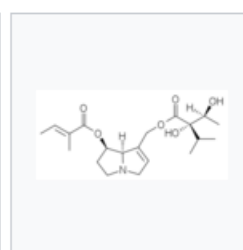
senkirkine



intermédiaire



lycopsamine



symphytine (7-tiglyl-9-
viridiflorylrétronécine)

Figure 18 : Structure moléculaire de quelques alcaloïdes pyrrolizidiniques

(60)

b. Pathogénie

La toxicité chronique entraîne une atteinte hépatique progressive.

L'accumulation des alcaloïdes est plus importante dans les fleurs (entre 70 et 90%) mais on en trouve également dans les racines, les tiges, les feuilles, les boutons floraux. (78)

La toxicité des plantes s'avère très variable d'une plante à l'autre. Elle dépend de nombreux facteurs dont certains restent inconnus mais dont on peut citer les faibles précipitations estivales, l'augmentation des précipitations automnales et la croissance accrue des mauvaises herbes en hiver. (79) (80)

Il existe une forte association entre les chevaux morts et une demande physiologique élevée en protéines. (79)

Les aliments concentrés pour chevaux disponibles dans le commerce, qui contiennent de la luzerne notamment, présentent souvent une contamination par des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Il est recommandé d'avoir des niveaux maximaux tolérables de pyrrolizidine de 90 µg/kg par jour pour les concentrés destinés aux chevaux consommant des quantités moyennes à élevées d'aliment. Pour prévenir les concentrations potentiellement nocives de pyrrolizidine, il est fortement recommandé d'appliquer les méthodes de système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques (HACCP pour Hazard Analysis Critical Control Point) dans la production commerciale d'aliments pour chevaux, depuis la réception des matières premières en usine jusqu'à la consommation du produit final.

(81)

c. Sénéçon de Jacob

Le Sénéçon jacobée est une plante vivace de la famille des Asteraceae (hémicryptophyte), à souche courte, fibreuse et dont la tige de 40 cm à 80 cm de haut, se dresse, droite, rameuse au sommet. La tige est pleine, de section ronde et de consistance coriace. Les feuilles ordinairement glabres, profondément pennatifidées, divisées en segments presque égaux, ovales, lobés ou crénelés. Les feuilles basales sont lyrées et portées par un pétiole. Les feuilles sont alternes, avec une base simple

(feuilles inférieures) ou embrassante (feuilles supérieures) mais ne formant pas d'oreillette. Elles sont généralement flétries à la floraison.

Elle fleurit de juillet à octobre.

Les fleurs sont regroupées en capitule, c'est-à-dire que ce qui paraît être une fleur unique est en réalité un amas de fleurs élémentaires, regroupées sur un plateau. Ces capitules (de petite taille) sont eux-mêmes organisés en corymbe (sorte d'ombelle dont les rayons sont rattachés à différents niveaux sur la tige principale). Ils font de 15 à 25 mm de large. Dans un capitule, les fleurs centrales sont tubulées, les fleurs périphériques sont ligulées. Elles sont toutes jaunes. Le réceptacle est nu, sans écaille ni fibrille. L'involucre (partie qui entoure la base des fleurs) est allongé, formé de bractées disposées sur un seul rang. Des bractées plus petites et peu nombreuses forment un calicule à la base de l'involucre. Les bractées de l'involucre lui-même sont appliquées sur les fleurs, puis sont réfléchies à maturité. Elles sont glabres, allongées avec une extrémité pointue, éventuellement légèrement tomenteuses. Les akènes sont allongés, à section ronde, avec une surface lisse et un sommet tronqué. Ils sont pubescents (ceux de la périphérie sont glabres). Ils portent une seule rangée de soies denticulées. (82)
(83)

Le fruit est un akène avec une aigrette de poils blancs de 4 mm. (83)



Figure 19 : Sénéçon de Jacob

(60)

Aire de répartition

Le séneçon de Jacob est très présent sur l'ensemble du territoire métropolitain.

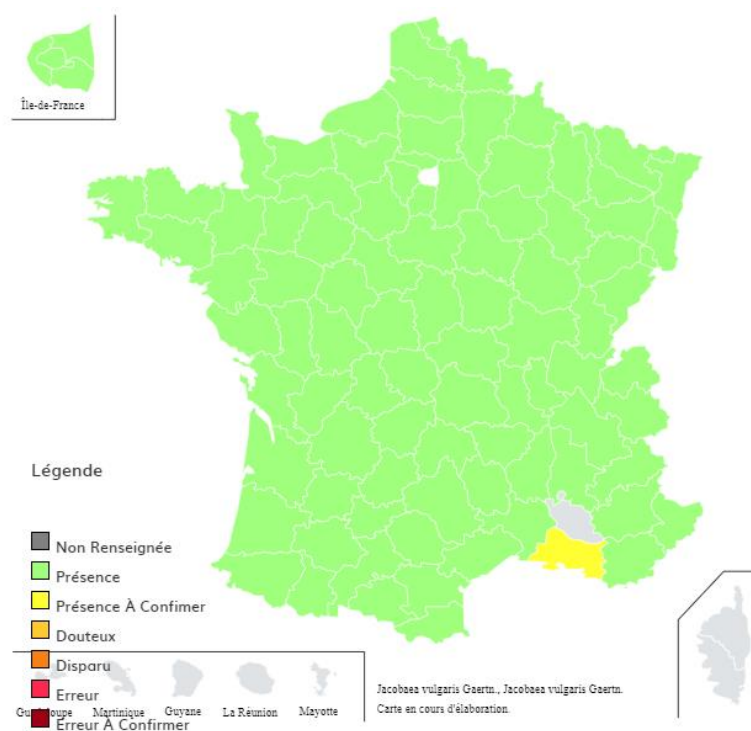


Figure 20 : Aire de répartition du séneçon de Jacob

(60)

d. Autres plantes

Jacobaea vulgaris, *Brachyglottis repanda*, *Emilia* sp., *Erechtites hieraciifolius*, *Petasites* sp., *Syneilesis* sp., *Crotalaria* sp., *Senecio* sp., *Cynoglossum* sp., *Symphytum* sp., *Heliotropium* sp., *Caltha leptosepala*, *Castilleja* sp. (84) (77)

Le Seneçon de Jacob, au même titre que toutes les autres plantes à alcaloïdes pyrrolidiniques, est un très puissant toxique, de par ses toxicités sur les systèmes nerveux et hépatobiliaire.

Son adaptation à nos climats, favorisée par le réchauffement climatique, la difficulté de son repérage (en dehors du stade de floraison) et de son éradication, en font un risque majeur pour tous les équidés du territoire français.

6. Microcystines des cyanobactéries

Les microcystines sont des hépatotoxines peptidiques cycliques puissantes produites par différents genres de cyanobactéries, notamment *Oscillatoria*, *Nodularia*, *Microcystis*, *Planktothrix*, *Anabaena* et *Aphanizomenon*. Parmi ces cyanobactéries toxiques, *Microcystis aeruginosa* est la plus répandue à l'échelle mondiale.

Les cyanobactéries sont des micro-organismes photosynthétiques procaryotes dépourvues de noyaux et d'organites, Gram négatif. Leur pigmentation peut varier du bleu-vert au rouge. Généralement les communautés d'algues vertes dominent en hiver et au printemps alors que les algues bleues-vertes dominent à la fin de l'été et à l'automne. Elles se trouvent dans la plupart des écosystèmes et sont classées dans le règne des Eubactéries du point de vue systématique. Ce sont donc des bactéries mais qui partagent des caractéristiques avec les algues de par leur capacité de photosynthèse et leur présence en milieu aquatique. En plus de la chlorophylle-a, les cyanobactéries renferment d'autres pigments photosynthétiques, tels que les phycobiliprotéines. Grâce à ces pigments, elles sont capables de réaliser la photosynthèse oxygénique, qui consiste à utiliser l'eau comme source d'électrons, conduisant à la production d'oxygène. C'est ce qui les a longtemps fait classer dans le règne végétal.

(85) (86) (86)

On classe les cyanobactéries en trois catégories principales en fonction de leurs formes et de leur taille, qui sont très variées. On sait qu'elles possèdent la capacité à synthétiser divers métabolites et en particulier les cyanotoxines. Parmi les cyanotoxines on distingue les hépatotoxines, les neurotoxines et les dermatotoxines, classées en fonction de leurs effets. On observe un accroissement régulier de présence de cyanobactéries neurotoxiques alors que les cyanobactéries hépatotoxiques restent les plus rencontrées.

Comme souvent, la production des toxines est un mécanisme complexe, soumis à de nombreux facteurs ce qui rend la modélisation et la prédiction de la toxicité des efflorescences presque impossible à l'heure actuelle.

(87)

La multiplication des cyanobactéries est dépendante des conditions environnementales. Selon l'espèce concernée, les nutriments disponibles, les conditions physico-chimiques du milieu, le doublement de la population peut prendre de quelques heures à plusieurs jours. Elle se produit de manière végétative sexuée selon différents modes opératoires : division binaire d'une cellule mère en deux cellules filles, bourgeonnement ou divisions multiples.

On observe des phases de prolifération massive, également appelées efflorescences ou "blooms" en anglais lorsque les conditions du milieu sont optimales. Ces périodes se caractérisent par une biomasse importante au sein de laquelle s'opèrent une sélection des espèces, il n'en reste alors qu'une ou deux très majoritaires. Les effets néfastes pour l'environnement et la santé humaine peuvent alors être importants selon la toxine sélectionnée.

C'est pourquoi la présence de cyanobactéries signalée sur tous les continents est de plus en plus préoccupante en raison des risques sanitaires associés pour l'Homme et l'animal. (85)

L'eutrophisation des milieux, favorisée par l'activité humaine, est un facteur déterminant pour le développement des algues et macrophytes. (87)

Non seulement ces algues ont un impact visuel esthétique mais surtout elles altèrent la qualité de l'eau, son oxygénation, en mettant en péril la survie des espèces aquatiques endémiques. Concernant les mammifères, et pour le sujet qui nous intéresse les chevaux, se pose le problème de la production de métabolites secondaires bioactifs à propriétés hautement toxiques. (86)

Les toxines des cyanobactéries d'eau douce sont classées en deux groupes fonctionnels : les hépatotoxines et les neurotoxines.

(88)



Figure 21 : Cyanobactéries

(60)

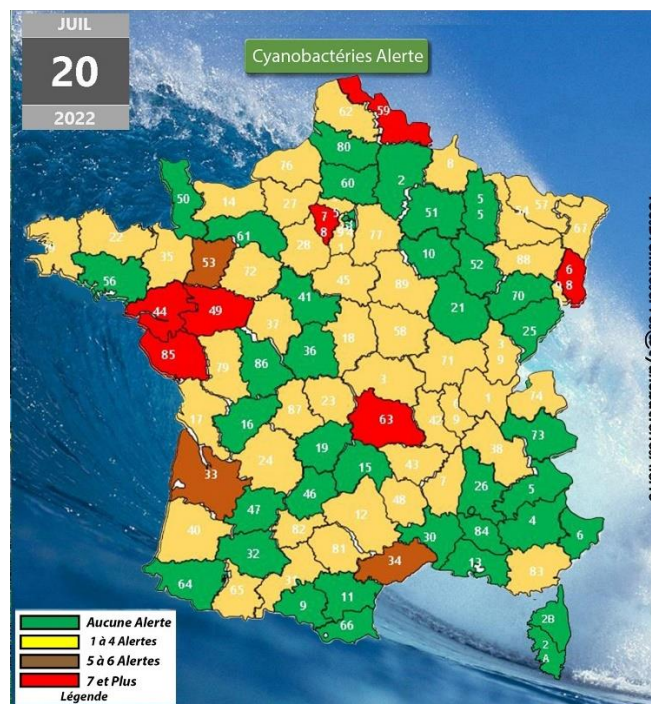


Figure 22 : Carte des alertes aux cyanobactéries, été 2022

Les cyanobactéries se développent dans les milieux qui leur sont favorables et étendent chaque année leurs aires d'implantation.

a. Biochimie

Les microcystines constituent un groupe de plus de 250 variants différents de peptides cycliques comprenant 7 acides aminés (Catherine et al., 2017). Elles sont caractérisées par la présence d'un acide aminé Adda [Acide 3-amino-9-méthoxy-2,6,8-triméthyl-10-phényldeca-4,6-diénoïque], caractéristique des cyanobactéries. (89) (85)

Des variations structurales apparaissent suite au changement de deux acides aminés ou d'autres changements dans les petits groupes latéraux.

La microcystine-LR (MC-LR) est la microcystine la plus commune et la plus largement étudiée des variants de MC, caractérisée par la présence d'une leucine (L) et d'une arginine (R), acides aminés de type L en positions 2 et 4 (85)

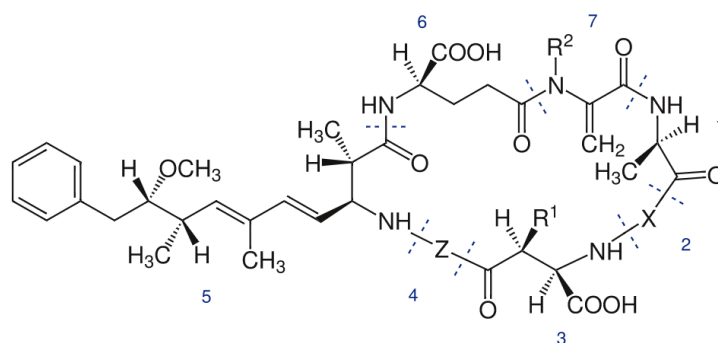


Figure 23 : Structure moléculaire des microcystines

b.Pathogénie

Il existe une grande hétérogénéité de production de toxines. On peut rencontrer des souches toxigènes et non toxigènes, au sein d'une même espèce. Les microcystines (MC) sont toutefois les cyanotoxines les plus étudiées en milieu naturel et sont produites par de nombreux genres de cyanobactéries tels que *Microcystis*, *Planktothrix*, (*Oscillatoria*), *Anabaena* ou *Hapalosiphon*.

Mécanismes d'action :

- Inhibition des protéines phosphatases qui régulent de nombreuses fonctions cellulaires et l'homéostasie cellulaire
- Modification du cytosquelette
- Induction du stress oxydatif pouvant conduire à une apoptose des cellules (85) (90)

Le mécanisme de la toxicité de *Microcystis* pour les hépatocytes implique des lésions du cytosquelette à l'origine d'une perte de morphologie cellulaire, de l'adhésion entre les cellules puis de nécrose cellulaire. On pense que la lésion biochimique sous-jacente serait l'inhibition de la phosphatase qui provoque l'hyperphosphorylation d'un certain nombre de protéines hépatocytaires, dont les cytokératines responsables de l'orientation des microfilaments et de l'intégrité des filaments intermédiaires. (91)

Les microcystines et la nodularine altèrent spécifiquement le tissu hépatique en inhibant les protéines phosphatases de type 1 et de type 2A, ce qui entraîne une phosphorylation excessive des filaments du cytosquelette et, en fin de compte, une insuffisance hépatique. Elles agissent en se liant au système de transport des anions organiques dans les membranes. [6]. Il existe plus de soixante formes chimiques de toxines ayant pour point commun un hepta- ou un pentapeptide cyclique, associé à une forme variable d'acide aminé.

(92)

Les microcystines se caractérisent par leur très grande solubilité et stabilité en milieu aqueux et leur grande résistance aux variations du milieu, supportant des températures avoisinant les 300°C et des variations de pH importantes. Synthétisées par les cellules en croissance, leur expression génétique dépend de nombreux facteurs environnementaux. (85)

Alors qu'on estime que 75% des cyanobactéries sont toxiques, on observe dans un même échantillon des clones toxiques et non toxiques lors d'études suite à des intoxications avérées.

On estime que la richesse du milieu en azote et en phosphore, l'ensoleillement, la température, le pH, la disponibilité du carbone et la stagnation des eaux seraient des facteurs déterminants dans l'apparition des efflorescences. (93) (94)

Une concentration de 0,07 mg de toxine de Microcystis par kilogramme de poids vif peut entraîner la mort d'un mammifère. Il est reporté de nombreux cas de mortalité d'animaux domestiques.

Il convient de retenir que les endotoxines ne sont pas sécrétées du vivant de la cellule mais libérées lors de leur lyse. C'est pourquoi il existe des cas d'intoxication humaine dans lesquels les personnes ont simplement bu une eau contaminée. (94) C'est pourquoi les stratégies d'assainissement envisagées doivent être abordées avec prudence, car ces protocoles sont susceptibles de libérer des niveaux élevés de microcystines dans l'environnement. (95)

Les cyanobactéries peuvent, lorsque l'environnement leur est favorable, produire des toxines provoquant des troubles variés allant de troubles gastro-intestinaux à des atteintes neurologiques graves voire létales et fulgurantes. Le réchauffement climatique leur est favorable ainsi que l'eutrophisation des milieux humides liés à l'activité humaine, en croissance constante. La gravité de leur toxicité, qui concerne également la population humaine, justifie la mise en place de réseaux de surveillance et l'intervention des services publics pour limiter l'accès des zones concernées.

B. Autres toxiques

1. Fer

La plupart des cas d'intoxication au fer chez les équidés impliqueraient une administration de complément alimentaire ou médicamenteuse et ils restent peu fréquents et sujets à caution, les études divergeant sur le sujet.

Les rapports sur la toxicose ferreuse chez les chevaux sont rares et tous les cas documentés sont survenus après l'administration orale de compléments alimentaires contenant du fer.

Dans tous ces cas, les signes cliniques se sont développés de manière aiguë ou subaiguë.

En raison du lien peu clair entre un apport alimentaire excessif en fer et des conséquences en terme d'intoxication, Pearson a décidé d'utiliser la méthode de l'analyse d'urine. Pearson et Andreasen ont mené une étude en 2001 dans laquelle des poneys ont été nourris avec une quantité excessive de fer pendant 8 semaines. Il n'a été mis en évidence aucune lésion histologique hépatique en fin d'étude. Les auteurs ont conclu qu'une augmentation du fer à court terme (<8 semaines) dans l'alimentation des poneys était sans conséquence et sans lien évident avec une éventuelle hémosidérose ou une éventuelle hépatite probablement préexistante dans les cas rapportés dans des publications précédentes.

(96)

Ceci est corroboré par un fait commun : dans les régions des Pays-Bas, il est fréquent que les animaux aient accès à l'eau de surface naturelle, notamment à travers les fossés qui longent souvent les pâturages. Les analyses ont montré que l'eau de surface dans ces régions présente régulièrement des concentrations élevées de fer. Les chevaux, comme tous les mammifères, ne possèdent pas de voie d'excrétion du fer régulée. Par conséquent, les chevaux qui ingèrent de grandes quantités de fer sur une période de temps prolongée sont exposés à un risque potentiel de surcharge en fer et de toxicose. Mais ces intoxications à long terme n'ont pas encore fait l'objet d'études ou de publications. (96)

Au niveau cellulaire, et en cas d'intoxication aiguë, certains faits sont en revanche connus et décrits dans la littérature. On sait que les lysosomes et les mitochondries sont les organites cibles du fer. Il est également établi qu'une accumulation excessive de fer dans les tissus entraîne une peroxydation des lipides et la destruction des mitochondries par la production de radicaux libres catalysés par le fer. De plus le fer soluble peut induire l'apparition rapide de troubles gastro-intestinaux lorsqu'il est ingéré en grande quantité, du fait de sa propriété corrosive.

On pense qu'une partie de la toxicité à long terme pourrait impliquer des lésions oxydatives du génome mitochondrial médié par le fer, aboutissant à un dysfonctionnement cellulaire progressif. Une déstabilisation oxydative des lysosomes, ayant pour conséquence une fuite des enzymes lytiques dans le cytoplasme et conduisant à l'apoptose ou la nécrose cellulaire serait également impliquée. Toutes les cellules à forte activité mitochondriale seraient donc sensibles à l'intoxication au fer. (97)

Cette intoxication aiguë peut survenir dans l'heure qui suit l'ingestion et être suivie dans les 24 heures du développement d'une hépatopathie. En cas d'échec thérapeutique on observe une défaillance de plusieurs organes bien que l'insuffisance hépatique fulminante soit la première cause de la mort. (98)

La pratique consistant à utiliser des hématiniques injectables (en vente libre et autorisé dans le cadre de la lutte anti-dopage) dans le milieu des chevaux de course peut entraîner une hépatopathie ferriprive. Une étude a porté sur hongre pur-sang supplémenté avec un complément contenant du sulfate ferreux pendant 6 semaines (0,6 mg de fer/kg de poids corporel/jour) qui a développé une hépatopathie caractérisée par une cholestase et accompagnée d'une thrombocytopenie et d'une lymphopénie. La maladie s'est résorbée après l'arrêt de la supplémentation en fer. (98)

Bien que le fer soit un élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, un excès sur plusieurs semaines induit une intoxication chronique qui peut s'avérer aussi bien réversible que létale en fonction de l'individu concerné, de la dose administrée et de sa période.

2. AINS

Les AINS appartiennent à la famille de nombreuses molécules qui présentent une activité anti-inflammatoire et dont sont exclus les stéroïdes. (99)

L'utilisation des AINS en médecine humaine et vétérinaire, est très ancienne. Les propriétés médicinales de l'écorce de saules sont connues depuis des siècles. D'un point de vue chimique, les AINS peuvent être classés en deux groupes, les acides carboxyliques et les acides énoliques) mais aussi en fonction de leur action anti-COX (plutôt anticox-1, mixte anticox-1/anticox-2, anticox-2 sélectifs et anti-cox2 spécifiques) (100) . Ces derniers existent sous deux formes isomériques (céto et énol). C'est l'atome d'hydrogène du groupe du groupe carboxylique ou de l'isomère énolique qui réagit avec les bases pour former, des sels de sodium Les différences de structure chimique permettent une classification plus poussée en plusieurs sous-groupes. (100) (99)

Les AINS agissent en inhibant la voie enzymatique de la cyclo-oxygénase (prostaglandine synthétase). Le site et le mode d'action précis des AINS sont encore inconnus.

Toutefois, une étude a conclu que la phénylbutazone et la flunixin, lorsqu'elles sont administrées à des poneys à dose thérapeutique en bolus intraveineux, réduisent la formation de prostaglandine E dans les exsudats inflammatoires pendant 12 à 24 heures. (100)

En médecine vétérinaire, l'effet secondaire le plus connu rencontré en pratique courante est l'irritation, qui peut aller jusqu'à l'ulcération, des membranes gastriques et intestinales. On rencontre également des cas d'altération plasmatique et certains cas d'hépatotoxicité qui restent négligeables à dose thérapeutique mais qui peuvent engager le pronostic vital de l'animal en cas de surdosage. Ces effets toxiques iatrogènes, tout comme ses effets thérapeutiques anti-inflammatoire, analgésique et pyrétique, seraient expliqués par l'inhibition de la voie enzymatique de la cyclo-oxygénase. (100) (101)

On a observé chez un cheval ayant reçu une dose quotidienne de 8,8 mg/kg p.c. par voie orale pendant quatre jours une augmentation des concentrations des enzymes hépatiques plasmatiques. Les concentrations sont revenues à la normale lorsque la dose quotidienne de phénylbutazone a été réduite de moitié, ce qui suggère une relation directe entre la dose et les lésions hépatiques. (100) (99)

On sait qu'il existe également un risque d'hépatite fulminante et de cholestase. Ces réactions sont idiosyncrasiques, la plupart du temps indépendantes de la dose administrée et dépendent de l'hôte. (102)

Dans l'ordre de toxicité des anti-inflammatoires les plus utilisés on trouve : Phénylbutazone > flunixin meglumine > ketoprofen.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en routine dans les différentes thérapies entreprises. La fréquence de leur emploi ne doit pas les banaliser, ni aux yeux du praticien, ni à ceux des soigneurs. Ils peuvent être à l'origine de graves atteintes hépatiques, voire du décès du patient par hépatite fulminante.

3. SARMs

Les SARMs (Selective Androgen Receptor Modulators), sont des composés chimiques synthétiques, inexistant à l'état naturel. Ils ont pour propriété de se comporter comme des analogues des stéroïdes anabolisants en se liant aux récepteurs androgènes. Leur avantage réside en ce que leurs effets secondaires sont limités.

De ce fait le grand public les utilise dans des buts sportifs, puisqu'ils permettent des améliorations de performance et confèrent certains avantages sportifs, tout en méconnaissant leur toxicité, leurs contre-indications et leurs effets secondaires. (103)

Ces molécules sont étudiées et utilisées dans le cadre de la recherche médicale. On peut citer le tamoxifène (TAM) qui est une molécule non stéroïdienne dérivée du triphényléthylène, appartenant au groupe des modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERM). La Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis l'a approuvée dès 1977 pour le traitement du cancer du sein avancé et reste actuellement un traitement majeur pour son traitement aussi bien que sa prévention. L'effet antinéoplasique du TAM passe par une phase d'activation métabolique par les enzymes du cytochrome P450, du moins chez l'homme.

Il a été récemment observé que le tamoxifène semble induire une diminution de l'infiltration des neutrophiles et de l'accumulation de mucus dans les voies respiratoires. Il est de ce fait étudié dans le cadre des traitements de l'inflammation des voies respiratoires chez le cheval.

Les premiers résultats obtenus semblent encourager la poursuite des recherches sur le sujet. Il a été démontré que la molécule présentait un volume de distribution important malgré une biodisponibilité orale moyenne. Enfin, un point essentiel : il s'avère qu'une administration orale sur une durée de 7 jours est cliniquement sûre et sans effets indésirables sur les différents paramètres sériques (104)

Les SARMS sont des produits dopants responsables d'intoxication aiguë ou chronique, incluant des atteintes hépatiques. Disponibles librement à la vente pour un usage sportif, il convient d'informer les utilisateurs de leurs effets secondaires.

4. Phosphides des rodenticides

Le phosphure de zinc, un rodenticide, principalement utilisé pour lutter contre les taupes, les spermophiles, les écureuils terrestres, les rats et les mulots, et le phosphure d'aluminium, un fumigant insecticide, sont des produits agricoles issus de l'industrie chimique. Très démocratisés et connus depuis plus de 65 ans, ils présentent certains avantages non négligeables : faible coût, efficacité, absence de résidus à long terme. Les risques d'empoisonnement secondaire sont considérés comme faibles. Ils sont commercialisés sous plusieurs noms, disponibles sous formes et concentrations. (105)

Les propriétaires de chevaux et gérants d'écuries les utilisent fréquemment. (106) (107)

Toutefois, les phosphures de zinc et d'aluminium présentent des inconvénients. Ils agissent rapidement, ne sont pas spécifiques et ne disposent pas d'antidote efficace. L'intoxication des animaux domestiques et de la faune est bien documentée. (106)

En particulier, le phosphure de zinc a été responsable d'intoxications chez de nombreuses espèces d'animaux sauvages et domestiques qui n'étaient pas directement visées. (105)

Rappelons que les chevaux et autres équidés ne peuvent pas vomir. Ils courent donc un risque particulier lorsqu'on leur donne accès à des céréales enrobées de phosphures métalliques. (106)

Ce type d'intoxication reste heureusement peu fréquente. Elle est généralement la conséquence d'une consommation accidentelle d'appâts à base de céréales ou d'un surdosage de traitement antiparasitaire. Elle résulte donc de mauvaises pratiques concernant le stockage, la manipulation ou l'utilisation du produit. En particulier la présentation sous forme de céréales enrobées reste appétente et est responsable de la plus grande fréquence des intoxications à ces produits par rapport aux herbicides et fongicides. Des cas ont été rapportés dans lesquels le responsable des équidés avait confondu le produit avec de l'avoine, alors que dans d'autres circonstances le produit avait été installé directement dans les pâtures. (108)

Le trihydrure de phosphore, autrement appelé phosphine (PH₃), est le gaz libéré par le phosphure d'aluminium, en même temps que l'hydroxyde d'aluminium, lorsqu'il réagit avec l'eau et l'acidité de l'estomac. De même, il est également le produit de l'hydrolyse stomacale du phosphure de zinc. L'absorption du gaz se fait à travers les muqueuses et l'épithélium respiratoire, étant alors responsables de la majorité des signes cliniques lorsqu'elle atteint le système gastro-intestinal.

On note que le phosphine est considéré comme extrêmement toxique et a une odeur très caractéristique d'acétylène ou de poisson en décomposition. (105) (107)

La dose toxique des phosphides n'a pas été déterminée. Chez l'humain on estime que la dose létale est inférieure à 5 mg/kg. (107)

En revanche, il reste des inconnues quant au mécanisme d'action du PH₃. On pense que le gaz inhiberait la cytochrome C oxydase à l'intérieur des cellules, ce qui entraînerait une perturbation de la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. La perturbation des voies de production d'énergie dans les mitochondries entraînerait alors une mort cellulaire rapide et, par conséquent, une défaillance de plusieurs organes. Ce mécanisme expliquerait que les organes tels que le cerveau, le foie, le cœur et les reins sont les plus touchés en raison de leur taux métabolique élevé et de leur demande en oxygène. (107)

Les phosphides sont couramment utilisés afin de lutter contre les nuisibles. Mais leur forte toxicité nécessite des précautions d'emploi rigoureuses, d'autant que leur dose létale est très faible.

C. Les doses toxiques

Plante/Toxique	Dose toxique	Aiguë/Chronique
Séneçon de Jacob / Alcaloïdes pyrrolizidiniques	4-8 % PV plante fraîche	Chronique
Trèfle hybride / Lotaustraline-Pyhlloérythrine	Inconnue	Aiguë Chronique
Mycotoxines	0.6-2.1 mg/kg (30 ppm)	Aiguë Chronique
Panicum / Diosgénines	Inconnue	Chronique
Lantana / Lantadènes	60 mg/kg	Aiguë Chronique
Microcystines	50 µg/kg – 11 mg/kg	Aiguë
Fer	Inconnue	

Figure 24 : Les doses toxiques des principaux toxiques

III. CONDUITE A TENIR

A. Diagnostic différentiel

1. Anamnèse et commémoratifs

a. L'animal

Comme toujours, l'anamnèse approfondie est un préambule indispensable à l'établissement d'un diagnostic.

Outre l'état général des animaux, leur âge, leur sexe, il convient de recueillir la chronologie des symptômes, leur vitesse d'évolution et leur description précise. Si d'autres espèces sont affectées sur le lieu de détention, il est important d'en tenir compte. Tout déplacement récent ainsi que toute mise en contact avec des animaux extérieurs à l'écurie doivent être signalés (à cet égard il y a été imposé la tenue d'un registre).

b. L'environnement

L'environnement dans les cas d'intoxication joue un rôle déterminant.

Il est indispensable, en cas de suspicion d'intoxication, de procéder à une la visite exhaustive des lieux de vie des chevaux, en particulier des pâtures et paddocks afin d'évaluer les ressources végétales accessibles et la gestion des pâtures (surpâturage éventuel, gestion des crottins, gestion des refus...). Les fourrages et l'eau doivent être contrôlés et idéalement faire l'objet d'une analyse. A cet égard on peut remarquer que les mesures de prévention préconisent une analyse annuelle. Tous les compléments alimentaires, les concentrés et les céréales ainsi que leur mode de stockage et de transport doivent être examinés. (109)

Concernant les plantes soupçonnées d'être à l'origine d'une intoxication, l'identification à partir d'un exemplaire est préférable, avec l'aide d'une flore ou par l'intermédiaire d'un botaniste. Une bonne pratique consiste à conserver les échantillons frais, entre des feuilles d'essuie tout, pour une diagnose ou à -20°C pour une analyse chimique.

On tiendra compte de la période de l'année, de la localisation, de la météorologie locale qui comme nous l'avons vu revêt une grande importance dans la production de toxines végétales.

(109)

On gardera à l'esprit que la plupart des aliments pour chevaux contiennent du maïs, de l'avoine et d'autres céréales, qui sont très sensibles à la contamination par les aflatoxines (110) alors que les épisodes naturels d'aflatoxicose sont rares.

Éléments de l'anamnèse évocateurs d'une affection toxique	
➤	Chez le cheval :
	- Plusieurs chevaux atteints sans maladie infectieuse évidente
	- Tableau clinique inhabituel
	- Mort subite
➤	Sur l'environnement :
	- Changement d'alimentation, de complémentation
	- Travaux en cours
	- Conditions météorologiques inhabituelles
	- Possibilité d'un empoisonnement malveillant
	- Surpâturage

Figure 25 : Éléments de l'anamnèse évocateurs d'une affection toxique

(111)

Plus encore que pour d'autres pathologies, l'étude de l'environnement est indispensable au diagnostic des intoxications

2. Eléments de diagnostic clinique

a. Signes cliniques et motifs d'alerte

Même dans le cas d'une ingestion avérée de substance toxique, il est essentiel de procéder à un examen clinique complet. Celui-ci permet d'orienter le traitement symptomatique qui doit être mis en place dans les plus brefs délais, dans l'attente d'un diagnostic étiologique éventuel.

Procédure d'un examen complet

Tableau récapitulatif de l'examen clinique du cheval

L'examen doit respecter un certain ordre qui doit devenir un automatisme chez le praticien afin de ne rien omettre

Examen à distance	<ul style="list-style-type: none">➤ Comportement➤ Appétit➤ Embonpoint➤ Position➤ Démarche➤ Etat du poil et des phanères➤ Etat de la peau➤ Evaluation des masses musculaires➤ Evaluation des déformations, gonflements, oedèmes
--------------------------	--

<p>Tête et encolure</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nez <ul style="list-style-type: none"> Muqueuses nasales Odeur de l'air exhalé Fausse narine Orifice nasal du canal nso-lacrymal ➤ Bouche <ul style="list-style-type: none"> Muqueuse Temps de remplissage capillaire Lèvres Incisives Langue Cavité buccale ➤ Face <ul style="list-style-type: none"> Déformations Oreilles ➤ Yeux <ul style="list-style-type: none"> Globes oculaires Axe du regard Sécrétions Cornée Muqueuses Membrane nictitante Sclère Pli de peau Annexes Acuité visuelle ➤ Pouls <ul style="list-style-type: none"> Contrôle artères faciales et carotides ➤ Chaine ganglionnaire ➤ Gorge <ul style="list-style-type: none"> Larynx : inspection, palpation ➤ Encolure <ul style="list-style-type: none"> Jugulaire, œsophage, trachée
--------------------------------	---

Membres	
Thorax	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Système respiratoire Inspection, fréquence, amplitude, type, rythme, palpation, auscultation, percussion ➤ Système cardio-vasculaire Inspection, palpation, percussion, auscultation, fréquence, rythme
Abdomen	Inspection, palpation, auscultation des 4 cadrans Température
Region dorso lombaire	Inspection, palpation
Organes génitaux externes	

Figure 26 : tableau récapitulatif de l'examen clinique du cheval

(112)

Signes cliniques d'une atteinte hépatique

Les signes cliniques non spécifiques sont classiquement ceux d'une hépatite primaire.

Les signes les plus fréquents sont les suivants :

- Perte de poids
- Perte d'appétit
- Hémoglobinurie
- Troubles neurologiques liés à l'encéphalopathie hépatique
- Dépression
- Coliques
- Ictère/pigmentation hémoglobinurie

De façon moins fréquente on trouve :

- Photosensibilité

- Troubles de la coagulation
- Paralysie laryngée bilatérale
- Hémorragies
- Diarrhée
- Oedèmes
- Ascite

Rarement on peut observer :

- Stéatorrhée
- Ténésmes
- Séborrhée généralisée
- Prurit
- Choc endotoxique
- PUPD

(113)

Signes Cliniques	Dans l'étude de McGorum 1999 (%)	Dans l'étude de Pearson 1991 (%)
Apathie, léthargie	68	46
Anorexie	56	30
Douleur abdominale	50	-
Encéphalopathie	50	13
Perte de poids	50	33
Ictère	42	23
Motilité intestinale anormale	42	-
Consistance des crottins anormale	28	-
Déshydratation	18	-
Photosensibilité	16	-

Paralysie laryngée bilatérale	14	10
Coagulopathie	10	-
Dermite et prurit	8	10
Œdème périphérique	6	-
Ulcérations orales	6	-
Ténesme	4	-
Prolapsus du pénis	2	-
Impaction rectale	2	-

Figure 27: Prévalence (%) de signes cliniques de 50 cas d'atteinte hépatique primaire, étude de B.C.MacGorum en 1999 . Données de 30 cas d'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques étudiés par Pearson en 1991

(114)

L'examen clinique reste la pierre d'angle de travail du vétérinaire praticien. Il ne doit jamais être négligé, même lorsque des évidences semblent établies.

Les atteintes hépatiques se manifestent par de nombreux symptômes, la plupart non spécifiques, parmi lesquels la perte d'appétit, la perte de poids et la léthargie semblent constants.

b. Manifestations et formes cliniques des hépatopathies

Hépatopathies aiguës

Signes cliniques

Les manifestations de l'hépatopathie aiguë sont peu spécifiques. On peut observer : dépression, léthargie, ictère, dysorexie, anorexie, PICA, bâillements, dermite par photosensibilisation, encéphalopathie hépatique, diarrhée (peu fréquente).

Causes

- Intoxications
- Affections virales : TDVA : Theiler disease-associated virus, EHV (herpesvirus), fièvre aphteuse
- Affections bactériennes : Streptococcose
- Causes iatrogènes : antibiotiques, AINS, vermifuges
- Maladies auto-immunes
- Parasitisme

(113) (115) (27)

Hépatopathies chroniques

Signes cliniques

La maladie évolue de façon chronique sur plusieurs mois, et les signes cliniques peuvent apparaître même lorsque la cause initiale des lésions n'est plus présente, ce qui rend le diagnostic étiologique souvent complexe.

Les symptômes d'alerte couramment observés en clientèle comprennent une léthargie accompagnée d'une perte de poids. L'amaigrissement est un signe constant d'une atteinte hépatique chronique, et toute diminution de l'état corporel doit alerter le vétérinaire et le conduire à explorer les causes hépatiques. On peut également observer une évolution possible vers une dépression et une encéphalopathie qui peut survenir rapidement et de manière sévère.

Causes

- Affections virales peu fréquentes
- Maladies auto-immunes
- Intoxications
- Parasitisme

L'encéphalose hépatique

Plusieurs toxines sont probablement impliquées : la physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique est complexe. Des concentrations élevées d'ammoniaque dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été souvent mises en évidence.

Etapas des manifestations de l'encéphalopathie

1. Légers troubles du comportement qui passent inaperçus
2. Somnolence intermittente, irritabilité, désorientation, marche sans but, pousser au mur, tourner en rond
3. Hyperesthésie, stupeur, agression, dépression sévère, ptyalisme, bâillements
4. Décubitus, perte de la motricité, pertes de conscience, coma

Figure 28 : L'encéphalose hépatique

(116)

c. Particularités cliniques en fonction des hépatotoxiques

Les mycotoxines

Signes cliniques	Nombre d'animaux
Dysorexie, anorexie	18
Modifications progressives du comportement	18
Perte de poids progressive	18
Diarrhée	2
Ulcérations dans la cavité orale	18
Lésions des jonctions cutanéomuqueuses labiales	18
Prurit labial	18
Absence de coagulation du sang prélevé dans un tube sec	18
Coloration jaune des muqueuses	8
Bâillements	8
Lésions des muqueuses vaginales	6
Lésions entre les antérieurs	2
Episode soudain d'ataxie, faiblesse, dyspnée, troubles neurologiques qui rétrocedent temporairement à la fluidothérapie additionnée de dextrose, de chlorphéniramine et d'adrénaline	4
Myocardite	1
Congestion des muqueuses oculaires	20
Ictère des muqueuses vaginales	1
Dystocie et rétention des annexes foetales	3
Prolapsus rectal	2
Mort subite	2
Absence de coagulation du sang post mortem	20
Cirrhose hépatique (examen nécropsique)	20

Figure 29 : Signes cliniques des intoxications aux mycotoxines

(117)

Signes cliniques de 20 chevaux décédés suite à une mycotoxicose , dans une étude menée par R.K.Dedar , au sein de l'ICAR (National Research Center on Equines, Hisar, India

Les aflatoxines

Une expérimentation clinique a mis en évidence un tableau clinique comportant une hyperthermie associée à une tachycardie et une tachypnée, des coliques, une hémorragie fécale et des convulsions. Toutefois il est difficile, au regard des différentes études menées à titre expérimental, il est difficile de différencier les manifestations cliniques attribuables à l'aflatoxine B1 et à la fumonisine, qui est retrouvée fréquemment dans le maïs et responsable de leucoencéphalomalacie. (42)

En revanche il semblerait que les mycotoxines n'affectent pas la digestibilité des nutriments. (118)

Les fumonisines

Les premiers symptômes apparaissent 5 à 10 jours avant le décès. On peut observer une dysorexie, une anorexie, suivie d'un œdème crânien et d'un ictère franc. Les concentrations de bilirubine sérique et des enzymes hépatiques sont élevées dans la plupart des cas.

L'intoxication par cette substance se manifeste sous deux formes : une forme neurologique, plus fréquente, et une forme hépatique moins courante. Ces deux formes peuvent se présenter de manière indépendante ou conjointe. L'espèce équine y est particulièrement sensible.

(37)

Les symptômes restent peu spécifiques et essentiellement en rapport avec l'atteinte hépatique. Ils doivent être corrélés à l'anamnèse et l'étude de l'environnement. (119)

Signes cliniques des intoxications aux
mycotoxines

Aflatoxines : symptômes d'une hépatopathie
+/- : hyperthermie, tachycardie,
tachypnée ,coliques hémorragie fécale,
convulsions

Phylloérythrine

Le trèfle est toxique sous toutes ses formes, fraîche et sèche. L'intoxication se manifeste sous deux formes. (120) (63)

➤ ***Photosensibilisation.***

Elle a été décrite dès le XIX^e siècle en Angleterre mais sa pathogénie a été très peu étudiée dans l'espèce équine. On sait que les phylloérythrines interviennent, comme cela a été démontré dans d'autres espèces. (59) (121)

Par définition, la photosensibilisation primaire n'englobe pas de lésions hépatiques. Cependant, certaines toxines, en particulier de plusieurs graminées, sont à la fois directement phototoxiques et hépatotoxiques. (47)

La photosensibilité hépatogène se manifeste sous forme d'une hépatite à laquelle s'ajoute d'autres signes. Cliniquement on observe un ictère, une encéphalopathie hépatique, une hyperbilirubinémie, une augmentation des acides biliaires sériques et des activités enzymatiques.

Le diagnostic devient plus difficile en cas de maladie hépatique chronique. De nombreux chevaux ne développent pas de photosensibilité avant des mois, voire des années, après une atteinte hépatique. Généralement, pendant l'hiver, le cheval est nourri avec du fourrage contaminé. Le foie est endommagé progressivement, mais en raison du faible ensoleillement des mois d'hiver, le cheval ne développe pas de photosensibilité immédiate. Les signes cliniques typiques apparaissent alors au printemps suivant. (47)

D'autre part, toute cause de cholestase hépatique peut entraîner une photosensibilité hépatogène chez les chevaux. La ligature expérimentale des voies biliaires entraîne une augmentation des concentrations sériques de phylloérythrine, de bilirubine et d'acides biliaires.

L'apparition d'une photosensibilité clinique nécessite l'action concomitante de 3 variables indépendantes.

- Tout d'abord, l'excrétion de la phylloérythrine doit être inhibée par des lésions hépatiques et une atteinte des voies biliaires.
- Deuxièmement, le cheval doit ingérer des quantités suffisantes d'aliments riches en chlorophylle pour produire de la phylloérythrine.
- Enfin, l'exposition solaire doit être suffisante pour permettre la photoactivation de la phylloérythrine dermique.

Toute variation à la baisse d'un de ces trois paramètres va agir comme paramètre limitant pour l'apparition de la photosensibilisation qui peut alors devenir périodique, voire saisonnière. (47)

On remarque que chez les chevaux, la cause la plus fréquente de cholestase est la nécrose et la fibrose intrahépatiques généralement induites par des toxines.

Il conviendra de différencier une intoxication avec les autres causes de cholestase parmi lesquelles : l'obstruction naturelle des voies biliaires liées à maladie bactérienne, une maladie bactérienne entérique, des migrations parasitaires ou une cholélithiase. Les atteintes hépatiques qui causent des dommages importants sont plus susceptibles d'entraîner une photosensibilité. En effet, les lésions doivent être suffisamment graves pour altérer la conjugaison de la phylloérythrine et son excrétion.

Les données récentes suggèrent que la toxine n'est pas le facteur le plus déterminant dans l'apparition des signes cliniques mais que des facteurs tels que le degré d'atteinte hépatique, l'alimentation, le métabolisme chlorophyllien ultérieur et l'exposition à la lumière jouent un rôle prépondérant. (47)

On peut alors observer un érythème, une dermatite, du prurit, des lésions crouteuses pouvant évoluer vers une pyodermite, sur les zones à peau blanches.

➤ *Trifoliose*

Le cheval est la seule espèce pour laquelle cette forme existe. Cette forme chronique, qui met du temps à se développer, se manifeste par une atteinte hépatique sévère. On la rencontre majoritairement chez des chevaux entretenus au foin ou sur des prés en surpâturage, la plante étant naturellement délaissée lorsque le choix est possible pour l'animal et apparaît après au moins un an de pâturage. (59) (121)

Le taux de mortalité est significativement plus élevé que dans d'autres pathologie hépatique. Il est aussi important qu'il ne l'est dans les cas de cholangiohépatite et d'hépatite chronique active. (122)

Les intoxications au trèfle se manifestent sous 2 formes :

- La photosensibilisation, aigüe ou chronique, avec des lésions de dermite sur les zones blanches
- La trifoliose, chronique, qui correspond à une atteinte hépatique sévère évoluant vers l'insuffisance hépatique

Lotaustraline

On observe un ictère secondaire à la cholestase, une atteinte hépatique et rénale. (123)

Diosgénine (saponines)

On a signalé que le panic érigé provoquait une photosensibilisation hépatogène chez les agneaux et les chevaux. (64)

On retrouve une anorexie, un amaigrissement, un ictère, une héptoencéphalopathie avec changement de comportement, peu de photosensibilisation, des coliques. (124) Systématiquement, tous les chevaux intoxiqués montrent des signes de léthargie, un ictère, une perte de poids. La mort est possible. Une intoxication chronique peut s'installer, aboutissant à une insuffisance hépatique. Ce processus peut prendre plusieurs années et dépend des doses ingérées. (125)

Lantadène A et B

On retrouve : perte de poids, anorexie, apathie, ictère, constipation, PUPD. Dans l'espèce équine la photosensibilisation se manifeste peu. On peut trouver des lésions croûteuses autour des naseaux et sur les zones où la peau est claire. (124)

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

La toxicité chronique est à l'origine d'une atteinte hépatique chronique, d'apparition progressive. L'animal ne présente aucun symptôme jusqu'aux stades avancés pendant lesquels apparaissent un ictère, une photosensibilisation, et tous les signes d'une insuffisance hépatite chronique ou d'une encéphalopathie hépatique. D'autres organes sont conjointement atteints : poumons, reins ... (78) (126)

Dans une étude, tous les poneys nourris au séneçon ont développé une hépatopathie terminale. Aucun signe clinique de maladie n'est apparu jusqu'à quelques jours de la mort pour la majorité des animaux. Les signes classiques de dépression et d'anorexie sont apparus un à trois jours avant la mort ou l'euthanasie. (80)

Le pronostic se révèle réservé à sombre lorsque les signes cliniques sont présents et dans tous les cas la carrière sportive des chevaux survivants est compromise du fait d'une intolérance à l'effort. (127)

Microcystine

On retrouve un tableau clinique évocateur d'une insuffisance hépatique chronique avec léthargie, coliques, diarrhées, muqueuses pâles. Hépatite chronique. Photosensibilisation en cas d'intoxication sub-létale. Décès rapide.

Il s'agit d'une intoxication rare et dont la manifestation clinique n'est pas spécifique. Son diagnostic reste difficile, surtout en l'absence de facteurs environnementaux évidents. Il est probable qu'elle soit sous-diagnostiquée par méconnaissance de la part des vétérinaires notamment. (90)

Fer

On retrouve une apathie, de la somnolence, une perte de poids et un poil altéré, des signes d'encéphalopathie. De façon moins fréquente on peut constater un ictère, une tachycardie, une polypnée mais généralement pas d'hyperthermie.

Les muqueuses présentent de multiples pétéchies et on peut trouver des hémorragies par exemple sur la membrane nictitante.

(128)

Néanmoins, aucun cas de surcharge en fer chronique et de toxicose n'a été pour l'instant décrit chez les équidés. (128)

Une publication rapporte une forte mortalité chez des poulains Shetland nouveau-nés après l'administration orale d'environ 16 mg/kg de poids vif de fumarate ferreux. Les lésions de ces poulains ont révélé une insuffisance hépatique aiguë. Des lésions similaires ont par ailleurs été retrouvées chez des poulains ayant reçu un digestif oral contenant du fumarate ferreux. Un autre épisode d'intoxication a également été décrit en 1983 aux Etats-Unis sous la forme d'une « hépatopathie toxique.

On pense que des carences en vitamine E et en sélénium seraient susceptibles d'accroître la sensibilité à l'intoxication au fer et que les poulains y seraient particulièrement sensibles, notamment dans les premiers jours de leur vie. (129)

Une autre étude a décrit un tableau clinique incluant anorexie, dépression, ictère, dyspnée, tremblements et dysfonctionnement du système nerveux central. Dans ce cas, le choc et le décès sont survenus le 7^e jour malgré l'administration d'une thérapie liquidienne de support. (98)

AINS

En cas d'intoxication les signes cliniques sont ceux d'une hépatite à laquelle peuvent être associés d'autres atteintes organiques majeures.

- Ulcérations gastriques
- Nécrose papillaire rénale
- Coliques

Les signes d'appel sont par conséquent assez peu spécifiques : perte de poids, apathie, léthargie. Il est toutefois possible d'observer des bâillements, de la fièvre, de la diarrhée intermittente, un œdème ventral, une douleur abdominale. (130)

SARMs

La clinique est non spécifique, en rapport avec une atteinte hépatique et possiblement des signes d'encéphalopathie. (131)

Les phosphides

L'intoxication se manifeste par de nombreux symptômes, plus ou moins présents selon les cas

- Tachycardie, tachypnée, dyspnée
- Hyperthermie

- Ataxie
- Odeur buccale de poisson
- Cyanose des muqueuses
- Fasciculations musculaires
- Le cheval se regarde les flancs ou se porte des coups dans l'abdomen
- Sudation importante, trémulations
- Augmentation des bruits bronchiques
- Mydriase
- Crises convulsives
- Coma

L'apparition des signes cliniques est généralement rapide après l'ingestion de phosphore de zinc, mais peut varier de 15 minutes à 4 heures après l'ingestion orale et peuvent même être retardés jusqu'à 18h.

(132) (107)

(105)

Tous les végétaux hépatotoxiques sont à l'origine de signes cliniques en corrélation avec une atteinte hépatique, aiguë ou chronique, évoluant dans la plupart des cas en insuffisance hépatique en l'absence de mesures thérapeutiques et environnementales précoces. La symptomatologie seule ne permet pas d'établir de diagnostic étiologique. En outre, l'observation de l'environnement et l'échange verbal avec les détenteurs des équidés incriminés n'est pas toujours fructueux dans la mesure où les lésions sont très souvent chroniques, avec des manifestations cliniques très postérieures à l'ingestion des toxines.

3. Examens complémentaires

Rappelons que l'atteinte hépatique n'est pas toujours accompagnée de signes cliniques, qui n'apparaissent qu'au stade de l'insuffisance hépatique. Afin d'orienter le diagnostic il convient d'utiliser les examens complémentaires mis à notre disposition, et en particulier les examens sanguins. (133)

a. Examen sanguin

Biochimie

Les aflatoxines

On observe :

- Une augmentation des ASAT
- Une augmentation du temps de prothrombine
- Une augmentation de la concentration de la bilirubine totale (37)

Les fumonisines

Typiquement, les concentrations de bilirubine sérique et des enzymes hépatiques sont élevées. (134)

On observe également :

- Une augmentation des albumines
- Une augmentation des protéines totales
- Une augmentation des IgG

La phylloérythrine

Contrairement à d'autres espèces, on ne trouve pas de phylloérythrine dans le plasma de chevaux cliniquement sains. (135)

On observe :

- Une hyperbilirubinurie
- Une augmentation des enzymes hépatiques
- Une augmentation des acides biliaires
- Une augmentation de l'ammoniac sanguin en cas d'encéphalopathie

Les microcystines

On observe :

- Une élévation des enzymes hépatiques
- Une hyperammoniémie, hyperkaliémie, hypoglycémie, hyperbilirubinémie

Parameters	Mean ± SE (Range)	Normal range (Gupta et al. 2002)	Parameters	Mean ± SE (Range)	Normal range (Gupta et al. 2002)
Gamma-glutamyl transferase (GGT) ((U/L) n = 11)	164 ± 40 (48-575)	5.0-21	LDH (U/L) n = 3	300 ± 151 (86-728)	374-519
Alkaline phosphatase (ALP) ((U/L) n = 6)	442 ± 37 (281-546)	107-210	Alanine aminotransferase (ALT) (U/L) n = 8	154 ± 34 (16.6-260)	12-56
Aspartate amino-transferase (AST) ((U/L) n = 7)	381 ± 74 (107-750)	251-452	Total cholesterol (mmol/L) n = 3	4.12 ± 0.78 (2.59-5.10)	1.17-2.12
Albumin (g/L) n = 8	30.6 ± 2.4 (20.0-40.0)	25.1-36.5	HDL cholesterol (mmol/L) n = 3	1.63 ± 0.41 (0.79-2.10)	0.65-0.73
Total protein (g/L) n = 9	75.4 ± 5.3 (52.0-104.9)	68.6-99.8	Triglyceride (mmol/L) n = 4	1.51 ± 0.10 (1.22-1.78)	0.12-0.78
Bilirubin total (µmol/L) n = 8	42.08 ± 9.58 (16.42-89.62)	10.26-30.79	Phosphorus (mmol/L) n = 3	1.20 ± 0.36 (0.68-1.91)	1.01-1.37
Bilirubin direct n = 8 (µmol/L)	11.29 ± 1.21 (3.76-17.10)	1.88-17.79	Calcium (mmol/L) n = 1	3.27	1.78-2.66
Urea (BUN) (mmol/L) n = 9	11.98 ± 1.85 (6.32-24.45)	8.92-15.71	Iron (µmol/L) n = 3	23.63 ± 1.97 (20.59-27.39)	
Creatinine (µmol/L) n = 8	95.47 ± 10.61 (61.88-161.77)	68.95-114.04	Total iron-binding capacity(µmol/L) n = 3	43.85 ± 1.91 (41.35-47.61)	
CK (U/L) n = 1	97.2		Transferrin saturation (%) n = 3	54 ± 5.03 (48-64)	
CK (U/L) n = 1	62				

Figure 30 : Profil biochimique de chevaux décédés de mycotoxicose d'après R.K.Dedar

(117)

Les diosgénines/saponines

On observe :

- Une augmentation des enzymes hépatiques

- Une augmentation significative des GGT, de la bilirubine totale et conjuguée, de l'ammoniémie, systématiquement.
- Une augmentation du temps de clairance de la sulfobromophtaléine, alors que les activités sériques d'iditol déshydrogénase, d'aspartate transaminase et de phosphatase alcaline sont variables.

(136)

Les lantadènes

On observe :

- Une hyperbilirubinémie de la bilirubine conjuguée presque systématique
- Une augmentation des enzymes hépatiques
- Une augmentation de la créatinine

Les alcaloïdes pyrrolizidiques

On observe :

- Un profil inflammatoire (leucocytose)
- Une hyperprotéïnémie, une hypoalbuminémie
- Une hyperammoniémie
- Une augmentation des enzymes hépatiques
- Une augmentation des acides biliaires
- La clairance de la sulfobromophtaléine sodique ne diminue pas avant que la maladie hépatique induite par l'AP ne soit avancée.

(137)

Les phosphides

On observe :

- Une acidose métabolique
- Une hypoglycémie

- Des anomalies variables

Le fer

On observe :

- Une thrombocytopénie, une lymphopénie, une augmentation du taux de prothrombine
- Une augmentation des enzymes hépatiques, des acides biliaires, de l'ammoniémie, de la concentration en fibrinogène
- Une acidose métabolique
- Une forte concentration sérique en fer

L'analyse sanguine révèle une neutrophilie, une lymphopénie, une élévation de la concentration en fibrinogène-FDPs. Tous les marqueurs hépatiques sont élevés, ainsi que la bilirubine (totale et conjuguée) et les acides biliaires. La concentration sérique de fer augmente de façon significative. En revanche les analyses d'urine et du fluide abdominal ne montrent pas de variations significatives. (138)

Les AINS

On observe :

- Une hypoalbuminémie
- Une hypoprotéinémie
- Une anémie modérée
- Une augmentation des CK et de la créatinine en cas d'atteinte rénale

Les SARMs

On observe :

- Une élévation des ASAT et des ALAT

Les phosphides

On observe :

- Une acidose métabolique
- Une hypoglycémie
- Un profil enzymatique très variable selon les individus

	Glucose	Bilirubine	Albumine	Protéines totales	Acides biliaires	Créatinine	Ammoniac	Créatinine	Taux de Prothrombine	Autres
Aflatoxines		↑							↑	
Fumonisine			↑	↑						IgG ↑
Phylloérythrine		↑			↑		↑			
Microcystines	↓	↑					↑			K ↑
Diosgénine		↑					↑			GGT ↑↑
Lantadènes		↑				↑				
Alcaloïdes pyrrolizidiniques			↓	↓	↑		↑			Leucocytes ↓
Phosphides	↓									
Fer					↑		↑		↑	Lymphocytes ↓ Fibrinogène ↓ Fer sérique ↑
AINS						↑				CK ↑ GR ↓
Phosphides	↓									

Figure 31 : Principales modifications sanguines en dehors des variations des enzymes hépatiques

Autres examens

D'autres examens plus spécifiques peuvent être mis en œuvre afin d'étayer une hypothèse clinique et éventuellement ajouter des éléments au dossier d'assurance le cas échéant.

- *Intoxication au fer* : On peut observer une élévation des concentrations de fer sérique ainsi que de fer libre et lié tissulaires. Toutefois chez le cheval les valeurs usuelles admises peuvent fréquemment être dépassées sans signification clinique. Ainsi, une élévation des valeurs est peu significative isolément. Il convient de corréliser son interprétation avec la clinique et le résultat des autres examens tels que l'histologie.
- *Aflatoxines* : différents tests sont disponibles sur le marché. La plupart des laboratoires utilisent le test rapide par dosage immunoenzymatique (ELISA). Certains proposent la technique LC-MS/MS qui consiste en une chromatographie en phase liquide couplée à une spectrométrie de masse. Enfin il existe une chromatographie en phase liquide ou gazeuse à haute pression (HPLC/GC). Les tests se font sur des prélèvements sur animal malade. Les recherches de mycotoxines sur l'alimentation restent en revanche souvent peu concluantes.
(139)
- *Fumonisine* : les tests et leurs limites sont les mêmes que ceux vus concernant les aflatoxines.
- *Phylloérythrine* : il n'existe à l'heure actuelle aucun test de laboratoire spécifique.
- *Diosgénine (saponine)* : il n'existe à l'heure actuelle aucun test de laboratoire spécifique.
- *Lantadènes* : il n'existe à l'heure actuelle aucun test de laboratoire spécifique.
- *Alcaloïdes pyrrolizidiniques* : les techniques de détection sérologique par chromatographie existent
- *Microcystines* : il n'existe à l'heure actuelle aucun test de laboratoire spécifique.
- *AINS* : les techniques de détection sérologique par chromatographie existent

(43) (32) (140) (12)

b. Echographie

L'échographie est devenue un examen complémentaire de choix. Elle présente de nombreux avantages. Son caractère non invasif, sa facilité de mise en œuvre, son coût abordable permettent de l'utiliser afin de visualiser certaines anomalies hépatiques et d'orienter le diagnostic. En revanche, elle ne saurait, seule, permettre de conclure à un diagnostic étiologique dans la mesure où il n'existe aucune lésion pathognomonique concernant les intoxications.

Le foie est localisé dans la partie crânio-ventrale droite et en partie médiale, entre les 7° et 14° espaces intercostaux. On peut le trouver également sur le côté gauche, crânio-ventralement entre les 6° et 9° espaces intercostaux.

Les vaisseaux hépatiques et les conduits biliaires peuvent être évalués ainsi que la veine porte. Le foie sain apparaît homogène, hypoéchogène et uniforme comparé à la rate.

On peut citer quelques lésions et leurs images :

- Hépatite : on observe un arrondissement des bords du foie
- Hépatite aigüe : on note une hypertrophie générale avec des zones hyperéchogènes, des irrégularités
- Amyloïdose : selon le stade, on observe des masses de plus en plus échogènes, jusqu'à obtenir des ombres acoustiques
- Atteinte des conduits biliaires : on observe des conduits plus larges, épaissis. Le duodénum proximal peut être altéré.
- Abscess
- Cirrhose hépatique : on note des zones diffuses échogènes dans le parenchyme

(141)

ECHOGENICITE	LESIONS
Anéchogène	<ul style="list-style-type: none"> - Kystes - Hématomes - Abscès
Hypoéchogène	<ul style="list-style-type: none"> - Hématome - Abscès - Métastase
Hyperéchogène	<ul style="list-style-type: none"> - Abscès - Lithiase biliaire - Carcinome hépatocellulaire
Echogénicité mixte	<ul style="list-style-type: none"> - Métastase lymphome - Tumeur hépatique - Hématome - Abscès - Kyste remanié

Figure 32 : Echogénicité du foie en fonction des lésions hépatiques nodulaires

On trouve des lésions communes à de multiples organes mais également des lésions plus spécifiques

(142)

Taille du Foie	Echogénicité du parenchyme hépatique				
	Non modifiée	Hyperéchogénicité		Hypoéchogénicité	
		Affection	Signes associés	Affection	Signes associés
Normale à augmentée		Fibrose hépatique		Congestion veineuse	Dilatation des veines sus-hépatiques
		Hyperlipémie, stéatose	Atténuation du faisceau ultrason	Hépatite aigüe : intoxications, migrations larvaires	

		Cholangiohépatite, cholangite, lithiase biliaire	Canaux biliaires dilatés, lithiases Epaississement des parois des canaux		
		Lymphome hépatique	Altération de l'architecture du parenchyme		
Normale à diminuée	Maladie de Theiler	Fibrose hépatique		Maladie de Theiler	
				Hépatite aigüe : intoxications, migrations larvaires	

Figure 33 : Echogénicité du parenchyme hépatique et orientation diagnostique

L'échographie est un excellent outil diagnostique des lésions hépatiques

(142)

Dans certains cas les modifications visibles restent frustrées. Ainsi par exemple, dans le cas d'une intoxication au fer on pourra tout au plus observer un arrondissement des bords du foie et une hétérogénéité plus ou moins marquée.

(138)

c. Biopsie

Il est possible de procéder à une biopsie hépatique antemortem. Elle est toutefois peu réalisée en pratique si ce n'est en clinique, en raison de ses difficultés de mise en œuvre et du coût engendré. L'échantillon obtenu permet une étude histologique. (1)

L'analyse histologique permet de diagnostiquer de nombreuses modifications structurelles, de détecter les infiltrats inflammatoires, certaines infections, une hémossidrose la présence d'une

hyperplasie biliaire. Rarement, les lésions sont pathognomoniques et permettent de poser un diagnostic comme c'est le cas en cas d'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques. (143)

Toutefois, des études ont démontré l'absence de corrélation entre l'importance des lésions histologiques observées et la sévérité des signes cliniques. Pour établir un pronostic, il est nécessaire de se référer à son expérience clinique, et ne pas s'en remettre entièrement aux examens complémentaires, quels qu'ils soient. (133)

Choix du site de biopsie

Avant l'utilisation courante de l'échographie, la biopsie du foie était réalisée de manière aveugle au niveau du 13^e ou 14^e espace intercostal droit, à mi-chemin entre deux lignes tracées à partir de la tubérosité coxale. Une ligne était tracée jusqu'à la pointe de l'épaule et l'autre jusqu'à la pointe du coude. Dans la plupart des cas, cette méthode permettait d'obtenir une biopsie du foie sans complication.

Cependant, cette technique empirique peut entraîner plusieurs complications, telles que la ponction d'autres organes, notamment le contenu intestinal, ou la nécessité de pratiquer plusieurs ponctions pour localiser le foie en raison de variations anatomiques d'une personne à l'autre. Par conséquent, cette méthode devrait être évitée et pourrait engager la responsabilité du praticien pour défaut de moyens.

Si une pathologie locale est identifiée par échographie, il est évident que la biopsie doit être réalisée à cet endroit précis. Dans le cas contraire, un site est choisi à l'écart des vaisseaux sanguins et où le tissu hépatique semble suffisamment épais. La profondeur de prélèvement idéale est d'environ 5 cm.

Si l'échographie révèle la présence d'un kyste hydatique ou d'un abcès, la ponction est contre-indiquée à cet endroit. (144)

Technique de biopsie

1. On procède à une sédation (alpha-2 agoniste et butorphanol)
2. On choisit le site de biopsie, on rase et on marque. On reste attentif au passage des vaisseaux et nerfs intercostaux, caudaux à chaque côte.
3. On procède à l'asepsie classique
4. On procède à une anesthésie locale à travers toutes les couches
5. On place la sonde dans un manchon stérile ou un gant stérile sans oublier le gel
6. On incise la peau avec une lame de 15
7. On vérifie le fonctionnement du trocart et de l'aiguille
8. On avance l'aiguille à biopsie dans le péritoine pariétal, puis on marque une pause pour vérifier l'alignement et on observe le mouvement rythmique du diaphragme afin de coordonner le passage de l'aiguille avec l'expiration.
9. On avance l'aiguille, la tirer et la rétracter rapidement et sans à-coups, idéalement au cours d'une seule expiration
10. On place l'échantillon dans une solution saline formelle à 10 %. Pour une recherche bactérienne on place un deuxième échantillon dans un pot stérile.
11. On procède au nettoyage de la zone et rarement on pose une agrafe puis on pose un pansement pour 48h.
12. Il est conseillé d'administrer un AINS en une fois afin de prévenir la douleur post intervention
13. Le repos au box est conseillé pendant 24h.

Figure 34 : Technique de biopsie (144)

Complications

Le praticien y est peu confronté. Néanmoins il peut advenir quelques complications parmi lesquelles on peut citer hémorragies, coliques, péritonite, cellulite, pleurésie, pneumothorax voire hémothorax. Lorsqu'on suspecte un foie atteint d'hépatite aiguë ou de lipidose, on sera particulièrement précautionneux. Les bénéfices / risques du prélèvement devront être évalués de façon prudente en raison de la nature particulièrement friable du parenchyme. (145)

d. Autopsie et lésions histologiques

Aflatoxicose

L'autopsie révèle un foie jaune-brun avec une nécrose centrolobulaire avec vacuolisation des hépatocytes et hyperplasie des canalicules biliaires., une fibrose périportale, un ictère, des hémorragies, des exsudats trachéaux et une urine rouge brune foncée chez tous les individus décédés. On peut également trouver une stase biliaire, des hépatocytes irréguliers en taille et forme, ainsi qu'une néphrose tubulaire. Dans tous les cas, l'endothélium vasculaire et les hépatocytes sont sévèrement atteints. (146) (42)

Une publication rapportant deux cas de suspicion d'aflatoxicose aigue décrit une encéphalomalacie des hémisphères cérébraux, une hyperplasie des canaux biliaires, une fibrose hépatique, une infiltration graisseuse du rein, des hémorragies digestives et une dégénérescence du myocarde. L'analyse de l'alimentation, riche en maïs, révélait un taux de contamination par l'AFB I de 216 à 940 ppb, ainsi que la présence d'AFBI dans le foie. (147)

La présence d'une prolifération des canalicules biliaires, une stase biliaire, et une néphrose rénale orientent vers une intoxication subaiguë. (40)

Fumonisine

On observe une inflammation et une nécrose cellulaire ainsi qu'une fibrose tissulaire autour de l'aire portale et une nécrose veineuse. Les canaux biliaires apparaissent dilatés, leur paroi est épaissie. (44) (134) (148)

Intoxication au trèfle

La description des lésions est très homogène et a fait l'objet de nombreuses publications.

L'observation de l'organe montre une hépatomégalie significative avec des bords arrondis et des bandes fibreuses sur toute sa surface. Sa coloration est vert-brun ou vert-jaune. L'ictère est fréquent. On peut également observer une lipidose multifocale. Le parenchyme est ferme, avec une consistance élastique dense. Il peut être de taille diminuée avec une accentuation des lobes. (59) (125)

L'histologie révèle une fibrose périlobulaire et une prolifération des canaux biliaires. La fibrose commence dans la région portale puis progresse graduellement pour aboutir à une fibrose périlobulaire sévère. (59) On observe une désorganisation de la masse des hépatocytes qui apparaît divisée, une nécrose individuelle marquée des hépatocytes avec des cellules légèrement turgescentes, vacuolées à noyaux élargis. Une chromatine anormalement agglomérée est fréquemment observée. On y remarque des quantités accrues de pigment brun doré. On relève en outre des infiltrations lymphocytaire et de macrophage en région portale.

Les canalicules biliaires apparaissent distendus avec un nombre de villosités diminuées. Les cellules de Kupffer sont également atteintes. Parmi les lésions associées on a rapporté une atteinte de l'endocarde et de l'oreillette droite, des lésions gastriques. (125)

Diosgénine

Lors d'une étude portant sur 6 chevaux, l'examen histologique du foie a révélé la présence de lésions d'hépatite chronique avec différents degrés de fibrose. Tous les chevaux avaient consommé de l'herbe à choux (*Panicum coloratum*) pendant des périodes variables. De plus, trois chevaux sains qui avaient été nourris exclusivement avec du foin de kleingrass pendant 90 jours ont développé des lésions hépatiques similaires à celles observées chez les 6 chevaux atteints d'hépatite chronique, ainsi qu'une augmentation de l'activité de la gamma-glutamyltransférase sérique. Les lésions hépatiques caractéristiques des deux groupes de chevaux comprenaient une fibrose hépatique en forme de pont, une cholangite et une régénération hépatocellulaire. (136)

L'organe cible chez les chevaux, comme chez tous les animaux affectés, est le foie, où la toxine induit une nécrose centrolobulaire. (37)

La nécrose hépatocellulaire multifocale et parcellaire est une lésion systématiquement rencontrée, ce qui permet de déduire que les saponines sont hépatotoxiques.

D'autres travaux sont nécessaires afin déterminer le mécanisme de pathogenèse de l'hépatotoxicité provoquée par les saponines. (149)

Les lantadènes - Lantana Camara

Les membranes des canaux biliaires sont atteintes en premier lieu, avec une cholestase non accompagnée de nécrose. Dans un deuxième temps, le fonctionnement des membranes cellulaires est altéré puis la cellule dysfonctionne. La sécrétion biliaire hépatique est inhibée. S'en suivent des modifications cellulaires au niveau des hépatocytes dont on ne sait pas si elles sont directement liées à l'action toxinique ou secondaires à la cholangite. (71) (73) (123)

La cholestase intrahépatique induit une photosensibilisation et un ictère en raison d'une rétention de bilirubine conjuguée. (73)

Toutefois, les lésions hépatiques sont potentiellement réversibles et on observe une régression de la cholestase lorsque le taux de toxines passe en dessous du seuil toxique. (71) (123)

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

Une hépatopathie mégaloctytaire progresse proportionnellement à la consommation d'alcaloïdes. (137) (114)

Jusqu'à 80% des noyaux des hépatocytes peuvent être altérés avec une apparition de vacuoles intranucléaires correspondant à des invaginations cytoplasmiques. Ces modifications sont difficiles à retrouver post mortem, c'est pourquoi en cas de suspicion d'intoxication aux alcaloïdes, la biopsie reste un examen complémentaire de choix.

Dans un deuxième temps se développe une hyperplasie biliaire avec une augmentation des cellules épithéliales biliaires ainsi qu'une multiplication des canaux biliaires en zone portale. Enfin une fibrose portale d'abord observée autour des canaux biliaires et une nécrose hépatocytaire diffuse viennent compléter les lésions hépatiques. On note que la mégaloctyose n'est pas toujours observée lors des biopsies mais systématiquement post mortem. L'ensemble des lésions peut être évocateur d'une cirrhose du foie. (80) (79)

Le tableau des lésions n'est pas toujours très étayé. Dans une étude portant sur des poneys intoxiqués, les changements macroscopiques se limitaient à des foies rétrécis, pâles et fibrotiques. (80)

Microcystines

Les toxines de *Microcystis* agissent sur la contraction et l'agrégation des microfilaments d'actine, ainsi que sur le déplacement et la rupture des filaments intermédiaires de cytokératine, dans des hépatocytes en culture. Histologiquement, on retrouve ainsi une rupture des sinusoides, une fuite de sang dans le tissu et une désintégration des hépatocytes apparaissant macroscopiquement sous forme de perturbation lobulaire étendue. (91)

Fer

On observe un ictère, une fibrose variable, une nécrose hépatique de degré variable, une hyperpigmentation de l'intestin grêle, accompagné d'une thrombocytopenie et d'une lymphopénie. Le parenchyme apparaît ainsi de taille variable, sa coloration peut être brun rouille et il peut présenter des structures en nodules, avec une consistance générale augmentée. La capsule hépatique apparaît modérément amincie.

L'histologie révèle une prolifération des conduits biliaires avec une cholestase et une infiltration cellulaire inflammatoire en région péri portale. On trouve localement des foyers nécrotiques accompagné par une infiltration lymphocytaire. On retrouve de l'hémosidérine intracellulaire.

(138) (96) (128)

Concernant l'accumulation d'hémosidérine dans le foie, elle peut également concerner d'autres organes, tels que le pancréas, les poumons, la rate, le cerveau, les muscles, les reins, les intestins, les membranes synoviales, les ganglions lymphatiques, les glandes thyroïdes et les glandes surrénales.

(128)

Phosphides

Il existe peu d'informations sur les lésions qui se développent à la suite d'une intoxication aiguë au phosphore métallique chez les chevaux, comme c'est le cas pour d'autres espèces animales.

Les lésions rencontrées sont considérées comme peu spécifiques et touchent de nombreux organes. Néanmoins la présence d'oedèmes notamment cérébraux et pulmonaires et d'une nécrose myocardique constituent autant de lésions orientant le diagnostic.

Plusieurs études convergent et documentent des cas de chevaux exposés accidentellement à des phosphures métalliques. Dans tous les cas, une stéatose hépatique était présente. Il en a été conclu qu'en présence de mort subite ou très rapide, la présence de lésions de stéatose aiguë prend une valeur diagnostique. La suspicion sera renforcée en cas de présence de phosphure sur le site. Dans l'idéal elle oriente vers un test de détection du gaz phosphine, à partir du contenu stomacal. (106)

Une étude décrit une stéatose microvésiculaire diffuse modérée avec une hémorragie principalement porto-périportale. Les hépatocytes étaient gonflés, avec des noyaux centraux entourés de très nombreuses vacuoles d'une taille de 1µm. La nécrose était absente. La nature lipidique des vacuoles a été confirmée sur des coupes congelées à l'aide de rouge à l'huile O et par post-fixation en tétroxyde d'osmium (Fig. 4). Les vacuoles ne contenaient pas d'hydrates de carbone.

Le mécanisme d'intoxication ferait ainsi intervenir un processus de lipidose microvésiculaire. D'autres mécanismes tels que la formation de radicaux libres contribueraient à l'évolution de l'intoxication vers le décès du patient. (106)

Heureusement, la dégradation des phosphures métalliques dans l'environnement est rapide (quelques semaines dans les conditions les moins favorables et quelques jours en cas d'humidité adéquate). (106)

Avertissement

La voie orale est la voie la plus fréquente par laquelle les chevaux s'intoxiquent. Il est très important de noter que l'inhalation du gaz phosphine par le manipulateur lors de l'examen nécropsique est elle-même une source potentielle d'intoxication. Dès lors que l'on s'oriente vers un empoisonnement au phosphure, il convient de s'équiper avec les équipements de protection individuels adéquats, congeler le contenu stomacal, de l'emballer de façon hermétique avant de l'envoyer pour analyse. (105)

La dose toxique chez les chevaux n'est pas connue, mais la dose létale chez d'autres espèces domestiques est de 20 à 40 mg/kg. (108)

Tableau comparatif des lésions induites par les toxiques : lésions hépatiques

TABLEAU COMPARATIF DES LESIONS INDUITES PAR LES TOXIQUES : LESIONS HEPATIQUES												
		Afla-toxines	Fu-mo-ni-sine	Trèfle	Panic érigé	Lan-tana	Sé-ne-çon	Cya-no-bacté-ries	Fer	AINS	SARMsα	Phos-phides
Taille du foie	Hypertrophie			√								
	Réduction de taille						√					
Fibrose	Périportale	√	√	√		√	√		√			
	Péribulbulaire			√	√		√					
Coloration	Vert/brun/jaune			√								
	Pâleur	√										
	Brun rouille								√			
Nécrose	Centrolobulaire	√	√		√				√			
	Diffuse		√	√					√			
Forme	Accentuation des lobes			√								
Capsule	Amincissement								√			
Hépatocytes	Altérations structurelles	√		√		√	√	√				√
	Désorganisation			√								
Stéatose												√
Cirrhose							√					
Parenchyme	Ferme, élastique			√								
	Aspect nodulaire						√		√			
Lipidose	Multifocale			√								
Vasculature		√	√									
Canaux biliaires	Hyperplasie	√		√			√					
	Cholangite	√			√	√						
	Cholestase					√			√			
	Multiplication						√		√			
	Distension			√								

Figure 35 : Tableau comparatif des lésions induites par les toxiques : lésions hépatiques

TABLEAU COMPARATIF DES LESIONS INDUITES PAR LES TOXIQUES : LESIONS DIVERSES												
		Afla- toxines	Fumo- nisine	Trèfle	Panic érigé	Lan- tana	Sen- çon	Cyano- bacté- ries	Fer	AINS	SARMs	Phos- phides
Ictère		√		√		√			√			
Exsudats trachéaux		√										
Urine rouge foncée		√										
Néphrose tubulaire		√										
Hémorra- gies diges- tives		√										
Encéphalo- malacie		√										
Lésions gas- triques				√								
Hémosidé- rose									√			
Dégénéres- cence myo- carde		√										
Hyperpig- mentation IG									√			
Endocar- dite				√								

Figure 36 : Tableau comparatif des lésions hépatiques induites par les toxiques : lésions diverses

Compte rendu d'autopsie d'un cas typique d'intoxication au phosphore

Les muscles du cou sont apparus excessivement cyanosés lors de l'autopsie. En outre, des pétéchies étendues ont été observées sur la surface interne des muscles intercostaux thoraciques. Des gouttes d'eau étaient visibles sur la surface interne de la paroi abdominale et des muscles intercostaux thoraciques et du péritoine. Le contenu de l'estomac était aqueux et gris foncé. En outre, la muqueuse gastrique était également grise. Le foie avait un aspect sombre et le duodénum adjacent était gazeux et noirci. Les reins présentaient une autolyse avec des zones d'hyperémie médullaire. Outre la décomposition, une odeur spécifique semblable à l'arôme d'ail ou de gaz naturel pouvait être sentie.

Bien que les poumons soient de taille normale, de nombreuses hémorragies pétéchiales ponctuelles ont été observées sur la surface interne voisine des muscles intercostaux. Des décolorations gris noir ont été observées sur la muqueuse trachéale. Les cœurs étaient normaux en termes de taille et de texture. Cependant, les veines superficielles des cœurs étaient congestionnées et le sang s'infiltrait dans les tissus myocardiques environnants. Les muscles cardiaques étaient hyperhémiques et les ventricules contenant du sang sombre non coagulé avec imbibition de sang dans l'endocarde. La moelle des reins modérément autolysés était légèrement hyperhémique. Le contenu de l'estomac était gris, liquide et odorant et la muqueuse gastrique était d'un gris profond. À côté du foie noirci, le duodénum était fortement noirci et gazeux.

la présence d'une quantité détectable de PH₃ dans les échantillons. Grave inflammation de la muqueuse et de la sous-muqueuse gastriques, ainsi que la nécrose diffuse de l'estomac et de l'intestin.

sous-muqueuse, ainsi que la nécrose diffuse de l'épithélium gastrique, de la sous-muqueuse et de l'épithélium gastrique, de la sous-muqueuse et de la musculature. Le foie était gravement enflammé, avec une nécrose centrolobulaire et périportale, une congestion vasculaire sinusoidale et portale, ainsi qu'une légère sinusoidale et portale, ainsi qu'une légère filtration leucocytes périvasculaires.

Figure 37 : Compte rendu d'autopsie d'un cas typique d'intoxication au phosphore (132) (107)

e. Autres examens

D'autres investigations peuvent être mises en place, en fonction des symptômes développés et de l'intoxication suspectée. Ils peuvent en particulier utiles dans les cas suivants :

Aflatoxines

En général, on constate un délai de quelques semaines entre l'ingestion du toxique et l'apparition des premiers symptômes. Il est possible dans certains cas de retrouver des résidus d'aflatoxines dans les reins et l'urine. (134) (147)

Microcystines

L'observation du contenu stomachal peut révéler la présence de cyanobactéries.

Des tests concernant les urines sont en cours de développement. (90) (94)

Lantadènes

L'observation du contenu stomachal peut révéler la présence de lantadènes par analyse de portions microscopiques de feuilles ou analyse en laboratoire. (140)

AINS

On peut rechercher la présence de sang dans les crottins.

Une gastroscopie permet d'explorer d'éventuels ulcères gastriques

4. Diagnostic différentiel

a. Généralités

Les affections hépatiques sont assez fréquentes chez les chevaux mais il ne faut pas oublier qu'elles évoluent souvent à bas bruit et peuvent rester asymptomatiques jusqu'à l'apparition d'une insuffisance hépatique lorsque 70 à 80 % de l'organe n'est plus fonctionnel.

Les premiers signes cliniques sont souvent non spécifiques.

SIGNES CLINIQUES	PATHOGENESE
Fièvre	Abcès, hépatite aiguë, cholelithiase, néoplasie
Coliques	Hépatomégalie, inflammation, impaction gastrique
Diarrhée	Malabsorption par déficit biliaire, œdème intestinal, hypertension portale
Ténesme	Constipation, hépto-encéphalopathie
Ascite	Hypertension portale
Stéatorrhée	Malabsorption des lipides
Oedème	Hypoalbuminémie
Prurit	Accumulation d'acides biliaires au niveau cutané

Figure 38 : Signes cliniques et pathogénie

Certains symptômes plus spécifiques peuvent orienter le diagnostic

Ictère

Rappelons que l'ictère est dû à une hyperbilirubinémie et à une accumulation de bilirubine dans les tissus, ayant pour conséquence une coloration jaune/orange particulièrement visible au niveau des muqueuses et de la sclère.

Le diagnostic différentiel lors d'hyperbilirubinémie dépend de son origine :

- Elévation de la bilirubine totale :
 - Anémie hémolytique

- Insuffisance hépatique
- Anorexie
- Elévation de la bilirubine non conjuguée (indirecte) :
 - Anorexie
 - Anémie hémolytique
 - Insuffisance hépatique
- Elévation de la bilirubine directe (conjuguée)
 - Insuffisance hépatique
 - Cholélithiase
 - Cholangio-hépatite
 - Anémie hémolytique

(150)

Envécephalopathie hépatique

Les symptômes sont de nature neurologique.

La plupart des cas commencent de façon peu spécifique. Les signes cliniques peuvent simplement commencer par des troubles légers : apathie, anorexie, bâillements fréquents, . Dans ce cas il est fréquent que ces premiers symptômes passent inaperçus ou suscitent peu d'inquiétude la part des détenteurs d'équidés. Des symptômes plus alertants peuvent alors se manifester tels que de l'ataxie, une diminution du tonus musculaire, une paralysie laryngée, une dysphagie, une impaction gatrique, du pousser au mur, une démarche en cercle, des alternances de phases de stupeur et de comportements violents, la cécité , le décubitus et le coma.

(116) (151)

Photosensibilisation

Les signes sont très évocateurs mais n'orientent pas vers l'étiologie de l'atteinte.

On observe une dermite crouteuse étendue aux zones blanches évoluant vers une nécrose des tissus.

On note une dermite des zones blanches qui deviennent croûteuses, érythémateuses, épaissies puis nécrotiques. Elles sont en revanche peu indicatrices de l'étiologie de l'atteinte hépatique. (151)

b. Diagnostic différentiel par toxique

Toxique	Pathologies à envisager
Aflatoxine	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses • Maladie de Theiler • Leptospirose • Hépatite, cholangite, cholangiohépatite • Lipidose hépatique • Cholélithiase • Néoplasie
Fumonisin	<p>Pathologies neurologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologies virales : rage, arbovirose • Pathologies bactériennes : abcès • Traumatisme • Toxicose • Affection métabolique : hyperammoniémie • Néoplasie <p>Pathologies hépatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses • Pathologies virales (maladie de Theiler) • Pathologies bactériennes (leptospirose) • Hépatite, cholangite, cholangiohépatite • Affection métabolique : lipidose • Cholélithiase • Néoplasie
Intoxication par le trèfle	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses (alcaloïdes pyrrolizidinique, mycotoxines) • Pathologies virales (rage, encéphalite)

	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologies à protozoaire • Abscès cérébral ou méningite • Locoïsme • Narcolepsie • Toute cause d'atteinte hépatique
Diosgénine	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses • Maladie de Theiler
Lantadènes	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses • Maladie de Theiler
Alcaloïdes pyrrolizidiniques	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicoses • Encéphalite virale • Toute cause d'atteinte hépatique
Microcystine	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Theiler • Maladie de Tyzzer • Toxicoses (fer, végétaux)
Fer	<p><i>Chevaux adultes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les hépatotoxiques • Maladie de Theiler • Maladies provoquant une anémie hémolytique • Thrombocytopénie à médiation immunitaire • Cholangiohépatite bactérienne • Lymphosarcome <p><i>Foals</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Septicémie • Isoérythrolyse • Maladie de Tyzzer • Equine Herpès Virus

AINS	<ul style="list-style-type: none"> • Path. Bactérienne • Path à protozoaire (fièvre Potomac à Neorickettsia) • Path virale : coronavirus • Toxicité des antibiotiques • Maladies inflammatoires intestinales • Toxicités végétales • Néoplasie
SARMs	<ul style="list-style-type: none"> • Intoxication par un autre agent pharmaceutique ou toxique • Tumeur ovarienne

Figure 39 : Tableau de diagnostic différentiel par toxique (126) (81) (119) (140)

Comme on peut le constater, alors qu'il est relativement facile d'évaluer les lésions hépatiques, il est beaucoup plus difficile d'établir leur étiologie.

Bien souvent les symptômes sont peu spécifiques et évoquent plusieurs hypothèses diagnostiques. D'une façon générale il est indispensable de procéder à un examen clinique complet, de contrôler les paramètres hépatiques et dans la mesure du possible de procéder à une biopsie hépatique. Préalablement le recueil des commémoratifs, l'anamnèse, l'inspection minutieuse de l'environnement est une étape cruciale dans le diagnostic des intoxications.

En pratique il est essentiel que le praticien, grâce à son sens clinique et son expérience, établisse rapidement une liste restreinte d'hypothèses diagnostiques afin d'orienter les analyses et d'initier dans les plus brefs délais un traitement approprié. Outre le caractère d'urgence de certaines intoxications on ne peut omettre les limites financières évidentes de chaque propriétaire dans un contexte où les frais inhérents au traitement de soutien sera déjà conséquent.

Il est parfois impossible d'établir une étiologie de certitude, par manque de moyens, par impossibilité technique ou directement en lien avec la pathologie en elle-même (absence de résidus toxiques). Dans ce cas l'intime conviction du praticien est essentielle pour prévenir de nouvelles intoxications au sein de l'effectif et de prendre les mesures environnementales appropriées.

B. Traitements dans le cas d'une intoxication

Souvent, la mort est inévitable si on ne dispose pas immédiatement de tout l'arsenal thérapeutique nécessaire ou si le cheval a été exposé à une dose létale, considérant que l'atteinte organique précède les signes de défaillance hépatique qui apparaissent alors que le foie est déjà très altéré.

Ainsi, on peut citer le cas des phosphures pour lesquels on ne peut bien souvent que constater la mort de l'animal malgré tous les traitements mis en place dès lors que la dose ingérée correspond à la dose létale et considérant qu'il n'existe pas d'antidote.

Le taux de létalité en cas d'intoxication reste très élevé malheureusement. (55) (106)

1. Traitements non spécifiques

Ils consistent en des traitements symptomatiques, de soutien et éliminatoires.

(106)

Avant toute chose on commence s'assurer une voie veineuse par la pose d'un cathéter jugulaire que l'on prendra soin de bien fixer par des sutures.

a. Traitement symptomatique

En cas de suspicion ou d'intoxication avérée le traitement est avant tout symptomatique.

L'évaluation initiale et la stabilisation de l'animal doivent porter sur les ABC de base (voies aériennes, respiration, saignements, système cardiovasculaire, circulation et niveau de conscience). (111)

Afin de tranquilliser l'animal et d'assurer la sécurité des soignants, il peut être nécessaire d'effectuer une sédation, notamment en cas de forte douleur ou de troubles neurologiques. On utilisera de la détomidine, préférentiellement au diazépam qui est contrindiqué en raison de son effet aggravant l'encéphalopathie. L'utilisation de phénobarbital en cas de convulsions est indiquée en dépit de son métabolisme hépatique et en raison de son action protectrice contre le stress oxydatif cérébral. (150)

Molécule	Voie d'administration	Dose
Pentobarbital	IV lente	2-10 mg/kg
Acépromazine	IV	0.03-0.1 mg/kg
Xylazine	IV	0.5-1 mg/kg
Détomidine	IV	10-80 µg/kg
Romifidine	IV	35-105 µg/kg
Guaïfénésine	IV	50-100 mg/kg/h
Kétamine (associé aux alpha2-agonistes)	IV	2-5 mg/kg

Figure 40 : Molécules anti-convulsivantes ayant une AMM cheval

(150)

b. Traitement de support

Le premier traitement à mettre en place consiste en un soutien de la fonction hépatique. C'est un traitement d'urgence, à mettre en place dès que possible.

On peut citer la mise en place d'une fluidothérapie, afin de lutter contre les déséquilibres électrolytiques, déshydratation et l'hypoglycémie.

- Le lactulose (90 à 120 ml PO/6h à 8h, soit 333 mg/kg PO) diminue l'absorption intestinale de l'ammoniac en le convertissant en ammonium non absorbables. A défaut le vinaigre posséderait les mêmes propriétés acidifiantes (0.5 ml/kg PO BID).
- D'autre part les antibiotiques oraux comme la néomycine (10 à 30 mg/kg toutes les 8h) ou encore le métronidazole (15 mg/kg toutes les 6h) inhibent le développement des bactéries productrices d'ammoniac. Mais ce dernier étant métabolisé par voie hépatique, il convient de rester prudent quant à son utilisation.
- On peut prescrire des corticoïdes (dexaméthazone 0.05 à 1 mg/kg 5 à 7 jours puis doses décroissantes ou prednisolone 0.5 à 1 mg/kg PO/24h).
- Les prébiotiques, symbiotiques et probiotiques peuvent aider à la régulation de la flore intestinale.
- L'ornithine apporte des substrats importants pour la conversion de l'ammoniac en urée. (150) (152)

Il est recommandé d'adapter l'alimentation en suivant certaines directives. Tout d'abord, il est préférable d'opter pour des repas fractionnés, idéalement six repas ou plus par jour. L'alimentation doit être hypoprotéique, en privilégiant des protéines de très bonne qualité. Il est également important d'inclure une quantité significative de fibres dans l'alimentation. Les sources de carbohydrates recommandées comprennent l'avoine, le maïs, la pulpe de betterave et le foin. Cependant, il convient d'éviter la luzerne en raison de sa teneur élevée en protéines. Il est possible de compléter l'apport énergétique avec des lipides. En termes de supplémentation, il est nécessaire de fournir des vitamines B1 et acide folique, ainsi que des vitamines liposolubles (vitamine A, D, E et K1) en cas d'obstruction biliaire. Il est essentiel que les rations alimentaires soient suffisamment appétentes pour que le cheval se nourrisse correctement.

(127) (111) (153) (113)

Effet recherché	Molécule	Dose
Diminution absorption intestinale de l'ammoniac	Lactulose	90-120 ml PO/ 6 à 8h
	Vinaigre	0.5 ml/kg PO BID
Antibiothérapie	Néomycine	10-30 mg/kg/6h
	Métronidazole (! métabolisme hépatique)	15 mg/kg/6h

Diminution des processus inflammatoires	Dexaméthazone	0.5-1 mg/kg 5-7J puis doses régressives
	Prednisolone	0.5-1 mg/kg PO/ 24h
Soutien de la flore intestinale	Prébiotiques, probiotiques, symbiotes	
Élimination de l'ammoniac	Ornithine	

Figure 41 : Exemple de protocole de soutien

Le traitement doit être adapté à l'individu concerné, l'évolution de son état de santé et aux inévitables arbitrages financiers liés aux possibilités du propriétaire.

c. Traitement éliminatoire

Face à une intoxication aiguë, il est particulièrement urgent de mettre en place un traitement éliminatoire très rapidement, dès lors que le traitement de soutien a été établi. Il trouve son utilité même en cas d'intoxication chronique, bien que dans ce cas on dispose d'un peu plus de temps pour réagir, et dans ce cas il revêt toute son importance pour la récupération de l'animal. (153)

- On utilise des perfusions IV de fluides cristalloïdes additionnés de glucose et de potassium afin de maintenir la perfusion tissulaire et de corriger les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques. Attention à l'hyperhydratation, particulièrement en cas d'encéphalopathie.

Quantité de fluides à administrer (en litres) :

$(PV \times 0.04) + PV \times \% \text{ déshydratation} + \text{pertes anticipées}$

- Un lavage gastrique précoce est effectué.

- En cas d'hypoglycémie, on utilise le glucose 5 à 30 % à la dose de 1 à 2 mg/kg/min. On utilise du glucose à moindre dose si la glycémie est normale pour ses rôles dans la réduction de l'ammoniac, la néoglucogénèse et le catabolisme protéique.
- Si l'albumine est basse (< 20 g/l), on ajoute du plasma.
- Le potassium (20 mEq/l) aide les chevaux anorexiques qui se trouvent en hypokaliémie.
- Le mannitol peut être utile pour réduire l'œdème cérébral le cas échéant.
- On pense que la pentophylline, la vitamine E, l'acétylcystéine et la S-adénylméthionine (SAME) auraient un pouvoir antioxydant.
- En cas d'acidose (pH < 7.1), on peut utiliser les bicarbonates.
- La pentophylline (7.5 mg/kg PO BID ouTID), le SAME (12 mg/kg SID), la colchicine (0.03 mg/kg SID) permettent de limiter l'apparition de la fibrose, avec des résultats incertains

(152) (150) (151) (154)

- Administration de charbon actif (1 à 2 g/kg PV/5ml d'eau par sonde nasogastrique)

Guide d'utilisation du charbon végétal activé

- Mélanger 1 g de poudre de charbon dans 5 ml d'eau
- Préparer 1 à 2 g de charbon/kgPV, à diluer dans 2.5 à 5 litres d'eau
- Administrer via une sonde nasogastrique
- Répéter toutes les 4 à 6h en fonction des besoins
- Différer l'administration d'huile de paraffine

Figure 42 : Guide d'utilisation du charbon végétal activé

(109)

- Administration de laxatifs : huile de paraffine (2 à 4 l/500kg) mais différé du charbon actif car elle diminue son absorption
- Administration unique de cathartiques : sulfate de sodium ou de magnésium (250 à 500 mg/kg), sorbitol 70% (3 ml/kg), à éviter en cas de diarrhée profuse. Attention, ils agissent en provoquant un important appel d'eau dans le tube digestif (140) (109)

Mode de préparation et dose des substances cathartiques utilisables chez le cheval

- Sulfate de sodium (sel de Glauber) : 250-1000 mg/kg dissout dans 4 l d'eau tiède
- Sulfate de magnésium (sel d'Epsom) : 250-1000 mg/kg dissout dans 4 l d'eau tiède
- Sorbitol 70% : 3 ml/kg

Figure 43 : Mode de préparation et dose des substances cathartiques utilisables chez le cheval (109)

Effet recherché	Molécule	Posologie
Fluidothérapie	Ringer lactate	(PV × 0.04) + PV × % déshydratation 4-5 ml/kg/h entretien
Lutte contre l'hypoglycémie	Glucose 5-20 %	2 mg/kg/min
Lutte contre l'hypoalbuminémie	Plasma	4 l
Lutte contre hypokaliémie Anorexie	Potassium	20 mEq/l
Lutte contre l'œdème cérébral	Mannitol	0.25-2 g/kg en solution 20%
	Pentaphylline	7.5 mg/kg PO BID ou TID
Action anti-oxydante	Vit.E	
	Acétylcystéine	100 mg/kg dans dextrose 10 % IV sur 4h
	S-adényl méthionine	12 mg/kg SID
	Pentaphylline	7.5 mg/kg PO BID ou TID
Prévention de la fibrose	S-adényl méthionine	12 mg/kg SID
	Colchicine	0.03 mg/kg PV SID
	Bicarbonates	
Lutte contre l'acidose	Charbon activé	1-2 g/kg PV / ml eau (5l) Toutes les 4-6 h

Absorption des toxiques	Paraffine	2-4 ml/500g PO
Laxatif	Sorbitol	3 ml/kg PO

Figure 44 : Choix de molécules et leurs posologies dans le cadre des intoxications hépatiques

On peut évoquer le cas particulier de l'intoxication au phosphore de zinc. On trouve dans la littérature plusieurs cas qui ont vu leurs symptômes s'aggraver immédiatement après administration du traitement. On pense que le pH stomacal a chuté lors de l'ingestion médicamenteuse, comme le ferait la nourriture, favorisant ainsi la formation de phosphine. L'utilisation de charbon actif concomitamment à l'hydroxyde d'aluminium n'a pas suffi à éviter l'augmentation de l'acidité stomacal.

De ce fait, on conseille la pose d'une sonde gastrique de façon systématique. Une publication rapporte grande quantité de fumée blanche se dégageant de la sonde gastrique d'un cheval intoxiqué.

Le vétérinaire doit être attentif en cas de suspicion d'intoxication aux phosphures et prendre toutes les mesures de précaution nécessaires.. (108) (105)

Certains chevaux semblent se rétablir avec le traitement, puis rechutent quelques heures plus tard. (108)

2. Traitements spécifiques

La plupart du temps, aucun antidote n'est disponible. Dans le cas où il existe, il doit être administré dès que possible et même en cas de stabilisation de l'état général.

(71) (111)

a. Fer

Le but du traitement spécifique en cas d'intoxication par le fer consiste en la diminution de la concentration en fer dans l'organisme par une thérapie de chélation spécifique. Pour cela on utilise la déféroxamine. On la trouve sous étiquette humaine et on l'utilise à la dose de 5g d'une solution à 5% PO puis de 20 mg/kg IM toutes les 6 à 8 heures.

La thérapie par chélation devrait se traduire par des urines rouge-brun avec l'excrétion de quantités significatives de fer. (98)

Avant la mise en place du traitement, il faut prendre en considération les éventuels effets secondaires et le fait que son bénéfice clinique diminue fortement dès lors qu'on dépasse les 12 h suivant l'intoxication. En pratique l'option traitement éliminatoire associé à la chélation est rarement celle choisie en raison du coût élevé de l'ensemble du traitement, qui doit être maintenu jusqu'à ce qu'on descende à une concentration sérique inférieure à 53,7 $\mu\text{mol/l}$, et de l'état général très dégradé de l'animal.

(155) (128)

b. Aflatoxine

L'administration de L-méthionine à une dose de 25 mg/kg par voie orale est supposée lier les aflatoxines et réduire leurs effets toxiques. De plus, l'ajout de vitamine E naturelle à une dose de 6000 à 10000 UI par jour pour un cheval de 500 kg pourrait atténuer les lésions des membranes cellulaires. Bien que ces approches aient été expérimentées avec succès sur d'autres espèces, elles n'ont pas encore été validées pour une utilisation chez les chevaux.

(140)

c. Photosensibilisation

Les lésions liées à la photosensibilisation doivent faire l'objet d'un traitement particulier, en complément des traitements de soutien, de support et d'élimination.

Il convient de débrider les tissus nécrotiques, de procéder à un nettoyage efficace et d'appliquer des pommades hydratantes sur les plaies. On prendra soin de protéger les zones claires, avec l'utilisation de protections : masques, couvertures, guêtres. En cas d'impossibilité et dans l'idéal, le cheval ne sera sorti que la nuit.

La plupart des toxiques hépatiques ne disposent pas d'antidote et lorsqu'il existe il est souvent difficile à mettre en œuvre, soit raison du coût très élevé du traitement, soit du fait de la fulgurance de l'intoxication et du décès rapide de l'animal.

3.Pronostic

Il dépend de nombreux facteurs

- Race : certaines races et notamment les poneys en général semblent plus sensibles aux affections hépatiques, avec un pronostic plus sombre (122)
- Toxique impliqué

Intoxication	Pronostic
Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Très sombre
Lotaustraline/Phylloérythrine du trèfle	Très réservé
Mycotoxines	Sombre
Lantadènes	Bon si prise en charge dans les 24h et éviction Sombre si exposition prolongée
Diosgénine	Réservé à sombre
Microcystines	Très sombre
Fer	Bon à réservé
SARMs	Bon à réservé
AINS	Très bon à réservé

Figure 45 : Pronostic des intoxications hépatiques en fonction des toxiques impliqués

Il est important de souligner que selon les lésions hépatiques, des séquelles plus ou moins importantes perdurent. Même si cliniquement le patient semble normal, une partie du foie peut être endommagé, le rendant plus fragile à toute nouvelle atteinte et limitant ses performances sportives futures.

C. Prévention et gestion des risques

1. L'animal

Certains individus montrent naturellement plus de prudence et trient les plantes qu'ils ingèrent.

Néanmoins il a été établi que l'évitement de certaines plantes faisait l'objet d'un apprentissage social. Entre la 3^e et la 6^e semaine de vie le mimétisme maternel et la coprophagie permettraient au poulain d'acquérir certaines compétences alimentaires. Des études expérimentales ont été menées sur des rat mais certains points ont pu être extrapolés à l'espèce équine, en corrélation avec les observations. (156)

Il est bien évident que les sujets fragiles, en mauvais état général, atteints d'autres pathologies ou ayant des séquelles asymptomatiques d'atteintes hépatiques précédentes, seront plus sujets, non pas à l'intoxication elle-même mais à ses répercussions et à ses conséquences.

2. L'environnement

De façon générale les prairies doivent être régulièrement entretenues et traitées afin d'éviter la colonisation par des espèces de plantes toxiques. Il est recommandé de favoriser l'implantation de graminées adaptées au climat et aux conditions du sol par des semis réguliers et des amendements appropriés.

Le développement des plantes toxiques peut être limité par leur diagnose et leur arrachage, bien que cette technique puisse être difficile à mettre en œuvre. Enfin, le ramassage des crottins régulier limite l'apport d'azote disponible nécessaire à leur extension.

(157)

En fonction de l'agent toxique, différents paramètres entreront en jeu dans la gestion de l'environnement.

a. Mycotoxines

Les mycotoxines ont la particularité d'avoir de nombreuses synergies entre elles. De ce fait la détermination de taux admissibles dans les céréales n'a que peu de sens. De plus, la recherche dans le but de développer des variétés résistantes n'a pour le moment pas encore abouti à des résultats concluants. (38)

Les principales actions de prévention consistent en des traitements de décontamination après récolte, à savoir : un séchage rapide et conforme, de bonnes conditions de stockage de transport et d'emballage, une lutte efficace contre les insectes ainsi que l'utilisation d'agents naturels, chimiques et de l'irradiation. Quant à la fabrication d'aliments, il convient de respecter les cahiers des charges et bonnes pratiques. (39)

Au sein des écuries, certaines pratiques permettent de limiter les risques de développement des mycotoxines :

- De façon générale, la distribution d'une céréale unique sera à éviter, notamment si son mode de stockage n'est pas optimal. La variété des matières premières sera privilégiée. Ainsi, l'effet dilution évitera une ingestion d'une trop grosse dose de toxique dans le cas de contamination.
- Toute modification organoleptique de l'aliment doit conduire à son éviction.
- Les foins doivent être variés en variétés florales et bien secs.
- La pratique de trempage du foin permet seulement de limiter l'inhalation des toxines
- Les poussières doivent être limitées et sein de l'écurie, les sols peuvent être humidifiés avant balayage. Toutes les actions entraînant une mise en suspension de poussières (balayage, paillage...) doivent être effectuées hors de la présence des animaux (158)

b. Glycosides cyanogéniques

De nombreux facteurs, dont certains sont encore inconnus, interviennent dans la production des glycosides cyanogéniques par les plantes. Parmi ces facteurs on peut citer l'alternance du cycle nyctéméral, les cycles saisonniers, les facteurs physico-chimiques environnementaux, la génétique. La connaissance de ces facteurs est essentielle pour la gestion des pâtures et des plantations. Les recherches en matière de sélection génétiques permettent d'obtenir des variétés plus sûres et de meilleure qualité. (51)

c. Microcystine

La lutte passe par la surveillance et la limitation de l'eutrophisation de l'eau notamment par surveillance du ruissellement des eaux riches en matière organique.

Le risque de libération de microcystine à des niveaux élevés rend les stratégies d'assainissement dangereuses à mettre en œuvre. Par conséquent la lutte contre les microcystines consiste en une surveillance des eaux, une information aux populations, une limitation des accès aux sites contaminés. En ce sens, les services publics et sanitaires doivent communiquer, se coordonner et s'organiser. (95) (90)

Un autre moyen de lutte consiste en la limitation de l'eutrophisation de l'eau par exemple par la gestion du ruissellement des eaux riches en matière organique au niveau local.

SARMs

Il est nécessaire d'informer les détenteurs d'équidés du risque d'exposition via les suppléments dédiés à la performance commercialisés sur internet.

Tout complément doit être rangé dans les locaux où les chevaux n'ont pas accès. (130)

AINS

Les détenteurs d'équidés doivent être informés des effets des AINS à long terme, des risques en cas de surdosage et des effets secondaires éventuels.

Fer

Il est déconseillé de supplémenter en fer en l'absence de carence avérée. Une valeur moyenne de 40 ppm de fer doit être respectée dans les rations alimentaires .

Dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter les eaux de boisson qui trop riches en fer, même si elles ne semblent pas être une source d'intoxication.. (128)

Lotaustraline et Phylloerythrine du trèfle

Dans la mesure où les conditions d'intoxication sont peu connues, la meilleure prévention reste l'éviction du trèfle dans les pâtures et le foin.

Diosgénine

Le seul moyen de prévention reste l'éviction alimentaire. Le Panic érigé est suffisamment reconnaissable pour que cette mesure soit généralement facile à mettre en œuvre.

Lantadènes

Les Lantana sont des plantes d'ornement. On ne doit pas les conserver aux abords des écuries, des pâtures et de toutes les zones potentiellement accessibles aux chevaux.

On peut utiliser certains herbicides dans cette optique.

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

Il est important pour les détenteurs d'équidés d'apprendre à reconnaître les plantes incriminées dont la plus fréquente est le Seneçon de Jacob. Les traitements mis en place lors d'intoxication sont généralement vains, l'issue est le plus souvent fatale malgré tous les moyens mis en œuvre, par conséquent il est essentiel d'éviter toute ingestion. Cela passe par une bonne utilisation des herbicides et des pratiques de gestion des pâtures raisonnées.

Le meilleur moyen de prévention des intoxications hépatiques reste le contrôle de l'environnement :

- Contrôle des pâtures avec un entretien adéquat
- Contrôle du transport, de la conservation et de la qualité de toutes les ressources alimentaires
- Contrôle des lieux de stockage des produits toxiques afin de les rendre inaccessibles
- Contrôle et choix éclairés de plantes d'ornement dans les lieux accessibles aux chevaux
- Contrôle des lieux de promenade, notamment en cas de présence de points d'eau.

Conclusion

Le foie est un organe complexe, essentiel au bon fonctionnement de l'organisme et qui se caractérise par ses très grandes capacités de compensation avant que n'apparaissent les premiers signes cliniques lorsqu'il est altéré, dans sa fonction ou sa structure. Sa vocation de carrefour métabolique en fait une cible désignée pour tout type de toxiques.

Concomitamment les plantes ont développé au fil de l'évolution des mécanismes de défense chimiques contre l'attaque que constitue le pâturage.

Ainsi, de nombreuses plantes s'avèrent toxiques pour le système hépatobiliaire des chevaux. Mais il existe quelques autres éléments tels que le fer, ou des produits de l'industrie chimique qui s'avèrent hépatotoxiques primaires.

Il convient de connaître les sources toxiques, notamment végétales, de reconnaître les espèces incriminées. En tant que praticien, le vétérinaire doit savoir évaluer l'environnement dans lequel évolue ses patients et prendre les mesures adéquates lors d'intoxication, avec son sens clinique et aidé des moyens modernes d'investigation. Il faut toutefois rester conscient du pronostic généralement sombre associé aux intoxications déclarées malgré l'arsenal thérapeutique mis à disposition et en l'absence d'antidote spécifique.

Aujourd'hui, et compte tenu des enjeux climatiques et écologiques actuels, on assiste à un déplacement des populations végétales qui colonisent de nouveaux secteurs, à un changement de rapport entre les différentes espèces végétales. Les intoxications deviennent plus fréquentes, elles font à présent partie du quotidien du praticien qui doit se tenir au fait de l'évolution de l'écologie locale dans laquelle évolue ses clients.

Bibliographie

1. Piero, Claus - D.Buergelt - Fabio Del. Color atlas of equine pathology. s.l. : John Wiley and sons, 2014.
2. Palmer, Jubb - Kennedy -. Pathology of domestic animals 4th vol.2. s.l. : Harcourt.
3. Klaus-Dieter-Budras. Anatomy Of Horse. s.l. : Schlütersche, 2011.
4. Baronne. Anatomie comparée des mammifères domestiques - tome 3. s.l. : Vigot, 1996.
5. Louvain, Université Catholique de. Anatomie topographique du cheval. s.l. : Université Catholique de Louvain, 2007.
6. J.Thevenot. Contribution à l'étude échographique abdominale du cheval adulte. 2002.
7. Minnesota, Université du. <http://vanat.cvm.umn.edu/ungDissect/Lab13/Img13-7.html>. [En ligne] 2023.
8. —. <https://pressbooks.umn.edu/largeanimalanatomy/chapter/abdomen-1/>. pressbooks.umn.edu. [En ligne]
9. Eurell-Joam. Dellman's textbook of veterinary histology 6th. s.l. : Wiley-Blackwell, 2013.
10. J.C.Gardon, K.Satue - L.MiguelPastor - D.Chicharro -. Hepatic enzyme profil in horses. Hepatic disease of equids. 2022.
11. The equine liver in health and disease. Las Vegas : s.n., 2015. Proceedings of the 61st annual convention of american association of equine practioners vol.6. pp. 66-103.
12. ORBIO, Laboratoire. <https://www.orbio.fr/equides/analyses/biochimie/>. ORBIO laboratoire. [En ligne] 2023.
13. LR.Engelking. Equine fasting hyperbilirubinemia. Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine. 1993, Vol. 37, pp. 115-125.
14. KF.Trueman-JH-Lumsden-BJMacSherry. Examination of the origin of increased Equine Serum Alkaline Phosphatase concentrations. Can. Vet. Journal. 1983, 24, pp. 108-111.
15. AM.Hank-WE.Hoffman-RK.Sanecki-DJ.Schaeffer-JL.Dorner. Journal of Veterinary Internal Medecine. 1993, Vol. 7, 1, pp. 20-24.
16. k.Satue-JC.Gardon-A.Munoz. Use of labotory testing to diagnose liver and biliary dysfunction in the horse. Gastroenterol. Hepatol. Res. Vol.2. 2013, pp. 807-813.
17. Cornus, Julie. Valeurs usuelles en biochimie sérique chez le cheval selle français : données du laboratoire biochimiques de l'ENVA. Thèse d'exercice vétérinaire. 2010.
18. R.Klein-O.Nagy-C.Tothova-F.Chovanova. Clinical and diagnostic Significance of Lactate Dehydrogenase and Its Isoenzymes in Animals. s.l. : University of Vet. Med. and Pharmacy in Kosice, Slovakia.
19. JR.Thornton-MD.Lohni. Tissue and Plasma Activity of Lactic Dehydrogenase and Creatine Kinase in the Horse. Equine Veterinary Journal. 1979, Vol. 11, 4, pp. 235-238.
20. Barbara S. Horney, David J. Honor, A. MacKenzie , Shelley Burton. Stability of Sorbitol Dehydrogenase Activity in Bovine and Equine Sera. Clinical Pathology Veterinary. 1993, Vol. 22, 1, pp. 5-9.
21. Comment interpréter et explorer une augmentation des enzymes hépatiques lors d'un bilan biochimique sur un cheval sain adulte. Dauvillier, Julier. s.l. : AVEF 2012,40 emes journées annuelles, 2012.
22. Cube-Vet. https://www.scilvet.fr/fileadmin/editors/France/Informations_scientifiques/IMPRESSION_Lettre_d_information_GLDH_31072019.pdf. <https://www.scilvet.fr>. [En ligne]
23. JS.Thomas. Overview of plasma proteins. Schalm's Vet. Haematology. 5th, 2000, pp. 891-897.

24. A.Durham-JR.Newton-K.Smith-MH.Hillyer-LL.Millyer-MR.Smith-CM.Marr. Restrospective analysis of historical , clinical, ultrasonographic, serum biochemical and haematological data in prognostic evaluation of equine liver disease. *Equine Vet. Journal.* 2003, 35, pp. 542-547.
25. Bachy, Véronique. DMV, PhD, immunology. s.l. : conversation, 2023.
26. R.Walton, Dennis J.Meyer-. *Equine clinical pathology.* s.l. : Walton, 2014.
27. D.Bergero-J.Nery. Hepatic diseases in horses. *J.Anim.Anim.Nutr.* 2008, 92, pp. 345-355.
28. A.Durham-K.Corley-J.Stephen. Management of horses with hepatic disorders. *The Equine Hospital Manual.* Blackwell, 2008, pp. 524-532.
29. KE.Whitwell-AS.Blunden. Pathological findings in horses during an outbreak of the paralytic form of Equid herpesvirus type I (EHV-1) infection. *Equine Veterinary Journal.* 1992, Vol. 24, 1, pp. 13-19.
30. JA.Garcia-MA.Navarro. Clostridium piliform infection (Tyzzer disease) in horses : retrospective study of 25 cases and literature review. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 2022, Vol. 34, 3, pp. 421-428.
31. A.Verma-B.Stevenson-B.Adler. Leptospirosis in horses. *Veterinary Microbiology.* 2013, Vol. 167, 1, pp. 61-66.
32. HJ.West. Evaluation of total plasma bile acid concentrations for the diagnostic of hepatobiliary disease in horses. *Research in Veterinary Science.* 1989, Vol. 46, 2.
33. B.Delvescovo-J.Tomlinson-S.DeNotta-E.Hodge-L.Bookbinder-H.O.Mohammed-TJ.Divers. Bile acides, Direct Bilirubin and Gamma-glutamyltransférase as Prognostics Indicators for Horses with Liver Disease in the Eastern United States : 82 cases (1997-2019). *Journal of Equine Vet. Science.* 2021, Vol. 105.
34. S.DeNotta-J.Thomas. Clinical pathology in the Adult Sick Horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Prac.* 2020, 36, pp. 105-120.
35. AG.Rico-JP.Braun-P.Benard-AA.ElHassan-A.Gazieux. Tissue Distribution and Blood Levels of Gamma-Glutamyl-Transferase in the Horse. *Equine Veterinary Journal.* 1977, Vol. 9, 2, pp. 100-101.
36. B. Toth, A. Auth , L. Rompos , Z. Bakos. Effect of feed deprivatoin on selected parameters of lipids mobilisation and hepatic function in healthy Akhal Teke horses. *Equine Veterinary Journal.* 2018, Vol. 50, 1, pp. 98-103.
37. F.Caloni-C.Cortinovis. Toxicological effects of aflatoxins in horses. *The Vet. Journal.* 2011, Vol. 188, pp. 270-273.
38. H.EIDim-M.Omar. Mycotoxins-Induced Oxidative Stress and Disease. [auteur du livre] Hussaini A.Makum. *Mycotoxin and food safety in Developing Countries.* s.l. : IntechOpen, 2013, pp. 63-65.
39. K.Neme-A.Mohammed. Mycotoxin occurence in grains and the rôle of postarvest management as a mitigation strategies. A review. *Food Control.* Vol. 78, pp. 412-425.
40. P.Guerre-P.Galtier-V.Burgat. Les aflatoxines chez l'animal : des manifestations cliniques aux mécanismes d'action. *Revue de Médecine Vétérinaire.* 1996, Vol. 147, 7, pp. 497-518.
41. P.Larsson-E.Persson-E.Tydén-H.Tjälve. Cell-specific activation of aflatoxin B1 correlates with presence of somme cytochrome P450 enzymes in olfactory and respiratory tissues in horse. *Research in Vet. Science.* 2003, Vol. 74, pp. 227-233.
42. GJ.Diaz-HJ.Boermans. Fumonisin toxicosis in domestic animals : a review. *Veterinary Human Toxicology.* 1994, Vol. 36.
43. A.Alshannaq-J.H.Yu. Occurence, toxicity and analisys o fMajor Mycotoxines in Food. *Int. J. Envir. Res. Public Health.* 2017, Vol. 14, p. 632.
44. al, A.M.Hassan and. Aquilegia vulgaris L. extract counteracts oxidative stress and cytotoxicity of fumininis in rats. *Toxicon - Official Journal of the Int. Society of Toxinologie.* Elsevier, 2010, Vol. 56, pp. 8-18.
45. J.Vetter. Plant cyanogenic glycosids. *Toxicon.* 2000, Vol. 38, 1, pp. 11-36.
46. MP.Cereda-MCY.Mattos. Linamarin : the toxic compound of Cassava. *Journal of Venomous Animals and Toxins.* 1996, Vol. 2, 1.

47. BL.Stegelmeier. Equine Photosensitization. *Clinical Techniques in Equine Practice*. Vol. 1, 2, pp. 81-88.
48. D.Delmar. Biosynthesis of cyanogenic glycosides, glucinolates and non protein amino acids. [auteur du livre] M.Wink. *Biochemistry of Plants Secondary Metabolism*. 1999, pp. 80-109.
49. BC.MacGorum-RS.Pirie-SC.Fry. Quantification of cyanogenic glycosides in white clover (*Trifolium repens* L.) from horse pastures in relation to equine grass sickness. *Grass and Forage Science*. 2012, Vol. 67, 2, pp. 274-279.
50. PR.Cheeke-LR.Shull. *Natural toxicants in feeds and poisonous plants*. s.l. : AVI Publishing Company Inc, 1985.
51. KE.Panter. Cyanogenic Glucoside-Containing plants. *Veterinary Toxicology*. s.l. : Academic Press, 2018, pp. 935-940.
52. C.KaziTani. Proposition d'un indice de dangerosité potentielle des plantes pastorales. *Fourrages*. 2015, Vol. 222, pp. 167-172.
53. ENVT. <https://vegetox.envt.fr/Monographies-html/Treflehybride.html>. ENVT. [En ligne]
54. AA.Salkowski-DG.Penney. Cyanide poisoning in animals and humans : a review. *Veterinary and Human Toxicology*. 2001, Vol. 36, 5, pp. 455-466.
55. A.Knight-R.Walter. *A Guide to Plant Poisoning of Animals in North America*. s.l. : Tetron Newmedia, 2001.
56. Al, R.Devenda and. Genetic Diversity and Lineage Based on SSR Markers of the Two Genomic Resources among *Trifolium* Collections Held within Australian Pastures Genebank. *Open Journal of Genetics*. 2019, Vol. 9, 1.
57. RW.Robey-PA.Fetsch-O.Polzar-M.Dean-SE.Bates. The livestock photosensitizer, phylloerythrin (phylloerythrin) , is a substrate of the ATP-binding cassette transporter ABCG2. *Research in Veterinary Science*. 2006, Vol. 81, 3, pp. 345-349.
58. JB.Conant-JF.Hyde. The relationship of Chlorophyll to the Porphyrins. *Science*. 1929, Vol. 70, 1806, p. 149.
59. P.N.Nation. Alsike Clover Poisoning : A Review. *Can Vet Journal*. 1989, Vol. 30, 5, pp. 410-415.
60. droit, Image libre de.
61. Ph.Julve. <https://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-69136-synthes>. <https://www.tela-botanica.org>. [En ligne] 2018.
62. ST.Lee-BL.Stegelmeier-DR.Gardner-P.Vogel. The isolation and identification of steroidal saponins in switchgrass. *Journal of Natural Toxins*. 2001, Vol. 10, 4, pp. 273-277.
63. K.Patel-M.Gadewar-V.Tahilyani-D.Patel. A review on pharmacological and analytical aspects of diosgenin : a concise report. *Natural products and bioprospecting*. 2012, 2, pp. 46-52.
64. ST.Lee-RB.Mitchell-Z.Wang-C.Heiss-DR.Gardner-P.Azadi. Isolation, Characterization, and Quantification of Steroidal Saponins in Switchgrass (*Panicum virgatum* L.). *J. Agric. Food Chem*. 2009, Vol. 57, 6, pp. 2599-2604.
65. M.Hussain-B.Debnath-M.Qasim-B.Bamisile-W.Islam-MS.Hameed-L.Wang-D.Qiu. Role of Saponine in Plant Defense Against Specialist Herbivores. *Molecules*. 2019, Vol. 24, 11, p. 2067.
66. NRCS, USDA. <https://www.westernnativeseed.com/plant%20guides/panvirpg.pdf>. www.westernnativeseed.com. [En ligne]
67. <https://fr-academic.com/dic.nsf/frwiki/1586907>. fr-academic.com. [En ligne]
68. L.Blistein. Evaluation du potentiel allélopathique et antifongique de tripernénoïdes pentacycliques extraits de feuilles de Lantana Camara. s.l. : Gembloux Agro-Bio Tech, 2022.
69. P.Sharma-S.Sharma-V.Pattabhi-S.R.Mahato-P.D.Sharma. A Review of the Hepatotoxic Plant Lantana Camara. *Critical Reviews in Toxicology*. 2008, Vol. 37, 4, pp. 313-352.
70. MA.Pass. Poisoning of livestock by Lantana Plants. [auteur du livre] RF.Keeler-AT.Tu. *Toxicology of Plant and fungal compounds*. pp. 298-308.

71. OP.Shama-HP.Makkar-SS.Negi. A review of the toxicity of Lantana Camara (Linn) in animals. *Clinical Toxicology*. 1981, Vol. 18, 9, pp. 1077-1094.
72. S.Derso-S.Melaku. Review : Plant, Fungal and farm chemical poisons of veterinary importance. *World Journal o Animal Science Res*. 2015, Vol. 3, 3, pp. 1-17.
73. Keeler-Tu. Poisoning of Livestock by Lantana Plants. *Toxicology of Plants and fungal Compunds*. 1991, pp. 298-305.
74. E.L.Ghisalberti. Lantana Camara L. (Vernenaceae). *Fitoterapia*. 2000, Vol. 71, 5, p. 467.
75. https://normandie.chambres-agriculture.fr/fileadmin/user_upload/Normandie/506_Fichiers-communs/PDF/ENERGIES/Fiche-SWITCHGRASS.pdf. <https://normandie.chambres-agriculture.fr>. [En ligne] 2013.
76. CIRAD. https://idao.cirad.fr/content/advenpac/especes/l/lanca/lanca_fr. Cirad.fr. [En ligne]
77. S.Bhamani-KR.Kondhare-AP.Giri. Diversity in chemical structure and biological properties of plants alcaloids. *Molecules*. 2021, Vol. 26, 11, p. 3374.
78. AF.Rizk. The pyrrolizidine alcaloids : plant sources and porperties. *Naturally Occuring Pyrrolizidine Alkaloïds*. 1990, pp. 2-4.
79. B.Robinson-B.Gummow. A field inspection into a suspected outbreak of pyrrolizidine alcaloids toxicosis in horses in werstern Quennsland. *Preventive Vet. Medecine*. 2014, Vol. 118, 4, pp. 378-385.
80. AM.Craig-EG.Pearson-C.Meyer-JA.Schmitz. Clinicopathologic studies of tansy ragwort toxicosis in ponies : sequential serum and hostopathological changes. *Equine Vet. Science*. 1991, Vol. 11, 5, pp. 261-271.
81. C.Ruckert-I.Emmerich-R.Hertzsch-I.Vervuert. Pyrrolizidine alkaloids in commercial feedstuffs for horses. *Equine Vet. Journal*. Vol. 51, pp. 491-499.
82. https://abiris.snv.jussieu.fr/herbier/Senecon_jacobee.htm. www.jussieu.fr. [En ligne]
83. <https://www.grisylesplatres.fr/sites/grisylesplatres/files/document/2019-11/seneconjacobee.pdf>. <https://www.grisylesplatres.fr>. [En ligne]
84. LW.Smith. plant sources of hepatotoxic pyrrolizidine alcaloids. *Journal of Natural Products*. 1981, Vol. 42, 2, pp. 129-152.
85. référence", Collectif " caractérisation des dangers des substances et valeurs toàxicologiques de. Elaboration de VTR subchronique par voie orale pour la microcystine-LR. 2018.
86. M.F.Watanabe-KIH.Harada-WW.Carmichael-H.Fujiki. Toxic microcystis and the environnement. [auteur du livre] *Toxic microcystis*. 1995.
87. T.Silva. Suivi et modélisation de la dynamique des cyanobactéries dans les lacs urbains au sein de leur bassin versant. Thèse doctorat en science et tecniques de l'environnement. 2014.
88. HD.Park-B.Kim-E.Kim-T.Okino. Hepatotoxic Microcystins and Neurotoxic Anatoxin-a in Cuanobacterial Blooms from Korean Lakes. *Environmentaln Toxicology*. 1997, Vol. 13, 3, pp. 228-234.
89. W.Wayne-Carmichael-V.Beasley. Naming if cyclic heptapeptide toxins of cyanobacteria (blue-green algae). *Toxicon*. 1988, Vol. 26, 11, pp. 971-973.
90. F.Bertrand-J.Fosse-N.Fradin-D.Liger-G.Keck. Les intoxications par lesz cyanobactéries. *Le Point Vétérinaire*. 2004, Vol. 250, pp. 46-49.
91. IR.Falconer-DS.Yeung. Cytoskeltal changes in hepatocytes induced by Microcytis toxins and their relation tu hyperphosphorylation of cell proteins. *Chem. Biol. Interact*. 1992, Vol. 81, 2, pp. 181-196.
92. M.Kaebnick-BA.Neilan. Ecological and molecular investigations of cyanatoxin production. *FEMS Microbiology Ecology*. 2001, Vol. 35, 1, pp. 1-9.
93. S.Blais. La problématique desz cyanobactéries (algues bleu-vert) à la baie Missisquoi en 2001. *Agrosol*. 2001, Vol. 13, 2, pp. 103-110.
94. JC.Feuillard. Les toxines des cyanobactéries : revue de synthèse. *Revue des sciences de l'eau*. 1992, Vol. 5, 4, pp. 489-508.
95. C.Ross-L.Santiago-Vazquez-V.Paul. Toxin release in response to oxydative stress and programmed cell death in the cyanobacterium *Microcystis aeuriginosa*. *Aquat. Toxicol*. 2006, Vol. 78, 1, pp. 66-73.

96. Pearson-EGandAndreason. Effect of oral administration of excessive iron in adult ponies. *Journal Am. Vet. Med. Ass.* 1994, Vol. 204, 7, pp. 1053-1056.
97. JW.Eaton-M.Qian. Molecular bases of cellular iron toxicity. *Free Radical Biology and Medecine.* 2002, Vol. 32, 9, pp. 833-840.
98. SW.Casteel. Metal toxicosis in horses. *Vet. Clinics of North America : Equine Practice.* 2001, Vol. 17, 3, pp. 520-521.
99. K.Portier. Principe du traitement de la douleur chez le cheval. *Bulletin des GTV.* 2008, Vol. 45, pp. 55-69.
100. P.LEES-AJ.Higgins. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Veterinary Journal.* 1985, Vol. 17, 2, pp. 83-96.
101. P.Kallings. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Equine Practice.* 1993, Vol. 9, 3, pp. 523-541.
102. A.Boelsterli-HJ.Zimmerman-A.KretzRommel. Idiosyncratic Liver Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs : Molecular Mechanisms and Pathology. *Critical Reviews in Toxicology.* 1995, Vol. 25, 3.
103. Steven B. Machek, Thomas D. Cardaci , Dylan T. Wilburn , Darryn S. Willoughby. Considerations, possible contraindications, and potential mechanisms for deleterious effect in recreational and athletic use of selective androgen receptor modulators (SARMs) in lieu of anabolic androgenic steroids: A narrative review. *Steroids.* 2020, Vol. 164.
104. G.Gajardo-RL.Munoz-AL.Plaza-B.Uberti-J.Sarmiento-G.Moran-C.Henriquez. Tamoxifen in horses : pharmacokinetics an safety study. *Irish Veterinary Juirnal.* 2019, Vol. 72.
105. RD.Drolet-S.Laverty-WE.Braselton-N.Lord. Zinc Phosphide poisoning in a horse. *Equine Veterinary Journal.* 1996, Vol. 28, 2, pp. 161-162.
106. JH.Fox-B.Porter-L.Easterwood-JRV.Hildenbrand-P.Helie-J.Smylie-DO.Toole. Acute hepatic steatosis : a helpful diagnostic feature in metallic phosphide-poisoned horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 2018, Vol. 30, 2, pp. 280-285.
107. L.Easterwood-M.KeithChaffin-PS.Marsh-B.Porter. Phosphine intoxication following oral exposure of horses to aluminium phorphide-treated feed. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2010, Vol. 236, 4.
108. KH.Plumlee. Pesticide Toxicosis in the Horse. *Veterinary Clinics of North America : Equine Practice.* 2001, Vol. 17, 3, pp. 491-500.
109. N.Priymenko. Comment confirmer une suspicion d'intoxication végétale chez le cheval. *Le nouveau praticien vétérinaire équine.* 2018, Vol. 12, 45, pp. 19-38.
110. Aller-G.T.Edds-R.L.Asquish. Effects of aflatoxins in young ponies. *American Journal of Vet. Research.* 1981, Vol. 42, pp. 2162-2164.
111. C.Loublier-P.Moreau-CC.Latorre. Les hépatopathies toxiques équinees en pratique. *Pratique Vétérinaire Equine.* 2018, 197, pp. 15-23.
112. Comprendre l'examen clinique du cheval et de l'âne. I.DesjardinsPesson. s.l. : Global Health International, 2018.
113. M.H.Barton. Disorders of the liver. *Equine Internal Medecine.* 2004, pp. 951-994.
114. BC.McGorum-D.Murphy-S.Love-EM.Milne. Clinicopathological features of equine primary hepatic disease : a review of 50 cases. *The Veterinary Record.* 1999, Vol. 145, 2, pp. 134-139.
115. TJ.Divers-MH.Barton. Disorders of the Liver. [auteur du livre] SM.Reed-M.Warwick-M.Bayly-DC.Sellon. *Equine Internal Medecine.* 2018, pp. 843-887.
116. TJ.Divers. Equine Hepatic Encephalopathy. [auteur du livre] M.Furr-S.Reed. *Equine Neurology.* 2015, pp. 343-348.
117. RK.Dedar-N.Virman-PA.Bala-J et Singh-RK.Vaid-RA.Legha-BN.Tripathi. Clinicalpathological findings of an episode of mycotoxicosis in horses. *Equine Veterinary Education.* 2019, Vol. 31, 5, pp. 236-241.

118. AL, A.CesarBraza and. Effect of aflatoxin B& on digestibility and blood parameters in horses. *Vet. Medecine Ciencia Animal Brasileira*. 2021, 22.
119. FR.RietCorrea-R.Rivero-E.Odriozola-MdL.Adrien-RMT.Medeiros-AL.Schild. Mycotoxicoses of ruminants and horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2013, Vol. 25, 6, pp. 692-708.
120. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Trefle.htm>. [En ligne]
121. JR.Elfenbein-AM.House. Review of Pasture - Associated Liver Disease. *AAEP Proceedings*. 2011, Vol. 57, pp. 206-209.
122. Equine hepatic disease : the effect of patient - and case-specific variables on risk and pronosis. MRW.Smith-KB.Stevens-AE.Durham-M.Marr. 6, 2003, Vol. 35, pp. 549-552.
123. MA.Pass. Curent ideas on the pathophysiologie and traitement of Lantana poisoning in ruminants. *Australian Veterinary Journal*. 1986, Vol. 63, 6, pp. 169-171.
124. LR.Hovda-D.Benson-RH.Poppenga. Lantana Camara. *Blackwell's Five-Miute Veterinary Consult Clinical Companion : Equine Toxicology*. s.l. : Blackwell, 2021, pp. 310-314.
125. AL.Johnson-TJ.Divers-McFrackleton-HC.McKenzie-E.Mitchell-JM.Cullen-SP.McDonough. Fall panicum (*Panicum dichotomiflorum*) Hepatotoxicosis in Horses and Sheep. *J. Vet. Intern. Med*. 2006, Vol. 20, pp. 1414-1421.
126. A.AIDissi. Toxicology for the Equine Practioner. *Veterinary Clin. Equine*. 2015, Vol. 31, pp. 269-279.
127. M.Delorme-P.Coudert. Intoxications des chevaux par les plantes. *Actulaités pharmaceutiques*. 2017, Vol. 56, 563, pp. 49-51.
128. MJP.Theelen-M.Beukers-GCM.Grinwis-MM.SloltVanOldruitenborghOosterbaan. Chronic Iron verload causing haemochromatosis and hepatopathy in 21 horses and one donkey. *Equine Vet. Journal*. 51, 2019, pp. 304-309.
129. TP.Mullaney-CM.Brown. Iron toxicity in neonatal foals. *Equine Vet. Journal*. 1988, Vol. 20, 2, pp. 119-124.
130. J.Flood-AJ.Stewart. NonSteroïdal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Toxicities in Horses. *Animals*. 2002, Vol. 12, 21.
131. R.Lynn-RPH.Hovda-D.Benson-H.Robert. Selective Androgen (SRAMS) and Estrogen Receptor (SERMs) Modulators. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult Clinical Companion: Equine Toxicology*. 2021, pp. 67-71.
132. A.SadeghiNasab-F.Mahra-R.Solgi-A.Nourian-A.Bahari. Zinc Phosphide Intoxication in Three Horses : A Case Report. *Iranian Journal of Vet. Medecine*. 2021, Vol. 15, 2, pp. 254-258.
133. AE.Durham-andAL. retrospective analysis of historical, clinical, ultrasonographic, serum biochemical and haematological data in pronostic evaluation of equine liver disease. *Equine Veterinary Journal*. 2003, Vol. 35, 6, pp. 542-547.
134. F.Caloni-C.Cortinovis. Effects of fusariotoxins in the equine species. *The Veterinary Journal*. 2010, Vol. 186, pp. 157-161.
135. E.Scheie-A.Flaoyen. Fluorescence spectra and measurement of phylloerythrin (phytoporphyrin) in plasma from clinically healthy sheep, goats, cattle and horses. *New Zealand Veterinary Journal*. 2003, Vol. 51, 4, pp. 191-193.
136. JL.Cornic-GK.Carter-CH.Bridges. Kleingrass-associated hepatotoxicosis in horses. *J. Am. Med. Assoc*. 1988, Vol. 193, 8, pp. 932-935.
137. VE.Mendel-MR.Witt-BS.Gitchell-DN.Gribble-QR.Rogers-HL.Segall-HD.Knight. Pyrrolizidine alkaloids-induced liver disease in horses : an early diagnostic. *American Journal of Vet. Res*. 1998, Vol. 49, 4, pp. 572-578.
138. L.Edens-JL.Robertson-BF.Feldman. Cholestatic hepatopathy, thrombocytopenia and lymphopenia associated with iron toxicity in a Thoroughbred gelding. *Equine Vet. Journal*. 1993, Vol. 25, 1, pp. 81-84.
139. Guelph, laboratoire de l'Université de. <https://www.ontario.ca/fr/page/laboratoires-effectuant-des-analyses-de-mycotoxines-et-de-moisissures>. <https://www.ontario.ca/fr>. [En ligne]

140. Poppenga-B.Pushner, RH. Toxicology. [auteur du livre] Orsini-Divers. 4th, Equine emergencies : treatment and procedures. s.l. : Elsevier, 2014, pp. 580-608.
141. N.Slovis. Ultrasonography of the liver, spleen, kidneys, bladder and peritoneal cavity. Atlas of Equine Ultrasonography Internal Medecine. pp. 446-464.
142. E.Ségard-JL.Cadoré. Echographie hépatique : réalisation, intérêt et limites chez le cheval adulte. Le Nouveau Praticien Vétérinaire. 2007, Vol. 13, 4, pp. 12-15.
143. DdeClercq-G.VanLoon-P.Deprez. Comment diagnostiquer et traiter les ictères hépatiques et cholestatiques chez le cheval. Le Nouveau Praticien Vétérinaire. 2007, Vol. 13, 4, pp. 21-29.
144. D.Rendle. Liver biopsy in horses. Equine Practice. 2010, Vol. 32, 7, pp. 300-305.
145. IC.John-RW.Sweeney. Coagulation abnormalities and complications after percutaneous liver biopsy in horses. Journal, of Veterinary Internal Medecine. 2008, Vol. 22, pp. 185-189.
146. S.J.Cysewski-A.C.Pier-A.L.Baetz-N.F.Cheville. Experimental equine aflatoxicosis. Toxicology and Applied Pharmacology. 1982, Vol. 65, pp. 354-365.
147. S.Angsubhakorn-P.Poomvises-K.Romruen-PM.Newberne. Aflatoxicosis in horses. Journal of American Veterinary Medecine Association. 1981, Vol. 178, pp. 274-278.
148. KA.Ross-GW.Smith-WM.Haschek. Fumonisin : Toxicokinetics, Mechanism of Action and Toxicity. Animal Feed Science and Technology. 2007, Vol. 137, 4.
149. BL.Stegelmeier-SA.Elmore-ST.Lee-LF.James-DR.Gardner-KE.Panter-MH.Palphs-JA.Pfister. Switchgrass (*Panicum virgatum*) Toxicity in Rodents, Sheep, Goats and Horses. Solutions, Poisonous plants : Global Research and Solutions. 2007, pp. 113-117.
150. P.Moreau. Approche clinique lors d'affections hépatiques chez le cheval. Pratique Vétérinaire Equine. 2018, Vol. 50, 197, pp. 6-14.
151. GW.Smith-JL.Davis-JB.Malone-TG.Nagara-JE.Tomlinson-V.Dore. Diseases of the hepatobiliary system. Large Animal Internal Medecine. 2019, pp. 921-955.
152. KL.Carlson. Hepatic Diseases in the Horse. Robinson's Current Therapy in Equine Medecine. 2015, pp. 287-293.
153. B.Pushner-FD.Galey. Diagnosis and approach to poisoning in the horse. Veterinary Clinics of North America : Equine Practice. 2001, Vol. 17, 3, pp. 399-409.
154. Liver disease and failure in horses - SIVE annual Convention. TJ.Divers. Naples : s.n., 2017. pp. 45-51.
155. M.Royer. Les intoxications équinées en France : état des lieux et fiches pratiques à l'usage des vétérinaires. s.l. : VetagroSup, 2017. p. 85.
156. S.L.Marinier. Coprophagy as an avenue for foals of the domestic horse to learn food preferences from their dams. Journal of theoretical biology. 1993, Vol. 173, pp. 121-124.
157. N.Priymto. Les différentes plantes toxiques majeures et les circonstances d'apparition. Le Nouveau Praticien Vétérinaire Equine. 2018, Vol. 12, 45, pp. 11-16.
158. NEH.Fethallah-AEM.Beddazekri-S.Bourouina. Contribution à l'étude des principales intoxications chez les chevaux (étude de cas d'intoxication). Université Echadid Hamma Lakhdar. 2022.
159. Vautravers, Guillaume. Les flux sanguins des veines afférentes de la veine porte : étude anatomique et angiographique chez le chien. s.l. : Thèse ENVV, 2013.
160. e-Krishi-Shiksa. Veterinary Splanchnology and applied Anatomy. [En ligne] 1996.
161. F.Hassine. Intérêt de l'ostéopathie dans les pathologies digestives du cheval - Thèse. s.l. : ENVA, 2005.
162. Vincent. Démarche diagnostique et thérapeutique de l'icère chez le cheval adulte - Thèse. s.l. : Vetagrosup, 2014.
163. M.Robinson-C.Gopinath-DLHugues. Histopathology of acute hepatitis in the horse. Journal of Comparative Pathology. 1975, Vol. 85, pp. 111-118.
164. S.F.Peek. Cholangiohepatitis in the mature horse. Equine Vet. Educ. 2004, 16, pp. 72-75.

165. C.Bernard. Les cyanobactéries et leurs toxines. Revue Francophone des laboratoires. 2014, Vol. 2014, 460, pp. 53-58.
166. M.Bruno-O.PLoux-JS.Metcalf-A.Mejean-B.PawlikSkowronska-A.Furey. Anatoxin-a, Homoanatoxin-a, and Natural Analogues. Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis. s.l. : Wiley.
167. Qu'est ce que je fais de mes tubes ? Les bonnes pratiques de prélèvement : que prélever ? Sur quel(s) tube(s), quel(s) supports(s) ? Comment envoyer ? Pouletty, Nicoles. s.l. : SNGTV/Vetodiag, 2019.

LES HEPATOPATHIES TOXIQUES CHEZ LE CHEVAL

Auteur

NGUYEN Marion

Résumé

Ce travail traite des intoxications hépatiques chez le cheval, un sujet important en médecine vétérinaire. Les intoxications hépatiques peuvent survenir suite à l'ingestion de plantes toxiques, de médicaments, d'aliments contaminés ou d'autres substances toxiques. Ces intoxications peuvent avoir de graves conséquences sur la santé du cheval, notamment des dommages hépatiques irréversibles. Après un bref rappel d'anatomie et de physiologie hépatique sont ici abordées les différentes causes d'intoxication hépatique chez le cheval, les symptômes cliniques et les lésions associées, les méthodes de diagnostic. Les traitements possibles sont également examinés. Enfin, les mesures de prévention sont présentées afin de réduire le risque d'intoxication.

Mots-clés

intoxication, cheval, végétaux, foie

Jury

Président du jury : **Professeur ZIMMER Luc**
Directeur de thèse : **Professeur CADORE Jean-Luc**
2ème assesseur : **Professeur BENOIT Etienne**